Farmacologia dos medicamentos utilizados no tratamento das Leucemias

Prof. Ney Moura Lemos Pereira
Farmacêutico em Oncologia

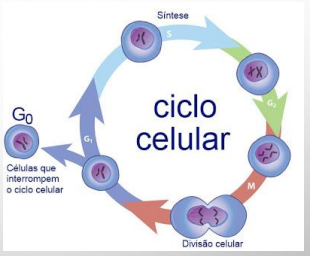
Objetivos da aula

- Discutir de forma objetiva os princípios de cada grupo de medicamentos utilizadas na terapia das Leucemias e avaliação de resposta ao tratamento.

CICLO CELULAR, VIAS DE SINALIZAÇÃO E CINÉTICA CELULAR

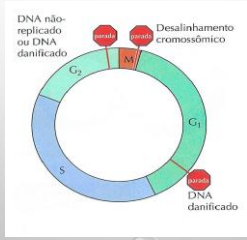
CICLO CELULAR

- G1 – FASE DE PRODUÇÃO DE ENZIMAS PARA A SÍNTESE DE DNA
- G0 – FASE DE REPOUSO
- S – FASE DE SÍNTESE PROPRIAMENTE DITA
- G2 – FASE QUE ANTECEDE A MITOSE (PRODUÇÃO DE RNA)
- MITOSE – FASE DE DIVISÃO CELULAR



PONTOS DE RESTRIÇÃO

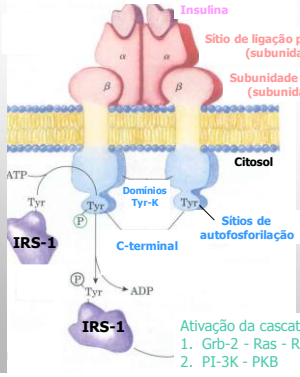
- PONTOS DE VERIFICAÇÃO DO CICLO CELULAR – CHECK POINT
  - ASSEGURAR A REPLICAÇÃO DOS CROMOSSOMOS
  - IMPORTÂNCIA DO CHECK POINT EM G2



TRANSDUÇÃO DE SINAL POR RECEPTORES INTRACELULARES

Transdução de Sinal por Receptores Catalíticos

O Receptor para o Hormônio Insulina

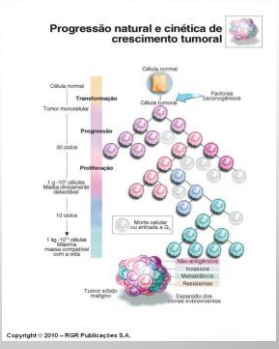


O receptor para a insulina é do tipo TyrKR. Uma vez fosforilado e ativado, fosforila a proteína citoplasmática IRS-1 *(insulin-receptor substrate-1).*

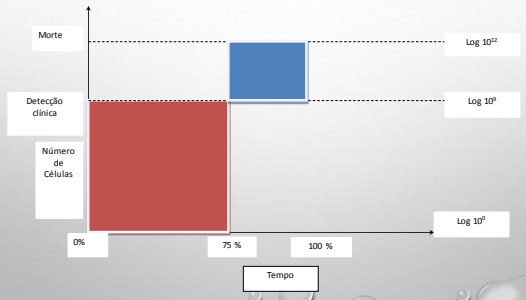
Ativação da cascatas:
1. Grb-2 - Ras - Raf-1 - MEK - MAPK
2. PI-3K - PKB

CINÉTICA TUMORAL

- A PROGRESSÃO TUMORAL SEGUE UMA CINÉTICA LOGARÍTMICA (NÚMERO DE CÉLULAS X TEMPO) VARIÁVEL DE TECIDO PARA TECIDO
- A MASSA TUMORAL SERÁ FORMADA POR CÉLULAS QUE ASSUMIRÃO DIVERSAS CARACTERÍSTICAS DE SOBREVIVÊNCIA



CINÉTICA TUMORAL



FARMACOLOGIA DOS MEDICAMENTOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO E CONTROLE DAS LEUCEMIAS

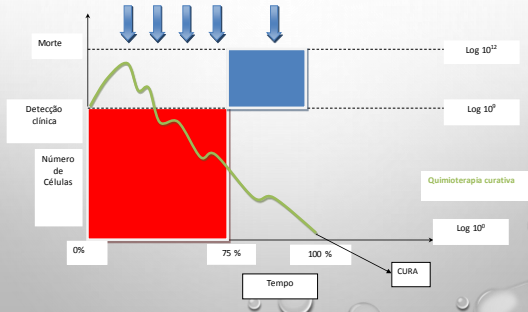
CONCEITOS

- **QUIMIOTERAPIA;**

- TRATAMENTO QUÍMICO, COM MEDICAMENTO SINTÉTICO QUE DESTRÓI O AGENTE INFECCIOSO;

- MODALIDADE DE TRATAMENTO DE CÂNCER, QUE UTILIZA SUBSTÂNCIAS QUÍMICAS ADMINISTRADAS NOS LIMITES IMPOSTOS PELA TOXICIDADE, COM ESQUEMAS DEFINIDOS E ADAPTADOS;

CINÉTICA TUMORAL



TRATAMENTO DAS NEOPLASIAS

- TIPOS DE QUIMIOTERAPIA
  - ❖ QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE
  - ❖ QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE
  - ❖ QUIMIOTERAPIA DE INDUÇÃO (CURATIVA)
  - ❖ QUIMIOTERAPIA PALIATIVA
- NAS LEUCEMIAS AGUDAS*
  - INDUÇÃO
  - CONSOLIDAÇÃO
  - MANUTENÇÃO
    - NA LMA PODE HAVER VARIAÇÃO DE ACORDO COM A CLASSIFICAÇÃO

PROTOCOLO TERAPÊUTICO

- CÁLCULO DE DOSAGEM É REALIZADO POR SUPERFÍCIE CORPÓREA
- O PLANO TERAPÊUTICO É DEFINIDO POR NÚMERO DE CICLOS
- O ESTADIAMENTO DO PACIENTE É QUE DEFINIRÁ QUAL PROTOCOLO SERÁ ADOTADO

$$S.C. = \sqrt{\frac{P(kg)xH(cm)}{3.600}}$$

$$SC = \frac{(P \times 4) + 7}{P + 90}$$

PROTOCOLO TERAPÊUTICO

- **ESQUEMA TERAPÊUTICO PARA LEUCEMIA MIELÓIDE AGUDA (3+7)**

D = DAUNORRUBICINA 45 MG/M² EM D1 A D3

C = CITARABINA 100 MG/ M² DE D1 A D7 (INFUSÃO CONTÍNUA)

PARA UM PACIENTE COM SC=1,65 M² TOMARÁ AS SEGUINTES DOSAGENS DE CADA MEDICAMENTO:

D = 74,25 MG

C = 165 MG

FARMACOLOGIA

- **CLASSIFICAÇÃO:**

***AGENTES ALQUILANTES , NITROZUREIAS, TRIAZENOS E IMIDAZOIS**

CADEIA DE DNA, - ALTERAM A REPLICAÇÃO IMPEDINDO A

***CISPLATINA = INDUZ A APOPTOSE POR LIGAÇÃO CRUZADA COM DNA (N7 OU O6 DA GUANINA)**

***CICLOFOSFAMIDA = DOAÇÃO DE RADICAL ALQUIL /CARBAMIDA A MOLECULA DE DNA (N7 OU O6 DA GUANINA)**

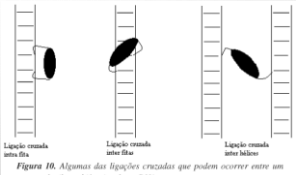
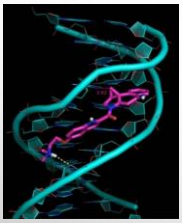
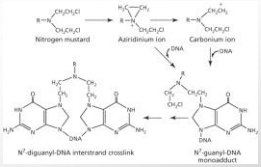
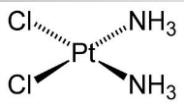


Figura 10. Algumas das ligações cruzadas que podem ocorrer entre um agente alquilante bifuncional e o DNA

AGENTES ALQUILANTES







Cisplatina

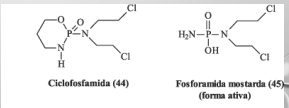


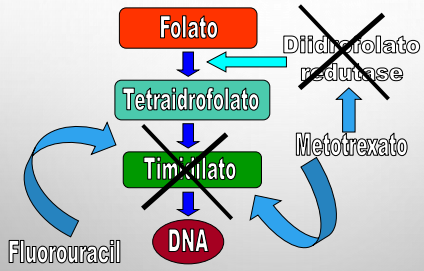
Figura 18. Ciclofosfamida e sua forma ativa

*AGENTES ANTIMETABÓLITOS

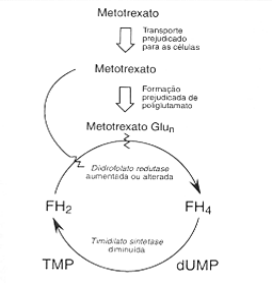
- BLOQUEIO DE ENZIMAS NECESSÁRIAS A SÍNTESE DO DNA OU ADIÇÃO DE ANTIMETABÓLITOS COMPETINDO POR SÍTIOS ESPECIAIS = METOTREXATO (SEGUE EXEMPLO)

*CITARABINA = AÇÃO SOBRE O SÍTIO DA CITOSINA, COMPETE COM O SUBSTRATO NORMAL PELA ENZIMA DNA POLIMERASE III, INIBINDO-A.

MECANISMO DE AÇÃO DO METOTREXATO

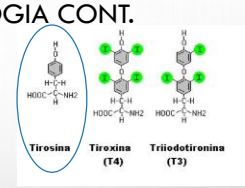


MECANISMO DE RESISTÊNCIA AO MTX

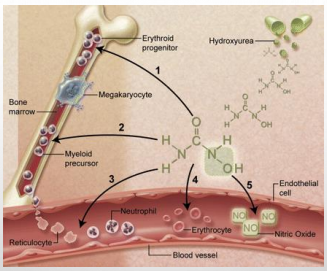


FARMACOLOGIA CONT.

- HIDROXIURÉIA (HIDROXICARBAMIDA)
  - INIBE A INCORPORAÇÃO DE TIMIDINA NO DNA
  - DANOS DIRETOS AO DNA
  - PODE DESTRUIR O RADICAL TIROSIL LIVRE (CATALIZA A REDUÇÃO PARA DESOXIRRIBONUCLEOTÍDEO) PROVAVELMENTE PASSO LIMITANTE NA SÍNTESE DE DNA



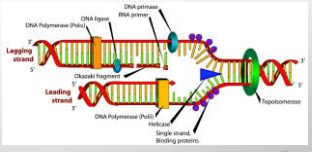
FARMACOLOGIA CONT.



(1) Ativação da guanilil ciclase solúvel e alteração da cinética eritrocitária;
(2) Menor contagem de neutrófilos e reticulócitos citotoxicidade da medula;
(3) Diminuição da adesividade dos neutrófilos e reticulócitos circulantes;
(4) Hemólise reduzida através da melhoria da hidratação dos eritrócitos
(5) liberação de óxido nítrico (NO) com potencial vasodilatação local e melhora da resposta vascular.

CONT. FARMACOLOGIA

- *ANTRACICLINAS (DOXORUBICINA, EPIRRUBICINA, IDARRUBICINA, DAUNORRUBICINA) E EPIPODOFILOTOXINAS (ETOPÓSIDO E TENIPÓSIDO) = AÇÃO SOBRE A TOPOISOMERASE II IMPEDINDO O PROCESSO DE DUPLICAÇÃO DE DNA POR PROMOVER A QUEBRA DA DUPLA HÉLICE. ALÉM DE IMPEDIR O PROCESSO DE RECOMBINAÇÃO E REPARAÇÃO DO DNA

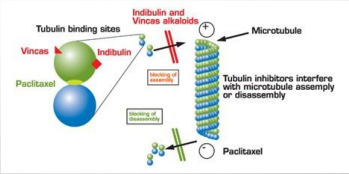


CONT. FARMACOLOGIA

- CONT. CLASSIFICAÇÃO

  *ALCALÓIDES DA VINCA

  - IMPEDEM A FORMAÇÃO DE MICROTÚBULOS (BLOQUEIO MITÓTICO) = VINCRISTINA, VIMBLASTINA E VINORELBINA



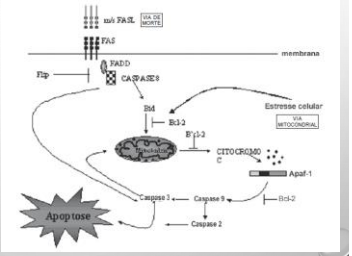
CONT. FARMACOLOGIA

- CONT. CLASSIFICAÇÃO

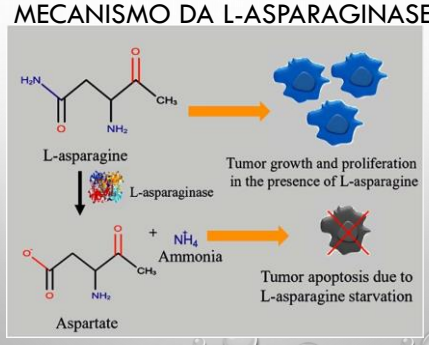
  *CITOCINAS

  - ESTIMULAM A PROLIFERAÇÃO DE CÉLULAS NK.
  POSSUEM TAMBÉM EFEITO

  CITOTÓXICO A NÍVEL DO AMINOÁCIDO TIROSINA = INTERFERON α E IL 2



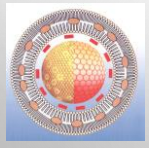
MECANISMO DA L-ASPARAGINASE

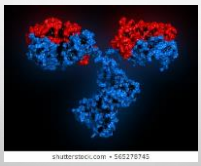


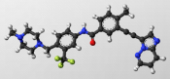
PROTOCOLOS E MEDICAMENTOS ALVO

INTRODUÇÃO

- ANOS 2000 – TERAPIA ALVO

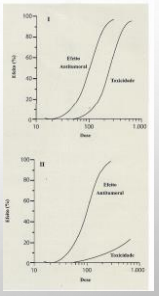






EFEITO ANTITUMORAL

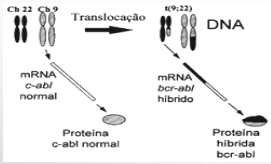
- A ESTRATÉGIA TERAPÊUTICA ESTÁ NO MAIOR POTENCIAL ANTITUMORAL EM RELAÇÃO A SUA BAIXA TOXICIDADE
- MAIOR SEGURANÇA EM POSOLOGIAS MAIS AGRESSIVAS

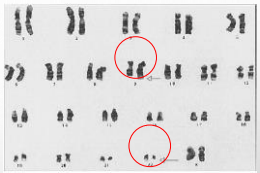


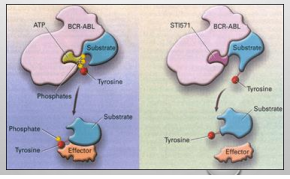
LEUCEMIA MIELÓIDE AGUDA

- PROTOCOLO PADRÃO PARA LMA
  - 3+7
  - DAUNORRUBICINA 3 DIAS
  - CITARABINA 7 DIAS
  - PARÂMETROS DE MONITORIZAÇÃO
    - PLAQUETOPENIA
    - MIELOSUPRESSÃO (INFECÇÕES FÚNGICAS)
    - ANEMIA
- PROTOCOLO PARA LMA – M3
  - INDUÇÃO
    - TRETINOÍNA (DIARIAMENTE)
    - IDARUBICINA
      - D2, D4, D6 E D8
    - TRIÓXIDO DE ARSÊNICO
      - ESQUEMA ALTERNADO E CONTÍNUO POR 28 SEMANAS
  - PARÂMETROS
    - CUIDADO NA SÍNDROME DO ÁCIDO RETINÓICO
  - CONSOLIDAÇÃO
    - DAUNORUBICINA D1 E D2
    - CITARABINA D1 A D5 (INFUSÃO CONTÍNUA)

PROTEÍNA QUINASE – BCR ABL



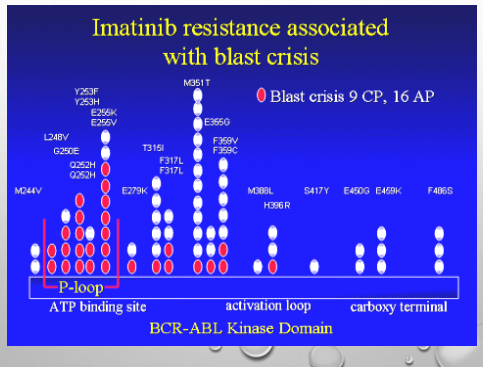




IMATINIBE

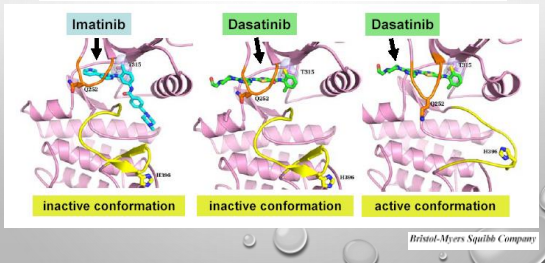
- INIBIÇÃO DA PROTEÍNA QUINASE BCR – ABL
- PRINCIPAL MEDICAMENTO PARA LMC
- PODE SER USADO EM DOENÇAS MAIS TARDIAS
- SOBREVIDA SUPERIOR A 89% X OUTROS ESQUEMAS (5 ANOS)
- BAIXA MORTALIDADE < 5%
- POSOLOGIA VARIANDO DE 400 MG A 800 MG

FATORES DE RESISTÊNCIA – BCR ABL



FATORES DE RESISTÊNCIA – BCR ABL

- NOVAS ESTRATÉGIAS



DASATINIBE

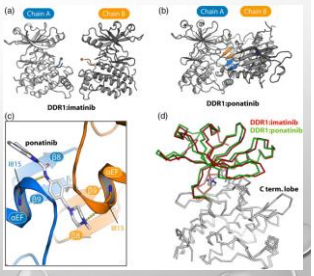
- INIBIDOR COMPETITIVO DO RECEPTOR DE TIROSINA QUINASE
- DOSE DE 100 MG INICIALMENTE PODENDO CHEGAR A 150 MG AO DIA
- TRATAMENTO ADULTO DE LMC E LLA PH^+ EM CASO DE RESISTÊNCIA AO TRATAMENTO PRINCIPAL
- 32% DOS PACIENTES RESISTENTES AO IMATINIBE RESPONDERAM AO DASATINIBE E 75% INTOLERANTES AO PRIMEIRO ESQUEMA TIVERAM RCM

NILOTINIBE

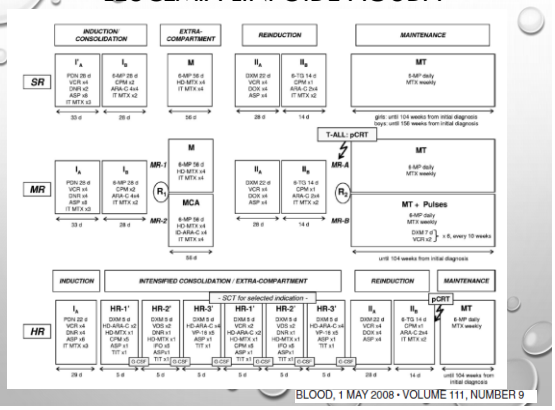
- MESMA INDICAÇÃO DO IMATINIBE
- TRATAMENTO DE SEGUNDA LINHA
- 230 MG/M^2 (EM MÉDIA, 100 MG CRIANÇA E 400 MG ADULTO)
  - POSOLOGIA DE 2 TOMADAS DIÁRIAS
- RMM VARIANDO ENTRE 42% A 57% EM 72 MESES
- PRINCIPAIS PARÂMETROS DE MONITORIZAÇÃO
  - HEMOGRAMA
  - LIPASE
  - FOSFATO
  - BILIRRUBINA TOTAL
  - GLICOSE

PONATINIBE

- ITK MULTIALVO
- INDICADO PARA LMC E LLA PH+
- VISANDO ESPECIFICAMENTE A MUTAÇÃO DO GENE BCR-ABL, T315I
- DOSE DE 45 MG/DIA
- DESCONTINUAR SE RESPOSTA NÃO FAVORÁVEL EM 90 DIAS



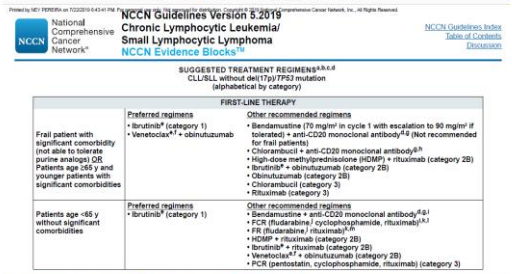
LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA



PARAMETROS DE MONITORIZAÇÃO

- INDUÇÃO
  - RISCO DE INFECÇÕES (FÚNGICAS PRINCIPALMENTE)
  - SANGRAMENTOS (PLAQUETOPENIA)
  - PODE SER NECESSÁRIO CONCENTRADO DE HEMÁCIAS
- CONSOLIDAÇÃO
  - PRINCIPAL CUIDADO COM MTX (LEUCOPENIA SEVERA SE NÃO MONITORAR O RESGATE COM FOLINATO)
- MANUTENÇÃO
  - FASE MAIS BRANDA, PORÉM DE MAIOR VIGÍLIA, RECAÍDA NESTA FASE O PROGNÓSTICO SERÁ PIOR

LEUCEMIA LINFOIDE CRÔNICA



National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines Version 5.2019
Chronic Lymphocytic Leukemia/ Small Lymphocytic Lymphoma
NCCN Evidence Blocks™

NCCN Guidelines Index
Table of Contents
Discussion

SUGGESTED TREATMENT REGIMENS[a,b,c,d]
CLL/SLL without del(17p)/TP53 mutation
(alphabetical by category)

FIRST-LINE THERAPY		
Frail patient with significant comorbidity (not able to tolerate purine analogs) OR Patients age ≥65 y and younger patients with significant comorbidities	Preferred regimens • Ibrutinib[e] (category 1) • Venetoclax[e,f] + obinutuzumab	Other recommended regimens • Bendamustine (70 mg/m² in cycle 1 with escalation to 90 mg/m² if tolerated) + anti-CD20 monoclonal antibody[d,g] (Not recommended for frail patients) • Chlorambucil + anti-CD20 monoclonal antibody[d,h] • High-dose methylprednisolone (HDMP) + rituximab (category 2B) • Ibrutinib[e] + obinutuzumab (category 2B) • Obinutuzumab (category 2B) • Chlorambucil (category 3) • Rituximab (category 3)
Patients age <65 y without significant comorbidities	Preferred regimens • Ibrutinib[e] (category 1)	Other recommended regimens • Bendamustine + anti-CD20 monoclonal antibody[d,g,i] • FCR (fludarabine,/ cyclophosphamide, rituximab)[j,k,l] • FR (fludarabine,/ rituximab)[j,m] • HDMP + rituximab (category 2B) • Ibrutinib[e] + rituximab (category 2B) • Venetoclax[e,f] + obinutuzumab (category 2B) • PCR (pentostatin, cyclophosphamide, rituximab) (category 3)

LEUCEMIA LINFOIDE CRÔNICA

Printed by NEY PEREIRA on 7/22/2019 6:43:41 PM. This NCCN Guideline™ is accessible on NCCN.org with registration. © National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines Version 5.2019
Chronic Lymphocytic Leukemia/ Small Lymphocytic Lymphoma
NCCN Evidence Blocks™

NCCN Guidelines Index
Table of Contents
Discussion

SUGGESTED TREATMENT REGIMENS[a,b,c,d]
CLL/SLL without del(17p)/*TP53* mutation
(alphabetical by category)

RELAPSED/REFRACTORY THERAPY			
Frail patient with significant comorbidity OR Patients age ≥65 y and younger patients with significant comorbidities	Preferred regimens • Ibrutinib[e] (category 1) • Venetoclax[e,f] + rituximab (category 1) • Duvelisib[e] • Idelalisib[e] + rituximab[o]	Other recommended regimens • Acalabrutinib[e,p] • Alemtuzumab[g] ± rituximab • Chlorambucil + rituximab • Reduced-dose FCR[h] • HDMP + rituximab • Idelalisib[e] • Lenalidomide[i] ± rituximab	• Obinutuzumab • Ofatumumab • Reduced-dose PCR • Venetoclax[e,f] • Dose-dense rituximab (category 2B) • Bendamustine, rituximab ± ibrutinib,[e] or idelalisib[e] (category 2B for BR and BR + ibrutinib; category 3 for BR + idelalisib)
Patients age <65 y without significant comorbidities	Preferred regimens • Ibrutinib[e] (category 1) • Venetoclax[e,f] + rituximab (category 1) • Duvelisib[e] • Idelalisib[e] + rituximab[o]	Other recommended regimens • Acalabrutinib[e,p] • Alemtuzumab[g] ± rituximab • Bendamustine + rituximab • FCI[j] + ofatumumab • FCRI[j] • HDMP + rituximab • Idelalisib[e] • Lenalidomide[i] ± rituximab	• Obinutuzumab • Ofatumumab • PCR • Venetoclax[e,f] • Bendamustine, rituximab + ibrutinib[e] (category 2B) • Bendamustine, rituximab + idelalisib[e] (category 2B)

Referencia bibliográficas

- Molecular Biology of the Cell; 6th Ed, 2015
- Cellular and Molecular Immunology; 9th Ed, 2017
- Goodman and Guilman 2018
- Macanas K. TKI role and significance in cancer. Int J Med Sci 2004.
- Lopez-Martin C, Siles M G, Alcaide-Garcia J, Felipe V F. Role of clinical pharmacists to prevent drug interactions in cancer outpatients: a single-centre experience. Int J Clin Pharm. 2014; 36:1251–1259. doi: 10.1007/s11096-014-0029-4.
- Sturaro. D: A importância do acompanhamento farmacoterapêutico em pacientes onco-hematológico. Rev: Bras. Hematol. Hemoter. 2009;31(3):124.
- Vantard N, Ranchon F, Schwiertz V, Gourc C, Gauthier N, Guedat MG, He S, Kiouris E, Alloux C, You B, Souquet PJ, Freyer G, Salles G, Trillet-Lenoir V, Rioufol C. EPICC study: evaluation of pharmaceutical intervention in cancer care. J Clin Pharm Ther. 2015 Apr;40(2):196-203. doi: 10.1111/jcpt.12242; PubMed Central PMID: 25594148.
- Neto C J B F. Farmácia clínica na oncologia. In: Almeida J R C. Farmacêuticos em oncologia: uma nova realidade. 3 ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2018. p. 549-560.

OBRIGADO!!!

NEYMOURA@YAHOO.COM