UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

Milena Locci de Oliveira

Esquema de amostragem esparsa para avaliar a farmacocinética da daunorrubicina e seu metabólito daunorrubicinol em pacientes adultos e pediátricos diagnosticados com leucemia mieloide aguda

Ribeirão Preto
2019

RESUMO

De Oliveira, M.L. **Esquema de amostragem esparsa para avaliar a farmacocinética da daunorrubicina e seu metabólito daunorrubicinol em pacientes adultos e pediátricos diagnosticados com leucemia mieloide aguda**. 2019. 139f. Tese (Doutorado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2019.

O objetivo principal do estudo foi estabelecer um esquema de amostragem esparsa para propiciar a avaliação da farmacocinética da daunorrubicina (DAUN) e seu metabólito daunorrubicinol (DAUNOL) em grande número de pacientes adultos e pediátricos. Foram investigados pacientes adultos (> 12 anos; $n=12$) diagnosticados com leucemia mieloide aguda (LMA) com indicação para uso da DAUN ($60 \text{ mg/m}^2/\text{dia}$) por infusão intravenosa de 1 h durante 3 dias consecutivos. As coletas seriadas de sangue e urina foram realizadas ao longo das 3 infusões, ocorrendo até 144 h após o início da primeira infusão. Os métodos de análise sequencial da DAUN e DAUNOL em plasma, ultrafiltrado de plasma e urina empregando LC-MS/MS foram validados nos intervalos de 0,1 a 1000 ng/mL de plasma, 0,05 a 40 ng/mL de ultrafiltrado e de 0,5 a 3000 ng/mL de urina. A farmacocinética da DAUN e DAUNOL, avaliada por modelo bicompartimental e monocompartimental, mostrou meias-vidas de eliminação de 8,7 (7,98-9,48) e 15,04 (13,92-16,26) h, respectivamente. A razão metabólica de $AUC_{0-\infty}$ DAUNOL/DAUN foi de 6,25, variando individualmente entre 4,16 a 8,79, um dado que exhibe variação interindividual de aproximadamente 100%. O *clearance* total da DAUN foi de 289,54 (254,20-329,54) L/h, o *clearance* renal de 12,66 (10,79-14,87) L/h e o *clearance* hepático de 274,81 (236,30-319,60) L/h. O *clearance* de formação do metabólito DAUNOL foi de 22,78 (18,20-28,50) L/h. A ligação da DAUN às proteínas plasmáticas foi de 72,41 (67,02-78,24) % e do DAUNOL de 69,88 (66,72-73,20) %. Os pacientes genotipados com a variante rs25678 (C>G) da CBR1 (GG e CG; $n=11$) apresentaram tendência de maiores valores de AUC da DAUN quando comparados ao paciente genotipado como CC ($n=1$). O paciente genotipado com a variante rs1695 da GSTP1 (Ile105Val) (GG; $n=1$) também apresentou tendência de maior valor de AUC da DAUN quando comparado aos pacientes genotipados como AG ou AA ($n=11$). O modelo de farmacocinética populacional da DAUN e DAUNOL, desenvolvido com dados de pacientes pediátricos virtuais ($n=12$), estruturado com cinco compartimentos e validado com métodos gráficos e estatísticos, apresentou bom desempenho preditivo e mostrou-se adequado para fins de simulação de dados. A estratégia de amostragem esparsa ($n=3$) com tempos de coleta entre 36-85 h após o início da primeira infusão permitiu estimar os parâmetros farmacocinéticos individuais da DAUN e DAUNOL de forma tão robusta quanto a estratégia de amostragem com coletas seriadas, oferecendo uma ferramenta viável a ser agregada em futuros estudos multicêntricos empenhados na predição da dose não empírica de DAUN em pacientes adultos e pediátricos.

Palavras-chave: Daunorrubicina. Farmacocinética. Metabolismo. Amostragem esparsa. Leucemia

INTRODUÇÃO GERAL

A leucemia mieloide aguda (LMA) é uma neoplasia hematológica caracterizada pela expansão clonal das células precursoras mieloides (mieloblastos), que ocasionalmente perdem a capacidade de se diferenciar ao estágio terminal de células funcionais e de responder a estímulos fisiológicos reguladores da proliferação celular e apoptose. Estas células, imaturas e pouco diferenciadas, podem se acumular no sangue periférico e/ou na medula óssea, resultando em insuficiência hematopoiética, caracterizada pela redução da produção de granulócitos, eritrócitos e plaquetas e, consequentemente, causando infecções recorrentes, anemias e hemorragias (DÖHNER et al., 2015, 2017).

A LMA é o tipo mais comum de leucemia aguda em adultos, correspondendo a 90% dos casos (BENÍCIO; REGO, 2013; BLAIR, 2018). Em 2013, nos Estados Unidos, a incidência de LMA a cada 100.000 indivíduos foi de 5,37 casos em homens e de 3,77 em mulheres na população total (adultos e crianças) (NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH, 2018). Já em relação à população pediátrica, estima-se que a incidência de LMA esteja entre cinco e sete casos por milhão de pessoas por ano, com um pico de incidência de 11 casos por milhão aos dois anos de idade (NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH, 2018, RUBNITZ et al., 2010).

No Brasil, de acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA), estima-se que seriam diagnosticados 5.940 novos casos de leucemia em homens e 4.860 em mulheres no ano 2018. Estes valores correspondem a um risco estimado de 5,75 casos novos a cada 100.000 homens e 4,80 para cada 100.000 mulheres (INCA, 2018). Esses dados correspondem às leucemias como um todo e não divididas em relação às suas subclassificações nem quanto às faixas etárias. O único dado específico para LMA no Brasil é proveniente de um estudo realizado no Rio Grande do Sul em 2007, que indicou uma incidência de 1,11 por 100.000 habitantes/ano com base em registros hospitalares (CAPRA et al., 2007). Neste estudo também não constam detalhes sobre as faixas etárias atingidas.

As antraciclina, fármacos amplamente prescritos no tratamento da LMA, induzem cardiotoxicidade relacionada à dose, determinada pela exposição cardíaca a antraciclina inalterada e seus metabólitos formados dentro dos cardiomiócitos ou difundidos da corrente sanguínea. A cardiotoxicidade observada no uso das antraciclina pode ser considerada um efeito tóxico multifatorial, dependente de polimorfismo genético nas enzimas que metabolizam as antraciclina, uso concomitante de outros fármacos, comorbidades e estilos de vida. No entanto, o risco do desenvolvimento da cardiotoxicidade não deve desencorajar o uso das antraciclina em tratamentos oncológicos, pois estratégias cardioprotetoras estão disponíveis e

devem ser usadas mais pragmaticamente na prática clínica de rotina (MENNA et al., 2012; SALVATORELLI et al., 2018).

As antraciclina constam na lista dos medicamentos considerados essenciais pela Organização Mundial de Saúde. Cinquenta anos após sua descoberta, os mecanismos antitumorais e cardiotoxicos ainda despertam considerável interesse na ciência básica e na pesquisa clínica (MCGOWAN et al., 2017).

A daunorrubicina (DAUN) é uma antraciclina altamente eficaz no tratamento da LMA e seu uso tem contribuído significativamente para aumentar a taxa de cura de pacientes com câncer (KRISCHKE et al., 2016). A redução da carbonila, a principal via do metabolismo da DAUN ao daunorrubicinol (DAUNOL), é dependente principalmente da polimórfica carbonil redutase 1 (CBR1) (PISKA et al., 2017) (**Figura 1**).

Figura 1: Daunorrubicina e seu metabolismo a daunorrubicinol. Adaptado de (MENNA et al., 2012).

Os esquemas de dosagem da DAUN foram desenvolvidos empiricamente na década de 60. Assim, apesar do seu uso clínico frequente, a farmacocinética da DAUN nunca foi estudada sistematicamente em pacientes adultos e crianças. Os escassos estudos de farmacocinética compartimental da DAUN disponíveis na literatura, incluem pequeno número de pacientes, principalmente adultos, com abordagem limitada dos parâmetros farmacocinéticos (PAUL et al., 1980; GESSNER et al., 1987; ROBERT et al., 1992; GALETTIS et al., 1994). Os estudos de farmacocinética populacional da DAUN não mostram quaisquer covariáveis (peso, superfície corporal, percentual de gordura, fração livre) de influência no *clearance* ou no volume de distribuição (CALLIES et al., 2004; HEMPEL et al., 2010; BOGASON et al., 2011;

KROGH-MADSEN et al., 2012; VARATHARAJAN et al., 2016) e clamam por estudos mais completos e com inclusão de maior número de pacientes com a proposta de definir o intervalo de concentrações plasmáticas da DAUN relacionado com eficácia e mínimo risco de cardiotoxicidade.

O objetivo principal deste estudo foi estabelecer um esquema de amostragem esparsa, até então não disponível na literatura, para propiciar a avaliação da farmacocinética da DAUN e seu metabólito DAUNOL em grande número de pacientes adultos e crianças. Para isso, foram investigados doze pacientes adultos diagnosticados com LMA em tratamento com DAUN e doze pacientes pediátricos virtuais.

O **Capítulo I** apresenta o desenvolvimento e a validação do método de análise sequencial da DAUN e seu metabólito DAUNOL em plasma, ultrafiltrado de plasma e urina empregando LC-MS/MS.

O **Capítulo II** descreve a farmacocinética compartimental da DAUN e seu metabólito DAUNOL no plasma, como concentração total e concentração livre, e na urina de pacientes adultos diagnosticados com LMA. Considerando que a DAUN e o metabólito DAUNOL diferem em termos de eficácia e toxicidade, a avaliação das razões de concentrações plasmáticas DAUNOL/DAUN em função do tempo contribui na identificação dos fatores relacionados à resposta ao tratamento ou à cardiotoxicidade.

O **Capítulo III** relata a farmacocinética populacional da DAUN e seu metabólito DAUNOL no plasma, ultrafiltrado do plasma e urina de pacientes adultos diagnosticados com LMA, assim como o esquema de amostragem esparsa estabelecido com base na farmacocinética de pacientes pediátricos virtuais.

REFERÊNCIAS

BENÍCIO, M. T. L.; REGO, E. M. Leucemia mieloide aguda no adulto. In. ZAGO, M. A.; FALCÃO, R. P.; PASQUINI, R. (Ed). **Tratado de Hematologia**. São Paulo: Atheneu, 2013, cap. 39, p. 343-350.

BLAIR, H. A. Daunorubicin/Cytarabine Liposome: A Review in Acute Myeloid Leukaemia. **Drugs**, v. 78, n. 18, p. 1903-1910, 2018.

BOGASON, A. et al. Inverse relationship between leukaemic cell burden and plasma concentrations of daunorubicin in patients with acute myeloid leukaemia. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 71, p. 514-521, 2011.

CALLIES, S. et al. Population pharmacokinetic model for daunorubicin and daunorubicinol coadministered with zosuquidar.3HCl (LY335979). **Cancer chemotherapy and pharmacology**, v. 54, p. 39-48, 2004.

CAPRA, M. et al. Estimated number of cases, regional distribution and survival of patients diagnosed with acute myeloid leukemia between 1996 and 2000 in Rio Grande do Sul, Brazil. **Leukemia & Lymphoma**, v. 48, p. 2381-2386, 2007.

DÖHNER, H. et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. **Blood**, v.129, p.424-47, 2017.

DÖHNER, H.; WEISDORF, D. J.; BLOOMFIELD, C. D. Acute Myeloid Leukemia. **New England Journal of Medicine**, v. 373, p. 1136-1152, 2015.

GALETTIS, P.; BOUTAGY, J.; MA, D. D. Daunorubicin pharmacokinetics and the correlation with P-glycoprotein and response in patients with acute leukaemia. **British journal of cancer**, v. 70, p. 324-329, 1994.

GESSNER, T. et al. Plasma levels of daunorubicin metabolites and the outcome of ANLL therapy. **Medical oncology and tumor pharmacotherapy**, v. 4, p. 23-31, 1987.

HEMPEL, G. et al. Pharmacokinetics of daunorubicin and daunorubicinol in infants with leukemia treated in the interfant 99 protocol. **Pediatric Blood & Cancer**, v. 54, p. 355-360, 2010.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil. Disponível em: < <http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/tabelaestados.asp?UF=BR>>. Acesso em: dez. 2018.

KRISCHKE, M. et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic study of doxorubicin in children with cancer: results of a “European Pediatric Oncology Off-patents Medicines Consortium” trial. **Cancer chemotherapy and pharmacology**, v.78, p. 1175-84, 2016.

KROGH-MADSEN, M. et al. Population pharmacokinetics of cytarabine, etoposide, and daunorubicin in the treatment for acute myeloid leukemia. **Cancer chemotherapy and pharmacology**, v. 69, p. 1155-63, 2012.

MCGOWAN, J. V. et al. Anthracycline Chemotherapy and Cardiotoxicity. **Cardiovascular Drugs Therapy**, v. 31, p. 63-75, 2017.

MENNA, P. et al. Anthracycline cardiotoxicity. **Expert opinion on drug safety**, v. 11, p. 21-36, 2012.

NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. SEER Cancer Statistics Review 1975-2003. **Annual Incidence Rates** (Acute Myeloid Leukemia). Disponível em: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2013/browse_csr.php?sectionSEL=13&pageSEL=sect_13_table.08.html. Acesso em: 11 dez. 2018.

PAUL, C. et al. Determination of daunorubicin and its main metabolites in plasma, urine and leukaemic cells in patients with acute myeloblastic leukaemia. **Cancer Letters**, v. 9, p. 263-269, 1980.

PISKA, K. et al. Metabolic carbonyl reduction of anthracyclines - role in cardiotoxicity and cancer resistance. Reducing enzymes as putative targets for novel cardioprotective and chemosensitizing agents. **Investigational New Drugs**, v. 35, p. 375-385, 2017.

ROBERT, J.; RIGAL-HUGUET, F.; HURTELOUP, P. Comparative pharmacokinetic study of idarubicin and daunorubicin in leukemia patients. **Hematological Oncology**, v. 10, p. 111-116, 1992.

RUBNITZ, J. E.; GIBSON, B.; SMITH, F. O. Acute myeloid leukemia. **Hematology/oncology clinics of North America**, v. 24, p. 35-63, 2010.

SALVATORELLI, E. et al. Low-Dose Anthracycline and Risk of Heart Failure in a Pharmacokinetic Model of Human Myocardium Exposure: Analog Specificity and Role of

Secondary Alcohol Metabolites. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 364, p. 323-331, 2018.

VARATHARAJAN, S. et al. Population pharmacokinetics of Daunorubicin in adult patients with acute myeloid leukemia. **Cancer Chemotherapy and Pharmacology**, v. 78, p. 1051-1058, 2016.

Capítulo I

**Desenvolvimento e validação do método de análise da
daunorrubicina e seu metabólito
daunorrubicinol em plasma, ultrafiltrado de plasma e
urina empregando LC-MS/MS: aplicação em estudo
clínico**

1. INTRODUÇÃO

O tratamento da LMA engloba a infusão contínua de citarabina (100 ou 200 mg/m²/dia) nos dias 1 a 7 e de daunorrubicina (45-60 mg/m²/dia) nos dias 1 a 3, seguida da etapa de consolidação com quimioterapia adicional ou transplante de células-tronco hematopoiéticas (DOMBRET; GARDIN, 2016; SHAFER; GRANT, 2016).

No contexto do tratamento contra o câncer a origem das antraciclinas remete a meados de 1960, quando o grupo de pesquisadores italianos "Farmitalia Carlo Erba Laboratories" isolou um novo antibiótico de culturas de *Streptomyces peucetius*, uma bactéria filamentosa presente em amostras de solo. A análise desse novo composto, de coloração avermelhada, mostrou que ele era formado por um núcleo antracíclico planar e hidrofóbico e um açúcar, a daunosamina, ligados por ligação glicosídica. Consequentemente, o denominaram de daunomicina (DIMARCO et al., 1964; EVISON et al., 2016).

Naquele mesmo ano, o grupo francês "Rhone Poulenc Laboratories" coincidentemente identificou o mesmo composto o qual foi denominado de rubidomicina. Os esforços em identificar novos agentes antineoplásicos de ambos os grupos foram reconhecidos internacionalmente e permitiu-se o nome híbrido de daunorrubicina (DAUN) como denominação oficial (DUBOST et al., 1964; EVISON et al., 2016).

A partir do momento que o notável potencial citotóxico da DAUN foi demonstrado, hipotetizou-se que algumas alterações em sua estrutura poderiam resultar na produção de análogos semelhantes. Dessa forma, colônias de *Streptomyces peucetius* foram expostas a agentes mutagênicos e uma linhagem sobrevivente, *Streptomyces peucetius* var. *caesius*, foi isolada, cultivada e dela extraída a doxorrubicina (DOXO) dotada de atividade citotóxica até mesmo superior a DAUN (EVISION et al., 2016).

A única diferença entre a DAUN e a DOXO é a presença de uma hidroxila no carbono C-14 da DOXO (**Figura 1**). Entretanto, essa diferença sutil possui consequências importantes no espectro de atividade das duas substâncias. Enquanto a DOXO é um componente essencial no tratamento de tumores sólidos e não sólidos, a DAUN é utilizada principalmente no tratamento de leucemias linfoides e mieloides (EDWARDSON et al., 2015; MINOTTI et al., 2004).

A daunorrubicina (DAUN) é metabolizada ao daunorrubicinol (DAUNOL) principalmente pelas carbonil-redutases (isoformas *CBR1* e *CBR3*) e, em menor extensão, pelas aldo-ceto redutases. O metabólito DAUNOL está associado à cardiotoxicidade induzida pelas antraciclinas, mas apresenta menor capacidade de inibir o crescimento de células tumorais

quando comparado ao fármaco inalterado. Assim, a variabilidade interindividual no metabolismo da DAUN pode resultar em complicações potenciais tanto na toxicidade quanto na eficácia do fármaco. Aproximadamente 60% da dose da DAUN é recuperada na bile principalmente como metabólito DAUNOL, enquanto concentrações limitadas da DAUN também podem ser encontradas na urina (aproximadamente 10%) (VARATHARAJAN et al., 2012).

Os estudos de ligação da DAUN às proteínas plasmáticas são escassos e realizados apenas em amostras de plasma ou soro enriquecidas (EKSBERG et al., 1982; CHASSANY et al., 1996; WHITAKER et al., 2008). Os métodos abrangem procedimentos de diálise de equilíbrio (Eksborg et al., 1982) ou ultrafiltração (CHASSANY et al., 1996; WHITAKER et al., 2008) e relatam valores de ligação da DAUN às proteínas plasmáticas variando entre 77-94% (WHITAKER et al., 2008). Não há relatos de avaliação da ligação do metabólito DAUNOL às proteínas plasmáticas.

Os primeiros métodos de análise sequencial da DAUN e DAUNOL em plasma datam do final da década de 1970 e início de 1980 e reportam o emprego de HPLC com detecção por fluorescência devido às propriedades estruturais das antraciclinas (EKSBERG; EHRSSON, 1978; BROWN et al., 1981). Apenas Lachâtre et al. (2000) reportam a análise sequencial da DAUN e seu metabólito DAUNOL em amostras de 500 µL de soro humano empregando LC-MS. Outros autores empregaram LC-MS/MS na análise somente da DAUN em amostras de 100 µL de plasma de rato (YANG, 2007) ou amostras de 5 mL de urina (SOTTANI et al., 2008).

O presente estudo reporta pela primeira vez o desenvolvimento, a validação e a aplicação clínica de um método analítico empregando LC-MS/MS para a análise sequencial da DAUN e seu metabólito DAUNOL em amostras de plasma, ultrafiltrado de plasma e urina. Ainda, o presente estudo reporta a aplicação dos métodos na investigação da farmacocinética da DAUN e seu metabólito DAUNOL em uma paciente com leucemia mieloide aguda tratada com três infusões consecutivas de DAUN (60 mg/m²/24h). O estudo possibilitou o cálculo da fração livre (F_u) da DAUN e DANOL, dos *clearances* total, renal e não renal da DAUN, assim como o cálculo do *clearance* de formação do metabólito DAUNOL.

et al., 1982; CHASSANY et al., 1996; WHITAKER et al., 2008). Não há dados de ligação do metabólito DAUNOL às proteínas plasmáticas.

O método desenvolvido e validado para a análise sequencial de DAUN e seu metabólito DAUNOL em plasma, ultrafiltrado e urina empregando LC-MS/MS apresenta sensibilidade, linearidade, precisão e exatidão compatíveis com a aplicação em estudos clínicos para a investigação da farmacocinética e do metabolismo da DAUN.

8. CONCLUSÕES

1 - Os métodos de análise sequencial da DAUN e DAUNOL em plasma, ultrafiltrado de plasma e urina empregando LC-MS/MS foram validados nos intervalos de 0,1 a 1000 ng/mL de plasma, 0,05 a 40 ng/mL de ultrafiltrado e de 0,5 a 3000 ng/mL de urina.

2 - Os métodos de análise sequencial da DAUN e DAUNOL permitiram a quantificação de amostras de plasma e urina até 144 h após o início da primeira infusão de DAUN de 60 mg/m²/dia durante 3 dias.

3 - A razão metabólica AUC_{DAUNOL}/AUC_{DAUN} foi de aproximadamente 7 para uma paciente diagnosticada com leucemia mielóide aguda e tratada com infusão de DAUN de 60 mg/m²/dia durante 3 dias. As meias-vidas de eliminação foram de aproximadamente 13 h para a DAUN ($t_{1/2\gamma}$) e DAUNOL ($t_{1/2}$) e o *clearance* total da DAUN de 319,70 L/h.

4 - A ligação da DAUN às proteínas plasmáticas foi de 64%, enquanto a ligação do metabólito DAUNOL foi de 70%.

5 - A fração recuperada na urina foi de 4,05% como fármaco inalterado e 7,27% como metabólito DAUNOL. O *clearance* renal da DAUN foi de 12,36 L/h, o *clearance* não renal da DAUN de 307,34 L/h e o *clearance* de formação do metabólito DAUNOL de 22,19 L/h.

9. REFERÊNCIAS

ANVISA, **RDC N° 27 de 17 de maio de 2012**. http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2012/rdc0027_17_05_2012.html, 2012).

BOLANOWSKA, W.; GESSNER, T.; PREISLER, H. A Simplified Method for Determination of Daunorubicin, Adriamycin, and their Chief Fluorescent Metabolites in Human Plasma by High-Pressure Liquid Chromatography. **Cancer chemotherapy and pharmacology**, v. 10, p. 187-191, 1983.

BOSANQUET, A. G. Stability of solutions of antineoplastic agents during preparation and storage for in vitro assays. II. Assay methods, adriamycin and the other antitumour antibiotics. **Cancer chemotherapy and pharmacology**, v. 17, n. 1, p. 1-10, 1986.

BROWN, J. E.; WILKINSON, P. A.; BROWN, J. R. Rapid high-performance liquid chromatographic assay for the anthracyclines daunorubicin and 7-con-O-methylnogarol in plasma. **Journal of Chromatography**, v. 226, p. 521-525, 1981.

CHASSANY, O. et al. Comparative serum protein binding of anthracycline derivatives. **Cancer chemotherapy and pharmacology**, v. 38, n. 6, p. 571-3, 1996.

DOMBRET, H.; GARDIN, C. An update of current treatments for adult acute myeloid leukemia. **Blood**, v. 127, n. 1, p. 53-61, 2016.

EKSBORG, S.; EHRSSON, H. Liquid Chromatographic determination of daunorubicin and daunorubicinol in plasma from leukemic patients. **Journal of Chromatography**, v. 153, p. 211-218, 1978.

EKSBORG, S.; EHRSSON, H.; EKQVIST, B. Protein binding of anthraquinone glycosides, with special reference to adriamycin. **Cancer chemotherapy and pharmacology**, v. 10, p. 7-10, 1982.

FOGLI, S. et al. An Improved HPLC Method for Therapeutic Drug Monitoring of Daunorubicin, Idarubicin, Doxorubicin, Epirubicin, and Their 13-Dihydro Metabolites in Human Plasma. **Journal of Chemical Information and Modeling**, v. 53, p. 1-36, 2013.

GALETTIS, P.; BOUTAGY, J.; MA, D. D. Daunorubicin pharmacokinetics and the correlation with P-glycoprotein and response in patients with acute leukaemia. **British journal of cancer**, v. 70, p. 324-9, 1994.

GESSNER, T. et al. Plasma levels of daunorubicin metabolites and the outcome of ANLL therapy. **Medical oncology and tumor pharmacotherapy**, v. 4, p. 23-31, 1987.

KROGH-MADSEN, M.; HANSEN, S. H.; HONORÉ, P. H. Simultaneous determination of cytosine arabinoside, daunorubicin and etoposide in human plasma. **Journal of Chromatography B**, v. 878, p. 1967-1972, 2010.

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

MANIEZ-DEVOS, D. M. et al. Degradation of doxorubicin and daunorubicin in human and rabbit biological fluids. **Journal of pharmaceutical and biomedical analysis**, v. 4, p. 353-65, 1986.

MAUDENS, K. E. et al. Development and validation of a liquid chromatographic method for the simultaneous determination of four anthracyclines and their respective 13-S-dihydro metabolites in plasma and saliva. **Journal of Chromatography B**, v. 877, p. 3907-3915, 2009.

MILLIPORE CORPORATION. Assay of Free Anticonvulsant Drugs, Application note, AN1002EN00. Disponível em: www.millipore.com/publications.

MILLIPORE CORPORATION. Clinical Guidelines for Monitoring Free Drug Concentration: An Overview. Disponível em: www.millipore.com/publications.

ROBERT, J. Extraction of Anthracyclines from Biological Fluids for HPLC Evaluation. **Journal of Liquid Chromatography**, v. 3, p. 1561-1572, 1980.

ROBERT, J.; RIGAL-HUGUET, F.; HURTELOUP, P. Comparative pharmacokinetic study of idarubicin and daunorubicin in leukemia patients. **Hematological Oncology**, v. 10, p. 111-116, 1992.

SEBILLE, B. Methods of drug protein binding determinations. **Fundamental & Clinical Pharmacology**, v. 4, p. 151-161, 1990.

SHAFFER, D.; GRANT, S. Update on rational targeted therapy in AML. **Blood reviews**, v. 30, p. 275-83, 2016.

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 communications in mass spectrometry**, v. 22, p. 2645-2659, 2008.

_____. Trace determination of anthracyclines in urine: a new high-performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry method for assessing exposure of hospital personnel. **Rapid Communications in Mass Spectrometry**, v. 18, p. 2426-2436, 2004.

VARATHARAJAN, S. et al. Carbonyl reductase 1 expression influences daunorubicin metabolism in acute myeloid leukemia. **European journal of clinical pharmacology**, v. 68, p. 1577-86, 2012.

_____. Population pharmacokinetics of Daunorubicin in adult patients with acute myeloid leukemia. **Cancer Chemotherapy and Pharmacology**, v. 78, p. 1051-1058, 2016.

WHITAKER, G. et al. CE-LIF method for the separation of anthracyclines: application to protein binding analysis in plasma using ultrafiltration. **Journal of separation science**, v. 31, p. 1828-33, 2008.

YANG, Y. Development and validation of a high-performance liquid chromatography–tandem mass spectrometric method for quantification of daunorubicin in rat plasma. **Talanta**, v. 71, p. 596-604, 2007.

Capítulo II

**Farmacocinética compartimental da daunorrubicina e seu
metabólito daunorrubicinol em pacientes diagnosticados
com leucemia mieloide aguda**

1. INTRODUÇÃO

As antraciclina são amplamente usadas no tratamento da LMA há mais de 50 anos. No entanto, o mecanismo de ação destes fármacos continua incerto, incluindo a intercalação ao DNA com consequente inibição de sua síntese; a formação de espécies reativas de oxigênio com consequente dano ao DNA e peroxidação lipídica; a interferência na função da enzima helicase e a inibição da enzima topoisomerase II. No entanto, mesmo que a prévia intercalação ao DNA seja necessária para a atividade antineoplásica das antraciclina, essa intercalação, por si só, não elimina as células leucêmicas. A inibição da enzima topoisomerase II (enzima nuclear essencial que regula a topologia do DNA durante vários processos: replicação, transcrição e recombinação) permanece como o efeito citotóxico predominante e mais aceito. A DAUN entra nas células por difusão passiva e liga-se ao complexo ternário (também chamado de complexo clivável) formado pela associação entre DNA, enzima e fármaco na região próxima ao sítio de clivagem do DNA. Ela estabiliza esse complexo, permitindo que o DNA seja fragmentado pela topoisomerase II, mas impede que a mesma enzima execute o passo seguinte, a religação dos fragmentos, levando a célula à apoptose (ZUNINO et al., 2001; MELE et al., 2016; MADONNA, 2017).

O uso clínico das antraciclina infelizmente é limitado por algumas desvantagens, tais como a grande possibilidade de desenvolver resistência aos antineoplásicos utilizados, a mielossupressão, afetando particularmente neutrófilos e plaquetas, náuseas, vômitos, diarreia, estomatite, alopecia, tromboflebites e a cardiotoxicidade, que pode resultar em arritmia e insuficiência cardíaca congestiva (REIS-MENDES et al., 2016).

A cardiotoxicidade induzida pelo tratamento com DAUN é complexa e multifatorial, sendo influenciada pela dose administrada, idade ou ainda interações medicamentosas. Além disso, a variabilidade genética interindividual e o estado de saúde do paciente durante e após o tratamento também apresentam impacto considerável nos efeitos cardiovasculares dos medicamentos utilizados (COSTA et al., 2013; REIS-MENDES et al., 2016).

Diversos mecanismos foram sugeridos para tentar explicar a cardiotoxicidade induzida pelas antraciclina. As hipóteses mais amplamente aceitas são o estresse oxidativo causado pela formação de espécies reativas de oxigênio durante o ciclo de redução do fármaco original; a presença de metabólitos cardiotóxicos que tendem a se acumular nas células cardíacas e que apresentam prolongada meia-vida de eliminação e as mudanças na homeostase do cálcio e do ferro (MENNA et al., 2012; REIS-MENDES et al., 2016; SALVATORELLI et al., 2018).

A redução da carbonila presente no carbono-13 da DAUN resulta na formação do álcool secundário daunorrubicinol (DAUNOL), o qual apresenta capacidade significativamente menor de inibir o crescimento de células tumorais *in vitro* quando comparado ao fármaco inalterado, além de estar associado à cardiotoxicidade induzida pelas antraciclínas. Esse padrão principal de biotransformação é mediado por uma família heterogênea de enzimas citossólicas dependentes de NADH, composta pelas carbonil-redutases (CBR) e as aldo-ceto redutases (AKR). A DAUN é metabolizada ao DAUNOL principalmente pelas CBR (isoformas *CBR1* e *CBR3*) e, em menor extensão, pelas AKR (**Figura 1 – Introdução geral**). Esse metabolismo ocorre em todas as células, já que as enzimas envolvidas são distribuídas por todo o organismo. As antraciclínas e seus metabólitos também são substratos de glutathione S-transferases (GSTM1, GSTP1 e GSTT1) (SKARKA et al., 2011; EDWARDSON et al., 2015). Thompson et al. (2014) relatam menores valores de *clearance* da DAUN em pacientes com o genótipo GSTP1*B/*B quando comparados aos pacientes com o genótipo GSTP1*A/*A ou tipo selvagem.

A variabilidade interindividual no metabolismo da DAUN pode resultar em complicações potenciais tanto na toxicidade quanto na eficácia do fármaco, reforçando a importância de se entender os fatores que influenciam essa variabilidade. Conforme foi demonstrado por estudos recentes, os pacientes genotipados com a variante *CBR1* rs25678CG+GG tendem a apresentar maior área sob a curva concentração plasmática *versus* tempo de DAUN do que os pacientes genotipados com o alelo selvagem rs25678CC. Diferentemente, a área sob a curva concentração plasmática *versus* tempo de DAUNOL não demonstra nenhuma associação significativa com a expressão das isoformas *CBR1* e *CBR3*. Portanto, o aumento na expressão de CBR leva à perda da eficácia do fármaco. Com base na literatura disponível, são conhecidas quatro isoformas de CBR, sendo que é suposto que a super expressão de *CBR1* possa contribuir com a resistência à DAUN pelo aumento da conversão ao metabólito DAUNOL (VARATHARAJAN et al., 2012, 2017).

Os estudos da farmacocinética clássica da DAUN e seu metabólito DAUNOL são escassos, antigos e com muitas lacunas, uma vez que a literatura de maneira geral usa dados da doxorrubicina para descrever a farmacocinética da daunorrubicina (PISKA et al., 2017). Os estudos da farmacocinética da DAUN e seu metabólito DAUNOL mostram que a meia-vida de eliminação do metabólito (37,3 h) é prolongada em relação ao fármaco inalterado (7,98 h) em pacientes com LMA (ROBERT et al., 1992; GALETTIS et al., 1994). Outros estudos não relatam a meia-vida de eliminação do metabólito DAUNOL provavelmente em função do relativo curto período de amostragem (≤ 24 h) (PAUL et al., 1980; GALETTIS et al., 1994). As

razões de concentrações plasmáticas DAUNOL/DAUN obtidas em amostras coletadas 3 h após a primeira, segunda e terceira infusões de DAUN variaram entre 2,36-3,26 (GESSNER et al., 1987), enquanto as razões de área sob a curva concentração plasmática *versus* tempo (AUC) DAUNOL/DAUN foram de 4,71 em pacientes com LMA (ROBERT et al., 1992, 1993).

Considerando que a DAUN e o metabólito DAUNOL diferem em termos de eficácia e toxicidade, as razões DAUNOL/DAUN podem contribuir na identificação dos fatores que interferem na resistência ao câncer, pois células leucêmicas transfectadas com o gene CBR1 exibem redução da citotoxicidade a DAUN em função da quase total conversão ao metabólito DAUNOL (94%) após 2 h (GONZALEZ ET AL., 1995). Outro estudo mostra correlação entre a expressão de CBR1, a concentração intracelular do metabólito DAUNOL e a redução da citotoxicidade a DAUN em células primárias derivadas de pacientes com LMA (VARATHARAJAN et al., 2012). Assim, o presente estudo visa avaliar as razões de concentrações plasmáticas DAUNOL/DAUN observadas em função do tempo até 144 h após o início da primeira infusão em pacientes adultos diagnosticados com LMA. O estudo ainda reporta a farmacocinética compartimental da DAUN e DAUNOL com dados oriundos de urina e plasma como concentração total e concentração livre nos referidos pacientes investigados quanto aos polimorfismos dos genes CBR1 e GSTP1.

anteriores reportados por Thompson et al. (2014) mostraram que pacientes genotipados com o haplótipo GSTP1*A/*A (105Ile/114Ala; n=19) mostraram menores valores de AUC da DAUN quando comparados aos pacientes genotipados com o haplótipo GSTP1*B/*B (105Val/114Ala; n=7).

Concluindo, a influência de fatores genéticos na farmacocinética da DAUN com base nas enzimas envolvidas no seu metabolismo (CBR1 e GSTP1) deve ser investigada em estudo com número de pacientes compatível com poder estatístico com o objetivo de garantir segurança e eficácia no tratamento com a DAUN.

8. CONCLUSÕES

1- As razões de concentrações plasmáticas DAUNOL/DAUN obtidas em função do tempo foram próximas a unidade até aproximadamente 1 h após o início da infusão, mas atingiram valores tão altos quanto 38 aproximadamente 60 h após o início da terceira infusão. A razão metabólica de $AUC_{0-\infty}$ DAUNOL/DAUN foi de 6,25, variando individualmente entre 4,16 a 8,79, um dado que exhibe variação interindividual de aproximadamente 100% nos pacientes diagnosticados com LMA.

2- A farmacocinética da DAUN e DAUNOL, avaliada por modelo bicompartimental e monocompartimental, mostrou meias-vidas de eliminação de 8,7 (7,98-9,48) e 15,04 (13,92-16,26) h, respectivamente nos pacientes diagnosticados com LMA. O *clearance* total da DAUN foi de 289,54 (254,20-329,54) L/h, o *clearance* renal de 12,66 (10,79-14,87) L/h e o *clearance* hepático de 274,81 (236,30-319,60) L/h. O *clearance* de formação do metabólito DAUNOL foi de 22,78 (18,20-28,50) L/h.

3- A ligação da DAUN às proteínas plasmáticas avaliada pelo método da ultrafiltração foi de 72,41 (67,02-78,24) % e do DAUNOL de 69,88 (66,72-73,20) % nos pacientes diagnosticados com LMA.

4- Os pacientes diagnosticados com LMA genotipados com a variante rs25678 (C>G) da CBR1 (GG e CG; n=11) apresentaram tendência de maiores valores de AUC da DAUN quando comparados ao paciente genotipado como CC (n=1). O paciente genotipado com a variante rs1695 da GSTP1 (Ile105Val) (GG; n=1) também apresentou tendência de maior valor de AUC da DAUN quando comparado aos pacientes genotipados como AG ou AA (n=11).

9. REFERÊNCIAS

BENET, L. Z. Clearance (née Rowland) concepts: a downdate and an update. **Journal of pharmacokinetics and pharmacodynamics**, v. 37, p. 529-39, 2010.

COSTA, V. M. et al. The heart as a target for xenobiotic toxicity: the cardiac susceptibility to oxidative stress. **Chemical research in toxicology**, v. 26, p. 1285-311, 2013.

EDWARDSON, D. et al. Role of Drug Metabolism in the Cytotoxicity and Clinical Efficacy of Anthracyclines. **Current Drug Metabolism**, v. 16, p. 412-426, 2015.

FEI, LV. et al. Relationship between GSTP1 rs1695 gene polymorphism and myelosuppression induced by platinum-based drugs: a meta-analysis. **The International Journal of Biological Markers**, p. 364–371, 2018.

GALETTIS, P.; BOUTAGY, J.; MA, D. D. Daunorubicin pharmacokinetics and the correlation with P-glycoprotein and response in patients with acute leukaemia. **British journal of cancer**, v. 70, p. 324-9, 1994.

GESSNER, T. et al. Plasma levels of daunorubicin metabolites and the outcome of ANLL therapy. **Medical oncology and tumor pharmacotherapy**, v. 4, p. 23-31, 1987.

GONZALEZ, B. et al. Protection against daunorubicin cytotoxicity by expression of a cloned human carbonyl reductase cDNA in K562 leukemia cells. **Cancer research**, v. 55, p. 4646-50, 1995.

KEARNS, G. L. et al. Developmental pharmacology--drug disposition, action, and therapy in infants and children. **The New England journal of medicine**, v. 349, p. 1157-67, 2003.

MADONNA, R. Early Diagnosis and Prediction of Anticancer Drug-induced Cardiotoxicity: From Cardiac Imaging to "Omics" Technologies. **Revista Española de Cardiología**, v. 70, p. 576-582, 2017.

MELE, D. et al. Current views on anthracycline cardiotoxicity. **Heart Failure Reviews**, p. 1-14, 2016.

MENNA, P. et al. Anthracycline cardiotoxicity. **Expert opinion on drug safety**, v. 11, p. 21-36, 2012.

PAUL, C. et al. Determination of Daunorubicin and its main metabolites in plasma, urine and leukaemic cells in patients with acute myeloblastic leukaemia. **Cancer Letters**, v. 9, p. 263-269, 1980.

PISKA, K. et al. Metabolic carbonyl reduction of anthracyclines - role in cardiotoxicity and cancer resistance. Reducing enzymes as putative targets for novel cardioprotective and chemosensitizing agents. **Investigational New Drugs**, v. 35, p. 375-385, 2017.

REFARGEN_PGEMI. **Rede Nacional de Farmacogenética**. Disponível em: http://www.refargen.org.br/rubrique.php3?id_rubrique=56. Acesso em dezembro de 2018.

REIS-MENDES, A. F. et al. The Role of the Metabolism of Anticancer Drugs in Their Induced-Cardiotoxicity. *Current drug metabolism*, v. 17, n. 1, p. 75-90, 2016.

RITSCHER, W.; KEARNS, G. **Handbook of Basic Pharmacokinetics**. including Clinical Applications. sixth ed. Washington, DC, 2004.

ROBERT, J. Use of pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships in the development of new anthracyclines. **Cancer chemotherapy and pharmacology**, v. 32, p. 99-102, 1993.

ROBERT, J.; RIGAL-HUGUET, F.; HURTELOUP, P. Comparative pharmacokinetic study of idarubicin and daunorubicin in leukemia patients. *Hematological Oncology*, v. 10, n. September 1991, p. 111-116, 1992.

SALVATORELLI, E. et al. Low-Dose Anthracycline and Risk of Heart Failure in a Pharmacokinetic Model of Human Myocardium Exposure: Analog Specificity and Role of Secondary Alcohol Metabolites. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 364, p. 323-331, 2018.

SKARKA, A. et al. Anthracyclines and their metabolism in human liver microsomes and the participation of the new microsomal carbonyl reductase. **Chemico-biological interactions**, v. 191, p. 66-74, 2011.

THOMPSON, P. et al. Pharmacokinetics and pharmacogenomics of daunorubicin in children: a report from the Children's Oncology Group. **Cancer chemotherapy and pharmacology**, v. 74, p. 831-8, 2014.

VARATHARAJAN, S. et al. ATP-binding cassette transporter expression in acute myeloid leukemia: association with in vitro cytotoxicity and prognostic markers. **Pharmacogenomics**, v. 18, p. 235-244, 2017.

_____. Carbonyl reductase 1 expression influences daunorubicin metabolism in acute myeloid leukemia. **European journal of clinical pharmacology**, v. 68, p. 1577-86, 2012.

WHITAKER, G. et al. CE-LIF method for the separation of anthracyclines: application to protein binding analysis in plasma using ultrafiltration. **Journal of separation science**, v. 31, p. 1828-33, 2008.

ZUNINO, F.; PRATESI, G.; PEREGO, P. Role of the sugar moiety in the pharmacological activity of anthracyclines: development of a novel series of disaccharide analogs. **Biochemical pharmacology**, v. 61, p. 933-8, 2001.

Capítulo III

**Farmacocinética populacional da daunorrubicina e seu
metabólito daunorrubicinol em pacientes diagnosticados
com leucemia mieloide aguda**

1. INTRODUÇÃO

Na prática clínica, a maioria dos medicamentos que passaram por estudos clínicos com evidências de segurança e eficácia foram avaliados na população adulta. Porém, considerando que frequentemente esses medicamentos são necessários na terapia pediátrica e que, tradicionalmente, crianças têm sido excluídas da participação em pesquisas clínicas, muitas vezes os regimes de dosagem são estabelecidos de forma empírica para esta população (FERREIRA et al., 2012; BARKER et al., 2018).

A maioria dos regimes de dosagem aplicados em neonatos e crianças são provenientes de dados da população adulta corrigidos pelo peso ou superfície corpórea. Entretanto essa simples extrapolação dos dados de adultos para os pediátricos pode não ser apropriada, já que crianças diferem da população adulta em muitos aspectos e não apenas em idade e peso: a composição fisiológica é diferente para neonatos, lactentes e crianças; o desenvolvimento e a maturação dos órgãos podem alterar os processos farmacocinéticos e a resposta aos fármacos, especialmente em menores que 2 anos de idade; e os intervalos de concentrações plasmáticas associados com eficácia, sofrem alterações com a maturação (RODIEUX et al., 2015).

A obtenção de dados farmacocinéticos de boa qualidade é crucial para determinar regimes de dosagem apropriados para crianças, especialmente as menores que 2 anos de idade, já que é este o grupo que apresenta as maiores diferenças do perfil farmacocinético de adultos e, ao mesmo tempo, é deste mesmo grupo que esses dados são menos prováveis de serem obtidos em ensaios clínicos (FERRO, 2015).

Como as mudanças no desenvolvimento são principalmente não-lineares, a chamada dosagem empírica pode levar a dosagens errôneas, especialmente em grupos etários específicos, como neonatos com baixo peso, aumentando assim o risco de toxicidade ou eficácia reduzida. A heterogeneidade dentro da população pediátrica, variando de neonatos prematuros a crianças obesas, também não pode ser subestimada, considerando que o peso e a área superficial corporal não são necessariamente substitutos para as diferenças na função fisiológica ou de órgãos nos vários subgrupos da população pediátrica (VAN DEN ANKER; ALLEGAERT, 2012; VERMEULEN ET AL., 2017).

Para garantir que as variáveis acima mencionadas sejam consideradas para a seleção da dose e desenho de um estudo clínico, os estudos de farmacocinética populacional representam uma ferramenta importante a ser considerada. Os estudos tradicionais de farmacocinética envolvem a coleta de múltiplas amostras de sangue em cada paciente, geralmente obtidas de acordo com um protocolo rigidamente cronometrado e estruturado, dentro de uma população

de pacientes relativamente pequena. No entanto, esta abordagem apresenta sérias limitações na prática pediátrica por razões éticas e práticas: a estratégia de amostragem fixa interfere potencialmente com o atendimento ao paciente; e a exigência de múltiplas amostras de sangue (frequentemente de 12 a 15) levanta preocupações sobre o acesso venoso e o volume de sangue.

Assim, os estudos de farmacocinética populacional (usando esquemas esparsos de amostragem, nos quais um menor número de amostras de sangue é coletado por indivíduo sem a necessidade de um tempo de amostragem rígido em comparação aos estudos clássicos) evitam que as crianças sejam expostas à prática de grandes números e volumes de amostras de sangue (VERMEULEN et al., 2016).

As abordagens populacionais ainda permitem a quantificação das variabilidades intra e interindividuais, com a possibilidade de identificar covariáveis clinicamente relevantes para a variabilidade interindividual dos parâmetros farmacocinéticos (BRENDEN et al., 2007; KREKELS et al., 2017).

Os estudos de farmacocinética populacional da DAUN incluindo o metabólito DAUNOL foram conduzidos somente em pacientes adultos, empregando modelos de dois (KROGH-MADSEN et al., 2012; VARATHARAJAN et al., 2016) ou cinco compartimentos (CALLIES et al., 2004; BOGASON et al., 2011). Os autores reportam valores de *clearance* total da DAUN variando entre 115-270 L/h com ausência de efeitos de covariáveis, tais como, idade, peso, altura, área de superfície corporal, creatinina sérica, *clearance* de creatinina, bilirrubina, contagem de glóbulos brancos periféricos e alanina amino transferase. No entanto, não há dados relativos a amostragem esparsa para estudos da farmacocinética da DAUN e do seu metabólito DAUNOL em crianças ou adultos.

As principais dificuldades relacionadas à inclusão de crianças em estudos de farmacocinética referem-se às dificuldades dos pais em assinar o consentimento autorizando a participação dos filhos em protocolos que apresentem riscos ligeiramente maiores do que aquele considerado mínimo. Ressaltam-se ainda as dificuldades inerentes às coletas seriadas de sangue, um processo atualmente bastante amenizado em função da possibilidade do uso de coletas esparsas empregando programas específicos de simulação de dados (SKINNER, 2011).

I (cTnI) como potenciais preditores precoces da cardiotoxicidade subclínica e, eventualmente, a longo prazo de uma outra antraciclina (doxorubicina) em crianças com câncer. Embora as concentrações plasmáticas dos referidos peptídeos natriuréticos e troponinas cardíacas não tenham mostrado correlação significativa com a exposição a antraciclina (representada pela AUC e Cmax), é importante considerar que a cardiotoxicidade ocorre em menos de 10% dos pacientes, e portanto, o número de pacientes recrutados no estudo mencionado é muito baixo (n=101) para permitir a observação de quaisquer correlações.

Seria interessante introduzir em futuros estudos de farmacocinética clínica com significativo número de pacientes, a avaliação da existência de correlação entre a exposição a DAUN (AUC e Cmax) e as concentrações plasmáticas dos biomarcadores peptídeos natriuréticos e troponinas nos pacientes adultos e pediátricos com eventos cardíacos subclínicos ou clínicos tardios. Assim o presente estudo oferece uma ferramenta viável a ser agregada em futuros estudos multicêntricos empenhados na predição da dose não empírica de DAUN em pacientes adultos e pediátricos avaliada com base em farmacocinética e biomarcadores de cardiotoxicidade.

6. CONCLUSÕES

1 - O modelo de farmacocinética populacional da DAUN e DAUNOL, desenvolvido com dados de pacientes pediátricos virtuais, estruturado com cinco compartimentos e validado com métodos gráficos e estatísticos, apresentou bom desempenho preditivo e mostrou-se adequado para fins de simulação de dados.

2 - A estratégia de amostragem esparsa (n=3) com tempos de coleta entre 36-85 h permitiu estimar os parâmetros farmacocinéticos individuais da DAUN e DAUNOL de forma tão robusta quanto a estratégia de amostragem com coletas seriadas, oferecendo uma ferramenta viável a ser agregada em futuros estudos multicêntricos empenhados na predição da dose não empírica de DAUN em pacientes adultos e pediátricos.

7. REFERÊNCIAS

BARKER, C. I. S. et al. Pharmacokinetic studies in children: recommendations for practice and research. **Arch Dis Child**, v. 103, p. 695-702, 2018.

BOGASON, A. et al. Inverse relationship between leukaemic cell burden and plasma concentrations of daunorubicin in patients with acute myeloid leukaemia. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 71, p. 514-521, 2011.

BRENDEL, K. et al. Are population pharmacokinetic and/or pharmacodynamic models adequately evaluated? A survey of the literature from 2002 to 2004. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 46, p. 221-34, 2007.

CALLIES, S. et al. Population pharmacokinetic model for daunorubicin and daunorubicinol coadministered with zosuquidar.3HCl (LY335979). **Cancer chemotherapy and pharmacology**, v. 54, p. 39-48, 2004.

EDWARDSON, D. et al. Role of Drug Metabolism in the Cytotoxicity and Clinical Efficacy of Anthracyclines. **Current Drug Metabolism**, v. 16, p. 412-426, 2015.

FERREIRA, A. et al. High prevalence of off-label and unlicensed drug prescribing in a Brazilian intensive care unit. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 58, p. 82-7, 2012.

FERRO, A. Paediatric prescribing: why children are not small adults. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 79, p. 351-353, 2015.

HEMPEL, G. et al. Pharmacokinetics of daunorubicin and daunorubicinol in infants with leukemia treated in the interfant 99 protocol. **Pediatric Blood & Cancer**, v. 54, p. 355-360, 2010.

KREKELS, E. H. J. et al. Evidence-based drug treatment for special patient populations through model-based approaches. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 109, p. 22-26, 2017.

KRISCHKE, M. et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic study of doxorubicin in children with cancer: results of a “European Pediatric Oncology Off-patents Medicines Consortium” trial. **Cancer Chemotherapy and Pharmacology**, v.78, p.1175-84, 2016.

KROGH-MADSEN, M. et al. Population pharmacokinetics of cytarabine, etoposide, and daunorubicin in the treatment for acute myeloid leukemia. **Cancer chemotherapy and pharmacology**, v. 69, p. 1155-63, 2012.

RODIEUX, F. et al. Effect of Kidney Function on Drug Kinetics and Dosing in Neonates, Infants, and Children. **Clinical pharmacokinetics**, v. 54, p. 1183-204, 2015.

SKINNER, A. V. Neonatal pharmacology. **Anaesthesia & Intensive Care Medicine**, v. 12, p. 79-84, 2011.

VAN DEN ANKER, J.; ALLEGAERT, K. Clinical pharmacology in neonates and young infants: the benefit of a population-tailored approach. **Expert Review of Clinical Pharmacology**, v. 5, p. 5-8, 2012.

VARATHARAJAN, S. et al. Population pharmacokinetics of Daunorubicin in adult patients with acute myeloid leukemia. **Cancer Chemotherapy and Pharmacology**, v. 78, p. 1051-1058, 2016.

VERMEULEN, E. et al. How to optimise drug study design: pharmacokinetics and pharmacodynamics studies introduced to paediatricians. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 69, p. 439-447, 2017.