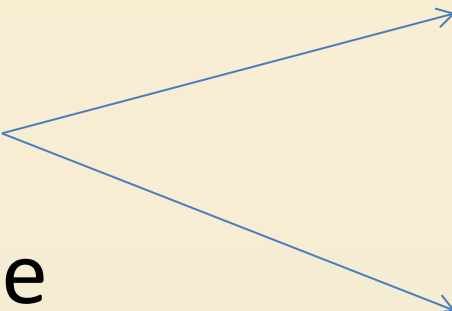


# FÁRMACOS ANTINEOPLÁSICOS

Bruno Almeida Costa – S3  
Liga do Câncer

# Tipos de quimioterapia

- Curativa
  - Adjuvante
  - Neoadjuvante
  - De indução
  - Paliativa
  - Profilática
- Pode ser dividida em indução, consolidação e manutenção
- Restrita a alguns tipos de câncer (ex: leucemias agudas, coriocarcinoma, carcinomas do testículo, linfoma de Hodgkin, linfoma de Burkitt)
- 

# Classificação quanto à ação no ciclo celular

## **Fármacos ciclo-celular- -específicos**

**Antimetabólitos**  
**Antibióticos peptídicos**  
**da bleomicina**  
**Alcaloides da Vinca**  
***Etoposídeo***



**Eficazes contra tumores**  
**com altas taxas de**  
**crescimento, como os**  
**cânceres hematológicos.**

## **Fármacos ciclo-celular- -inespecíficos**

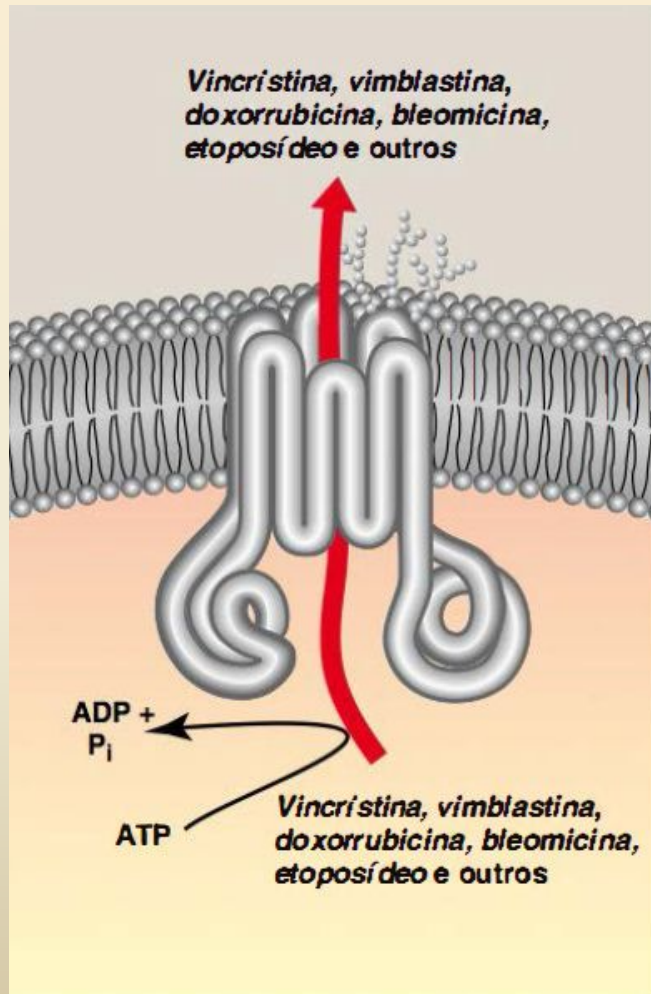
**Fármacos alquilantes**  
**Antibióticos**  
***Cisplatina***  
**Nitrosoureas**



**Eficazes contra os tumores**  
**com baixas taxas de**  
**crescimento, como os**  
**tumores sólidos, bem como**  
**contra os tumores com altas**  
**taxas de crescimento.**

# Problemas associados à quimioterapia

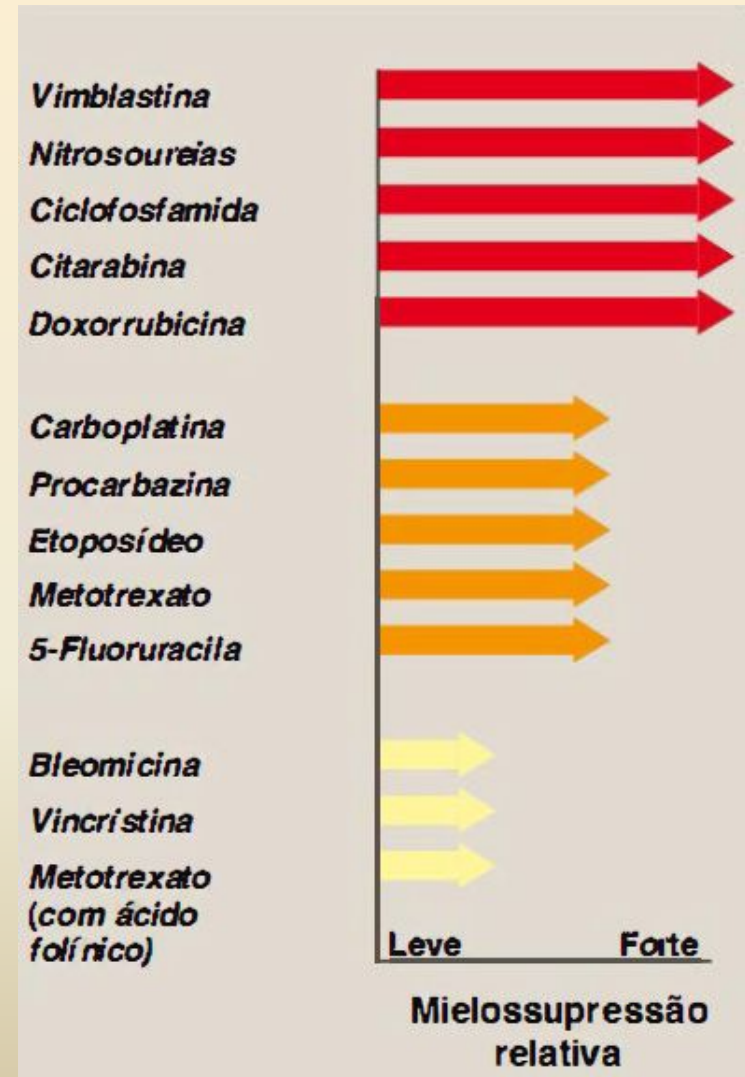
- Resistência



- ✓ Minimizada por tratamento de curta duração, intensivo e intermitente com associação de fármacos

# Problemas associados à quimioterapia

- Toxicidade
  - ✓ Alopecia
  - ✓ Comprometimento da cicatrização
  - ✓ Gastrite
  - ✓ Mucosite oral
  - ✓ Depressão do crescimento em crianças
  - ✓ Esterilidade
  - ✓ Teratogenicidade
  - ✓ Êmese



# Antimetabólitos

- Bloqueiam as vias metabólicas envolvidas na síntese do DNA ou do RNA

## ANTIMETABOLITES

*Azacitidine* VIDAZA

*Capecitabine* XELODA

*Cladribine* LEUSTATIN

*Cytarabine* CYTOSINE ARABINOSIDE (ARA-C)

*Fludarabine* FLUDARA

*5-Fluorouracil* ADRUCIL

*Gemcitabine* GEMZAR

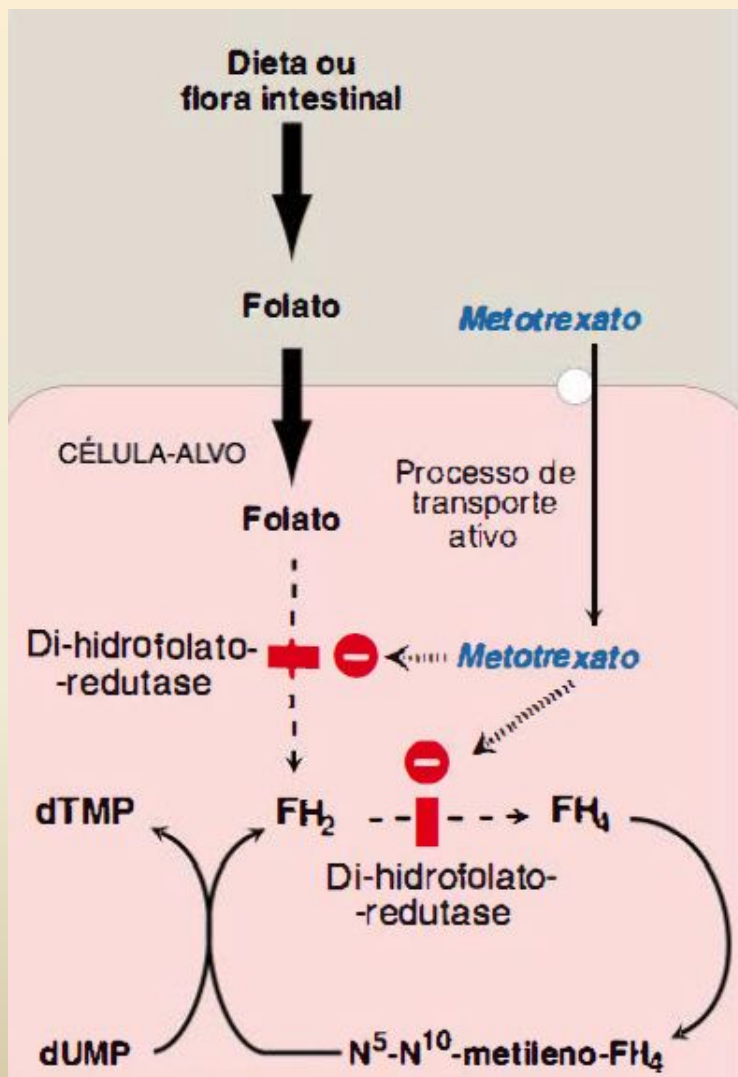
*6-Mercaptopurine* PURINETHOL

*Methotrexate (MTX)* TREXALL

*Pemetrexed* ALIMTA

*Pralatrexate* FOLOTYN

# Análogos do folato



- **Metotrexato**
  - ✓ Linfoma de Burkitt em crianças
  - ✓ Câncer de mama
  - ✓ Câncer de bexiga
  - ✓ Carcinomas de cabeça e pescoço
- **Pralatrexato**
  - ✓ Linfoma de células-T refratário ou recorrente
- **Pemetrexato**
  - ✓ Câncer de pulmão não-pequenas células
  - ✓ Mesotelioma pleural

# Metotrexato

- Efeitos adversos

(Resgate da leucovorina ou  
5-formil tetra-hidrofolato)

Náusea, vômito e diarreia  
Mucosite oral  
Mielosupressão  
Rash cutâneo  
Altas doses: nefrotoxicidade  
Neurotoxicidade (via IT)

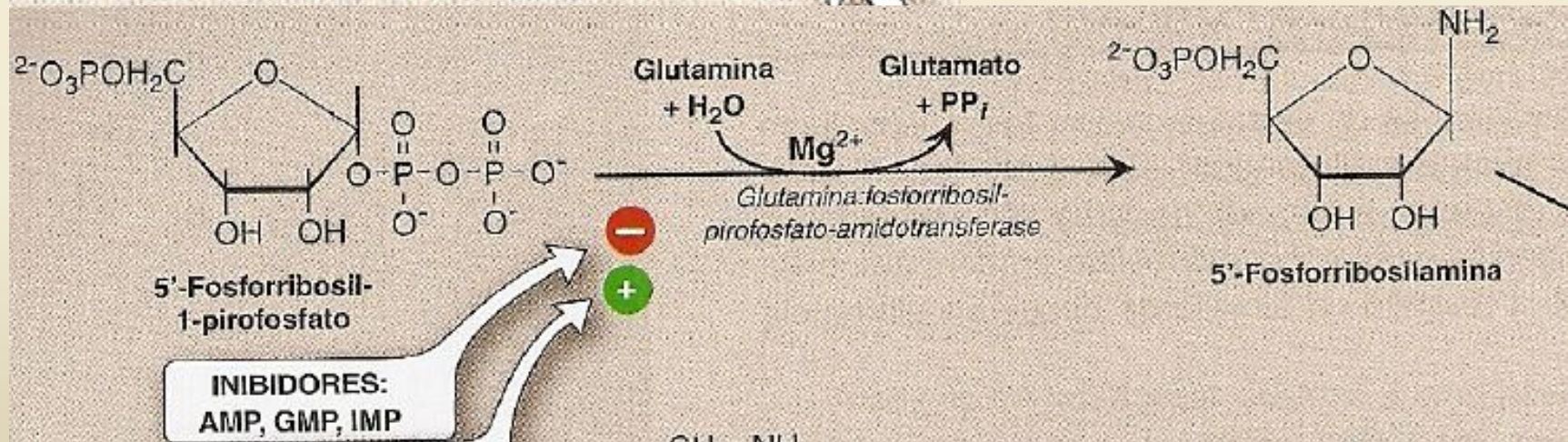
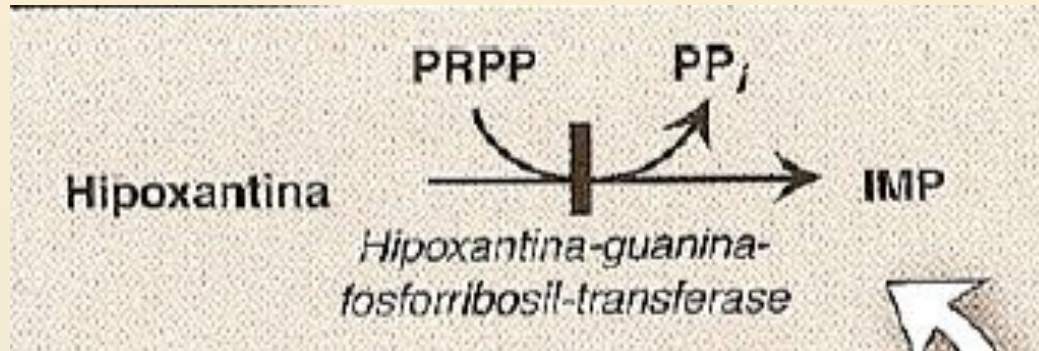
- Administração

Oral  
Intravenosa  
Intramuscular  
Intratecal



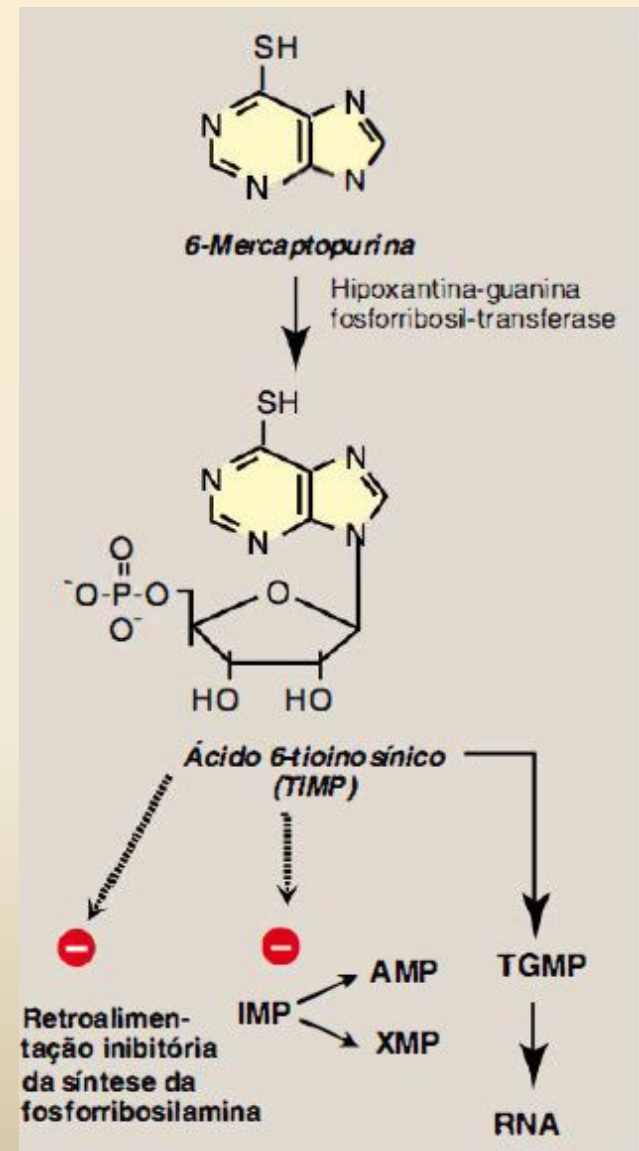
# 6-Mercaptopurina

- Análogo de hipoxantina



# 6-Mercaptopurina

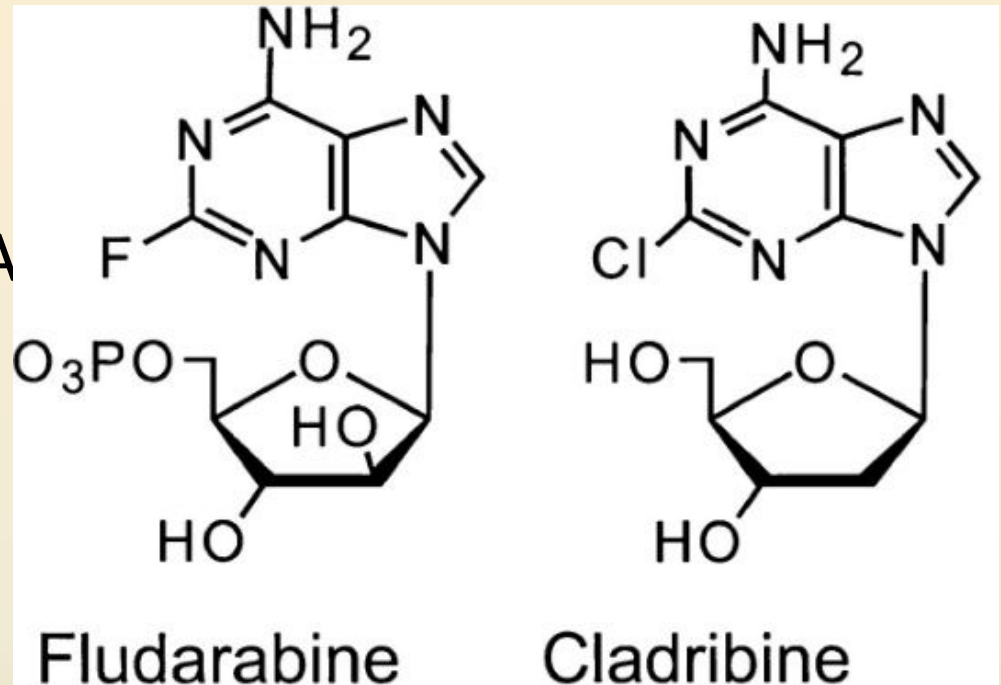
- Utilizado na manutenção de remissão de leucemia linfoblástica aguda
- Administração oral
- Efeitos adversos
  - ✓ Náusea, vômito e diarreia
  - ✓ Mielosupressão
  - ✓ Anorexia
  - ✓ Hepatotoxicidade
- 6 – Tioguanina (análogo da guanina) → leucemia não-linfocítica aguda



# Análogos da adenina

- Mais importantes: fludarabina (oral e IV) e cladribina (IV e SC)
- 2-F-ara-AMP → 2-F-ara-A → 2-F-Ara-AMP → 2-F-ara-ADP → 2-F-ara-ATP
- Inibem DNA primase, DNA polimerase e ribonucleotídeo reductase
- Utilizados no tratamento de leucemia linfóide crônica, leucemia de células pilosas e linfoma não-Hodgkin

Bactérias → Fluoradenina



OBS: Deoxicitidina quinase

# Efeitos adversos dos análogos da adenina

## Fludarabina:

- ✓ Náusea, vômito e diarreia
- ✓ Mielossupressão
- ✓ Imunossupressão
- ✓ Febre
- ✓ Edema
- ✓ Neurotoxicidade

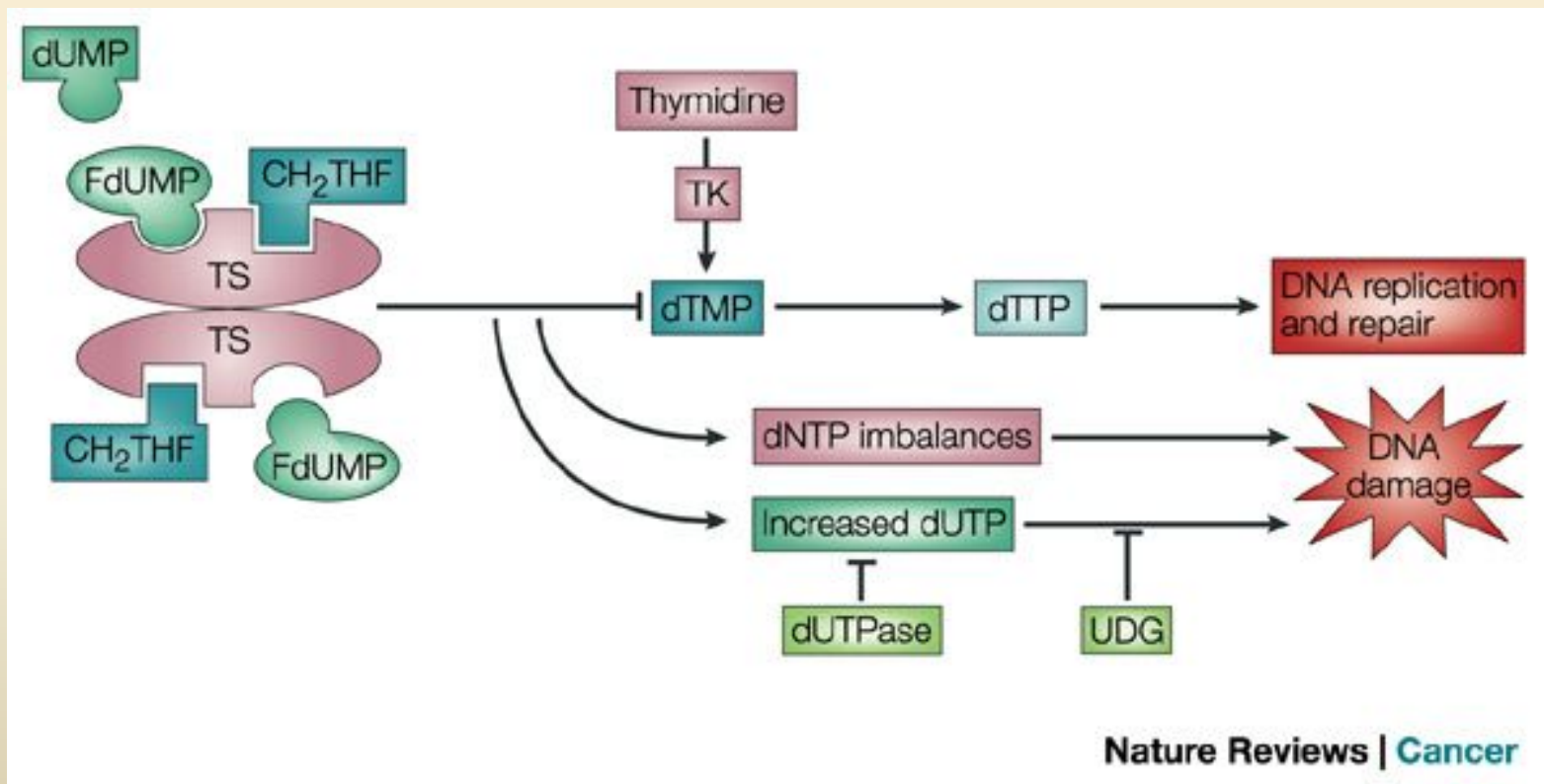
## Cladribina:

- ✓ Náusea e vômito
- ✓ Mielossupressão
- ✓ Imunossupressão
- ✓ Febre
- ✓ Neuropatia periférica
- ✓ Teratogenicidade



# 5-Fluoruracila

- Normalmente associado com leucovorina

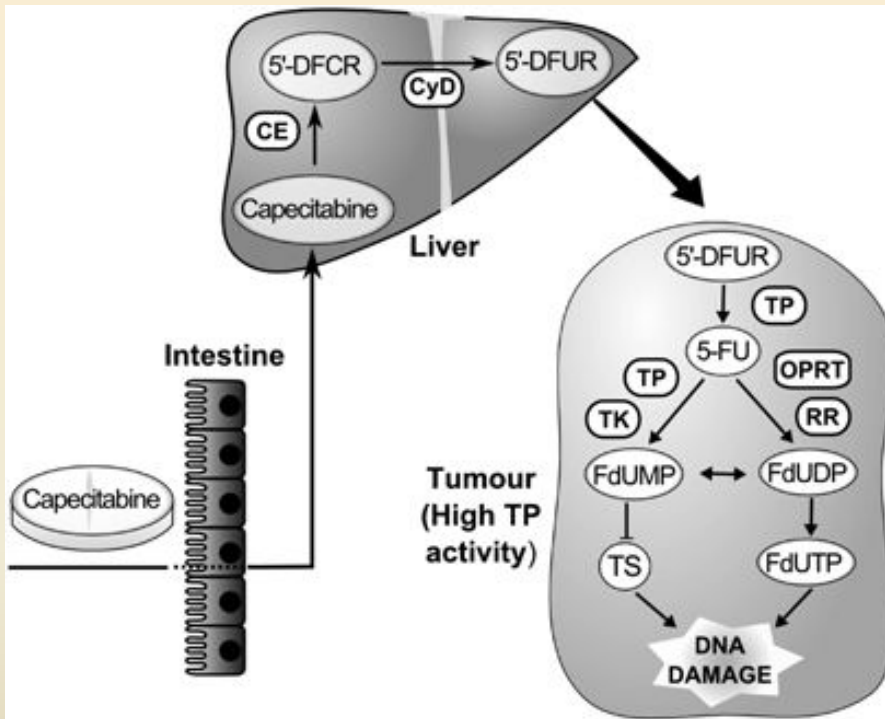


# Efeitos adversos do 5-FU

- ✓ Náusea, vômito e diarreia
- ✓ Mielossupressão → Injeção em bolus
- ✓ Síndrome mão-pé → Infusão contínua
- ✓ Mucosite oral grave (bochecho com alopurinol)
- ✓ Espasmo das artérias coronárias



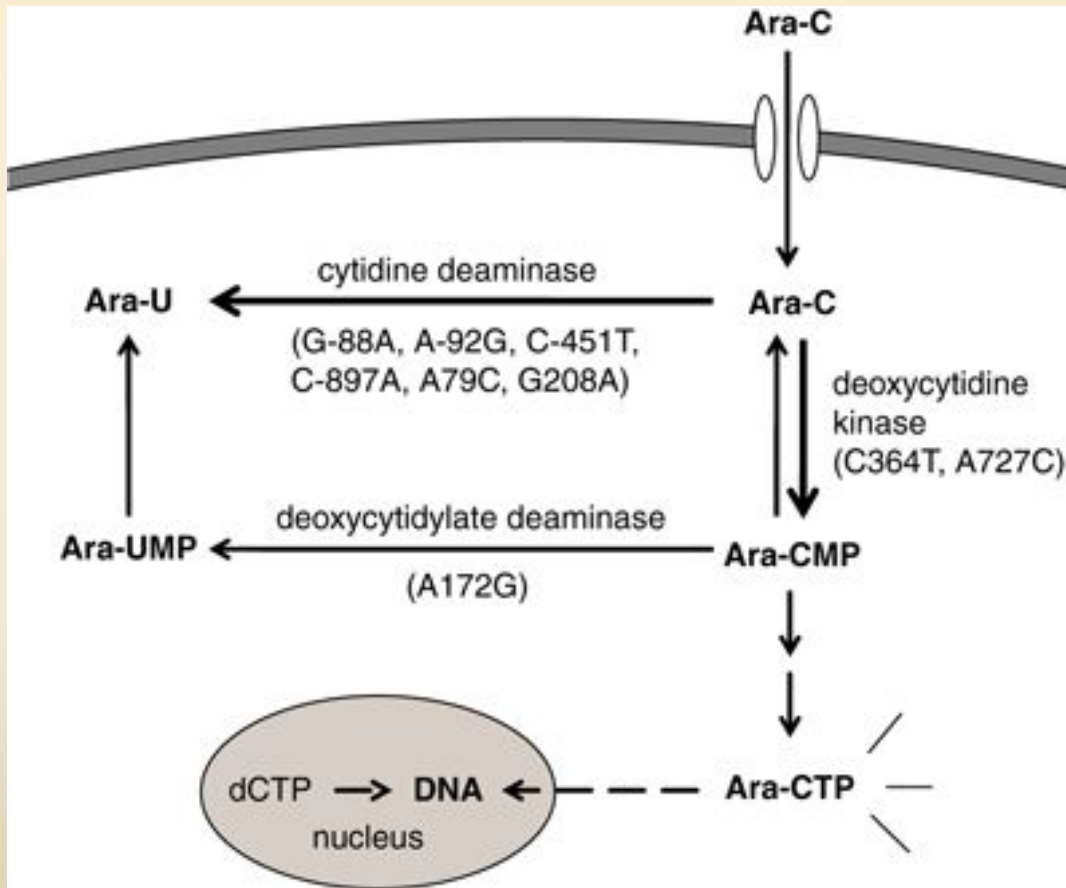
# Capecitabina



- Pró-droga convertida no organismo em 5-FU
- Etapa final catalisada pela timidina fosforilase, mais concentrada nos tumores
- Farmacodinâmica e efeitos adversos são os mesmos do 5-FU
- Administração via oral



# Citarabina



- Análogo da 2'-desoxicitidina na qual a ribose é substituída por arabinose
- Inibição DNA Pol e cessa elongação
- Utilizado principalmente em leucemia não-linfocítica aguda

# Citarabina

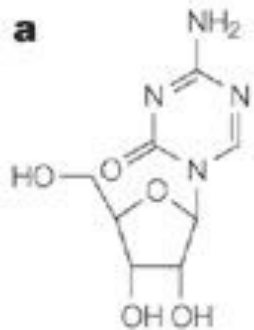
- Administração intravenosa ou intratecal
- Efeitos adversos:
  - ✓ Náusea, vômito e diarreia
  - ✓ Mielosupressão
  - ✓ Hepatotoxicidade
  - ✓ Neurotoxicidade
  - ✓ **Conjuntivite (em doses altas)**



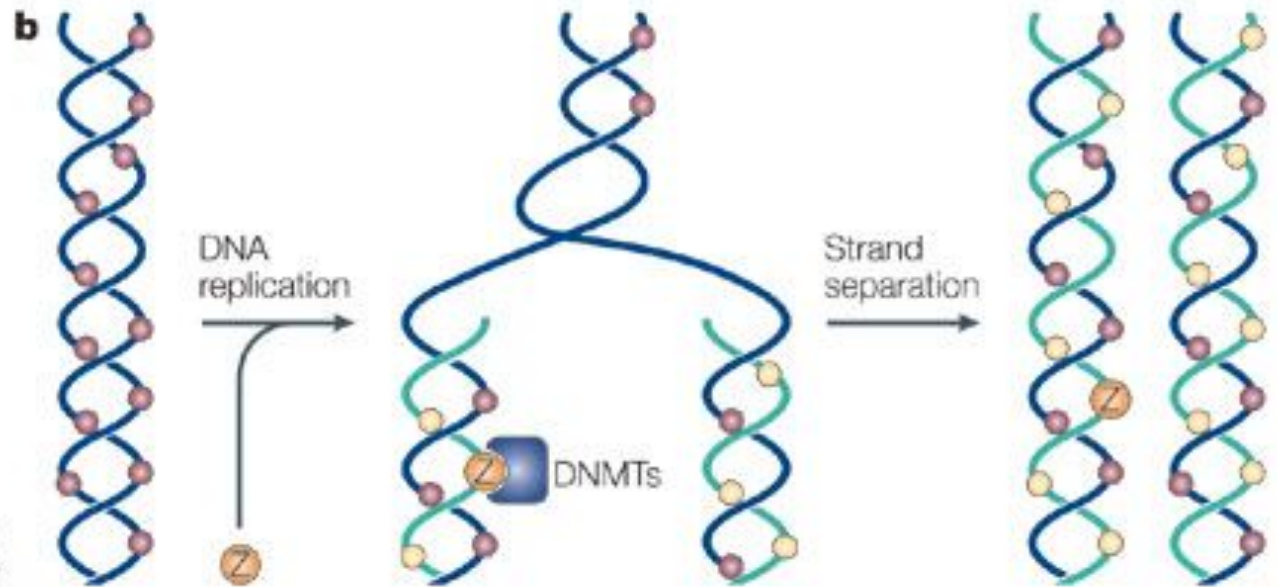
# Gencitabina

- Administração intravenosa
- Efeitos adversos:
  - ✓ Náusea, vômito e diarreia
  - ✓ Mielosupressão
  - ✓ Rash cutâneo
  - ✓ Síndrome tipo gripe (dor muscular, febre, calafrios, dor de cabeça e fadiga)

# Azacitidina



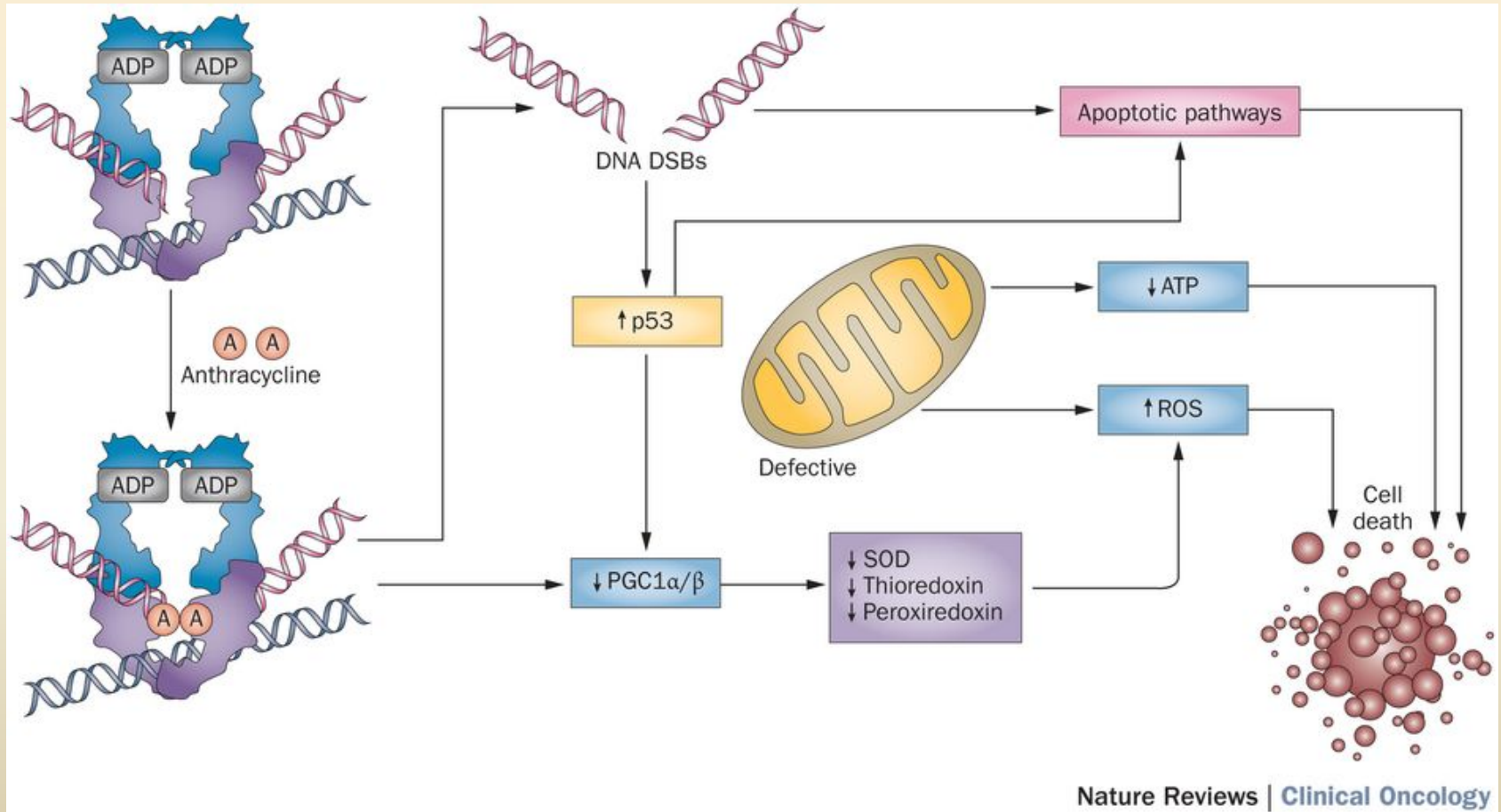
**Azacitidine**  
4-amino-1- $\beta$ -D-ribofuranosyl-5-triazin-2(1*H*)-one;  
 $C_8H_{12}N_4O_5$ ;  $M_r = 244$ ;  
CAS number: 320-67-2



Nature Reviews | Drug Discovery

- Análogo da citosina (via IV e SC) utilizado em síndromes mielodisplásicas e leucemia mieloide aguda
- Inibição DNA metiltransferase e incorporação no DNA e RNA

# Antraciclina

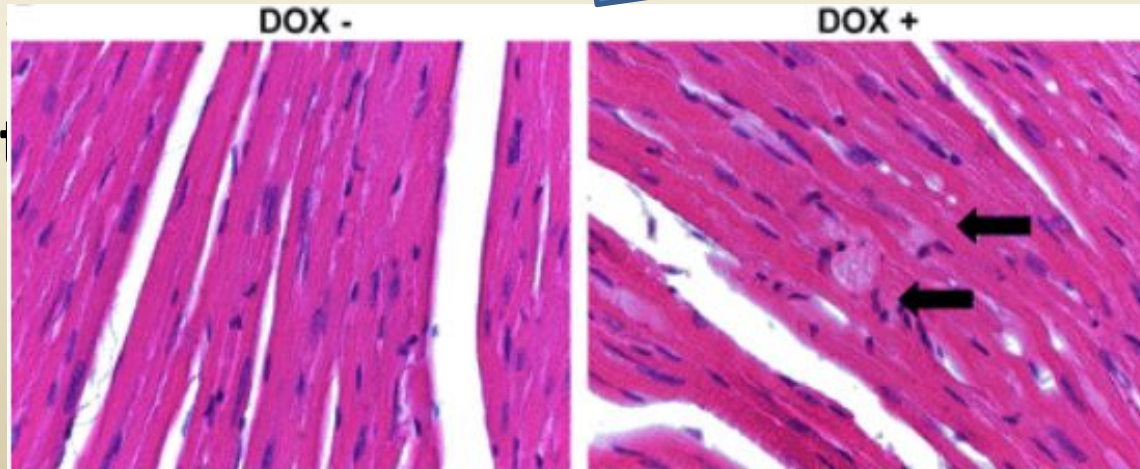


# Antraciclinas

- Doxorubicina
  - Sarcomas
  - Carcinomas (mama e pulmão)
  - Linfomas
  - Leucemia linfocítica aguda
- Idarrubicina
  - Leucemia mieloide aguda
- Daunorrubicina
  - Leucemia mieloide aguda
- Epirubicina
  - Terapia adjuvante em câncer de mama com acometimento de linfonodo axilar
- Mitoxantrona
  - Câncer de próstata

# Antraciclina

- Administração intravenosa
- Efeitos adversos:
  - ✓ Náusea, vômito e diarreia
  - ✓ Mielosupressão
  - ✓ Urina de cor vermelha
  - ✓ Alopecia intensa
  - ✓ Mucos
  - ✓ **Cardio**



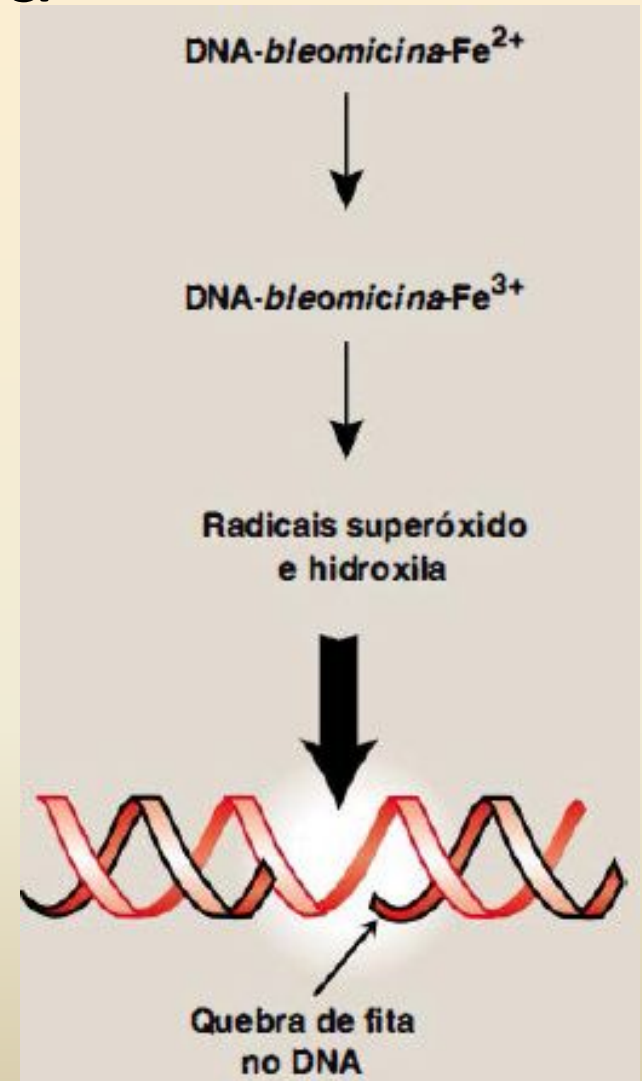


# Dactinomicina

- Intercala-se no sulco menor do DNA, inibindo RNA polimerase e topoisomerase II
- Mesmos efeitos colaterais das antraciclinas, mas sem cardiotoxicidade
- Indicada para cânceres pediátricos (ex: rabdomyosarcoma, tumor de Wilms, sarcoma de Ewing) e coriocarcinoma gestacional

# Bleomicina

- Glicopeptídeos quelantes de metal
- Mais ativa em G2 e M
- Administração: vias IV, SC e IM
- Tratamento de carcinomas testiculares e linfoma de Hodgkin

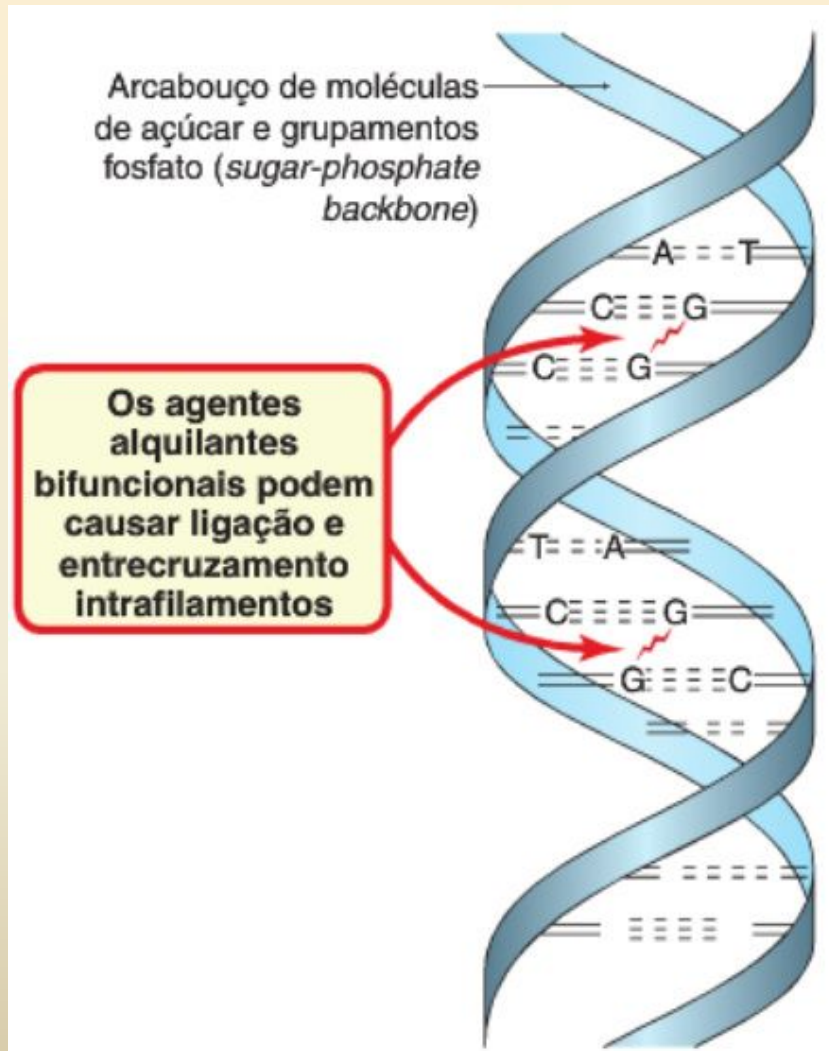


# Bleomicina

- Efeitos adversos:
  - ✓ **POUCA** mielossupressão
  - ✓ **Fibrose pulmonar**
  - ✓ Reações alérgicas
  - ✓ Reações muco-cutâneas  
(**hiperpigmentação** )
  - ✓ Hiperpirexia



# Agentes alquilantes



## ALKYLATING AGENTS

*Busulfan* MYLERAN

*Carmustine* BICNU

*Chlorambucil* LEUKERAN

*Cyclophosphamide* CYTOXAN

*Dacarbazine* DTIC-DOME

*Ifosfamide* IFEX

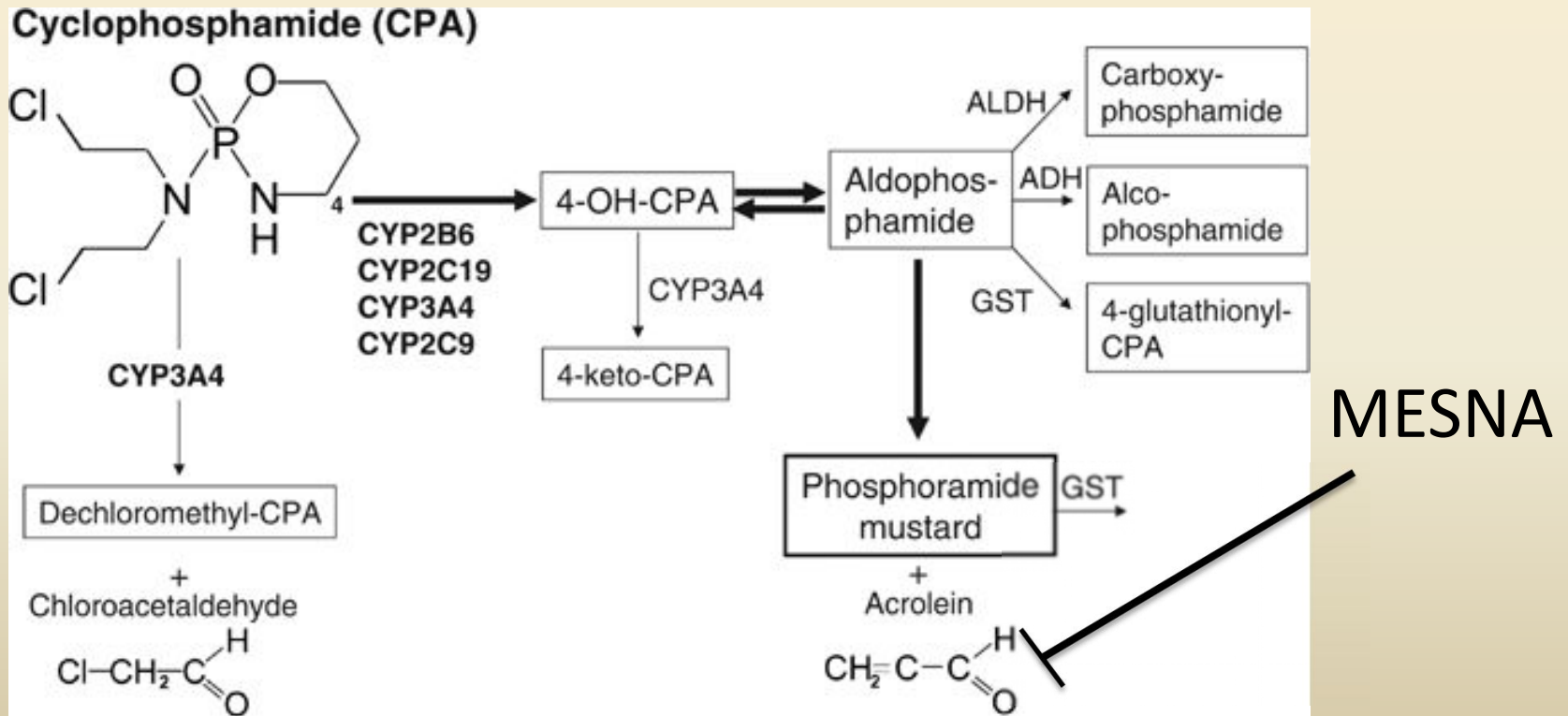
*Lomustine* CEENU

*Melphalan* ALKERAN

*Temozolomide* TEMODAR

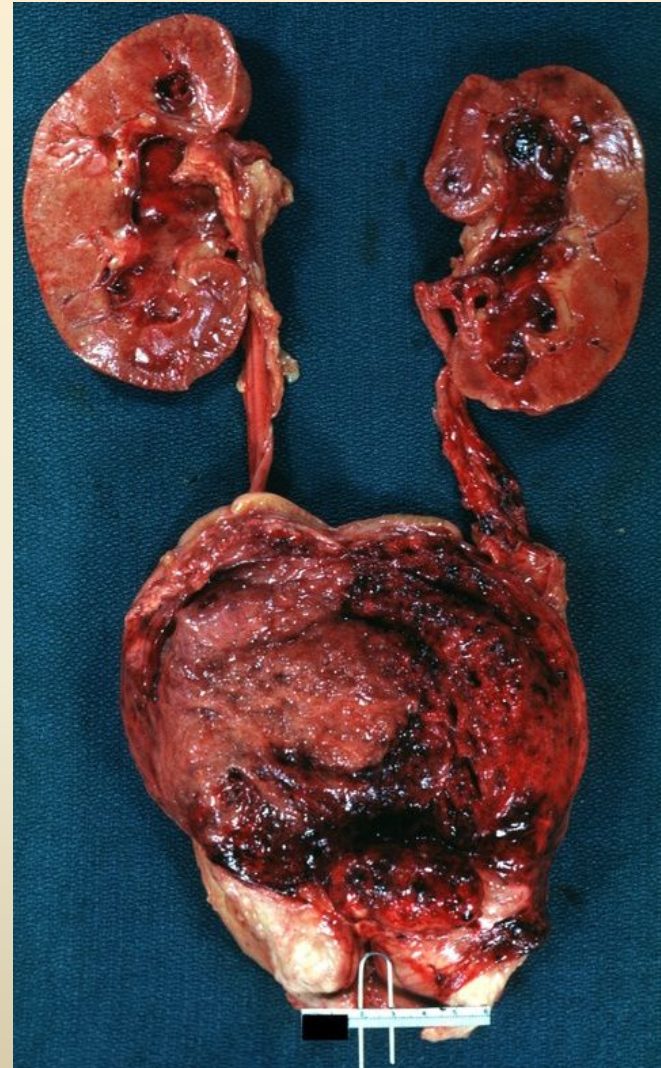
# Ciclofosfamida e Ifosfamida

- Tratamento de leucemias, linfomas e CA de mama
- Efeitos adversos: N/V/D, alopecia, amenorreia, depressão da medula óssea e **cistite hemorrágica**



# Outras mostardas nitrogenadas

- Melfalana
  - ✓ Mieloma múltiplo
  - ✓ Via intravenosa e oral
  - ✓ Mielosupressão grave
- Clorambucila
  - ✓ Leucemia linfocítica crônica



# Nitrosureias

**VIA INTRAVENOSA**

**VIA ORAL**

- Carmustina e Lomustina → Tumores cerebrais
- Estreptozotocina → Insulinomas
- Efeitos adversos:
  - ✓ Mielosupressão profunda e tardia (4 a 6 semanas depois da administração da droga)
  - ✓ Fibrose pulmonar
  - ✓ Carmustina provoca doença veno-oclusiva hepática (obstrução das vênulas do) fígado

# Outros agentes alquilantes

- Dacarbazina → Via IV → Melanoma
- Temozolida → Via oral → Glioma maligno
- Ambas são pró-drogas; o metabólito ativo é o MTIC
- Efeitos adversos: náuseas e êmese, mielossupressão leve, síndrome semelhante à gripe, hepatotoxicidade e neurotoxicidade
- Bulsufano → Via oral → Leucemia granulomatosa crônica
- Efeitos adversos: mielossupressão, **fibrose pulmonar** e doença veno-oclusiva hepática

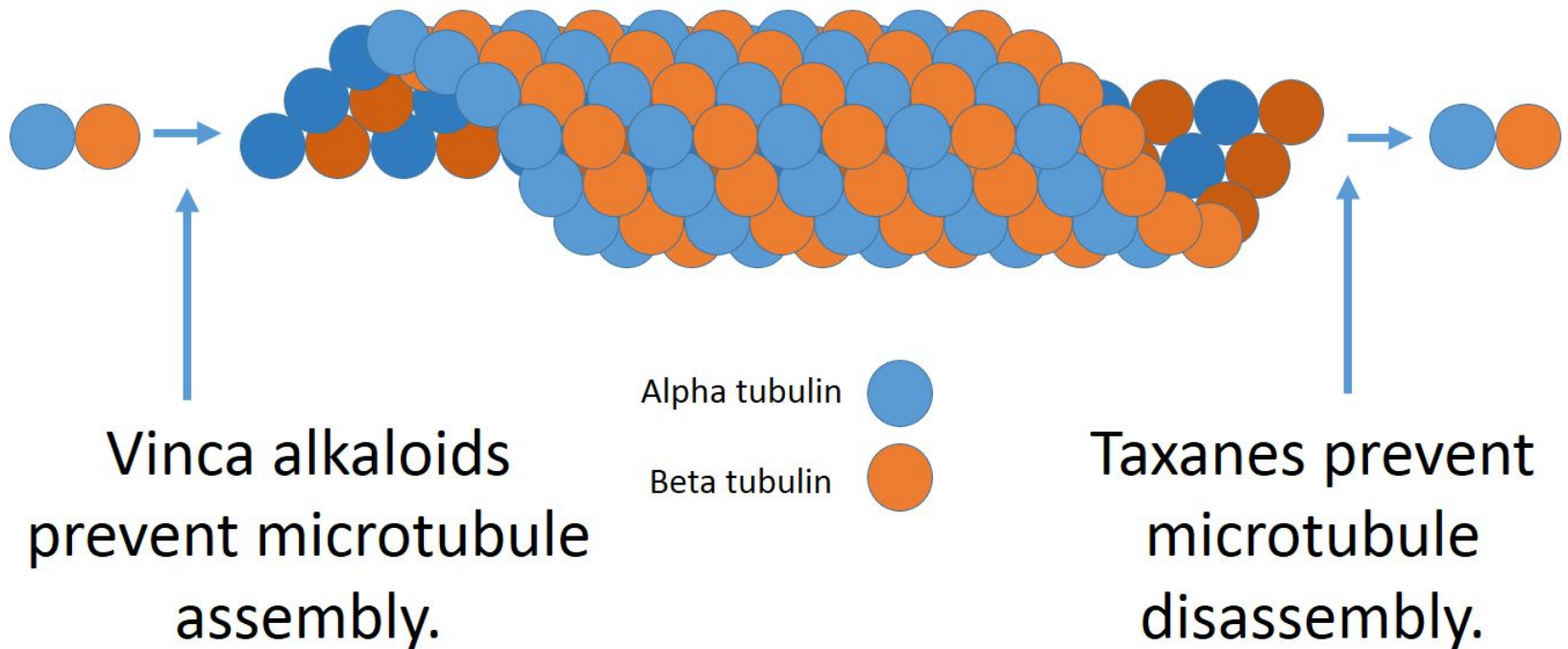


# Complexos de coordenação da platina

- Cisplatina e carboplatina → câncer de bexiga, câncer de colo de útero, câncer de ovário, câncer testicular, cânceres de cabeça e pescoço e câncer de pulmão
- Oxaliplatina → câncer colorretal
- Efeitos adversos:
- Cisplatina: **ême**se intensa (apreptant e ondansetrona), **nefrotoxicidade**, **neuroxicidade**, **ototoxicidade**, hipomagnesemia e hipocalcemia
- Oxaliplatina: **neuropatia periférica**

# Derivados de plantas

- Alcaloides da vinca, taxanos, análogos da camptotecina e etoposídeo



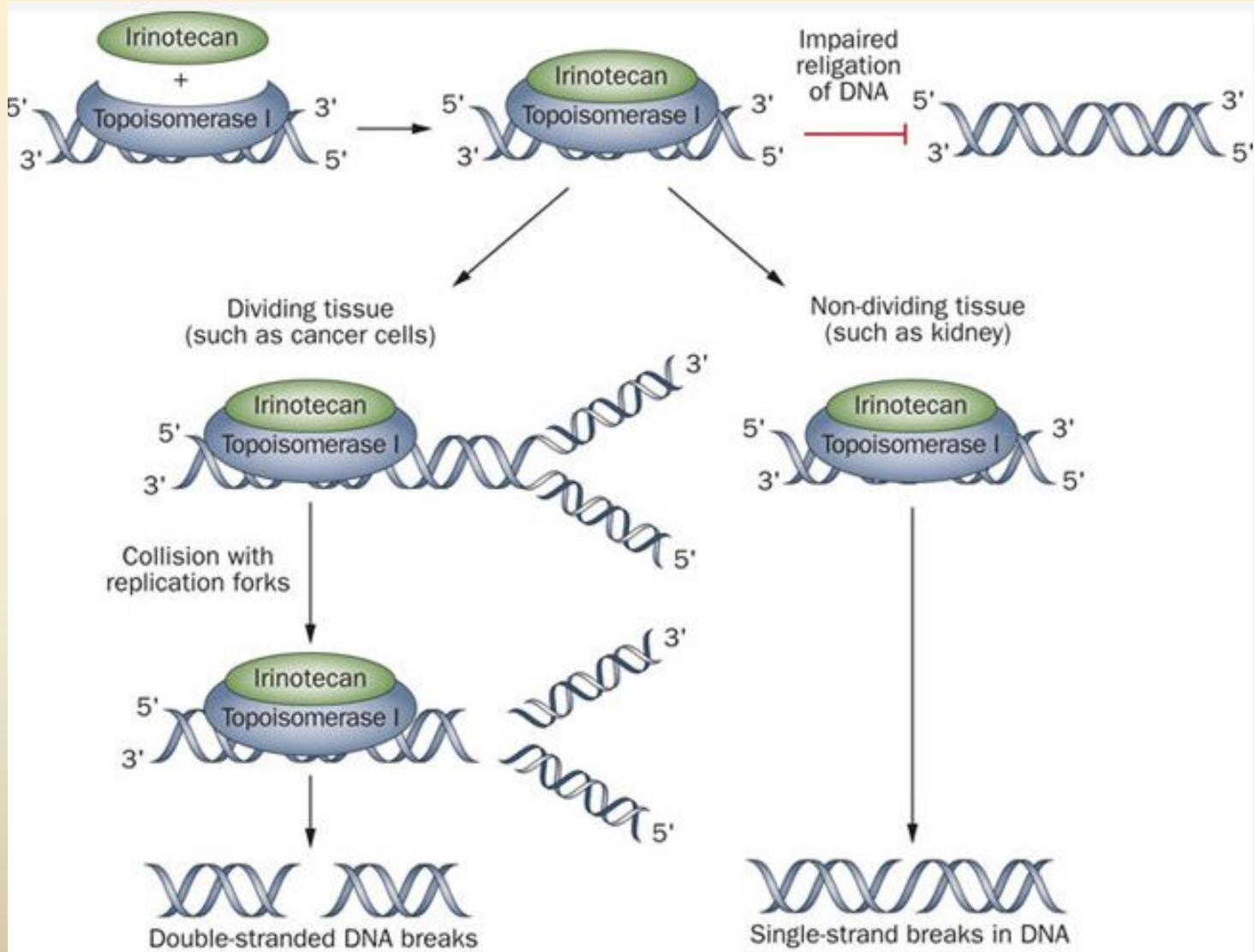
# Alcaloides da vinca

- Vincristina → leucemias, linfomas e tumores sólidos pediátricos
- Vimblastina → câncer de bexiga, carcinoma testicular e linfoma de Hodgkin
- Vinorelbina → câncer de pulmão de células não-pequenas e câncer de mama
- Efeitos adversos: N/V/D, constipação grave, (vincristina), **neuropatia periférica** (vincristina), SIADH (vincristina e vimblastina) e mielosupressão (vimblastina)

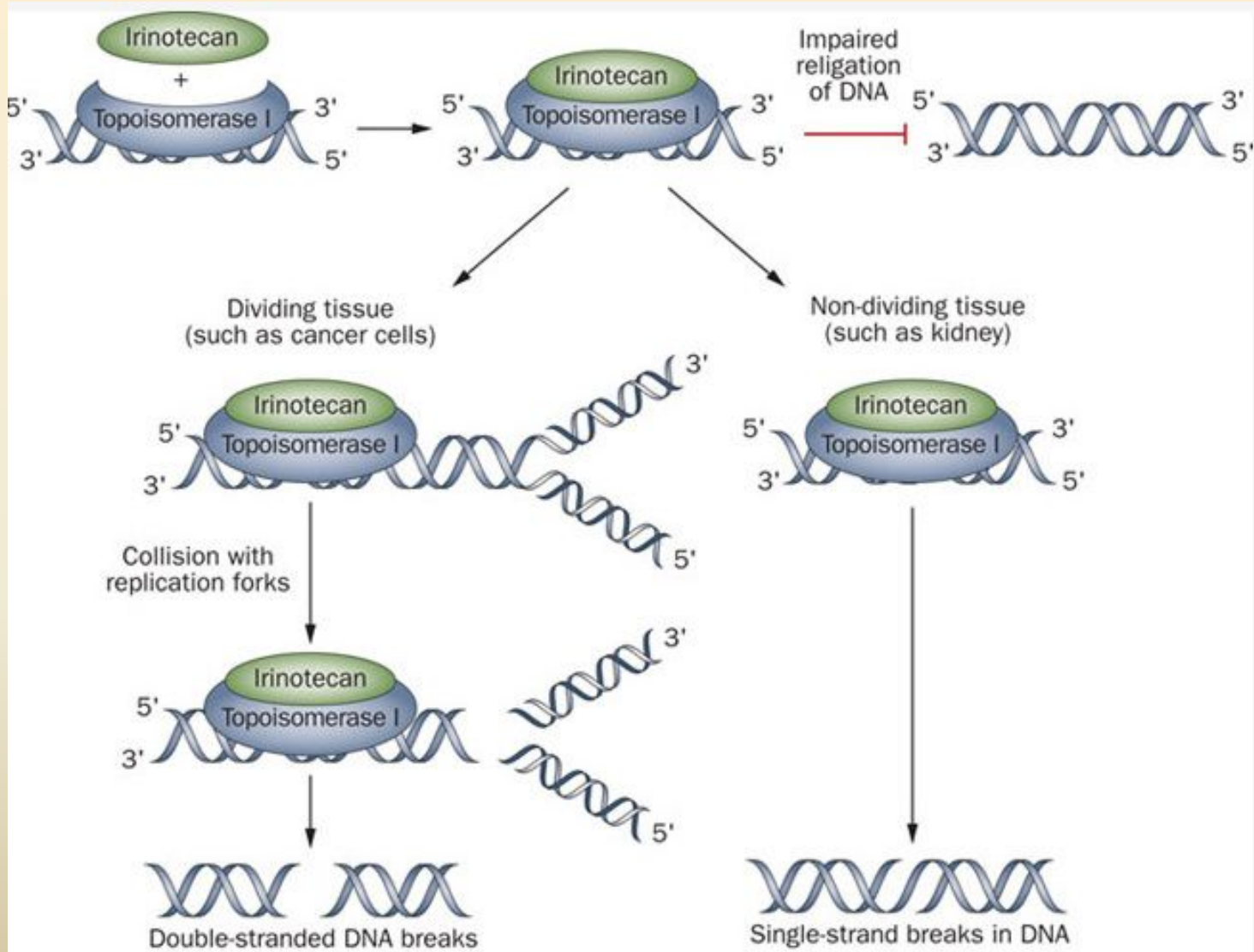
# Taxanos

- Paclitaxel (via IV) e docetaxel (via oral)
- Cânceres de ovário, mama, pulmão, cabeça e pescoço e próstata (docetaxel)
- Paclitaxel e docetaxel: neutropenia (filgastrim) e **neuropatia periférica**
- Docetaxel: retenção de líquidos
- Paclitaxel: bradicardia transitória assintomática e graves reações de hipersensibilidade (anti-inflamatórios)

# Análogos da camptotecina



# Análogos da camptotecina



# Análogos da camptotecina

- Irinotecano (via IV) → câncer colorretal
- Topotecano (via IV ou oral) → câncer de ovário, câncer de pulmão de pequenas células e câncer de colo de útero
- Efeitos adversos: imunossupressão e **DIARREIA**

# Análogos da camptotecina

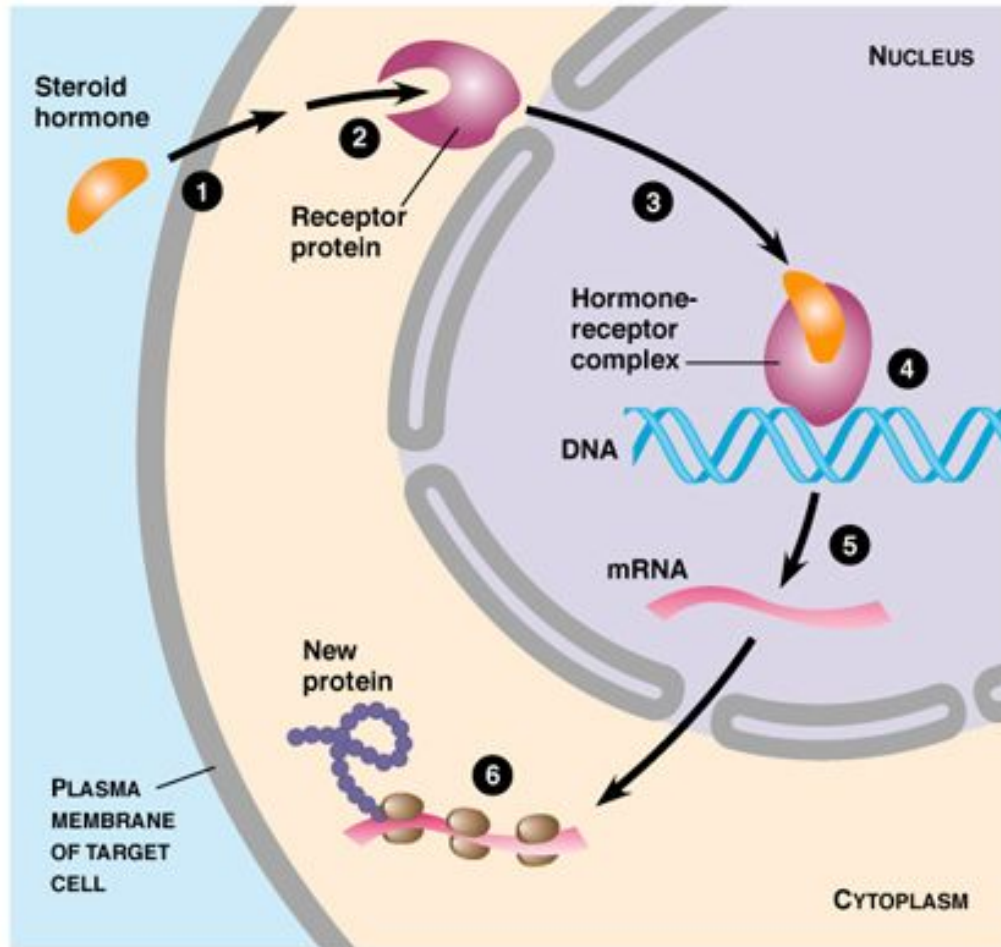
- Irinotecano (pró-droga → SN-38)
  - ✓ Via IV
  - ✓ Câncer colorretal
- Topotecano
  - ✓ Via IV ou oral
  - ✓ Câncer de ovário, câncer de pulmão de pequenas células e câncer de colo de útero
- Efeitos adversos
  - ✓ Imunosupressão
  - ✓ Diarreia



# Etoposídeo

- Inibe topoisomerase II (igual doxorrubicina)
- Carcinoma testicular, câncer de pulmão de células pequenas, sarcoma de Kaposi, linfomas não-Hodgkin e leucemia não-linfocítica aguda
- Efeitos adversos: náusea, vômito, diarreia, alopecia, mucosite oral, mielosupressão, febre, dermatite e reações alérgicas e leucemia não-linfocítica aguda

# Hormônios



©1999 Addison Wesley Longman, Inc.

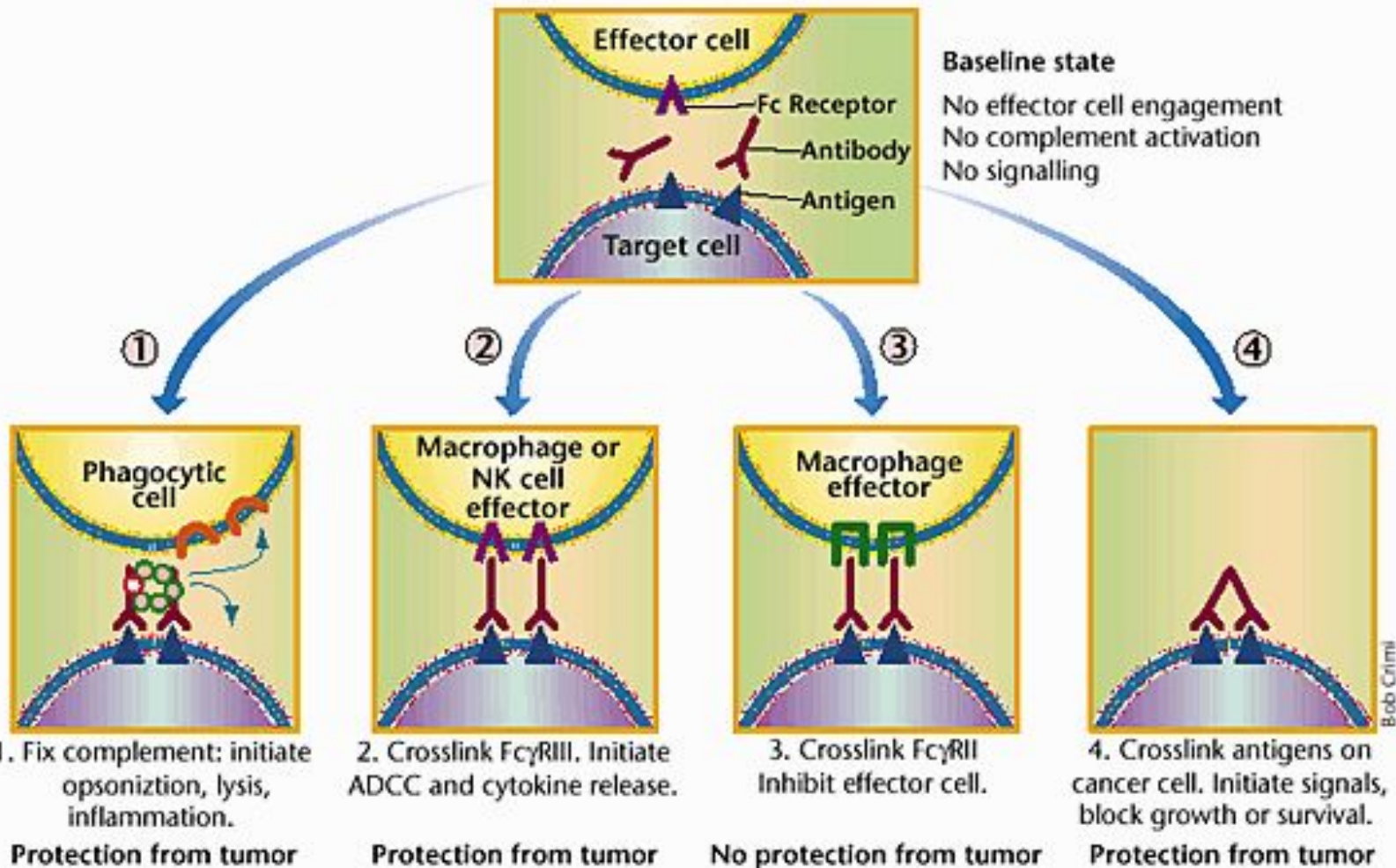
## STEROID HORMONES AND THEIR ANTAGONISTS

*Anastrozole* ARIMIDEX  
*Bicalutamide* CASODEX  
*Estrogens* VARIOUS  
*Exemestane* AROMASIN  
*Flutamide*  
*Fulvestrant* FASLODEX  
*Goserelin* ZOLADEX  
*Letrozole* FEMARA  
*Leuprolide* LUPRON  
*Megestrol acetate* MEGACE  
*Nilutamide* NILANDRON  
*Prednisone*  
*Raloxifene* EVISTA  
*Tamoxifen*  
*Triptorelin* TRELSTAR

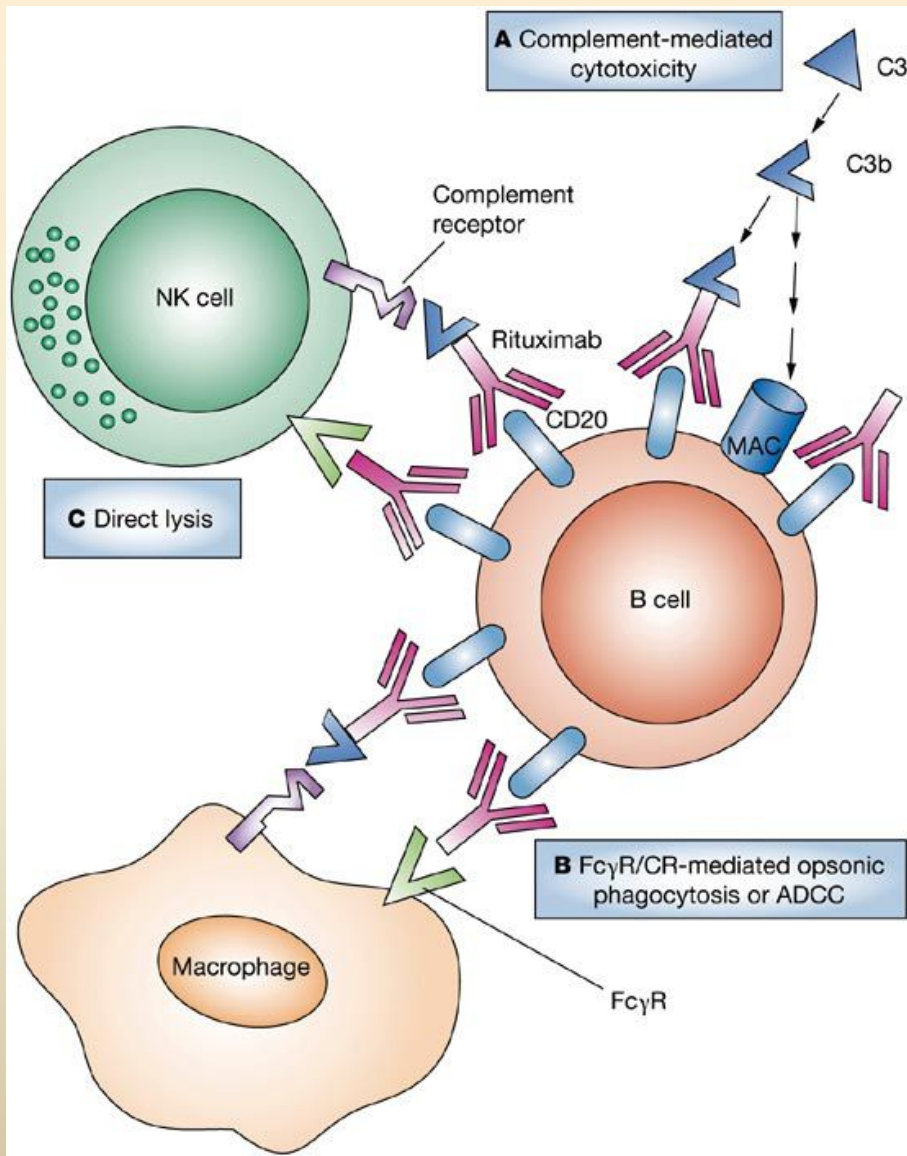
# Hormônios

- Prednisona → LLA e linfomas
- Tamoxifeno, toremifeno e fulvestrano
- Anastrozol e leutrozol
- Acetato de megestrol → neoplasias metastáticas endometriais e de mama
- Leuprolida, goserrelina e triptorrelina
- Flutamida, nilutamida e bicalutamida
- Etinilestradiol ou o dietilestilbestrol

# Anticorpos monoclonais

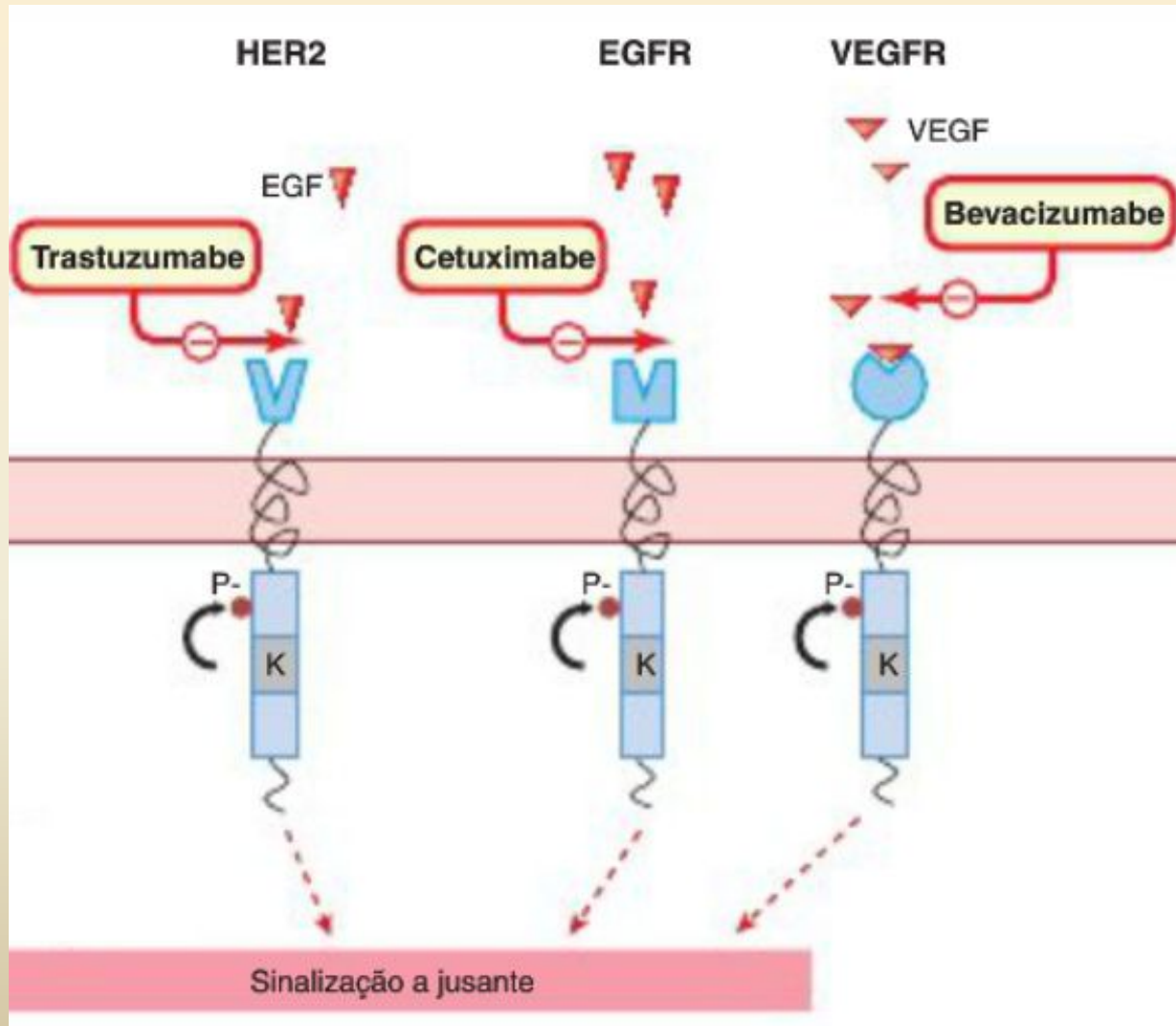


# Rituximab



- Neoplasias das células B
- Hipotensão, broncoespasmo, angioedema, calafrios e febre (liberação de TNF e IL-1 induzida pelo complemento)

# Trastuzumabe, cetuximabe e bevacizumab

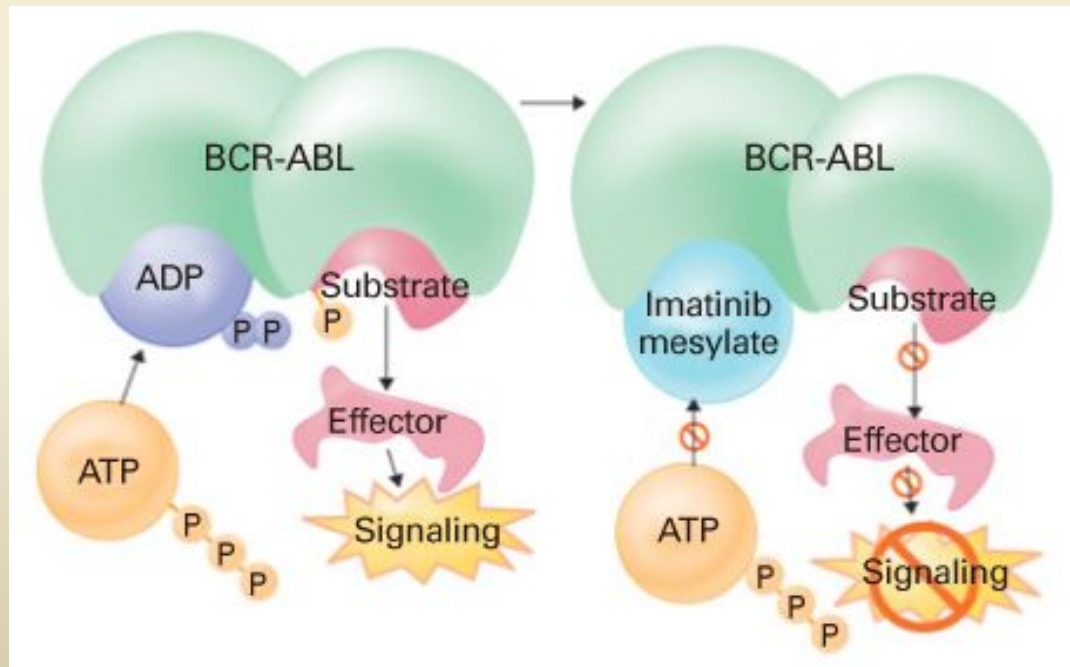


# Trastuzumabe, cetuximabe e bevacizumab

- Trastuzumabe – câncer de mama
- Cetuximab e panitumumab – câncer colorretal metastático com gene KRAS selvagem e carcinomas de cabeça e pescoço
- Bevacizumab – câncer colorretal
- Todos os anticorpos monoclonais são administrados por via IV

# Inibidores de tirosina quinase

- Imatinib (via oral) – leucemia mieloide crônica (BCR-ABL) e tumor estromal gastrointestinal (KIT)
- Efeitos adversos incluem náuseas, vômito e edema





# Inibidores de tirosina quinase

- Erlotinibe e gefitinibe (via oral) → Inibem EGFR → câncer de pulmão de células não pequenas
- Sorafenibe e sunitinibe (via oral) → Inibem VEGFR e PDGFR → carcinoma de células renais, carcinoma hepatocelular (sorafenibe) e tumor estromal gastrointestinal (sunitibe)

# Outros fármacos

- Abiraterona → inibe CYP17, envolvida na síntese de testosterona → câncer de próstata
- Asparaginase → hidrolisa asparagina do sangue; células neoplásicas possuem capacidade limitada de sintetizar esse AA → leucemia linfocítica aguda
- Enzalutamida → inibe a ligação de andrógenos ao AR, inibe translocação do AR até o núcleo e interação com DNA → Câncer de próstata
- Interferons → supressão da proliferação celular, ativação dos macrófagos e aumento da citotoxicidade de linfócitos → leucemia da célula pilosa, sarcoma de Kaposi e melanoma

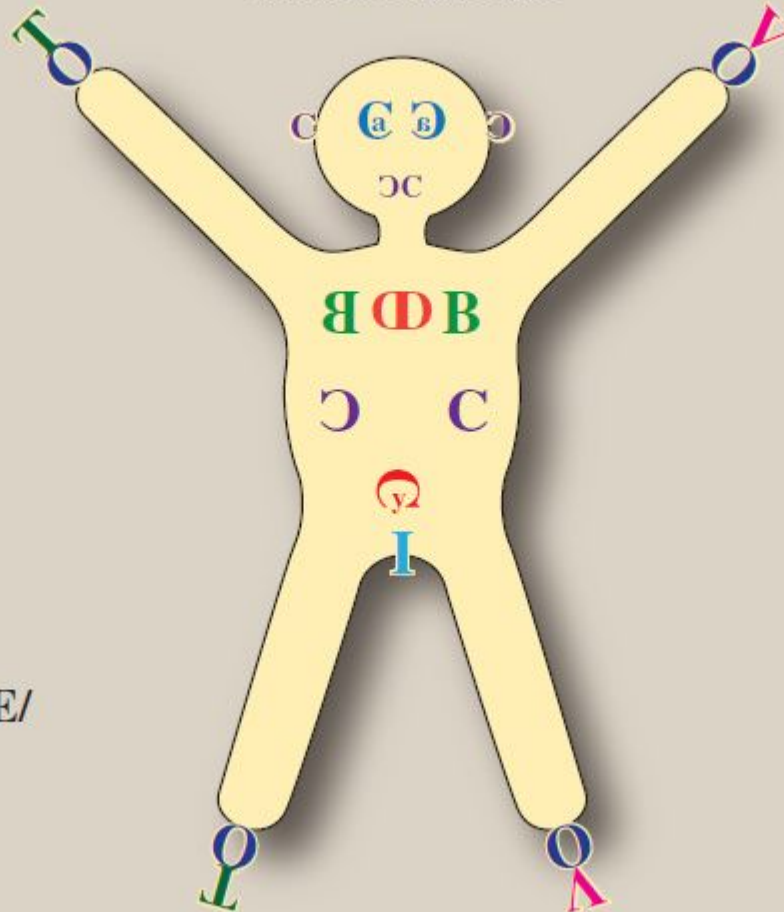
# “Chemo man”

**CISPLATIN**  
Ototoxicity,  
Nephrotoxicity,  
Nausea/vomiting

**BLEOMYCIN/  
BUSULFAN**  
Pulmonary toxicity

**CyCLOPHOSPHAMIDE/  
IFOSFAMIDE**  
Hemorrhagic cystitis

**CYTARABINE**  
Chemical conjunctivitis



**DOXORUBICIN /  
DAUNORUBICIN**  
Cardiotoxicity

**OXALIPLATIN/  
VINCRISTINE/  
TAXANES**  
Peripheral neuropathy

**IRINOTECAN**  
Diarrhea

Um paciente está sendo tratado com alopurinol para controlar a hiperuricemia resultante de quimioterapia. Qual dos seguintes fármacos deve ter sua dose reduzida para evitar toxicidade?

- A. 5-Fluoruracila
- B. 6-Mercaptopurina
- C. 6-Tioguanina
- D. Fludarabina
- E. Citarabina

A hidratação e/ou diurese pode prevenir a toxicidade renal associada a:

- A. cisplatina.
- B. clorambucila.
- C. tamoxifeno.
- D. gencitabina.
- E. metotrexato.

Um paciente com câncer de cólon está sendo tratado com 5-fluoruracila e ácido folínico. O fundamento para a administração da coenzima é porque ela é essencial para:

- A. a conversão da 5-fluoruracila a ácido fluorodesoxiuridílico (FdUMP).
- B. a proteção contra anemia causada pelo tratamento com 5-fluoruracila.
- C. a inibição da timidilato-sintetase pelo FdUMP.
- D. a prolongação do efeito antineoplásico da 5-fluoruracila.

Em um paciente sob quimioterapia contra o câncer desenvolve-se neutropenia. A administração de qual dos seguintes fármacos pode acelerar a recuperação da contagem de neutrófilos?

- A. Ácido folínico
- B. Filgrastim
- C. Prednisona
- D. Vitamina B<sub>12</sub>
- E. Dacarbazina