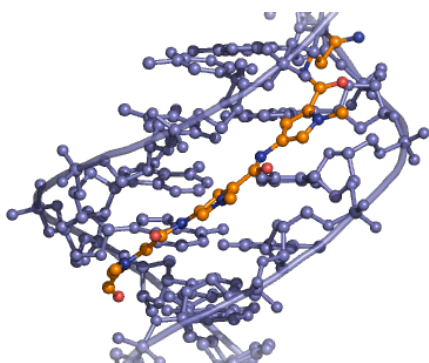


FARMACOLOGIA DOS ANTINEOPLÁSICOS



Leticia Veras Costa Lotufo
Departamento de Farmacologia
costalotufu@usp.br

1

OBJETIVO

Fornecer os fundamentos para a compreensão das bases farmacológicas da ação dos fármacos antineoplásicos, incluindo as principais classes, mecanismo de ação, farmacocinética e efeitos adversos.

2

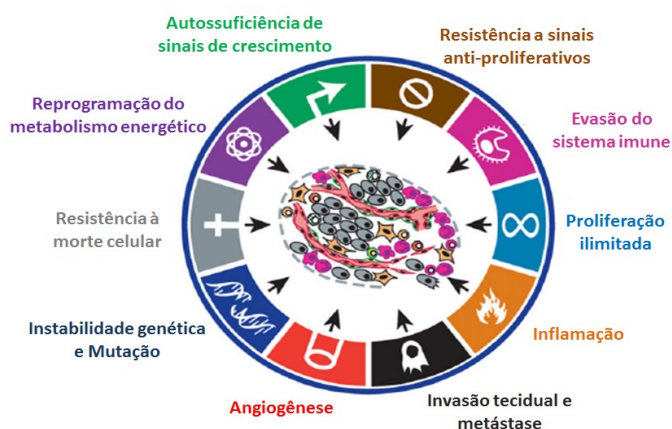
CÂNCER - DEFINIÇÃO

- “Câncer é o nome dado a **um conjunto de mais de 100 doenças** que têm em comum **o crescimento desordenado de células**, que **invadem tecidos e órgãos**. Dividindo-se rapidamente, estas células tendem a ser muito agressivas e incontroláveis, determinando a **formação de tumores malignos**, que podem espalhar-se para outras regiões do corpo.”

Sítio: www.inca.gov.br

3

CARACTERÍSTICAS ESSENCIAIS:



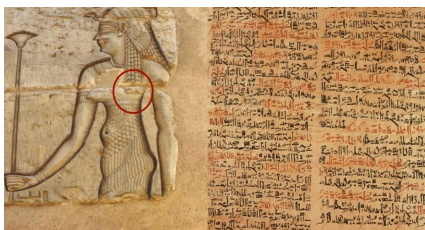
Hanahan and Weinberg, 2000. Cell 100: 57.

Hanahan and Weinberg, 2011. Cell 144: 646.

4

ASPECTOS HISTÓRICOS

- O câncer já aparece no Papiro de Edwin Smith (3000- 2500 a.c.)
 - Relata 8 casos de câncer de mama
 - Remoção por cauterização
 - De acordo, com o relato – **NÃO HÁ TRATAMENTO**
- A cirurgia e a radioterapia dominavam o tratamento
- Apenas no século 20, surgem opções de **tratamento quimioterápico**



5

SURGIMENTO DA QUIMIOTERAPIA

- Segunda guerra mundial
 - Pesquisas em armas químicas
 - Gases de mostarda
- A contribuição de Goodman & Gilman
 - Estudo dos efeitos da mostarda nitrogenada em modelos animais
- A criação do “*Cancer Chemotherapy National Service Center*”

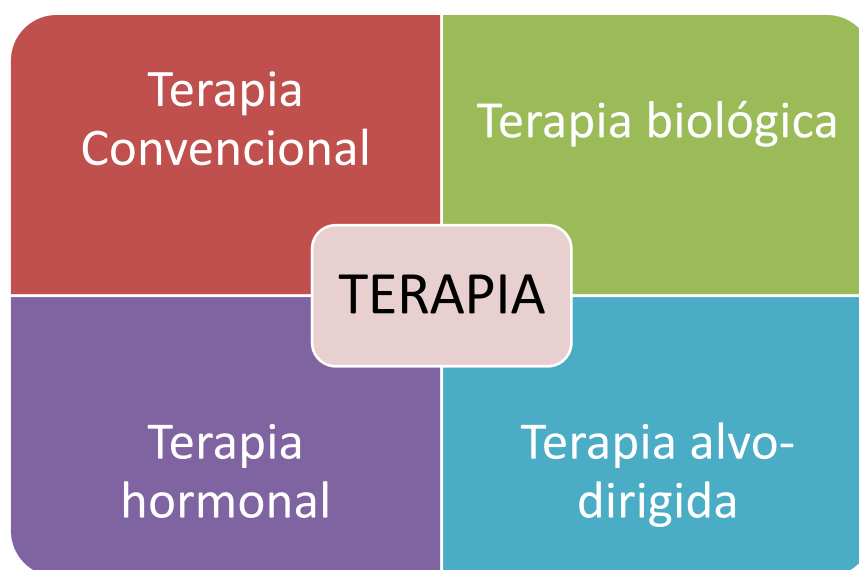
6

TERAPIA ANTINEOPLÁSICA:

1. Cirurgia 1/3 dos pacientes sem metástases diagnosticadas respondem a cirurgia e radioterapia.
Se diagnosticados em estágios iniciais cerca de 50% dos casos de câncer podem ser curados
2. Radioterapia
3. Quimioterapia 50% dos pacientes serão submetidos a quimioterapia para combater micro-metástases. Entretanto, a quimioterapia sozinha só é capaz de curar de 10-15% dos pacientes.

7

Quimioterapia Antineoplásica



8

QUIMIOTERAPIA ANTINEOPLÁSICA

Aspectos gerais:

A. Os progressos recentes da terapia antineoplásica são baseados em:

1. Uso de combinações de fármacos
2. Melhor compreensão dos mecanismos de ação dos fármacos antitumorais
3. Desenvolvimento de abordagens quimioterápicas para destruir micro-metástases
4. Melhor compreensão nos mecanismos moleculares da carcinogênese e da cascata metastática
5. Reconhecimento da heterogeneidade dos tumores

9

QUIMIOTERAPIA ANTINEOPLÁSICA

Aspectos gerais:

B. Princípios que norteiam o tratamento quimioterápico

1. Uma única célula pode dar origem a um tumor letal
2. Os tumores são capazes de escapar dos mecanismos de imunovigilância do organismo
3. Uma dose de fármaco quimioterápico destrói uma fração das células do tumor

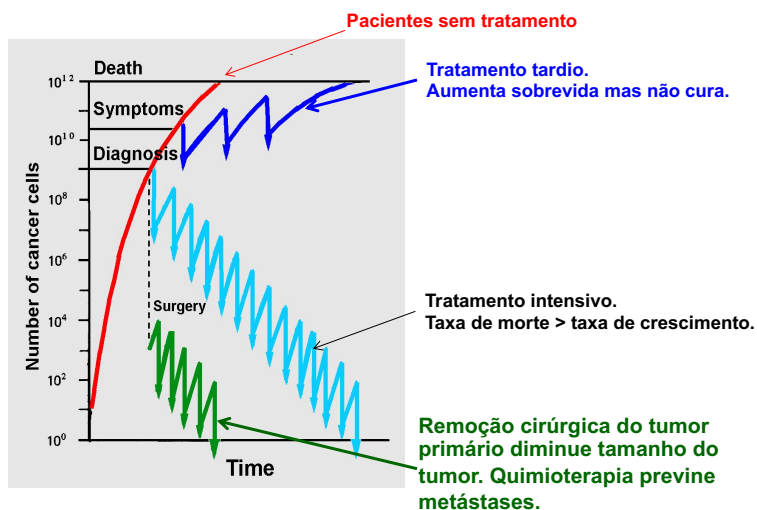
C. Os agentes antineoplásicos são mais eficazes em células com proliferação rápida

Tumor heterogêneo: num mesmo tumor sólido estima-se que 5% apenas das células estejam proliferando rapidamente.

Grande parte das células encontra-se quiescente, mas tem potencial para se dividir.

10

E. Efeito do tamanho do tumor, esquema terapêutico, dosagem, duração do tratamento na sobrevida do paciente.



11

QUIMIOTERAPIA ANTINEOPLÁSICA

Aspectos gerais:

- Combinação de vários fármacos com mecanismos de ação diferentes, diferentes mecanismos de resistência e toxicidade
- **Terapia adjuvante:** Tratamento adicional após o tratamento primário (normalmente cirúrgico) com a finalidade de reduzir recidivas. Inclui: quimioterapia, radioterapia, hormonoterapia, terapia alvo-direcionada, terapia biológica.
- **Terapia neoadjuvante:** Terapia prévia para diminuir o tamanho do tumor antes da cirurgia. Inclui: quimioterapia, radioterapia, hormonoterapia, terapia alvo-direcionada, terapia biológica.

12

QUIMIOTERAPIA ANTINEOPLÁSICA

Aspectos gerais:

- Uso de terapia de suporte

- Antiheméticos (antagonista 5-HT₃)
- Uso de antibióticos
- Profilaxia para nefropatia
- Nutrição enteral e parenteral
- Dor – uso de analgésicos
- Suporte psicológico

Cancer Chemotherapy
Chapter 55. B.G. Katzung

13

MECANISMOS GERAIS DE RESISTÊNCIA:

- Resistência primária ou inerente: sem prévia exposição
 - Exemplos:
 - mutação do gene p53 comum em 50% dos tumores
 - Mutações em enzimas de reparo
- Resistência adquirida:
 - Específica ao fármaco
 - Múltiplas drogas
 - Glicoproteína P

14

EFEITOS ADVERSOS COMUNS:

- Toxicidade à medula óssea
- Comprometimento da cicatrização
- Perda de pelos/cabelos (alopecia)
- Dano ao epitélio gastrintestinal
- Depressão do crescimento em crianças
- Esterilidade
- Teratogenicidade
- Carcinogenicidade secundária

15

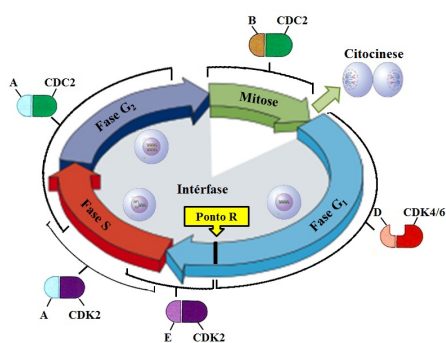
FÁRMACOS ANTINEOPLÁSICOS



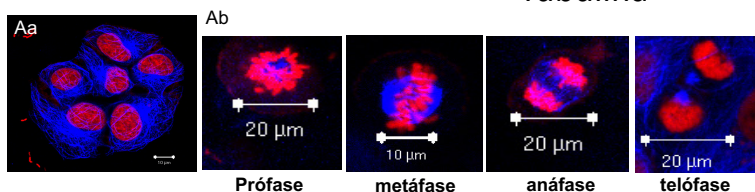
- Agentes citotóxicos
 - Alquilantes
 - Antimetabólicos
 - Antibióticos citotóxicos
 - Derivados de plantas
- Hormônios/antagonistas
- Inibidores de proteínas quinases
- Anticorpos monoclonais

16

CICLO CELULAR COMO ALVO

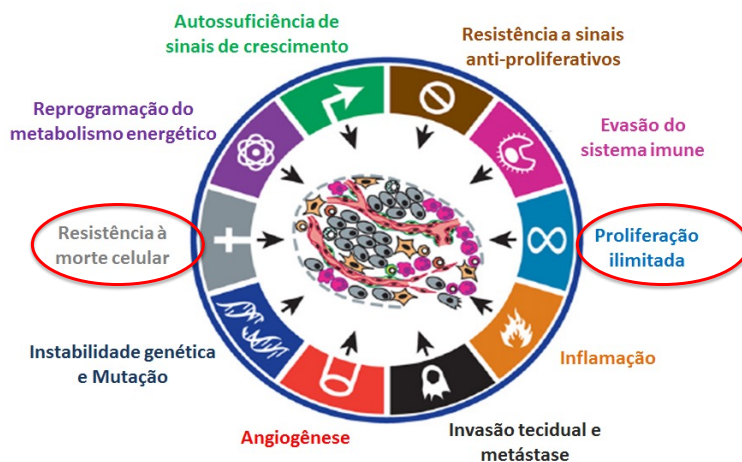


- DNA
- Timidilato sintetase (Síntese de nucleotídeos)
- Topoisomerase (duplicação dos ácidos nucléicos)
- Tubulina



17

CARACTERÍSTICAS ESSENCIAIS:



Hanahan and Weinberg, 2000. Cell 100: 57.
 Hanahan and Weinberg, 2011. Cell 144: 646.

18

Table 55-1. Cell cycle effects of major classes of anticancer drugs.

Cell Cycle-Specific (CCS) Agents	Cell Cycle-Nonspecific (CCNS) Agents
Antimetabolites	Alkylating agents
Capecitabine	Busulfan
Cladribine	Carmustine
Cytarabine	Cyclophosphamide
Fludarabine	Lomustine
5-Fluorouracil (5-FU)	Mechlorethamine
Gemcitabine	Melphalan
6-Mercaptopurine (6-MP)	Thiotepa
Methotrexate (MTX)	Anthracyclines
6-Thioguanine (6-TG)	Daunorubicin
Antitumor antibiotic	Doxorubicin
Bleomycin	Epirubicin
Epipodophyllotoxins	Idarubicin
Etoposide	Mitoxantrone
Teniposide	Antitumor antibiotics
Taxanes	Dactinomycin
Albumin-bound paclitaxel	Mitomycin
Docetaxel	Camptothecins
Paclitaxel	Irinotecan
Vinca alkaloids	Topotecan
Vinblastine	Platinum analogs
Vincristine	Carboplatin
Vinorelbine	Cisplatin
	Oxaliplatin

Cancer Chemotherapy
Chapter 55. B.G. Katzung

19

19

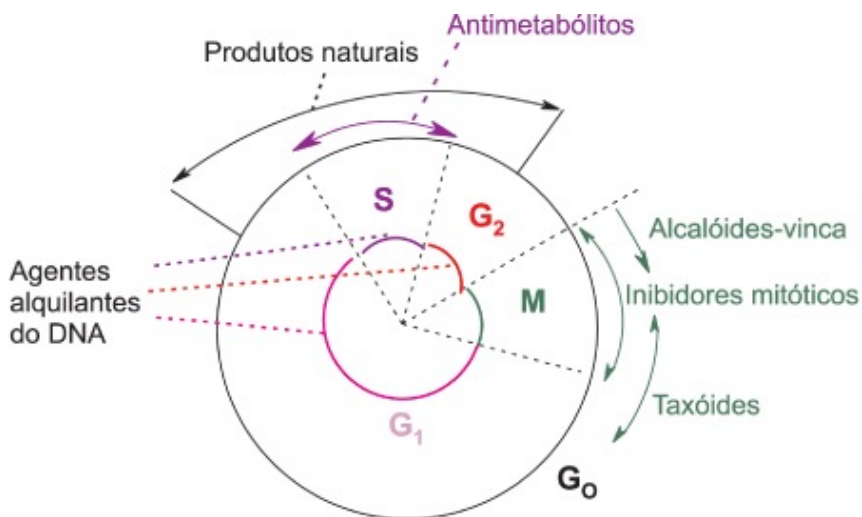
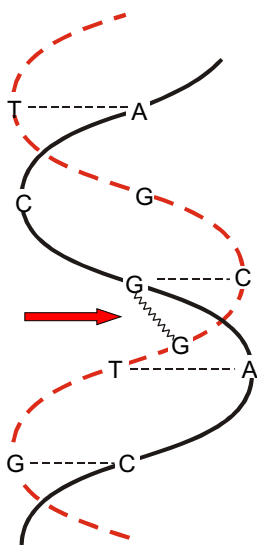


Figura 5b. Atividade dos agentes quimioterápicos antineoplásicos, dependendo da fase do ciclo celular

20

ALQUILANTES E AFINS:



1. Agentes quimioterápicos de primeira escolha
2. Possuem um grupo altamente reativo - reagem de forma instantânea com grupos amina, hidroxila ou sulfidril (ligam N7 da guanina)
3. Ligam covalentemente no DNA
4. Inibem crescimento tumoral através da formação de entrecruzamentos intra e intercadeias.
5. Desta maneira impede o desenovelamento do DNA e sua separação
6. Impedem a duplicação do DNA
7. Agem em qualquer fase do ciclo
8. São carcinógenos secundários

Cancer Chemotherapy
Chapter 55. B.G. Katzung

21

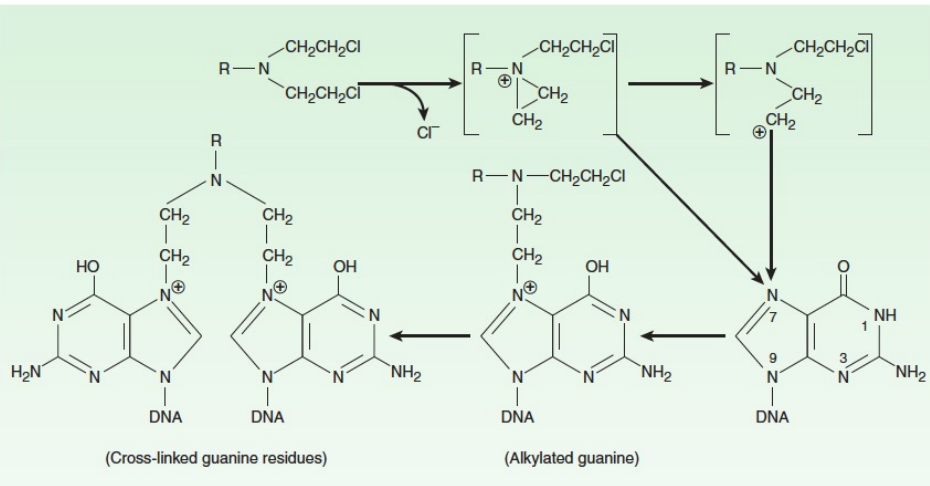
21

ALQUILANTES E AFINS:

- Mostardas nitrogenadas
 - Ciclofosfamida
- Nitrossuréis
 - Lomustatina e carmustatina
- Compostos de platina
 - Cisplatina, carboplatina e oxiplatina
- Outros
 - Bussulfano
 - Dacarbazina

22

EXEMPLO DE LIGAÇÃO NO NUCLEOTÍDEO



Crosslinking: Ligação covalente de duas ou mais moléculas. Pode ser dentro da mesma fita do DNA ou entre as duas fitas. Também pode ocorrer entre DNA e proteínas. Bloqueia a replicação do DNA, e a partir daí ser reparada ou quando o reparo falha, leva a morte celular

23

RESISTÊNCIA

- Aumento nos mecanismos de reparo do DNA
- Diminuição do transporte dos aquilantes para o interior das células
- Aumento na expressão da glutathione e proteínas associadas
- Aumento na glutathione S-transferase que catalisa a conjugação

24

	1. Mecanismo de ação	2. Utilização clínica	3. Toxicidade aguda	4. Toxicidade tardia
Mustardas nitrogenadas				
A. Mecloretamina	Forma cross-linking com DNA, resultando na inibição da síntese de DNA e sua função	Linfoma de Hodgkin e não-Hodgkin	Náusea e vômito	Diminuição de leucócitos circulantes, depressão da medula óssea, alopecia Pigmentação da pele e fibrose pulmonar Cistite hemorrágica ocorre ocasionalmente
B. Ciclofosfamida	idem	Mama, ovário. LLC, sarcoma de tecidos moles, neuroblastoma		
C. Clorambucila	idem	LLC		
D. Melfalana	idem	Mieloma múltiplo, mama, ovário		
E. Ifosfamida	Idem	Cancer de células germinais, cervix, pulmão, linfoma de Hodgkin e não-hodgkin, sarcomas		
Cancer Chemotherapy Chapter 55. B.G. Katzung				

25

Compostos de platina	1. Mecanismo de Ação	2. Utilização clínica	3. Toxicidade aguda	4. Toxicidade tardia
A. Cisplatina	Forma ligações intra e interfitas no DNA, liga proteínas nucleares e citoplasmáticas	pulmão, mama, bexiga, gastroesofágico, cabeça e pescoço, ovário e células germinais	Náusea e vômito	Nefrotoxicidade, neuropatia periférica, ototoxicidade, disfunção neural
B. Carboplatina	idem	Pulmão, bexiga, cabeça e pescoço, ovário	Náusea e vômito	Mielossupressão, neuropatia periférica, toxicidade renal, disfunção hepática
C. Oxilapatina	Idem	Cancer colorretal, gastroesofágico, pancreas	Náusea e vômito	Mielossupressão, neuropatia sensorial periférica, diarreia.
Cancer Chemotherapy Chapter 55. B.G. Katzung				

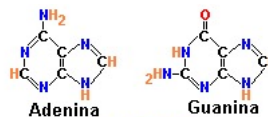
26

<i>Nitrossuréis</i>	1. Mecanismo de ação	2. Utilização clínica	3. Toxicidade aguda	4. Toxicidade tardia
A. Carmustina	Forma cross-linking com DNA, resultando na inibição da síntese de DNA e sua função	Linfoma de Hodgkins e não-Hodgkins tumores do SNC	Náusea e vômito	Mielossupressão, neuropatia periférica, síndrome "gripal"
B. Lomustina	idem	Tumores do SNC	Náusea e vômito	idem

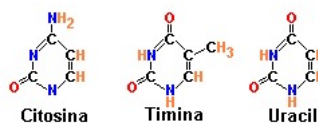
27

ANTIMETABÓLICOS

- Mimetizam a estrutura das moléculas naturais
 - Inibem enzimas competitivamente
 - Incorporam inapropriadamente em moléculas → nucleotídeos fraudulentos
- Matam as células na fase S
- 3 grupos principais
 - Antagonistas de Folato
 - Análogos de pirimidinas
 - Análogos de purinas



Purinas

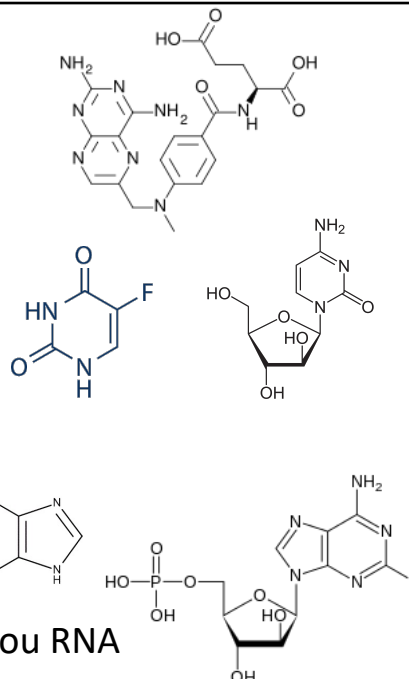


Pirimidinas

28

ANTIMETABÓLICOS

- Antagonista de folato
- Análogos da pirimidina
- Análogos da purina
- Inibem a síntese de DNA e/ou RNA



29

	1. Mecanismo de ação	2. Utilização clínica	3. Toxicidade
Metotrexato	Inibe DHFR, inibe timidilato sintetase, inibe síntese de purinas	Tumor de mama, cabeça e pescoço, SNC, linfoma não-hodgkin, tumor de bexiga e coriocarcinoma	Mucosite, diarreia, mielossupressão com neutropenia e trombocitopenia
	1. Mecanismo de ação	2. Utilização clínica	3. Toxicidade
5-FU	Inibe TS, incorporação de fUTP no DNA resultando na inibição da síntese e função do DNA	Cancer colorretal, anal, mama, gastroesofágico, cabeça e pescoço, hepatocelular	Náusea, mucosite, diarreia, depressão da medula, neurotoxicidade
Capecitabina	Inibe TS, incorporação de fUTP no RNA resultando na alteração do processamento do RNA, Inibe síntese e função do DNA	Mama, colorretal, gastroesofágico, hepatocelular e pâncreas	Diarreia, síndrome das mãos e dos pés, mielossupressão, náusea e vômito

Cancer Chemotherapy
Chapter 55. B.G. Katzung

30

	1. Mecanismo de ação	2. Utilização clínica	3. Toxicidade
Citarabina	Inibe alongamento da cadeia de DNA, Síntese de DNA e reparo	Leucemia	Náusea, vômito, mielossupressão com neutropenia e trombocitopenia, ataxia cerebelar
Gencitabina	Inibe síntese de DNA, Reparo	Pâncreas, bexiga, mama, pulmão, ovário, linfoma de Hodgkin, sarcomas de tecidos moles	Náusea, vômito e mielossupressão

Cancer Chemotherapy
Chapter 55. B.G. Katzung

31

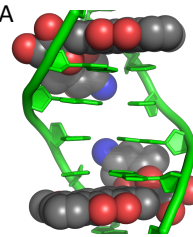
	1. Mecanismo de ação	2. Utilização clínica	3. Toxicidade
6- mercaptopurina	Inibe síntese de novo de purinas, incorpora no RNA e no DNA	Leucemia mielóide aguda	Mielossupressão, imunossupressão, e hepatotoxicidade
6-tioguanina	Inibe síntese de DNA, Reparo	Leucemia mielóide aguda Leucemia linfoblástica aguda	Mielossupressão, imunossupressão, e hepatotoxicidade

Cancer Chemotherapy
Chapter 55. B.G. Katzung

32

ANTIBIÓTICOS CITOTÓXICOS:

- Substâncias de origem microbiana que inibem divisão celular
- Antraciclinas
 - Doxorubicina
 - Intercala no DNA
 - Inibe replicação por inibir ação da topoisomerase II
 - Topoisomerase II cataliza o relaxamento do DNA



33

	1. Mecanismo de ação	2. Utilização clínica	4. toxicidade
Dactinomicina	Liga no DNA e inibe a síntese de RNA, bloqueando a síntese protéica	Rabdomiosarcoma e tumor de Wilm em crianças; coriocarcinoma (uso com o metotrexato)	Depressão da medula óssea, náusea e vômito, alopecia, distúrbios no TGI, e ulcerações da mucosa oral
Daunorrubicina	Inibe síntese de DNA e RNA	Leucemias	Depressão da medula óssea, distúrbios no TGI, e cardiotoxicidade
Doxorrubicina	Inibe síntese de DNA e RNA	Leucemia aguda, linfoma de Hodgkin e não-Hodgkin, mama, ovário, pulmão Tumor metastático de tireoide	Toxicidade cardíaca, Doxorubicina afeta músculo cardíaco, levando a fraqueza.
Bleomicina	Leva a fragmentação do DNA e inibe reparo	Tumores de células germinativas (testículo e ovário)	Reações nas mucocutâneas e fibrose pulmonar

Cancer Chemotherapy
Chapter 55. B.G. Katzung

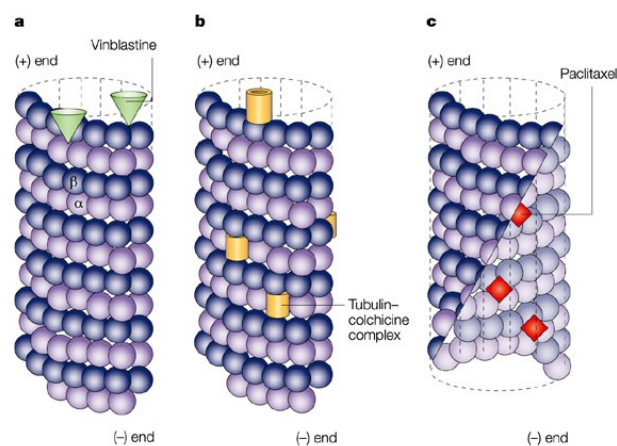
34

Alcalóides de plantas:

- Agem durante a mitose
- Efeitos na tubulina, interferindo com os microtúbulos
 - Previnem a formação do fuso OU
 - Estabilizam os microtúbulos
- Bloqueio na mitose
- Outros efeitos:
 - Inibem fagocitose/quimiotaxia
 - Inibem transporte axonal em neurônios

35

TUBULINA COMO ALVO:



Jordan & Wilson, 2004. Nature Reviews in Cancer 4: 253.
 Jackson et al., 2007. Nature Reviews in Cancer 7: 107.

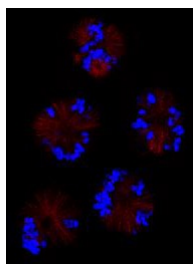
Nature Reviews | Cancer

36

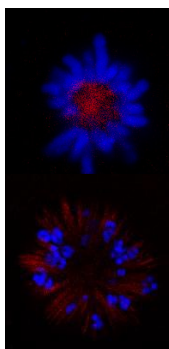
TUBULINA COM ALVO

- Bloqueio na mitose
- Inibe proliferação
- Morte por apoptose

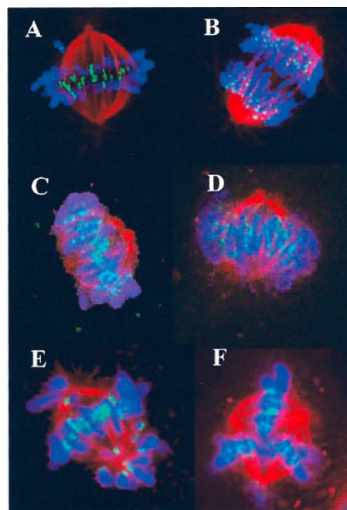
PACLITAXEL



Fotos próprias



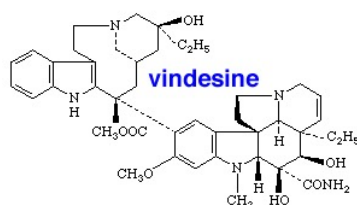
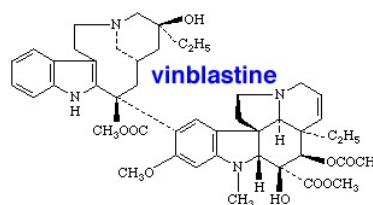
VIMBLASTINE



Okouneva et al., 2003. Mol. Cancer Ther. 2: 427.

37

ALCALÓIDES DA VINCA:



<http://biotech.icmb.utexas.edu/botany/gifs/vdes.gif>

38

Catharantus roseus - Madagascar
Alcaloídes da Vinca



USO POPULAR:

Europa: tratamento da diabetes.

Índia: picada de inseto.

Hawai: hemorragia.

América central e do sul: congestão nasal e inflamação.

Caribe: irritação e infecção.

39

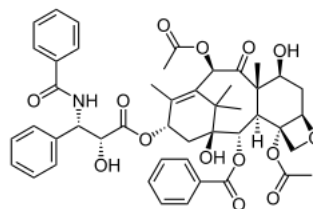
ALCALÓIDES DA VINCA:

- Principais membros: vincristina, vimblastina, vindesina e vinorelbina
- Uso clínico:
 - Vincristina – Oncovin[®], Leucemia, tumor de wilms e linfoma
 - Vinblastina - Velban[®], Linfoma de Hodgkin
- Efeitos adversos:
 - Mielossupressão (branda), parestesias
 - Alopecia

40

TAXANOS:

- *Taxus brevifolia* – coletada no estado de Washington USA em 1962 – Botânico Arthur S. Barclay.
- Jonathan Hartwell – NCI-USA – Extrato com atividade em leucemia murina e células KB.
- 1975 – potente atividade em melanoma
- Isolamento do taxol – 1964.
- Elucidação estrutural – 1971 – Wani et al.
Wani & Horwitz, 2014. Anti-cancer Drugs 25: 482.



41

Formulações

Generation		Formulation	Maximum Tolerated Dose	Peak Product Sales
1 st	Taxol® paclitaxel	Cremophor EL excipient: Polyoxyethylated castor oil	175 mg/m ²	~ \$1.6B (WW in 2000)
2 nd	Albumin-bound paclitaxel	Biological polymer: Donor-derived human serum albumin (HSA)	260 mg/m ²	\$ 2.2 B* (2020) MBC, NSCLC, PC
3 rd	Cynviloq paclitaxel polymeric micelle	Chemical polymer: Poly-lactide and polyethylene glycol diblock copolymer	>300 mg/m ² (up to 435 mg/m ²)	Conversion of paclitaxel sales + new indications

*Celgene Presentation at JPM Healthcare Conference Jan 2015

42

ALCALÓIDES DE PLANTAS

- Etoposídeo, teniposídeo
 - Derivados da podofilotoxina (raiz da mandrágora)
 - Inibem a função mitocondrial, transporte de nucleosídeos e topoisomerase II
- Campotecinas: irinotecano, topotecano
 - Irinotecano precisa ser hidrolisado → forma ativa
 - Liga e inibe topoisomerase I
 - Dificulta o reparo

43

AÇÕES TERPÊUTICAS DO ETOPOSÍDEO (VEPESID®) E TENOPOSÍDEO (VUMON®)

- Inibidores da topoisomerase II, função mitocondrial e transporte de nucleotídeos
- Usados em vários tipos de cânceres
 - Câncer de testículo – não responde a outro tratamento.
 - Primeira escolha no câncer de pequenas células de pulmão.
 - Saroma de Kaposi, linfomas e melanomas malignos.
- Efeitos adversos: náuseas, vômitos, mielossupressão e alopecia

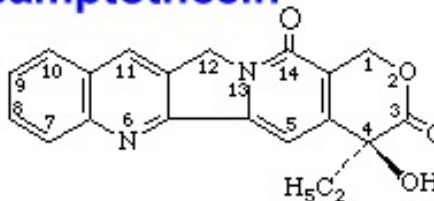
44

Camptotheca acuminata
(China e Tibet)



**Câncer de estômago,
fígado e leucemia**

camptothecin



- 1950 screening no NCI
- 1966 Isolado um alcalóide da casca (quinolina)
- Estudos em tumores experimentais confirmam a atividade anticâncer.

45

DESENVOLVIMENTO

- O Topotecano foi aprovado pelo FDA em 1996 para o tratamento do câncer de ovário resistente a outros quimioterápicos.
 - Produzido pelo Glaxo Smith Kline (GSK) com o nome comercial de Hycamtin®
- O Irinotecano (camptosar®) foi aprovado pelo FDA em 1996 para tratamento do câncer colonretal resistente a outros fármacos.
 - Produzido Pharmacia & Upjohn
- O Rubitecano® (9 amino camptotecina) encontra-se em estudo clínico no câncer de pâncreas.
- Outros derivados estão sendo sintetizados para uso em outros tipos de câncer e atividade antiviral.
- As plantações de *C. acuminata* nos EUA produziram baixos níveis de Camptotecina.
- Buscou-se então a opção de novas espécies (*Camptoteca lowreyana*)

46

	1. Mecanismo de ação	2. Utilização clínica	3. toxicidade
Vimblastina	Inibe a mitose	Leucemia aguda, linfoma de Hodgkin e não-Hodgkin, cancer de células germinativas, Sarcoma de Kaposi	Mielossupressão, mucosite, alopecia, eventos vasculares e síndrome da secreção inapropriada de ADH Náusea e vômito
Vincristina	Inibe a mitose	Leucemia aguda, linfoma de Hodgkin e não-Hodgkin, Rabdomyosarcoma, neuroblastoma, tumor de Wilms	Neurotoxicidade com neuropatia periférica, íleo paralítico, mielossupressão, alopecia, e síndrome da secreção inapropriada de ADH Náusea e vômito

	1. Mecanismo de ação	2. Utilização clínica	3. toxicidade
Paclitaxel (Taxol)	Inibe mitose	Mama, pulmão, ovário, próstata, bexiga, cabeça e pescoço, gastroesofágico	Náusea e vômito, hipotensão, arritmias Mielossupressão, neuropatia sensorial periférica

47

	1. Mecanismo de ação	2. Utilização clínica	3. toxicidade
Etoposídeo	Inibe topoisomerase II	Pulmão, linfoma de Hodgkin e tumores gástricos	Náusea e vômito Mielossupressão, alopecia

	1. Mecanismo de ação	2. Utilização clínica	3. toxicidade
Irinotecano	Inibe topoisomerase I	Cancer colorretal, gastroesofágico, pulmão	Diarreia, náusea, vômito, mielossupressão
Topotecano	Inibe topoisomerase I	Pulmão e ovário	Mielossupressão

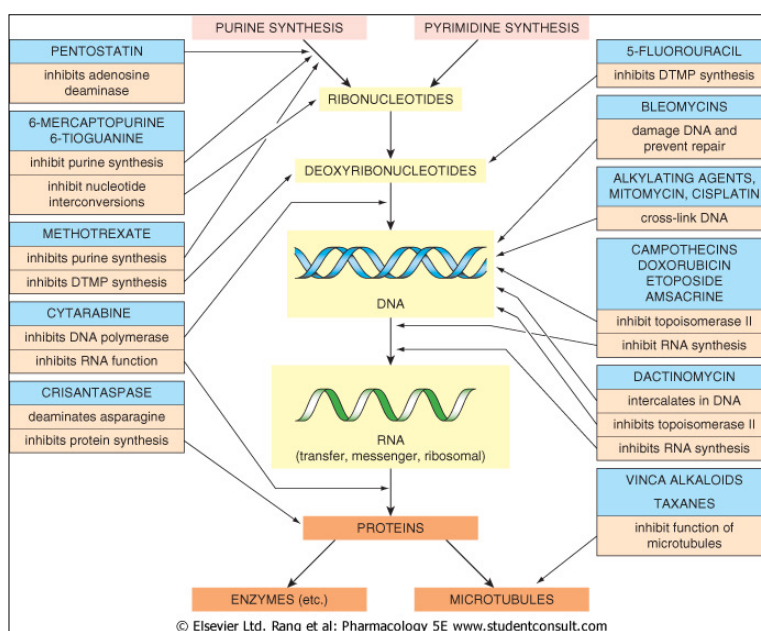
48

RESUMINDO...

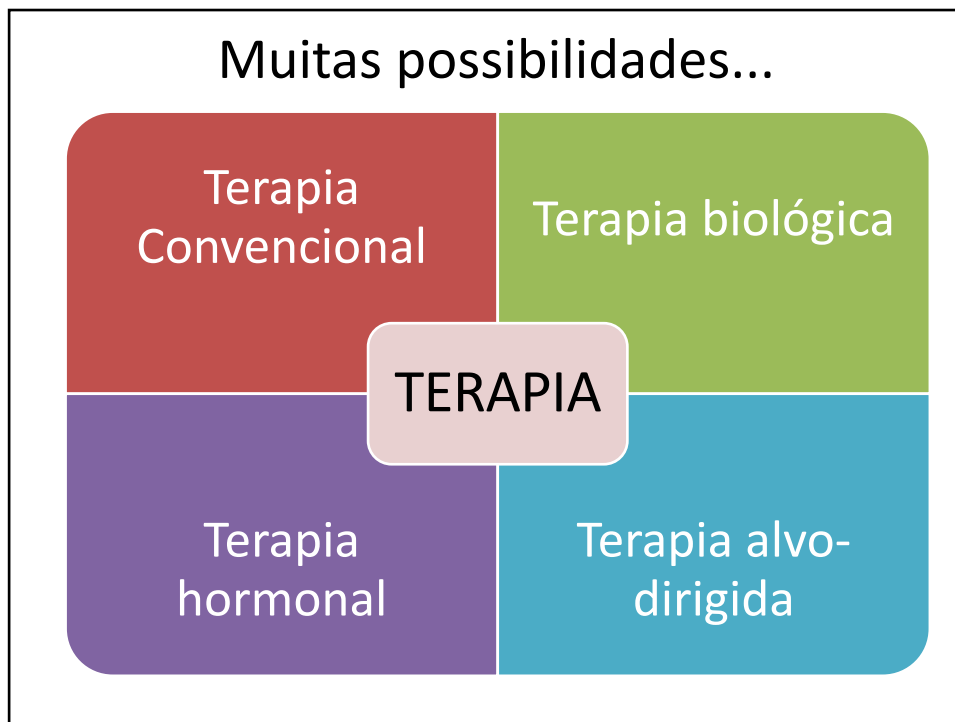
1. O objetivo principal da quimioterapia antineoplásica é eliminar as células tumorais sem afetar as células normais – seletividade!
2. Diagnóstico precoce é fundamental
3. Combinações de fármacos são mais eficazes
4. Duas classes principais:
 - a. Agentes ciclo específicos
 - b. Agentes ciclo não-específicos
5. Os agentes antineoplásicos atuam também nas células normais, gerando efeitos adversos em tecidos com alto potencial replicativo como: medula, TGI, etc.
6. A resistência geralmente está associada a perda de função do p53, falhas de reparo e aumento da expressão do gene MDR1.

49

RESUMINDO...



50



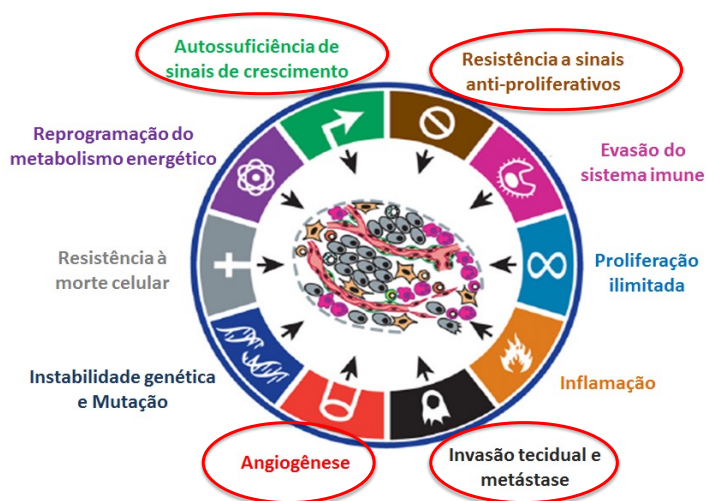
51

QUIMIOTERAPIA ALVO-DIRIGIDA

- Hormônios & antagonistas
- Inibidores de Proteína quinases
- Anticorpos monoclonais

52

CARACTERÍSTICAS ESSENCIAIS:

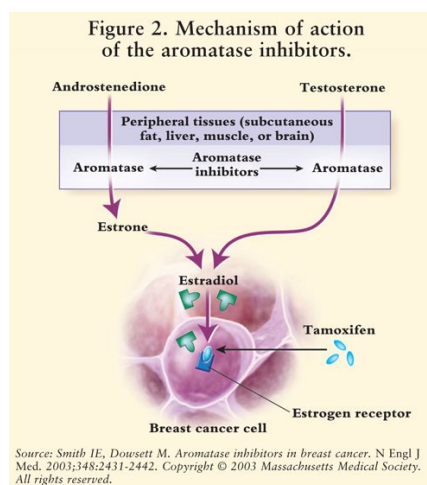


Hanahan and Weinberg, 2000. Cell 100: 57.
Hanahan and Weinberg, 2011. Cell 144: 646.

53

HORMÔNIOS/ANTAGONISTAS

- Hormônios
 - Glicocorticóides
 - Estrógenos
 - Progestágenos
 - Análogos do GnRH
 - Análogos da somatostatina
- Antagonistas:
 - Anti-estrógenos
 - Anti-andrógenos
 - Inibidores de hormônios da suprarrenal



54

HORMONOTERAPIA

- Importante em tumores sensíveis a hormônios
 - Câncer de mama e próstata em especial
- Raramente causam cura, mas reduzem crescimento do tumor
- Aliviam sintomas do câncer

55

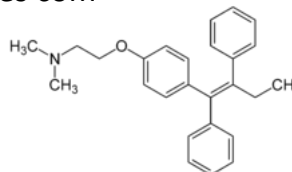
HORMÔNIOS

- Glicocorticóides
 - Inibem a proliferação de linfócitos
 - Utilizados na terapia de leucemias e linfomas
- Estrógenos
 - Dietilestilbestrol e etinilestradiol
 - Bloqueiam ação de andrógenos em tumores de próstata
 - Em tumores de mama – podem recrutar células em G0 → G1, facilitando a ação de fármacos citotóxicos
- Progestágenos (ex: megestrol, medroxiprogesterona)
 - Usado em neoplasias endometriais e tumores renais
- Análogos de GnRH (ex: goserelin)
 - Inibem a liberação de gonadotropina → diminui os níveis circulantes de estrógenos
- Análogos da somatostatina (Ocreotida e lanreotida)
 - Aliviam sintomas de tumores neuroendócrinos

56

ANTAGONISTAS HORMONAIIS

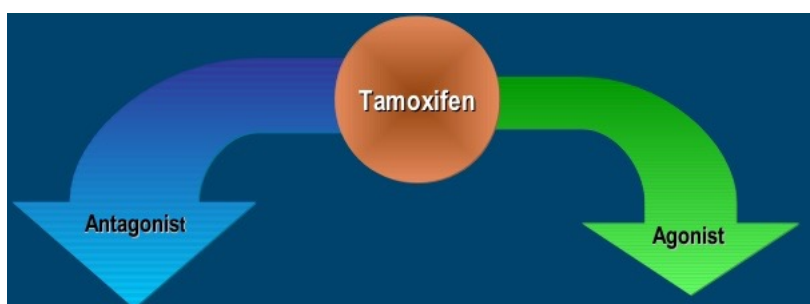
- Antagonista de receptor de estrógeno
 - Importantes no tratamento do câncer de mama
 - Os receptores de estrógenos e de progesterona identificam o subgrupo de pacientes com probabilidade de resposta > 60%



- Tamoxifeno:
 - Síntese em 1966 – inicialmente como contraceptivo
 - Fármaco mais utilizado como adjuvante na terapia do câncer de mama ER+
 - Também exerce efeitos agonistas em tecidos não-mamários

57

AÇÕES AGONISTAS E ANTAGONISTAS DO TAMOXIFENO



- Inibição tumoral
- Ondas de calor

- Endométrio uterino: (Hipertrofia endometrial, sangramento vaginal, câncer endometrial)
- Sistema de coagulação: Tromboembolia
- Metabolismo ósseo
- Fígado

58

USO DO TAMOXIFENO

- 5 anos - mulheres pré-menopausa
- 2 anos – mulheres pós-menopausa seguido de IA

TOXICIDADE:

- Ondas de calor
- Atrofia do revestimento da vagina
- Queda dos cabelos
- Náuseas e vômitos
- Carcinógeno secundário

59

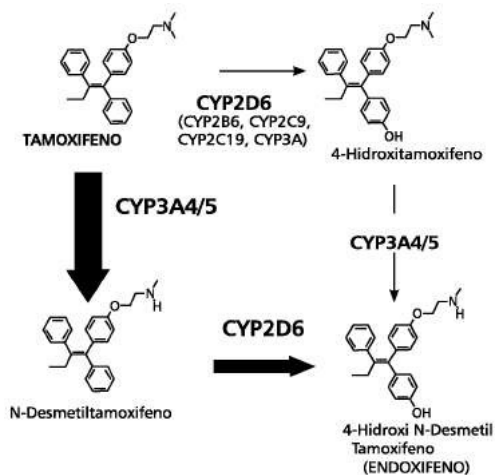
IMPACTO DO TAMOXIFENO NA TERAPIA DE TUMORES ER+:

- 21%, 28% e 50% de diminuição no risco relativo de recidiva após 1, 2 e 5 anos de terapia com tamoxifeno em comparação com placebo
- 28% de redução nas mortes após 5 anos de terapia com tamoxifeno em comparação com placebo
- 47% de redução do risco de câncer de mama bilateral após 5 anos de terapia com tamoxifeno em comparação com placebo

60

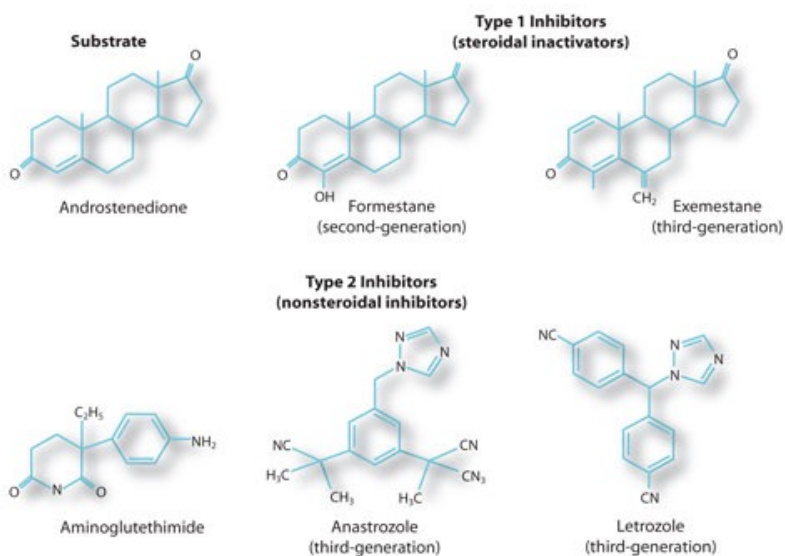
MECANISMOS DE RESISTÊNCIA

- Associado a polimorfismo da CYP2D6
- Intercomunicação RE e HER2/neu



61

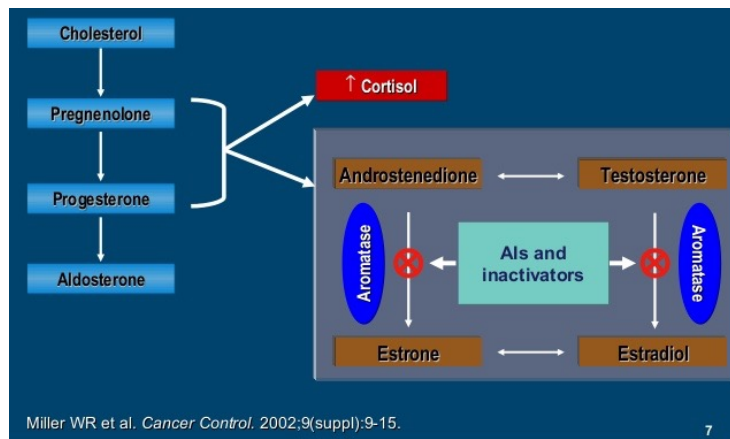
INIBIDORES DA AROMATASE



Source: Smith IE, Dowsett M. Aromatase inhibitors in breast cancer. *N Engl J Med*. 2003;348:2431-2442. Copyright © 2003 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

62

MECANISMO DE AÇÃO:



- Aromatase – produto da CYP19, altamente expressa na placenta e nas células da granulosa dos folículos ovarianos

63

ANASTROZOL (3ª geração)

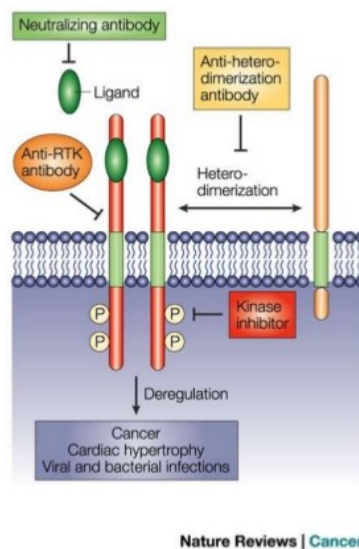
- Padrão para tratamento de mulheres na pós-menopausa
- Liga-se ao heme da CYP19
- Dose de 1 ou 10 mg/dia
- Associado a distúrbios musculoesqueléticos e fraturas



64

INIBIDORES DE TIROSINAS QUINASES:

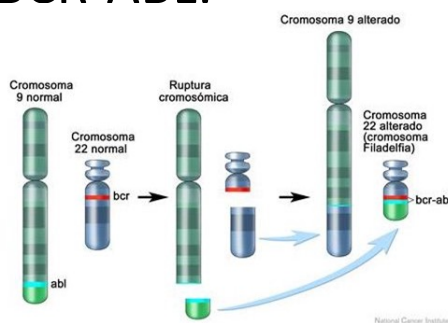
- Receptores de fatores de crescimento
- Ativação constitutiva em muitos tumores
- Formas de inibição:
 - Domínio de ligação do ATP é o alvo das moléculas pequenas inibidoras
 - Anticorpos monoclonais
 - Moléculas que inibem dimerização
 - Anti-RTK (pan inibidores)



65

INIBIDORES DE BCR-ABL:

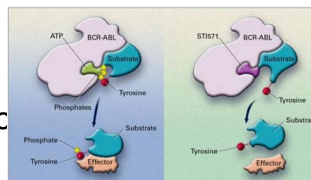
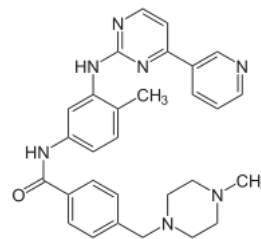
- Cromossomo filadélfia associado a leucemia mielóide crônica (translocação 9:22)
- Protoncogene *abl* translocado para região *bcr*, torna-se ativado por um promotor
- Transcrição da quinase BCR-ABL constitutivamente ativada
- Inibidores:
 - Imatinibe
 - Dasatinibe
 - Nilotinibe
 - Bosulatinibe



66

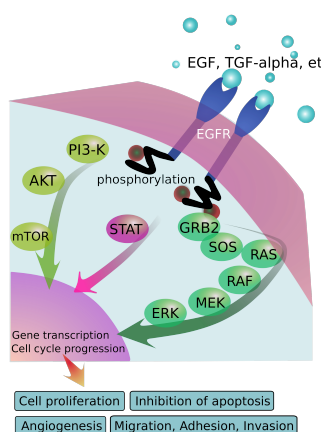
RECEPTORES DE FATORES DE CRESCIMENTO COMO ALVO

- Imatinibe (Gleevec, Glivec) - 2001
 - Molécula pequena que inibe a quinase do receptor
 - Inibe a atividade do PDGF
 - Inibe a quinase citoplasmática Bcr/Abl
 - Tratamento da leucemia mielóide crônica
 - Também utilizado no câncer de pulmão
- Dasatinibe (2a geração)
- Nicotinibe – maior potência e maior especificidade
- RESISTÊNCIA – Mutação do receptor
 - Bosulatinibe



67

INIBIDORES DE FATOR DE CRESCIMENTO DA EPIDERME (EGFR)

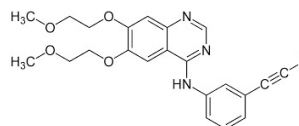


- Inibidores da tirosina quinase
 - Gefitinibe e Erlotinibe
- Anticorpos monoclonais
 - Cetuximabe e panitumumabe

68

INIBIDORES DE TQ -EGFR

- Gefitinibe
 - Câncer de pulmão de pequenas células
- Erlotinibe
 - Câncer de pulmão de não pequenas células
 - Câncer pancreático



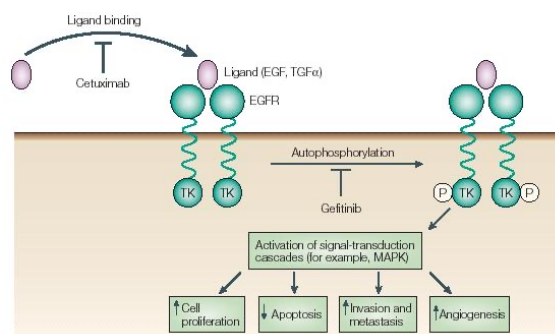
EFEITOS ADVERSOS:

Diarréia, exantema acneiforme, anorexia e fadiga
Exige monitoração hepática

69

ANTICORPOS MONOCLONAIS PARA EGFR

- Cetuximabe – anti IgG1 humano/murino quimérico recombinante
 - USOS TERAPÊUTICOS: cabeça e pescoço, cólon metatástico
- Panitumumabe – anti IgG2 – totalmente humanizado
 - USOS TERAPÊUTICOS: carcinoma colorretal metastático



70

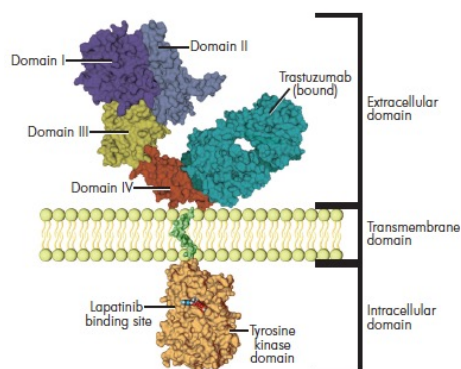
Bcr-Abl e EGFR Capítulo 54 - Katzung

Fármaco	Mecanismo de ação	Utilização clínica	Toxicidade
Erlonitibe	Inibe TQ-EGFR, inibindo sinalização do EGFR	Pulmão, pâncreas	Rash cutâneo, anorexia
Imatinibe	Inibe TQ-Bcr-Abl, e quinases de outros receptores PDGFR	LMC, LLA (positiva para cromossomo filadélfia)	Náusea e vômito Diarreia, mialgia, fadiga cardíaca
Bosutinibe	Inibe TQ-Bcr-Abl e retém atividade em tumores resistentes a imatinibe	LMC	Náusea e vômito Mielossupressão hepatotoxicidade
Cetuximabe	AC – liga EGFR e inibe sua sinalização (melhora resposta a quimioterapia e radioterapia)	Câncer colorretal, cabeça e pescoço e pulmão de não pequenas células	Rash cutâneo, hipermagnesímia, fadiga
Panititumumabe	AC – liga EGFR e inibe sua sinalização (melhora resposta a quimioterapia e radioterapia)	Câncer colorretal	Rash cutâneo, hipermagnesímia, fadiga

71

INIBIDORES DE HER2/neu

- Receptor do fator de crescimento epidermal 2-Tirosina quinase
- Receptor HER2 encontra-se super-expresso em 20-25% de tumores de mama
- Associado a um prognóstico ruim
- Anticorpo monoclonal - trastuzumabe (Herceptin)
- Lapatinibe – inibidor da TQ do HER2/neu (mantém atividade para pacientes resistentes a trastuzumabe)



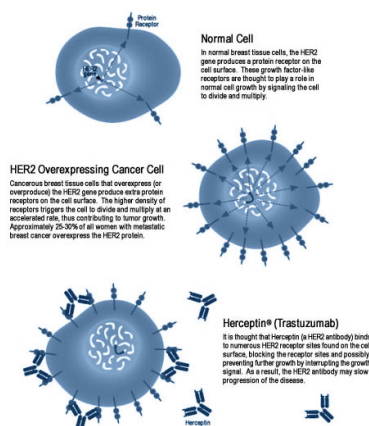
Park et al. 2008. *Clinical Breast Cancer* 8(5): 392-401.

72

TRASTUZUMABE

- Anticorpo
“Humanizado”
- Liga domínio externo do
HER2
- Pode inibir p21 e p27
 - Inibem progressão do
ciclo celular

<http://www.gene.com/gene/products/information/oncology/herceptin/images/moa.jpg>



73

INIBIDORES DA ANGIOGÊNESE:

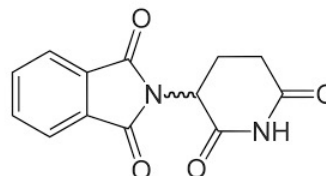
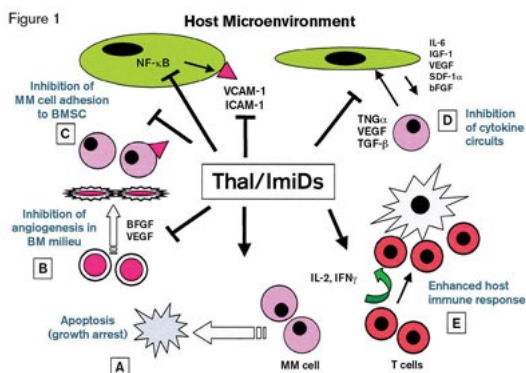
- Ligam VEGF – impedem sua ligação no receptor
- Bevacizumabe – anticorpo humanizado anti-VEGF-A
 - USO TERAPÊUTICO: câncer de células renais, pulmão, colorretal e mama
 - EFEITOS ADVERSOS: lesão vascular e sangramento



74

INIBIDORES DA ANGIOGÊNESE:

• Talidomida



Reprinted with permission © 2014 American Society of Clinical Oncology. All rights reserved.
Richardson, P et al: Immunomodulatory analogs of thalidomide: an emerging new therapy in myeloma. J Clin Oncol. Vol. 22 (16), 2004:3212-3214.

75

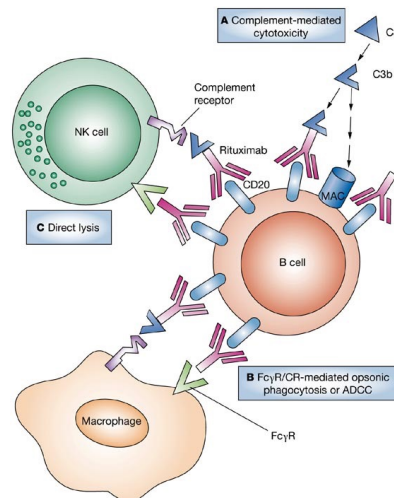
HER2/neu e VEGFR

Fármaco	Mecanismo de ação	Utilização clínica	Toxicidade
Trastuzumabe	AC – HER2/neu, inibindo sua ação	Câncer de mama com hiper-expressão de HER2/neu (associado a paclitaxel)	Febre, calafrios, náusea, dispneia, e exantemas Grave: insuficiência cardíaca
Lapatinibe	Inibe a TQ de HER2/neu	Ativo em pacientes com resistência ao trastuzumabe	Diarreia leve, cólicas, exacerbação do refluxo gastroesofágico
Bevacizumabe	Inibe VEGF-A, VEGF-B, inibindo sua sinalização	Câncer colorretal, pulmão, renal, glioblastoma multiforme	Hipertensão Trombo-embolia, perfuração gastrintestinais
Sorafenibe	Inibe múltiplos TQ	Câncer renal e hepatocelular	Náusea, hipertensão, rash cutâneo, fadiga, sangramento
Sunitibe	Inibe múltiplos TQ	Câncer renal	Rash cutâneo, sangramento, toxicidade cardíaca

76

RITUXIMABE – ANTICORPO MONOCLONAL:

- Tratamento de Linfomas
- Liga linfócitos B ao ligar-se a proteína CD20 – ativando o complemento
- Administrado por infusão
- Meia vida plasmática – 3 dias
- Efeitos adversos: hipotensão, calafrios e febre, reações de hipersensibilidade



Taylor & Lindorfer, 2007. Nat Clin. Pract. Rheumatol. 3, 86.

77

MUITOS OUTROS FÁRMACOS...

- Enzimas: asparaginase (Crisantaspase) – tratamento de leucemia linfoblástica
- Bortezomibe: Inibe proteassomo celular – tratamento de mieloma múltiplo
- Inibidores de mTor – Rapamicina – tratamento do câncer renal e hepatocelular
- Modificadores da resposta biológica: interferona- α , interleucina-2 recombinante (aldesleucina) tretina (vitamina A)

78

Exemplo de tratamento Câncer de Mama

Localização primária			casos novos	percentual			Localização primária			casos novos	percentual
	Próstata	60.180	30,8%	Homens	Mulheres	Mama Feminina	52.680	27,9%			
Traqueia, Brônquio e Pulmão	17.210	8,8%	Colo do Útero			17.540	9,3%				
Côlon e Reto	14.180	7,3%	Côlon e Reto			15.960	8,4%				
Estômago	12.670	6,5%	Glândula Tireoide			10.590	5,6%				
Cavidade Oral	9.990	5,1%	Traqueia, Brônquio e Pulmão			10.110	5,3%				
Esôfago	7.770	4,0%	Estômago			7.420	3,9%				
Bexiga	6.210	3,2%	Ovário			6.190	3,3%				
Laringe	6.110	3,1%	Corpo do Útero			4.520	2,4%				
Linfoma não Hodgkin	5.190	2,7%	Linfoma não Hodgkin			4.450	2,4%				
Sistema Nervoso Central	4.820	2,5%	Sistema Nervoso Central			4.450	2,4%				

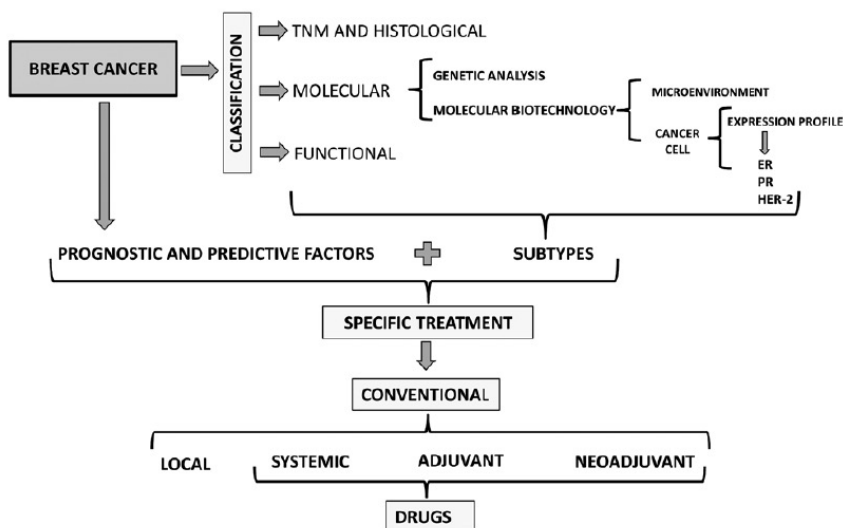
*Números arredondados para 10 ou múltiplos de 10

Figura 2. Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2012 por sexo no Brasil, exceto pele não melanoma (INCA, 2013).

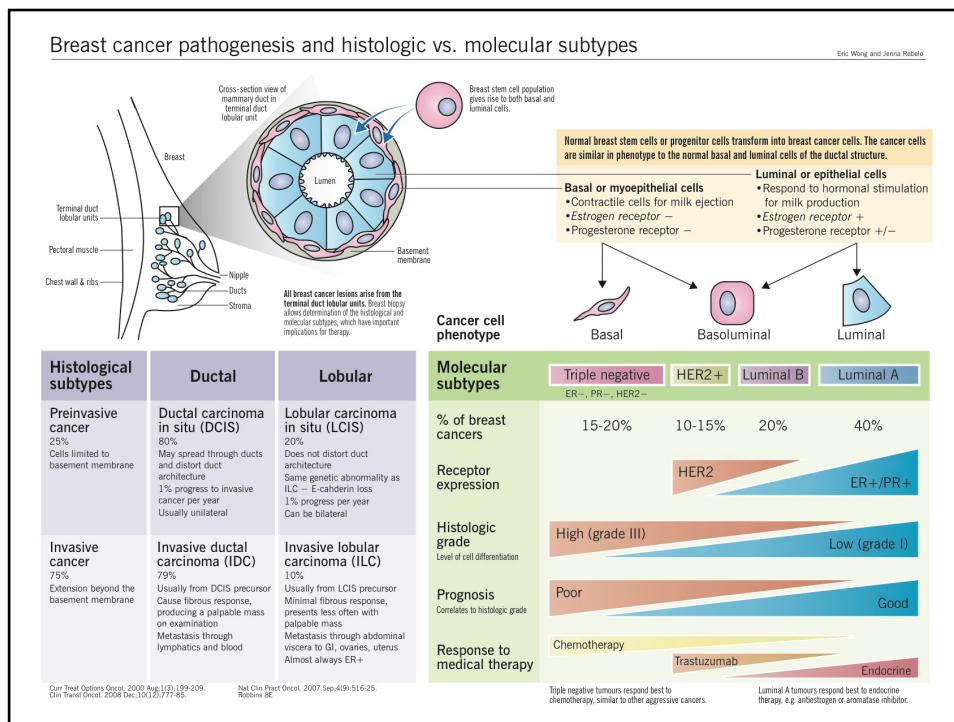
79

Câncer de Mama

Global analysis of aspects related to the treatment of breast cancer



80



81

Fármacos mais utilizados para quimioterapia adjuvante e neoadjuvante do Câncer mama:

- Antraciclinas, como doxorrubicina (Adriamicina) e epirubicina (Ellence)
- Taxanos, como paclitaxel (Taxol) e docetaxel (Taxotere)
- 5-fluorouracil (5-FU)
- Ciclofosfamida (Cytosan)
- Carboplatina (Paraplatin)

82

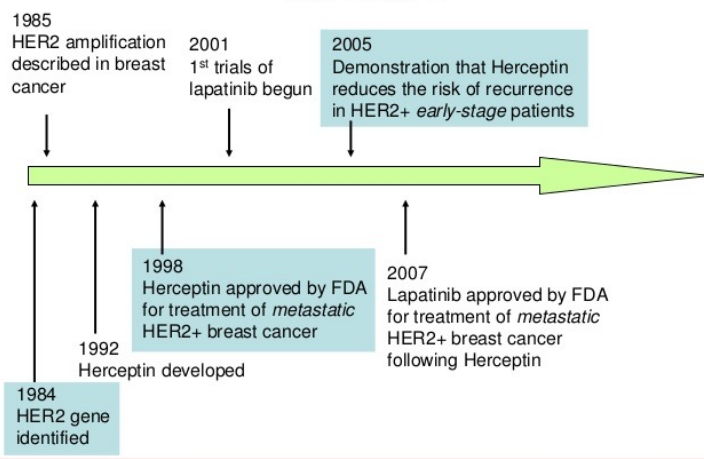
Quimioterapia da câncer de mama metastático

- Taxanos: paclitaxel (Taxol), docetaxel (Taxotere), e Abraxane
- Antraciclinas (Doxorrubicina, PEG-doxorubicina, e Epirubicina)
- Compostos de Platina (cisplatina, carboplatina)
- Vinorelbina (Navelbine)
- Capecitabina (Xeloda)
- Gemcitabina (Gemzar)
- Ixabepilone (Ixempra) e Abraxane
- Eribulina (Halaven)

83

Terapia alvo-direcionada

Timeline



84

RESUMINDO...

Rang et al., 7ª. Edição.

Tabela 55.1 Uma visão geral dos fármacos anticâncer

Tipo	Grupo	Exemplos	Mecanismo principal
Alcaloides e agentes relacionados	Mostardas nitrogenadas	Ciclofosfamida, ifosfamida, clorambucila, melfalana, estramustina	Ligação cruzada entre as fitas de DNA
	Nitrosureias	Lomustina, carmustina	
	Compostos com platina	Carboplatina, cisplatina, oxaliplatina	
	Outro	Bussulfano, treossulfano, tiotepa, dacarbazina, procarbazina, temozolamida	
Antimetabólitos	Antagonistas do folato	Metotrexato, raltitrexede, pemetrexede	Bloqueio da síntese de DNA e/ou RNA
	Via da pirimidina	Fluoruracila, capecitabina, citarabina, gencitabina, tegafur	
	Via da purina	Fludarabina, cladorina, mercaptopurina, tioguanina, pentostatina, clofarabina, nelarabina	
Antibióticos citotóxicos	Antraciclina	Dاونورubicina, doxorubicina, epirubicina, idarrubicina, (mitoxantrona), (amascrina)	Múltiplos efeitos na síntese de DNA/RNA e na ação da topoisomerase
	Outro	Bleomicina, dactinomicina, mitomicina	
Derivados de plantas	Taxanos	Paclitaxel, docetaxel	Arrumação dos microtúbulos; impede a formação do fuso mitótico
	Alcaloides da vinca	Vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina	Inibição da topoisomerase
	Campofecinas	Irinotecano, topotecano, trabectedina	
	Outro	Etoposida	
Hormônios/antagonistas	Hormônios/análogos	Diethylstilbestrol, etinilestradiol, medroxiprogesterona, megestrol, noristerona, goserrelina, leuporrelina, triptorelina, lanreotida, octreotida	Atuam como antagonistas fisiológicos, antagonistas ou inibidores da síntese de hormônios para interromper o crescimento de tumores hormônio-dependentes
	Antagonistas	Tamoxifeno, toremifina, fulvestranto, ciproterona, flutamida, bicalutamida	
	Inibidores da aromatase	Anastrozol, letrozol, exemestano	
Inibidores de proteína quinases	Inibidores da tirosina quinase	Dasatinibe, erlotinibe, imatinibe, nilotinibe, sunitinibe	Inibição das quinases envolvidas na transdução do sinal de receptores do fator de crescimento
	Inibidores gerais de quinases	Sorafenibe	
Anticorpos monoclonais	Anti-EGF/EGF-2	Panitumumabe, trastuzumabe	Bloqueia a proliferação celular
	Anti-CD20/CD52	Rituximabe, alemtuzumabe	Inibe a proliferação de linfócitos
	Anti-VEGF	Bevacizumabe	Previne a angiogênese

Os fármacos entre parênteses possuem ações farmacológicas semelhantes, mas não estão necessariamente quimicamente relacionados.

85

REFERÊNCIAS

- Bibliografia básica:
 - Rang HP *et al.* Rang & Dale Farmacologia. 7a. Edição. Elsevier, 2012.
 - Brunton LL *et al.* (Ed). As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman. 12a. Edição. AMGH Editora, 2012.
 - Katzung BG *et al.* Farmacologia Básica e Clínica. 11a. edição. McGraw Hill – Artmed, 2013.
 - Minneman KP & Wecker L. Brody – Farmacologia Humana. 4a edição. Elsevier, 2006.

86