UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

**Farmacocinética, metabolismo e excreção renal da
doxorubicina em pacientes com câncer de mama**

Leandro Francisco Pippa

Ribeirão Preto
2016

RESUMO

PIPPA, L. F. **Farmacocinética, metabolismo e excreção renal da doxorubicina em pacientes com câncer de mama.** 2016. 101f. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2016.

O presente estudo visa descrever a farmacocinética, o metabolismo e a excreção renal da doxorubicina, uma antraciclina utilizada no tratamento do câncer de mama. A doxorubicina é biotransformada a doxorubicinol pelas enzimas carbonil redutase 1 e 3 e aldo-ceto redutase. Foram investigadas 12 pacientes portadoras de câncer de mama no primeiro ciclo de tratamento adjuvante ou neoadjuvante com doxorubicina (60 mg/m^2) administrada por infusão intravenosa durante 30 min. As amostras seriadas de sangue foram colhidas até 48 h após o início da infusão e a urina foi coletada em intervalos de 4 h por 48 h. Os métodos de análise da doxorubicina e doxorubicinol em urina e em plasma como concentração total e concentração livre foram desenvolvidos empregando LC-MS/MS. Os métodos não apresentaram efeito matriz ou efeito residual e mostraram-se lineares para ambos os analitos nos intervalos de 0,4-200 ng/mL para concentração total em plasma; 0,4-40 ng/mL para concentração livre em plasma e 20-8000 ng/mL de urina. Os parâmetros farmacocinéticos da doxorubicina foram calculados com base nas curvas de concentração plasmática total *versus* tempo empregando o programa Phoenix® WinNonlin® por modelo tricompartmental com observação de meias-vidas de distribuição, de eliminação rápida e de eliminação terminal de 0,10; 2,55 e 40,87 h, respectivamente. A fração livre de doxorubicina foi de 16,05% e de doxorubicinol de 17,34%. A fração da dose de doxorubicina recuperada na urina (0-48 h) foi de 2,35% para o fármaco inalterado e de 1,35% para o fármaco metabolizado a doxorubicinol. Os valores médios de *clearances* na população do estudo foram de 58,07 L/h para o total, 1,45 L/h para o renal, 56,62 L/h para o hepático e 0,71 L/h para o *clearance* de formação do metabólito doxorubicinol. Logo, os dados inferem que a eliminação da doxorubicina é preponderantemente biliar. Os valores de *clearance* total não corrigidos em função do peso ou área superficial corpórea mostraram coeficiente de variação de 95,32%, enquanto para valores de *clearance* total corrigidos em função do peso ou da área superficial corpórea, foram obtidos valores similares, respectivamente, 88,74% e 89,84%. O estudo detalhado da farmacocinética da doxorubicina e seu metabólito doxorubicinol permitiu, pela primeira vez, o cálculo da razão de extração hepática ($E=0,63$) em humanos, classificando a doxorubicina como um fármaco de extração hepática intermediária.

Palavras-chave: doxorubicina, câncer de mama, farmacocinética, metabolismo, excreção renal, LC-MS/MS.

ABSTRACT

PIPPA, L. F. **Pharmacokinetics, metabolism and urinary excretion of doxorubicin in breast cancer patients.** 2016. 101f. Dissertation (Master). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2016.

The aim of this study is to describe the pharmacokinetics, metabolism and renal excretion of doxorubicin, an anthracycline used in breast cancer treatment. Doxorubicin is metabolised to doxorubicinol by carbonyl reductase 1 and 3, and aldo-keto reductase enzymes. Twelve breast cancer patients with indication of adjuvant or neoadjuvant treatment were assessed during the first cycle of doxorubicin administration (60 mg/m², iv-infusion, 30 min). Serial blood samples were collected up to 48 hours after the start of iv-infusion; urine was collected in 4-hour intervals, during 48 h. Methods for simultaneous quantification of doxorubicin and doxorubicinol in urine, as well as total and unbound fraction in plasma were developed applying LC-MS/MS. Neither matrix effect or carryover effect were observed. The methods were linear for both analytes in the ranges of 0.4-200 ng/mL for total plasma concentration; 0.4-40 ng/mL for unbound fraction concentration in plasma and 20-8000 ng/mL urine. Doxorubicin pharmacokinetic parameters were calculated based on total plasma concentration *versus* time curves applying Phoenix® WinNonlin® software by tricompartmental model analysis. Distribution, fast elimination and slow elimination half-lives were observed to be 0.10, 2.55 and 40.87 h, respectively. Unbound fractions were 16.05% for doxorubicin and 17.34% for doxorubicinol. The fraction of doxorubicin dose recovered in urine (0-48 h) was 2.35% for the drug excreted unchanged and 1.35% for doxorubicinol. The clearance mean values for the assessed population were 58.07 L/h for total clearance, 1.45 L/h for renal clearance, 56.62 L/h for hepatic clearance and 0.71 L/h for doxorubicinol metabolite formation clearance. Thus, the data suggest that doxorubicin elimination is carried out mainly by biliary excretion. Initial total clearance values demonstrated 95.32% variation coefficient, while total clearance values corrected to weight or body surface area presented similar variation coefficients, respectively 88.74% and 89.84%. The detailed pharmacokinetics study of doxorubicin and its metabolite doxorubicinol made it possible to calculate, for the first time in humans, the hepatic extraction ratio ($E = 0.63$), categorising doxorubicin as an intermediate hepatic-extraction-ratio drug.

Keywords: doxorubicin, breast cancer, pharmacokinetics, metabolism, urinary excretion,

1. INTRODUÇÃO

O termo neoplasma pode ser definido como uma massa anormal de tecido, cujo crescimento é excessivo e não coordenado com aquele dos tecidos normais, persistindo da mesma maneira excessiva após a interrupção do estímulo que originou as alterações celulares e teciduais (KUMAR et al., 2010; WILLIS, 1952).

Um dos tipos de neoplasia é o câncer de mama, que tem suas formas mais comuns no carcinoma de ducto e carcinoma lobular. Embora essa doença possa ocorrer tanto em mulheres quanto em homens, ela é mais prevalente em mulheres (NCI, 2013).

O câncer de mama é considerado atualmente o mais importante no mundo pela Organização Mundial da Saúde tanto em países desenvolvidos quanto em países em desenvolvimento (WHO, 2014). A Figura 1 ilustra a estimativa mundial de câncer de mama para o ano de 2012 por país (IARC, 2012).

Figura 1: Estimativa mundial de incidência de câncer de mama em 2012, por 100 mil casos.

A taxa de sobrevivência para o câncer tratado é geralmente maior na América do Norte, Austrália, Japão e Europa, e menor na Argélia, Brasil e Leste Europeu (COLEMAN et al., 2008). Estimativas oficiais previam 232 mil novos casos de câncer de mama e 39 mil

mortes decorridas dessa doença para o ano de 2013 nos EUA, bem como 57 mil novos casos e 13 mil mortes no Brasil no ano de 2014 (INCA, 2014a; NCI, 2013).

Segundo o Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva (INCA, 2014b), os estados brasileiros com a maior mortalidade por câncer de mama no Brasil, compreendendo dados coletados entre os anos 2000 e 2011, são Rio de Janeiro, Rio Grande do Sul, São Paulo, Paraná, Santa Catarina, Distrito Federal e Mato Grosso do Sul. A taxa de mortalidade é maior conforme o crescimento da faixa etária observada (Tabela 1).

Tabela 1: Taxas de mortalidade por câncer de mama por 100 mil mulheres, entre 2000 e 2011. Adaptado de INCA (2014b)

Estado	Taxas por idade					
	30 a 39	40 a 49	50 a 59	60 a 69	70 a 79	80 e mais
RJ	7,4	24,8	47,3	61,5	84,4	136,3
RS	5,7	20,7	42,9	56,8	83,0	139,1
SP	5,9	19,6	39,5	54,3	77,3	126,7
PR	5,5	17,7	34,7	46,3	64,7	102,9
SC	5,5	17,4	33,5	43,2	55,7	89,6
DF	5,2	18,9	38,7	52,8	85,8	123,6
MS	5,1	17,8	36,4	44,8	61,6	79,6

O regime quimioterápico pode ser indicado no tratamento pré-operatório, chamado neoadjuvante, ou pós-operatório, chamado adjuvante, bem como para fim paliativo. Tal tratamento comumente inclui um componente da classe das antraciclinas, como a doxorrubicina, empregada nos regimes AC (doxorrubicina e ciclofosfamida) e FAC (5-fluorouracila, doxorrubicina e ciclofosfamida) (GOLDHIRSCH et al., 2007).

A doxorrubicina, uma antraciclina derivada da daunorrubicina e utilizada no tratamento do câncer de mama, age como inibidor da topoisomerase II, bem como agente intercalante de DNA, criando complexos que inibem a duplicação do material genético celular ou a síntese de RNA, processo resultante da inibição da atividade da DNA-polimerase- α e RNA-polimerase (HANUŠOVÁ et al., 2013; SCHROETER; MARKO, 2014; SPETH; VAN HOESEL; HAANEN, 1988; THORN et al., 2011).

A doxorrubicina é biotransformada essencialmente no fígado por redução estereoespecífica do grupo cetona do carbono C-13, levando à formação do doxorrubicinol pelas enzimas metabolizadoras carbonil redutase 1 e 3 (CBR1, CBR3) e aldo-ceto redutase

(AKR1C). O metabolismo subsequente da doxorubicina e do doxorubicinol envolve a hidrólise glicosídica, O-desmetilação e O-glucuronidação. A hidrólise ácida da ligação glicosídica elimina o açúcar gerando doxorubicinona a partir de doxorubicina, e doxorubicinolona a partir de doxorubicinol. A remoção do açúcar, via uma semiquinona intermediária e subsequente protonação da aglicona no carbono 7, produz 7-desoxidoxorubicinolona a partir de doxorubicinol (Figura 2). As 7-desoxi-agliconas reagem com O_2 e formam o radical $OH^\bullet$ em uma cascata de reações. O radical $OH^\bullet$ na reação com DNA, RNA, membranas celulares e proteínas pode causar morte celular. Após a desmetilação, essas 7-desoxi-agliconas insolúveis são excretadas em suas formas conjugadas com ácido glucurônico ou sulfonato. Entretanto, as agliconas de doxorubicina foram detectadas em fluidos biológicos de apenas uma parte dos pacientes em tratamento, e ocorrem somente transitoriamente e a concentrações muito baixas quando comparada com a doxorubicina e doxorubicinol. A redução a hidroquinona foi proposta, mas não detectada em espécimes biológicos (LAL et al., 2010; SPETH; VAN HOESEL; HAANEN, 1988).

O *clearance* da doxorubicina é predominantemente mediado pela via hepatobiliar e mais de 50% do fármaco é excretado na bile em até sete dias após o tratamento. Seu *clearance* renal é baixo, e cerca de 12% da dose total é eliminada na urina durante seis dias após o tratamento. A infusão intravenosa de doxorubicina é seguida por *clearance* trifásico caracterizado por três meias-vidas sucessivas ($t_{1/2\alpha}$ 3 a 5 min, $t_{1/2\beta}$ 1 a 2 h e $t_{1/2\gamma}$ 24 a 36 h). A concentração plasmática de doxorubicinol aumenta rapidamente e então diminui paralelamente à da doxorubicina, seguida da injeção em *bolus* do medicamento (LAL et al., 2010).

Figura 2: Biotransformação da doxorubicina, majoritariamente metabolizada a doxorrubicinol pelas enzimas carbonil redutase 1 e 3 (CBR1, CBR3). Adaptado de (LAL et al., 2010).

A farmacocinética da doxorubicina exibe ampla variabilidade interindividual. É sugerido que os fatores genéticos contribuem em 20-95% na variabilidade da eficácia terapêutica e/ou toxicidade nos pacientes tratados. A farmacocinética da doxorubicina é particularmente influenciada por polimorfismos de transportadores de efluxo, (ABCB1, ABCB5, ABCB8, ABCC5, ABCG2, RLIP76), transportadores de influxo (SLC22A16), enzimas metabolizadoras (CBR1 e CBR3) e receptor nuclear PXR (Figura 3). O melhor entendimento dos fatores farmacogenéticos na via de metabolização da doxorubicina

contribui para a compreensão de sua correlação farmacogenética-farmacocinética-farmacodinâmica, proporcionando o conhecimento necessário para a individualização terapêutica (EVANS; MCLEOD, 2003; FAN et al., 2008; LAL et al., 2008, LAL et al. 2010; PISCITELLI et al., 1993; WEINSHILBOUM, 2003).

Os parâmetros farmacocinéticos da doxorrubicina (infusão de 1 h de 45 a 75 mg/m²) avaliados em pacientes com carcinoma pulmonar exibem grande variabilidade interindividual com valores de meia-vida de eliminação ($t_{1/2\text{el}}$) de $25,6 \pm 16,9$ h, área sob a curva concentração plasmática *versus* tempo (AUC) de 1834 ± 1007 ng.h/L e *clearance* (Cl) de $666,2 \pm 339$ mL/min×m² ($40,0 \pm 20,3$ L/h×m²) (PISCITELLI et al., 1993).

Figura 3: Correlação farmacogenética-farmacocinética-farmacodinâmica no metabolismo da doxorrubicina. Adaptado de Lal et al. (2010).

O *clearance* (Cl) de um fármaco em um órgão é dado pela equação 1:

$$Cl = \frac{Q \times (f_u \times Cl_{int})}{Q + (f_u \times Cl_{int})} \quad (1)$$

onde f_u representa a fração livre não ligada à proteína plasmática, Cl_{int} representa o *clearance* intrínseco traduzido pela capacidade do órgão de eliminar o fármaco não ligado à proteína plasmática e Q representa o fluxo sanguíneo hepático (BENET, 2010).

Logo, a doxorubicina com valores de Cl total de $40,0 \pm 20,3 \text{ L/h} \times \text{m}^2$ e excreção renal em torno de 12% provavelmente é um fármaco de razão de extração hepática (E) intermediária, ou seja, a capacidade do fígado de metabolizá-la depende do *clearance* intrínseco, do fluxo sanguíneo hepático e da fração livre (BENET, 2010; DANESI et al., 2002; PISCITELLI et al., 1993). Ademais, o *clearance* da doxorubicina é modulado por condições que alteram a perfusão hepática, dentre elas, a idade (LE COUTEUR; MCLEAN, 1998; MCLEAN; LE COUTEUR, 2004).

Visando a individualização terapêutica, a dosagem de doxorubicina é atualmente estabelecida com base na área de superfície corpórea, embora estudos clínicos mostrem melhor correlação entre o metabolismo da doxorubicina e idade, polimorfismo das enzimas metabolizadoras e gordura abdominal (FAN et al., 2008; LAL et al., 2008; WONG et al., 2014).

Considerando que a variabilidade interindividual do metabolismo da doxorubicina tem implicações na sua toxicidade e potencialmente na sua eficácia (FAN et al., 2008; LAL et al., 2008, 2010; PISCITELLI et al., 1993), considerando que a doxorubicina é majoritariamente metabolizada a doxorubicinol (LAL et al., 2010; SPETH; VAN HOESEL; HAANEN, 1988), considerando que a doxorubicina pode ser considerada um fármaco de razão de extração hepática intermediária (Cl total de $40,0 \pm 20,3 \text{ L/h} \times \text{m}^2$) (BENET, 2010; PISCITELLI et al., 1993) e, portanto, com *clearance* dependente do fluxo de sangue hepático, da atividade enzimática e da ligação proteica, o presente estudo visa avaliar a farmacocinética da doxorubicina e seu metabólito doxorubicinol como concentração total em plasma e urina e como concentração livre em plasma de pacientes com câncer de mama objetivando a individualização terapêutica.

2. CONCLUSÕES

1. Os métodos de análise sequenciais de doxorubicina e doxorubicinol em urina e em plasma como concentração total e livre empregando LC-MS/MS permitiram a aplicação em estudo de farmacocinética e excreção urinária do fármaco administrado em dose única (60 mg/m^2) como infusão curta (30 min) a pacientes portadoras de câncer de mama.
2. A análise farmacocinética da doxorubicina foi avaliada por modelo tricompartimental com observação de meias-vidas de distribuição, de eliminação rápida e de eliminação terminal, respectivamente, de 0,10; 2,55 e 40,87 h para 12 pacientes portadoras de câncer de mama e tratadas com dose única do fármaco de 60 mg/m^2 administrado como infusão curta de 30 min.
3. A fração livre de doxorubicina foi de 16,05% e de doxorubicinol de 17,34% para 12 pacientes portadoras de câncer de mama e tratadas com dose única do fármaco de 60 mg/m^2 administrado como infusão curta de 30 min.
4. A fração da dose de doxorubicina recuperada na urina (0-48 h) foi de 2,35% para o fármaco inalterado e de 1,35% para o fármaco metabolizado a doxorubicinol na população investigada.
5. Os valores médios de *clearances* na população do estudo foram de 58,07 L/h para o total, 1,45 L/h para o renal, 56,62 L/h para o hepático e 0,71 L/h para o *clearance* de formação do metabólito doxorubicinol.
6. A farmacocinética da doxorubicina exibe alta variabilidade interindividual com observação de coeficientes de variação de 95,32% para os valores de *clearance* total não corrigidos em função do peso ou da área superficial corpórea e coeficientes de variação, respectivamente, de 88,74% e 89,84% para valores de *clearance* total corrigidos em função do peso ou da área superficial corpórea.
7. A doxorubicina é um fármaco de razão de extração hepática intermediária ($E=0,63$).

3. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Resolução RDC n.º 27, de 17 de maio de 2012**, 2012.

ANDERSEN, A.; WARREN, D. J.; SLØRDAL, L. A sensitive and simple high-performance liquid chromatographic method for the determination of doxorubicin and its metabolites in plasma. **Ther. Drug Monit.**, v. 15, n. 5, p. 455–61, out. 1993.

ARNOLD, R. D.; SLACK, J. E.; STRAUBINGER, R. M. Quantification of Doxorubicin and metabolites in rat plasma and small volume tissue samples by liquid chromatography/electrospray tandem mass spectroscopy. **J. Chromatogr. B**, v. 808, n. 2, p. 141–52, 5 set. 2004.

BEIJNEN, J. H. et al. HPLC determination of doxorubicin, doxorubicinol and four aglycone metabolites in plasma of AIDS patients. **J. Pharm. Biomed. Anal.**, v. 9, n. 10-12, p. 995–1002, jan. 1991.

BENET, L. Z. Clearance (née Rowland) concepts: a downdate and an update. **J. Pharmacokinet. Pharmacodyn.**, v. 37, n. 6, p. 529–39, dez. 2010.

BENJAMIN, R. S.; RIGGS, C. E.; BACHUR, N. R. Plasma pharmacokinetics of adriamycin and its metabolites in humans with normal hepatic and renal function. **Cancer Res.**, v. 37, n. 5, p. 1416–1420, maio 1977.

BOSANQUET, A. G. Stability of solutions of antineoplastic agents during preparation and storage for in vitro assays. III. Antimetabolites, tubulin-binding agents, platinum drugs, amsacrine, L-asparaginase, interferons, steroids and other miscellaneous antitumor agents. **Cancer Chemother. Pharmacol.**, v. 23, n. 4, p. 197–207, 1989.

BOUCEK, R. J. et al. The major metabolite of doxorubicin is a potent inhibitor of membrane-associated ion pumps. A correlative study of cardiac muscle with isolated membrane fractions. **J. Biol. Chem.**, v. 262, n. 33, p. 15851–6, 25 nov. 1987.

BRANA, I. et al. A phase I trial of pantoprazole in combination with doxorubicin in patients with advanced solid tumors: evaluation of pharmacokinetics of both drugs and tissue penetration of doxorubicin. **Invest. New Drugs**, v. 32, n. 6, p. 1269–77, dez. 2014.

CHAN, K. K. et al. Prediction of adriamycin disposition in cancer patients using a physiologic, pharmacokinetic model. **Cancer Treat. Rep.**, v. 62, n. 8, p. 1161–71, ago. 1978.

COLEMAN, M. P. et al. Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD). **Lancet Oncol.**, v. 9, n. 8, p. 730–56, ago. 2008.

DANESI, R. et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of the anthracycline anticancer drugs. **Clin. Pharmacokinet.**, v. 41, n. 6, p. 431–44, jan. 2002.

DIFRANCESCO, R. et al. Simultaneous analysis of cyclophosphamide, doxorubicin and doxorubicinol by liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry. **J. Chromatogr. B**, v. 852, n. 1-2, p. 545–53, 1 jun. 2007.

EKSBORG, S. et al. Pharmacokinetic study of i.v. infusions of adriamycin. **Eur. J. Clin. Pharmacol.**, v. 28, n. 2, p. 205–12, jan. 1985.

EVANS, W. E.; MCLEOD, H. L. Pharmacogenomics--drug disposition, drug targets, and side effects. **N. Engl. J. Med.**, v. 348, n. 6, p. 538–49, 6 fev. 2003.

FAN, L. et al. Genotype of human carbonyl reductase CBR3 correlates with doxorubicin disposition and toxicity. **Pharmacogenet. Genomics**, v. 18, n. 7, p. 621–31, jul. 2008.

GIL, P. et al. Time dependency of adriamycin and adriamycinol kinetics. **Cancer Chemother. Pharmacol.**, v. 10, n. 2, p. 120–4, 1983.

GOLDHIRSCH, A. et al. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. **Ann. Oncol.**, v. 18, n. 7, p. 1133–44, jul. 2007.

GREENE, R. F. et al. Plasma pharmacokinetics of adriamycin and adriamycinol: implications for the design of in vitro experiments and treatment protocols. **Cancer Res.**, v. 43, n. 7, p. 3417–21, jul. 1983.

HAN, X. et al. Determination of Doxorubicin in Stealth Hyaluronic Acid-Based Nanoparticles in Rat Plasma by the Liquid-Liquid Nanoparticles-Breaking Extraction Method: Application to a Pharmacokinetic Study. **J. Chromatogr. Sci.**, v. 1, n. 6, p. 1–6, 30 maio 2016.

HANUŠOVÁ, V. et al. In vivo effect of oracin on doxorubicin reduction, biodistribution and efficacy in Ehrlich tumor bearing mice. **Pharmacol. Rep.**, v. 65, n. 2, p. 445–52, jan. 2013.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). **Câncer de mama**. Disponível em: <<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/mama>>. Acesso em: 27 fev. 2014a.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). **Taxas de mortalidade por câncer, brutas e ajustadas por idade, pelas populações mundial e brasileira, por 100.000, segundo sexo, localidade e por período selecionado**. Disponível em: <<http://mortalidade.inca.gov.br/Mortalidade/prepararModelo04.action>>. Acesso em: 27 fev. 2014b.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC). **Estimated Breast Cancer Incidence Worldwide in 2012**. Disponível em: <http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx>. Acesso em: 26 fev. 2014.

KUMAR, V. et al. **Robbins & Cotran - Patologia: Bases Patológicas das Doenças**. 8. ed. Rio de Janeiro: Saunders Elsevier, 2010.

LACHÂTRE, F. et al. Simultaneous determination of four anthracyclines and three metabolites in human serum by liquid chromatography-electrospray mass spectrometry. **J. Chromatogr. B**, v. 738, n. 2, p. 281–91, 11 fev. 2000.

LAL, S. et al. CBR1 and CBR3 pharmacogenetics and their influence on doxorubicin disposition in Asian breast cancer patients. **Cancer Sci.**, v. 99, n. 10, p. 2045–54, out. 2008.

LAL, S. et al. Pharmacogenetics of target genes across doxorubicin disposition pathway: a review. **Curr. Drug Metab.**, v. 11, n. 1, p. 115–28, jan. 2010.

LAL, S. et al. Pharmacogenetics of ABCB5, ABCC5 and RLIP76 and doxorubicin pharmacokinetics in Asian breast cancer patients. **Pharmacogenomics J.**, 15 mar. 2016.

LE COUTEUR, D. G.; MCLEAN, A. J. The aging liver. Drug clearance and an oxygen diffusion barrier hypothesis. **Clin. Pharmacokinet.**, v. 34, n. 5, p. 359–73, maio 1998.

MA, W. et al. Simultaneous determination of doxorubicin and curcumin in rat plasma by LC–MS/MS and its application to pharmacokinetic study. **J. Pharm. Biomed. Anal.**, v. 111, p. 215–221, jan. 2015.

MAUDENS, K. E.; STOVE, C. P.; LAMBERT, W. E. Quantitative liquid chromatographic analysis of anthracyclines in biological fluids. **J. Chromatogr. B**, v. 879, n. 25, p. 2471–2486, set. 2011.

MCLEAN, A. J.; LE COUTEUR, D. G. Aging biology and geriatric clinical pharmacology. **Pharmacol. Rev.**, v. 56, n. 2, p. 163–84, jun. 2004.

MOSTELLER, R. D. Simplified calculation of body-surface area. **N. Engl. J. Med.**, v. 317, n. 17, p. 1098, 22 out. 1987.

NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI). **Estimated new cases and deaths**. Disponível em: <<http://www.cancer.gov/cancertopics/types/breast>>. Acesso em: 27 fev. 2014.

NICHOLLS, G.; CLARK, B. J.; BROWN, J. E. Solid-phase extraction and optimized separation of doxorubicin, epirubicin and their metabolites using reversed-phase high-performance liquid chromatography. **J. Pharm. Biomed. Anal.**, v. 10, n. 10-12, p. 949–957, out. 1992.

OLSON, R. D. et al. Doxorubicin cardiotoxicity may be caused by its metabolite, doxorubicinol. **Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.**, v. 85, n. 10, p. 3585–9, maio 1988.

PÉREZ-BLANCO, J. S. et al. Population pharmacokinetic of doxorubicin and doxorubicinol in patients diagnosed with non-Hodgkin's lymphoma. **Br. J. Clin. Pharmacol.**, no prelo., 2016.

PISCITELLI, S. C. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of doxorubicin in patients with small cell lung cancer. **Clin. Pharmacol. Ther.**, v. 53, n. 5, p. 555–61, maio 1993.

RITSCHER, W. A.; KEARNS, G. L. **Handbook of Basic Pharmacokinetics**. 5. ed. Washington, DC, EUA.: American Pharmaceutical Association, 1999.

RODVOLD, K. A.; RUSHING, D. A.; TEWKSBURY, D. A. Doxorubicin clearance in the obese. **J. Clin. Oncol.**, v. 6, n. 8, p. 1321–7, ago. 1988.

ROSSI, D. T. et al. Improved methodology for subnanogram quantitation of doxorubicin and its 13-hydroxy metabolite in biological fluids by liquid chromatography. **Anal. Chim. Acta**, v. 271, n. 1, p. 59–68, jan. 1993.

SCHROETER, A.; MARKO, D. Resveratrol modulates the topoisomerase inhibitory potential of Doxorubicin in human colon carcinoma cells. **Molecules**, v. 19, n. 12, p. 20054–72, jan. 2014.

SOTTANI, C. et al. Simultaneous determination of cyclophosphamide, ifosfamide, doxorubicin, epirubicin and daunorubicin in human urine using high-performance liquid chromatography/electrospray ionization tandem mass spectrometry: bioanalytical method validation. **Rapid Commun. Mass Spectrom.**, v. 22, n. 17, p. 2645–59, set. 2008.

SOTTANI, C. et al. Simultaneous measurement of doxorubicin and reduced metabolite doxorubicinol by UHPLC-MS/MS in human plasma of HCC patients treated with TACE. **J. Chromatogr. B**, v. 915-916, p. 71–8, 1 fev. 2013.

SPETH, P. A. et al. Cellular and plasma adriamycin concentrations in long-term infusion therapy of leukemia patients. **Cancer Chemother. Pharmacol.**, v. 20, n. 4, p. 305–10, 1987a.

SPETH, P. A. et al. Plasma and cellular adriamycin concentrations in patients with myeloma treated with ninety-six-hour continuous infusion. **Clin. Pharmacol. Ther.**, v. 41, n. 6, p. 661–5, jun. 1987b.

SPETH, P. A.; VAN HOESEL, Q. G.; HAANEN, C. Clinical pharmacokinetics of doxorubicin. **Clin. Pharmacokinet.**, v. 15, n. 1, p. 15–31, jul. 1988.

THORN, C. F. et al. Doxorubicin pathways: pharmacodynamics and adverse effects. **Pharmacogenet. Genomics**, v. 21, n. 7, p. 440–6, jul. 2011.

WALL, R. et al. Rapid and sensitive liquid chromatography-tandem mass spectrometry for the quantitation of epirubicin and identification of metabolites in biological samples. **Talanta**, v. 72, n. 1, p. 145–54, 15 abr. 2007.

WEINSHILBOUM, R. Inheritance and drug response. **N. Engl. J. Med.**, v. 348, n. 6, p. 529–37, 6 fev. 2003.

WILLIS, R. A. **The Spread of Tumours in the Human Body**. 2. ed. London: Butterworth, 1952.

WONG, A. L. et al. Body fat composition impacts the hematologic toxicities and pharmacokinetics of doxorubicin in Asian breast cancer patients. **Breast Cancer Res. Treat.**, v. 144, n. 1, p. 143–52, fev. 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Breast cancer: prevention and control. 2014.