



INTERAÇÕES ENTRE FÁRMACOS ANTINEOPLÁSICOS E FÁRMACOS DO APARELHO CARDIOVASCULAR

Apesar dos recentes avanços terapêuticos e tecnológicos, as doenças oncológicas e as doenças cardiovasculares continuam a ser as principais causas de morte nos países desenvolvidos.^{1,2} Em Portugal, em 2021, as doenças do aparelho circulatório foram responsáveis por 28% dos óbitos, seguidas de perto pelos tumores malignos, com 23,5% do total de mortes.³

Fatores etiológicos comuns, como o tabagismo, a idade avançada e a obesidade, potenciam a coexistência destas patologias, sendo comum o diagnóstico da doença oncológica em doentes com patologia cardiovascular pré-existente e sob esquema terapêutico.^{1,2,4} A patologia oncológica, em si mesma, é fator predisponente para o desenvolvimento de complicações cardiovasculares, como o tromboembolismo venoso, e representa um fator de risco hemorrágico em doentes sob anticoagulação. Acresce a este contexto, o facto de uma porção considerável dos fármacos utilizados em oncologia ser potenciadora de toxicidade cardiovascular.^{2,4}

Tanto os tratamentos tradicionais (quimioterapia e radioterapia) como os mais recentes tratamentos direcionados estão associados a diversas complicações cardiovasculares a curto e longo prazo.⁴ Enquanto as terapias mais antigas (como as antraciclínicas) ou mesmo as primeiras terapias-alvo (como o trastuzumab) são responsáveis por casos de cardiomiopatia e insuficiência cardíaca, muitas das novas terapias estão associadas a complicações vasculares e metabólicas.^{4,6} Dadas as evidências, a utilização destes fármacos pode requerer a prescrição simultânea de cardioprotectores [beta-bloqueadores, inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA), antagonistas do receptor da angiotensina II (ARA), estatinas] que minimizem ou tratem a cardiotoxicidade e permitam a maximização da administração do tratamento oncológico recomendado.^{4,7}

As interações medicamentosas (IM) são, consequentemente, uma preocupação e um risco particularmente importante a considerar neste grupo de doentes, onde os regimes terapêuticos são complexos e com estreito índice terapêutico, e a polimedicação é comum numa população envelhecida e com múltiplas comorbilidades.^{5,8}

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

As IM, definidas pela alteração da atividade ou do efeito de um fármaco pela presença ou ação de outra substância (fármaco, alimento ou suplemento), podem ser classificadas basicamente em dois grandes grupos que, ocasionalmente, podem coexistir: IM farmacocinéticas e IM farmacodinâmicas.⁹

Nas IM farmacocinéticas, as propriedades de absorção, distribuição, metabolismo ou excreção (ADME) de um determinado fármaco encontram-se alteradas, o que incorre numa alteração da concentração expectável do composto ativo nos tecidos-alvo.

As IM farmacodinâmicas, por sua vez, ocorrem ao nível do tecido-alvo e decorrem da utilização concomitante de duas ou mais substâncias que, por partilharem um mecanismo de ação semelhante com alvos moleculares comuns, apresentam efeitos aditivos, sinérgicos ou antagonistas.^{1,9}

Destas interações poderá resultar um aumento ou uma diminuição dos efeitos terapêuticos ou adversos dos fármacos envolvidos.

Pela relevância que adquirem no campo da Cardio-Oncologia, e por ser uma área onde o aporte do conhecimento farmacêutico se revela fundamental, focar-nos-emos no papel que os sistemas enzimáticos do citocromo P450 (CYP450) e a bomba de efluxo glicoproteína-P (gp-P) desempenham nas interações fármaco-fármaco.

CITOCROMO P450

Quando administrado por via oral, o fármaco é primeiramente absorvido no trato gastrointestinal, atingindo a circulação sistémica através do fígado. O metabolismo pré-sistémico de primeira passagem ocorre tanto na mucosa gastrointestinal quanto no fígado, e da sua ação resultam, através de reações de oxidação, redução e hidrólise de Fase I, a que se seguem reações de conjugação de Fase II, metabolitos mais solúveis e excretáveis pelo sistema urinário e biliar.⁹ Embora o metabolismo tipicamente inative os fármacos, e seja essa a sua função,

alguns metabolitos são farmacologicamente ativos e, no caso dos pró-fármacos (tamoxifeno), a sua ação encontra-se dependente desta mesma função.²

Neste cenário, o sistema enzimático CYP450 destaca-se como um componente essencial nos processos de biotransformação de Fase I das substâncias. No geral, existem mais de 50 isoformas CYP450 e a sua ação é vulnerável a fármacos e/ou outras substâncias coadministradas.^{7,9}

As isoformas CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 e CYP2C19 são responsáveis pela metabolização da grande maioria dos fármacos, sendo a isoforma CYP3A4 a mais predominante.⁷ A sua variabilidade interindividual, quer no nível de concentração, quer no nível de atividade, é responsável por respostas diferenciadas aos tratamentos, assim como a evidência da sua sobreexpressão em diferentes tumores.^{2,7}

As IM mediadas pelas CYP450 ocorrem através de dois mecanismos diferenciais: a inibição enzimática e a indução enzimática.

A grande maioria dos fármacos interage com as CYP450 como inibidores, indutores e/ou substratos de uma via enzimática específica. Fármacos inibidores poderão aumentar as concentrações máximas e mínimas e os tempos de semivida de outros fármacos metabolizados pela mesma via, aumentando o potencial para efeitos tóxicos. Tipicamente, o efeito inibitório ocorre rapidamente, no intervalo de um a três dias, e a extensão a que um inibidor afeta o metabolismo de outra substância é dependente de fatores como a dose ou a sua capacidade para se ligar à enzima. Contrariamente, um aumento da atividade metabólica das CYP450 por ação de fármacos indutores poderá reduzir as concentrações séricas dos fármacos substratos, incorrendo em níveis farmacológicos subterapêuticos e falência terapêutica. Pelo facto de o processo de indução envolver o aumento da síntese ou a diminuição da taxa de degradação da isoforma CYP450, o efeito da indução leva mais tempo a ser detetado e o efeito máxi-

mo pode levar dias ou semanas a instalar-se, dependendo do tempo de semivida do fármaco indutor.^{9,10}

GLICOPROTEÍNA-P

Outro mecanismo potenciador de IM situa-se ao nível dos transportadores de membrana. Dado o número limitado de pontos de ligação nos transportadores de fármacos, estes são locais onde podem ocorrer IM, dependendo das propriedades farmacocinéticas dos fármacos envolvidos. Um dos transportadores com maior relevância é a Glicoproteína-P (gp-P), produto do gene de multirresistência a fármacos (MDR1), que se encontra presente nos intestinos, fígado, rins e células endoteliais da barreira hematoencefálica.¹⁰ A sua ação modula o efluxo de substratos do espaço intracelular para o espaço extracelular, alterando a concentração

intracelular dos fármacos.²

A administração de um fármaco que iniba ou induza a gp-P pode, conseqüentemente, aumentar ou diminuir a biodisponibilidade dos fármacos transportados e levar à diminuição ou ao aumento da eliminação renal dos substratos, uma vez que a secreção tubular de metabolitos nos túbulos renais proximais é realizada principalmente via gp-P¹

Assim como ocorre com as CYP450, existe expressão diferencial da gp-P em tumores, e a própria expressão destas proteínas é induzida pela exposição à quimioterapia, pelo que as mesmas são responsáveis por processos de multirresistência à terapêutica oncológica.²

EXEMPLOS DE IM EM CARDIO-ONCOLOGIA

Nem todas as IM mediadas pelas CYP450

são clinicamente relevantes, devendo prestar-se especial atenção aos fármacos com índice terapêutico estreito. Estas situações poderão requerer ajustes de dose dos agentes envolvidos. Torna-se, por isso, fundamental que a escolha de fármacos cardiovasculares no tratamento de doentes a realizar terapêutica antineoplásica tenha em conta as vias metabólicas que cada um deles influencia, de forma a limitar o aparecimento de toxicidade e a impedir a redução da eficácia do tratamento.

A Tabela 1 e a Tabela 2 apresentam exemplos de fármacos que podem ser importantes nas IM em Cardio-Oncologia.^{5,7,11-15} Face à variabilidade de informação disponível nas diferentes referências bibliográficas, aconselha-se a consulta simultânea de fontes de informação adicionais.

TABELA 1. ENZIMAS DO COMPLEXO CYP450 E TRANSPORTADOR GP-P: SUBSTRATOS, INIBIDORES E INDUTORES NA TERAPÊUTICA ANTINEOPLÁSICA^{5,7,11-15}

Alvo molecular	Fármaco	CYP3A4	CYP2D6	CYP2C9	CYP1A2	CYP2B6	CYP2C19	CYP2C8	gp-P
ALK	Alectinib	S							INI
	Brigatinib	S, IND							
	Ceritinib	S, INI, INI ++/+++		INI ++/+++					
	Crizotinib	S, INI +/++				S, INI			INI
	Lorlatinib	S, IND, IND ++		IND +		IND +			
BCR-ABL	Bosutinib	S							
	Dasatinib	S, INI +							
	Imatinib	S, INI +/++	S, INI +/++	S, INI, INI +	S		S	S	S, INI
	Nilotinib	S, INI +/++	INI					S	S, INI
	Ponatinib	S	S					S	
BRAF	Dabrafenib	S, IND, IND ++/+++		IND, IND +/++				S	
	Encorafenib	S, INI, INI +, IND, IND+++							
	Vemurafenib	S, IND, IND +/++	INI +		INI, INI ++				INI
BTK	Acalabrutinib	S							
	Ibrutinib	S	S					S	INI
CDK	Abemaciclib	S							S, INI
	Palbociclib	S, INI +/++			S				S, INI
	Ribociclib	S, INI, INI +/++/+++			INI +				S
EGFR/HER2	Lapatinib	S, INI +/++					S	S, INI, INI +	S, INI
	Osimertinib	S			IND				
FLT3	Gilteritinib	S							S
	Midostaurina	S	INI		INI, IND				
HORMONO TERAPIA	Abiraterona	S, INI+	S, INI, INI++		S, INI			INI, INI+/+++	INI

	Anastrozol	INI +							
	Apalutamida	S, IND +++		IND +			IND ++/+++		IND
	Bicalutamida	S, INI +/-	INI						
	Darolutamida	S, IND +++							S, IND +++
	Enzalutamida	S, INI ++, IND, IND +++	INI	IND, IND ++	INI		IND ++	S, INI +++	INI
	Exemestano	S							
	Letrozol	S							
	Nilutamida						S		
	Tamoxifeno	S, INI +	S	S, INI +++	S	S	S	S	S, INI
MEK	Cobimetinib	S	INI						S
	Trametinib	S							
PI3K-δ	Idelalisib	S, INI, INI +, INI +++							
VEGFR	Axitinib	S			S, INI		S		
	Cabozantinib	S		S, INI, INI+			INI +		INI
	Lenvatinib	S	INI		INI				
	Pazopanib	S	INI +		INI			S	S
	Regorafenib	S	INI		INI				
	Sorafenib	S, INI +/-	INI, INI ++			S	INI	S	S
	Sunitinib	S							S, IN

Legenda: BTK - Bruton's tyrosine kinase; CDK - cyclin-dependent kinase; EGFR/HER2 - epidermal growth factor receptor/human epidermal growth factor receptor 2; FLT3 - fms-like tyrosine kinase; MEK - mitogen-activated protein kinase; PI3K-δ - phosphatidylinositol 3-kinase-δ; VEGFR - vascular endothelial growth factor receptor

TABELA 2. ENZIMAS DO COMPLEXO CYP450 E TRANSPORTADOR GP-P: SUBSTRATOS, INIBIDORES E INDUTORES NA TERAPÊUTICA CARDIOVASCULAR^{5,7,11-15}

Grupo farmacoterapêutico	Fármacos	CYP3A4	CYP2D6	CYP2C9	CYP1A2	CYP2B6	CYP2C19	CYP2C8	gp-P
Cardiotônicos	Digoxina								S
Antiarrítmicos Classe I e III	Amiodarona	S, INI +/-	INI, INI +/-	INI, INI ++	INI +/-			S	INI, INI +/-/+++
	Propafenona		S, INI +		S, INI +				INI
	Flecainida		S						
Antiarrítmicos Classe IV Bloqueadores da entrada do cálcio	Amlodipina	S, INI +/-							
	Diltiazem	S, INI +/-/+++	INI +						S, INI
	Felodipina	S	INI +						INI +
	Lercanidipina	S							
	Nifedipina	S							
	Verapamilo	S, INI +/-/+++	INI +		S, INI +				S, INI/INI+++
Diuréticos	Triamtereno				S				
	Torasemida			S				S	
	Eplerenona	S							
Antagonistas dos recetores da angiotensina (ARA)	Losartan	S		S					S
	Irbersartan			S					
	Candesartan			S					

Bloqueadores beta	Propranolol	S	S		S, INI+		S		S
	Labetalol		INI+				S		S
	Carvedilol		S		S				INI++/+++
	Metoprolol		S						
	Nebivolol		S						
Antidislipídicos Estatinas	Atorvastatina	S, INI							S, INI
	Lovastatina	S		INI++					
	Sinvastatina	S							S
	Fluvastatina			S, INI+/++					
	Rosuvastatina			S					
Antidislipídicos Fibratos	Fenofibrato			INI/INI++					
	Gemfibrozil							INI+++ , IND	
Anticoagulantes Antivitamínicos K	Varfarina	S		S	S		S		S
Anticoagulantes orais – não antagonistas da vitamina K (NOAC)	Apixabano	S		S	S		S	S	S
	Rivaroxabano	S		S	S		S		S
	Edoxabano								S
	Dabigatran								S
Antiagregantes plaquetários	Ticlopidina		INI+			INI, INI+/+++	INI, INI+++		
	Clopidogrel	S		INI+, S		INI/INI+	S	INI, INI++	
	Ticagrelor	S, INI+							INI

Legenda: S – substrato; INI - Inibidor sem evidência para maior categorização; INI +: fraco ++: moderado, +++: forte; IND - Indutor sem evidência para maior categorização; IND +: fraco ++: moderado, +++: forte.

Em teoria, fármacos metabolizados pela mesma isoforma CYP450 podem competir pelos locais de ligação, alterando os seus próprios níveis. Adicionalmente, um fármaco pode ser metabolizado e inibir a mesma enzima, ou ser metabolizado por uma enzima e inibir outra. Um fármaco também pode ser metabolizado pela mesma CYP450 que induz.¹⁰

Um caso concreto a considerar é a utilização de **medicamentos anticoagulantes**. A *European Society of Cardiology* (ESC) recomenda que seja utilizada, como profilaxia do tromboembolismo venoso, terapêutica anticoagulante com heparina de baixo peso molecular (HBPM) no pós-operatório de doentes oncológicos ou no caso da sua imobilização por um período prolongado de tempo. No caso de doentes em ambulatório com elevado risco de trombose e submetidos a terapêutica sistémica oncológica, as recomendações preconizam a tromboprolifaxia primária com HBPM ou com anticoagulantes orais não antagonistas da vitamina K (NOAC), desde que não haja contraindicações significativas ao seu uso.¹⁶

Uma das contraindicações para a escolha dos NOAC são as interações significativas que se verificam com os medicamentos antineoplásicos.¹⁶ Sendo metabolizados pelas enzimas do complexo CYP450, principalmente pela CYP3A4, embora em extensões diferentes, a utilização dos NOAC no paciente oncológico reveste-se de particular cuidado. Dos fármacos comercializados, o dabigatran e o edoxabano são os que sofrem uma metabolização menos significativa pelas CYP450.⁷ Consequentemente, a necessidade de utilização concomitante de um inibidor forte da CYP3A4, como é o caso do idelalisib ou do ribociclib, deverá ter em consideração a opção por um NOAC que garanta a menor interação possível, sendo o dabigatran ou o edoxabano as opções mais viáveis neste contexto.⁵

Um outro caso concreto a ter em atenção prende-se com a metabolização do **tamoxifeno**. O metabolito ativo do tamoxifeno, o endoxifeno, resulta da metabolização do tamoxifeno via CYP3A4 e CYP2D6. A uti-

lização de inibidores da CYP2D6, tais como a amiodarona, o labetalol, o diltiazem ou o verapamil, podem resultar numa diminuição da metabolização do tamoxifeno e, consequentemente, reduzir a eficácia do tratamento oncológico, pelo que outras alternativas terapêuticas deverão ser exploradas.⁵

Já no que diz respeito à **terapêutica cardioprotetora**, é recomendado por várias entidades a utilização de ARA em doentes sob tratamento oncológico com fármacos cardiotoxicos que demonstrem uma diminuição da fração de ejeção ventricular esquerda. Contudo, tanto o losartan, como o irbesartan ou o candesartan, são substratos de pelo menos uma isoforma CYP450, tornando-os sensíveis a fármacos antineoplásicos inibidores ou indutores destas enzimas, de que são exemplos o ceritinib e o dabrafenib, respetivamente. Na utilização concomitante com qualquer um destes fármacos, a escolha recomendada recairia no valsartan em detrimento dos restantes, já que este não sofre metabolização pelo complexo CYP450.^{12,13}

CONCLUSÃO

As interações medicamentosas são um importante problema para a saúde pública e são responsáveis, em todo o mundo, por significativos valores de morbidade e mortalidade. Prever e prevenir os riscos da administração inadequada de uma associação de fármacos é, portanto, primordial. A colaboração entre oncologistas, cardiologistas e farmacêuticos é essencial para o estabelecimento de uma abordagem multidisciplinar de avaliação risco-benefício e de gestão de risco. Desta parceria resulta uma diminuição de toxicidade

e a potenciação da eficácia dos tratamentos oncológicos, sem o comprometimento da saúde cardiovascular.

Deve-se enfatizar, no entanto, que são muitas as variáveis a ter em consideração na avaliação das IM e que é insuficiente individualizar apenas uma parte do processo farmacocinético (ADME). As diversas fases do processo formam um todo contínuo e concomitante e os processos associados ao CYP450 ou aos transportadores celulares são apenas uma parte, embora importante, de todo o processo.

ANA ROQUE

Farmacêutica Especialista em Farmácia Hospitalar
Serviço Farmacêutico do Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil Martins, E.P.E.

MARIANA ARÊDE

Farmacêutica Especialista em Farmácia Hospitalar
Serviço Farmacêutico do Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil Martins, E.P.E.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Akbulut M, Urun Y. Onco-cardiology: Drug-drug interactions of antineoplastic and cardiovascular drugs. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2020 Jan; 145: 102822. doi: 10.1016/j.critrevonc.2019.102822.
2. Kamaraju S, Mohan M, Zaharova S, Wallace B, McGraw J, Lokken J, et al. Interactions between cardiology and oncology drugs in precision cardio-oncology. *Clin Sci (Lond)*. 2021 Jun 11; 135(11): 1333-1351. doi: 10.1042/CS20200309.
3. INE Instituto Nacional de Estatística. Estatística da Saúde - 2021. Lisboa: Instituto Nacional de Estatística, I.P.; 2023 [acedido a 30 de Agosto de 2023]. Disponível em: <https://www.ine.pt/xurl/pub/11677508>. ISSN 2183-1637. ISBN 978-989-25-0599-2
4. Zamorano JL, Gottfridsson C, Asteggiano R, Atar D, Badimon L, Bax JJ, et al. The cancer patient and cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2020 Dec; 22(12): 2290-2309. doi: 10.1002/ehfj.1985.
5. Beavers CJ, Rodgers JE, Bagnola AJ, Beckie TM, Campia U, Di Palo KE, Okwuosa TM, Przespolewski ER, Dent S; American Heart Association Clinical Pharmacology Committee and Cardio-Oncology Committee of the Council on Clinical Cardiology and Council on Genomic and Precision Medicine; and the Council on Peripheral Vascular Disease. Cardio-Oncology Drug Interactions: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2022 Apr 12; 145(15): e811-e838. doi: 10.1161/CIR.0000000000001056.
6. Goldman JW, Mendenhall MA, Rettinger SR. Hyperglycemia Associated With Targeted Oncologic Treatment: Mechanisms and Management. *Oncologist*. 2016 Jul 29; 21(11): 1326-36. doi: 10.1634/theoncologist.2015-0519.
7. Fatunde OA, Brown SA. The Role of CYP450 Drug Metabolism in Precision Cardio-Oncology. *Int J Mol Sci*. 2020 Jan 17; 21(2): 604. doi: 10.3390/ijms21020604.
8. Guideline on the investigation of drug interactions. [Internet] EMA. 2023 [acedido a 30 de Agosto de 2023]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-drug-interactions-revision-1_en.pdf
9. Girona L. [coord.] Introducción a las interacciones farmacológicas. SEFH, 1ª edición, 2013 [acedido a 30 de Agosto de 2023]. Disponível em: https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/interacc2014/InteraccionesFarmacologicas_pr.pdf
10. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J*. 2022 Nov 1; 43(41): 4229-4361. doi: 10.1093/eurheartj/ehac244.
11. Cytochrome P450 Drug Interaction Table - Drug Interactions [Internet]. lu.edu. 2020 [acedido a 30 de Agosto de 2023]. Disponível em: <https://drug-interactions.medicine.iu.edu/MainTable.aspx>
12. Merative Micromedex® [Internet] Merative US L.P. 2023 [acedido a 30 de Agosto de 2023]. Disponível em: <https://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch/>
13. Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Recomendações de bolso de 2022 da ESC: Recomendações sobre Cardio-Oncologia [Internet]. SPC; 2022 [acedido a 30 de Agosto de 2023]. Disponível em: https://spc.pt/profissional-de-saude/wp-content/uploads/Cardio-Oncologia%20-%20vers%C3%A3o%20definitiva_compressed.pdf

INIBIDORES DAS CINASES DEPENDENTES DE CICLINA 4 E 6

INTRODUÇÃO

O cancro da mama foi, em 2020, a principal patologia oncológica causadora de morte em mulheres da União Europeia, tendo sido também considerado como o tipo de cancro mais diagnosticado em mulheres. Na Europa, tem-se verificado um aumento da taxa de incidência e prevalência do cancro da mama, especialmente no que se refere a mulheres com idade inferior a 45 anos.¹ Estima-se que, aproximadamente, 75% dos diagnósticos de cancro da mama se apresentem com recetor hormonal positivo (HR+) e recetor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 negativo (HER2-).^{2,3}

A resistência à terapêutica endócrina surge na oncologia como uma grande problemática adjacente ao tratamento de doentes com cancro da mama avançado HR+/HER2-.⁴ De forma a superar esta carência e dificuldade na resposta terapêutica, a U.S. Food and Drug Administration (FDA) e a Agência Europeia do Medicamento (EMA) aprovaram uma nova classe farmacológica de terapêutica dirigida, os inibidores das cinases dependentes de ciclina 4 e 6 (CDK4/6). Até à data, foram aprovadas para o tratamento de primeira linha do cancro da mama metastático ou localmente avançado HR+/HER2- as substâncias ativas palbociclib, abemaciclib e ribociclib.⁵⁻⁷

MECANISMO DE AÇÃO

As cinases dependentes de ciclinas (CDK) são enzimas reguladoras críticas para um adequado funcionamento do ciclo celular. Estas moléculas desempenham um papel essencial no controlo da progressão do ciclo celular, através das suas diferentes fases e na regulação transcricional em resposta a vários sinais intra e extracelulares.⁸ No entanto, para que tenham atividade enzimática, precisam primeiramente de se complexar com moléculas do tipo ciclina.

Sabe-se que a subunidade catalítica das CDK interage com a subunidade reguladora das proteínas ciclinas, permitindo tornar a enzima funcional e, conseqüentemente, a fosforilação de proteínas-alvo.^{8,9} De acordo com a natureza do tipo de ciclina a que está complexada, a enzima CDK direciona-se para um alvo específico que, por sua vez, corresponde a uma determinada fase do ciclo celular.⁹

As isoformas 4 e 6 das enzimas CDK possuem uma relação estrutural que leva a uma atividade de índole biológica e bioquímica semelhante. Neste sentido, tanto uma como a outra atuam na regulação da fase G1 do ciclo celular, conhecido por ser um dos *checkpoints* críticos do ciclo de vida celular.^{8,9} Um complexo entre as enzimas CDK4 e CDK6 e a ciclina D permite a fosforilação dos resíduos de tirosina da proteína do retinoblastoma (pRb), pro-

teína codificada por um gene supressor de tumor (RB1). O seu mecanismo de supressão acontece pela ligação a fatores de transcrição livres E2F, necessários para a etapa de transição celular da fase G1 para a S.^{8,9}

Pensa-se que a hiperfosforilação da pRb seja uma das principais causas de desregulação da via CDK-Ciclina-Rb, uma vez que, ao sofrer fosforilação excessiva, a pRb é inativada e impedida de regular o ciclo celular negativamente. Presume-se que a desregulação desta via possa levar à proliferação celular excessiva e descontrolada.⁸ Desta forma, a eficácia do mecanismo de ação dos inibidores CDK4/6 depende da presença de uma pRb funcional.¹⁰

INIBIDORES CDK4/6

Atualmente são comercializados no mercado farmacêutico português três fármacos inibidores das CDK4/6 - o abemaciclib, o palbociclib e o ribociclib. Todos eles estão indicados em combinação com terapêutica endócrina com agentes inibidores da aromatase (IA), tais como o letrozol, o anastrozol e o exemestano, ou com antagonistas competitivos dos recetores de estrogénio (fulvestrant).

Nas mulheres em pré ou peri-menopausa, a terapêutica endócrina tendo por base qualquer um dos fármacos IA, deve ser obrigatoriamente associada a um agonista da hormona de libertação da hormona luteinizante (LHRH), devido ao próprio mecanismo de ação dos IA (inibem a conversão dos androgénios em estrogénios, mas não impedem a ação dos estrogénios produzidos pelos ovários na pré ou peri-menopausa).⁵⁻⁷

PALBOCICLIB

O palbociclib é um fármaco de administração oral, altamente seletivo, que inibe de forma reversível as enzimas CDK4 e CDK6.^{2,5}

Estudos clínicos precoces em tumores de estadiamento avançado indicavam já resultados promissores para o tratamento do cancro da mama. O ensaio clínico PALOMA-1 é um exemplo, visto ter suportado uma autorização de introdução no mercado (AIM) acelerada por parte da FDA, em fevereiro de 2015.⁵ No entanto, foram os ensaios clínicos de fase III PALOMA-2 e PALOMA-3 que permitiram consolidar os resultados precedentes no que se refere a dados de eficácia e segurança e que conduziram a uma aprovação por parte da EMA, em novembro de 2016.

O ensaio clínico de fase III PALOMA-2, à semelhança dos regimes terapêuticos aplicados no PALOMA-1 em doentes com cancro da mama HR+/HER2-, consistiu num grupo sujeito à administração de palbociclib em combinação com letrozol e noutro grupo controlado por placebo e letrozol. Daqui resultou um valor médio de benefício na sobrevida livre de doença (PFS

– *progression-free survival*) de 24,8 *versus* 14,5 meses, respetivamente [*Hazard Ratio* (HR)=0,58 (95% IC, 0,46-0,72); p< 0,001].^{2,11,12}

O ensaio clínico de fase III PALOMA-3 aleatorizado, de dupla ocultação e controlado por placebo, estudou a utilização do palbociclib em associação com o fulvestrant em doentes com cancro da mama HR+/HER2- metastático e que receberam terapêutica prévia. Ao contrário dos estudos PALOMA-1 e PALOMA-2, contou não só com a presença de mulheres na pós-menopausa, mas também com mulheres na pré e peri-menopausa. Os valores de eficácia e segurança obtidos foram concordantes com os antecedentes, mostrando benefícios do palbociclib no valor médio de PFS comparativamente ao grupo placebo-fulvestrant [9,5 vs. 4,6 meses; HR=0,46 (95% IC, 0,36-0,59); p< 0,001].^{2,10-13}

Com base nesses resultados, a FDA e a EMA também aprovaram o palbociclib em combinação com o fulvestrant para utilização em situações de progressão da doença após terapêutica endócrina.¹⁰

RIBOCICLIB

O ribociclib foi aprovado pela FDA e pela EMA em 2017, com base, principalmente, no ensaio clínico de fase III MONALEESA-2.^{6,14} Este estudo investigou a utilização em primeira linha do ribociclib, em combinação com o letrozol, em mulheres com cancro da mama metastático HR+/HER2-. O estudo integrou um grupo subordinado à administração destes dois fármacos e um grupo controlado por placebo subordinado apenas à administração do letrozol [PFS: não obtido vs. 14,7 meses, respetivamente; HR=0,56 (95% IC, 0,43-0,72); p< 0,001].^{10,14-17}

O ensaio clínico de fase III MONALEESA-7 envolveu uma vasta população de mulheres em pré e peri-menopausa com cancro da mama localmente avançado HR+/HER2-, em tratamento com ribociclib ou placebo em combinação com tamoxifeno ou com um IA (letrozol ou anastrozol). Neste caso, considerando o *status* de menopausa das participantes envolvidas, todas receberam goserrelina como terapêutica de supressão ovárica antes de ser aplicado o regime de estudo. A PFS foi significativamente maior no grupo ribociclib + terapêutica endócrina vs. terapêutica endócrina apenas [PFS: 23,8 vs. 13,0 meses; HR=0,55 (95% IC, 0,44-0,69); p< 0,001].^{6,10} Uma análise exploratória da sobrevivência global (OS – *overall survival*) de MONALEESA-7, com uma mediana de acompanhamento de 53,5 meses, revelou uma mediana de OS de 58,7 meses no grupo ribociclib *versus* 48,0 meses no grupo placebo [HR=0,76 (95% IC, 0,61-0,96)], ou seja, correspondendo a um aumento de 10,7 meses (ou de 22%) na sobrevida em relação ao braço placebo, o que foi considerado uma melhoria significativa.

As taxas de sobrevivência global aos quatro anos foram de 60% no grupo ribociclib *versus* 50% no grupo placebo e aos 54 meses foram de 53% *versus* 44%, respetivamente.¹⁸

ABEMACICLIB

Este inibidor recebeu aprovação da FDA em 2017 e da EMA em 2018, para utilização em combinação com fulvestrant em mulheres com cancro da mama HR+/HER2- que sofreram progressão da doença após tratamento com terapêutica endócrina. O ensaio clínico MONARCH-2 foi de extrema importância na atribuição da aprovação, visto que as mulheres incluídas no estudo apresentavam progressão do tumor após tratamento endócrino e nenhuma etapa de quimioterapia prévia. O estudo

foi regido à semelhança dos ensaios clínicos anteriormente relatados - aleatorizado, com dupla ocultação e com um grupo controlo de placebo. Neste caso, o grupo que recebeu abemaciclib em combinação com o fulvestrant obteve uma PFS média de 16,4 meses, significativamente mais elevada do que o valor de 9,3 meses obtido no grupo placebo [HR=0,55 (95% IC, 0,45-0,68); p< 0,001].^{7,10,19} Também o estudo clínico MONARCH-3 obteve resultados positivos no que diz respeito a dados de eficácia e segurança. Neste, a associação entre o abemaciclib e letrozol/anastrozol demonstrou um valor médio de PFS clinicamente relevante, quando comparado ao uso de terapêutica endócrina em monoterapia [28,2 vs. 14,8 meses; HR=0,54 (95% IC, 0,42-0,70); P< 0,002].^{20,21}

No presente ano de 2023, a FDA e a EMA alargaram as indicações terapêuticas do abemaciclib em combinação com agentes de terapêutica endócrina, como o tamoxifeno ou IA. Às suas indicações terapêuticas, foi acrescentada a utilização em tratamento adjuvante em adultos com cancro da mama HR+/HER2-, caracterizado por nódulos positivos, em fase precoce com alto risco de recorrência.^{4,7,20} Também nesta indicação - cancro da mama precoce em mulheres pré ou peri-menopáusicas, a terapêutica endócrina com um IA deve ser combinada com um agonista LHRH. Na Tabela 1 estão representadas as principais características farmacológicas dos inibidores CDK4/6, incluindo as indicações terapêuticas e posologias, tal como aprovadas pela EMA.

TABELA 1 – PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS DOS INIBIDORES CDK4/6⁵⁻⁷

	Abemaciclib	Palbociclib	Ribociclib
Ano de aprovação pela EMA	2018	2016	2017
Indicação terapêutica aprovada	Cancro da mama HR+/HER2- precoce com nódulos positivos e alto risco de recorrência; Cancro da mama HR+/HER2- localmente avançado ou metastático.	Cancro da mama HR+/HER2- localmente avançado ou metastático.	Cancro da mama HR+/HER2- localmente avançado ou metastático.
Linha terapêutica	1.ª linha ou posterior	1.ª linha ou 2.ª linha dependendo da terapêutica de combinação	1.ª linha ou posterior
Terapêutica em combinação	IA - letrozol, anastrozol, exemestano; ou fulvestrant	IA - letrozol, anastrozol e exemestano (1.ª linha); ou fulvestrant (2.ª linha)	IA - letrozol, anastrozol, exemestano; ou fulvestrant
População em pré ou peri-menopausa	Terapêutica endócrina deve ser combinada com um agonista do recetor da hormona libertadora da hormona luteinizante (LHRH)		
Via de administração, forma farmacêutica e dosagens aprovadas;	Via oral (comprimidos revestidos por película de 50, 100, 150 mg);	Via oral (cápsulas de 75, 100, 125 mg);	Via oral (comprimidos revestidos por película de 200 mg);
Posologia recomendada	150 mg duas vezes por dia sendo tomado continuamente	125 mg uma vez por dia durante 21 dias consecutivos seguidos de 7 dias de interrupção (ciclo de 28 dias)	600 mg uma vez por dia durante 21 dias consecutivos seguidos de 7 dias de interrupção (ciclo de 28 dias)
Ajuste na dose:			
Insuficiência renal	Não	Não	Não
Insuficiência hepática	Não	Não	Não
Interações medicamentosas relevantes	Inibidores ou indutores CYP3A4	Inibidores ou indutores CYP3A4; agentes redutores da acidez (p. ex., inibidores da bomba de prótons)	Inibidores ou indutores CYP3A4

TOXICIDADE DOS INIBIDORES CDK4/6 E ESTRATÉGIAS PARA A SUA GESTÃO

Apesar de possuírem um perfil de segurança aceitável, são várias as reações adversas reportadas na literatura científica que se mostram recorrentes e transversais em estudos clínicos e no mundo real (RWD - *real-world data*), surgindo descritas nos Resumos das Características do Medicamento (RCM). Numa visão geral, as reações adversas mais frequentes dos inibidores CDK4/6 incidem sobre os sistemas hematológico, gastrointestinal e metabólico e nutrição, incluindo, também, a ocorrência de infeções, fadiga e cefaleias (Tabela 2).⁵⁻⁷ Ainda que sejam estruturalmente semelhantes, o abemaciclib apresenta ligeiras diferenças em relação ao palbociclib e ribociclib. Vários estudos mostram que esta heterogeneidade molecular resulta numa maior afinidade por parte do abemaciclib para a enzima CDK4 do que para a CDK6 e, consequentemente, em pequenas diferenças na

incidência de alguns eventos adversos.^{10,22} Thill & Schmidt (2018) explicam que a enzima CDK4 é especialmente importante na formação precoce de um tumor da mama, enquanto a CDK6 apresenta funções cruciais na diferenciação e proliferação de precursores (células estaminais) hematopoiéticos. Assim, é compreensível que o abemaciclib apresente maior taxa de incidência de diarreia e fadiga e menor taxa de eventos hematológicos (aproximadamente <50% neutropenia) do que o palbociclib e o ribociclib.²² A nível hematológico, efeitos adversos como neutropenia e leucopenia foram recorrentemente relatados como os eventos adversos mais frequentes para os inibidores CDK4/6. Nos ensaios clínicos, foram os efeitos mais comuns no que se refere a toxicidade de grau III e IV.^{5-8,10,22} Felizmente, a maioria destes eventos provaram ser rapidamente reversíveis com cuidados básicos de suporte e/ou ajustes na dose.^{2,10,22} A anemia e trombocitopenia também estão descritas, mas são menos frequentes.

No estudo clínico PALOMA-3, uma neutropenia de grau III/IV foi resolvida dentro de um período de 7 dias.^{13,22} De forma a gerir eventos adversos hematológicos, uma adequada monitorização/contagem de células sanguíneas é importante.²² A nível gastrointestinal, os efeitos adversos mais comuns são náuseas, vômitos, diarreia e estomatites, sendo que para o abemaciclib houve maior incidência do que para os restantes inibidores CDK4/6. No estudo MONARCH-1, com a utilização do abemaciclib em monoterapia, 90% dos participantes experienciaram diarreia, geralmente na primeira semana de tratamento.^{22,23} Na ausência de infeção, a diarreia pode ser controlada por meio de medidas não farmacológicas, tais como a hidratação, alteração na dieta, evicção de agentes irritantes, entre outras.¹⁰ Exemplos de outro tipo de eventos adversos descritos na literatura como muito frequentes são infeções, alopecia, fadiga e cefaleias. Geralmente são eventos de carácter ligeiro.^{5-7,22}

TABELA 2 – PRINCIPAIS REAÇÕES ADVERSAS DOS INIBIDORES CDK4/6 E ESTRATÉGIAS PARA A SUA GESTÃO^{10,22}

Sistema	Reações Adversas	Estratégias de gestão/ Opções MNSRM
Infeções e Infestações	Infeções	Medidas de higiene e proteção pessoal
Sangue e Sistema Linfático	Neutropenia	Contagem de células sanguíneas: para palbociclib e ribociclib é recomendado hemograma completo no início e a cada duas semanas nos dois primeiros ciclos.
	Leucopenia	
	Anemia	
	Trombocitopenia	
Metabolismo e nutrição	Diminuição do apetite	Estimulantes de apetite e suplementos vitamínicos.
Gastrointestinal	Náuseas	Hábitos de alimentação saudáveis; Antieméticos (p. ex., metoclopramida).
	Vómitos	
	Diarreia	Antidiarreicos (p. ex., loperamida).
	Estomatite	Evitar bebidas e alimentos quentes ou picantes; analgésicos anti-inflamatórios.
Nervoso	Cefaleias	Correta rotina de sono; analgésicos.
	Disgeusia	Alterações na alimentação, higiene oral e hidratação.
Afeções dos tecidos cutâneos	Alopecia	Dieta e estilo de vida equilibrado; suplementos nutricionais.

O FARMACÊUTICO NA FARMACOVIGILÂNCIA DOS INIBIDORES CDK4/6

Os inibidores CDK4/6 apresentam atualmente o estatuto de medicamentos sujeitos a monitorização adicional. Até à data, os dados de toxicidade recolhidos, especialmente os de longo prazo, são ainda insuficientes para traçar um perfil de segurança conclusivo. Os farmacêuticos podem desempenhar um papel educacional e de conscientização da população, particularmente no que diz respeito à deteção de sintomas da própria doença oncológica ou de eventos adversos decorrentes do seu tratamento.²⁴ O farmacêutico deverá colaborar na farmacovigilância ativa destes agentes antineoplásicos, promovendo, conjuntamente com a equipa multidisciplinar de

saúde e com os próprios doentes/cuidadores, a notificação de reações adversas resultantes da utilização destes medicamentos. Deverá, igualmente, colaborar no acompanhamento e na gestão dos eventos adversos decorrentes do seu uso.

CONDIÇÕES DE FINANCIAMENTO DOS INIBIDORES CDK4/6 EM PORTUGAL

O acesso a novas substâncias ativas ao mercado farmacêutico português requer uma avaliação minuciosa ao nível farmacoterapêutico e farmacoeconómico para que seja justificado o financiamento por parte do Estado. Este tipo de avaliação, realizada pela Comissão de Avaliação das Tecnologias de

Saúde (CATS), permite determinar a efetividade dos novos fármacos face ao arsenal terapêutico já existente e, assim, garantir uma melhor racionalidade na aquisição de medicamentos.

Atualmente, em Portugal, estes medicamentos antineoplásicos são de dispensa exclusiva hospitalar pelo que todos eles receberam uma avaliação prévia hospitalar (APH) com decisão deferida para as indicações terapêuticas propostas. Sendo administrados por via oral, são dispensados pelo setor de ambulatório das Farmácias Hospitalares e tomados pelos doentes em regime de ambulatório. A Tabela 3 resume as condições terapêuticas aprovadas para financiamento de cada um dos três inibidores CDK4/6 atualmente comercializados no nosso país.

TABELA 3 – CONDIÇÕES DE FINANCIAMENTO DOS INIBIDORES CDK4/6²⁵⁻²⁷

Substância Ativa	Condições terapêuticas aprovadas para financiamento
Palbociclib ²⁵	Cancro da mama HR+/HER2- localmente avançado ou metastático, em associação com um IA ou em associação com o fulvestrant, em: - Mulheres em peri ou pré-menopausa que receberam tratamento prévio com um IA com progressão durante o tratamento ou até 12 meses após o término do tratamento; - Mulheres em pós-menopausa sem tratamento hormonal prévio no contexto de doença avançada; - Mulheres em pós-menopausa com tratamento prévio para a doença avançada com progressão durante o tratamento ou até 12 meses após o término do tratamento.
Ribociclib ²⁶	Cancro da mama HR+/HER2- localmente avançado ou metastático em: - Mulheres em pós-menopausa em associação com um IA como terapêutica inicial endócrina, com exceção aos seguintes grupos de doentes: Doentes com ECOG >1; Doentes que tenham realizado terapêutica adjuvante ou neoadjuvante com um IA nos últimos 12 meses; Doentes com metastização cerebral; - Mulheres em pré- ou peri-menopausa em associação com um IA combinado com um agente LHRH como terapêutica endócrina inicial; - Mulheres em pós-menopausa em associação com fulvestrant e que receberam terapêutica endócrina anterior OU em casos recidivantes durante o tratamento neoadjuvante OU após terem terminado o tratamento adjuvante.
Abemaciclib ²⁷	Cancro da mama HR+/HER2- localmente avançado ou metastático em: - Mulheres em pós-menopausa e em associação com um IA como terapêutica endócrina inicial; - Mulheres, em combinação com fulvestrant e que receberam anteriormente terapêutica endócrina.

IA – Inibidor da aromatase; ECOG – Eastern Cooperative Oncologic Group

CONCLUSÃO

Os inibidores CDK4/6 são fármacos eficazes para o tratamento do cancro da mama localmente avançado ou metastático HR+/HER2- em combinação com terapêutica endócrina, nomeadamente um IA ou fulvestrant. Muito recentemente, o abemaciclib obteve também indicação terapêutica para o tratamento do cancro da mama precoce HR+/HER2-, com gânglios positivos e com elevado risco de recorrência. Apesar de o seu perfil de segurança estar ainda imaturamente definido, no que se refere a dados do mundo real e a longo prazo,

considera-se que possuem boa tolerabilidade. Os efeitos adversos mais comuns são hematológicos e gastrointestinais. O farmacêutico é um profissional de saúde privilegiado no contacto direto com o doente oncológico e pode desempenhar, quando integrado numa equipa multidisciplinar, atividades adequadas para o acompanhamento do doente nesta terapêutica. Um acompanhamento farmacoterapêutico e monitorização vigilante podem contribuir para o sucesso da terapêutica e melhoria na qualidade de vida e bem-estar do doente.

VERA MARTINS^aMAFALDA JESUS^{a,b}ANA PAULA DUARTE^{a,b,c}MANUEL MORGADO^{a,b,d}^aFaculdade de Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior (UBI), Covilhã^bCICS-UBI – Centro de Investigação em Ciências da Saúde, UBI, Covilhã^cUFBI – Unidade de Farmacovigilância da Beira Interior, UBI, Covilhã^dServiços Farmacêuticos, Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, Covilhã**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. ECIS – European Cancer Information System, Breast cancer burden in EU-27, European Commission, European Union, 2020. Acedido a [09-08-2023]. Disponível em: https://ecis.jrc.ec.europa.eu/pdf/Breast_cancer_factsheet-Oct_2020.pdf
2. Masuda N, Inoue K, Nakamura R, Rai Y, Mukai H, Ohno S, et al. Palbociclib in combination with fulvestrant in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: PALOMA-3 subgroup analysis of Japanese patients. *Int J Clin Oncol*. 2019; 24(3):262–73. doi: 10.1007/s10147-018-1359-3.
3. O'Shaughnessy J, Petrakova K, Sonke GS, Conte P, Arteaga CL, Cameron DA, et al. Ribociclib plus letrozole versus letrozole alone in patients with de novo HR+, HER2- advanced breast cancer in the randomized MONALEESA-2 trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2018; 168(1):127–34. doi: 10.1007/s10549-017-4518-8.
4. Sociedade Portuguesa de Oncologia, Manual de Oncologia SPO - Abordagem e tratamento do cancro da mama, 1. Edição – Dez 2020, Ed. edit.on.lab.lda. Acedido a [09-08-2023]. Disponível em: https://www.sponcologia.pt/download/manual_oncologia_spo.pdf
5. INFARMED IP. Resumo das Características do Medicamento - Ibrance. Acedido a [09-08-2023]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ibrance-epar-product-information_pt.pdf
6. INFARMED IP. Resumo das Características do Medicamento - Kisqali. Acedido a [09-08-2023]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kisqali-epar-product-information_pt.pdf
7. INFARMED IP. Resumo das Características do Medicamento - Verzenios. Acedido a [09-08-2023]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/verzenios-epar-product-information_pt.pdf
8. Adon T, Shanmugarajan D, Kumar HY. CDK4/6 inhibitors: a brief overview and prospective research directions. *RSC Adv*. 2021; 11(47):29227–46. doi: 10.1039/d1ra03820f.
9. Hartkopf AD, Grischke EM, Brucker SY. Endocrine-Resistant Breast Cancer: Mechanisms and Treatment. *Breast Care (Basel)*. 2020 Aug;15(4):347–354. doi: 10.1159/000508675.
10. Spring LM, Zangardi ML, Moy B, Bardia A. Clinical Management of Potential Toxicities and Drug Interactions Related to Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitors in Breast Cancer: Practical Considerations and Recommendations. *Oncologist*. 2017 Sep; 22(9):1039–48. doi: 10.1634/theoncologist.2017-0142.
11. U.S. Food and Drug Administration, Palbociclib (IBRANCE), 03/31/2017. Acedido a [09-08-2023]. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/palbociclib-ibrance>
12. Finn RS, Dieras V, Gelmon KA, Harbeck N, Jones SE, et al. A randomized, multicenter, double-blind phase III study of palbociclib (PD-0332991), an oral CDK 4/6 inhibitor, plus letrozole versus placebo plus letrozole for the treatment of postmenopausal women with ER(+), HER2(-) breast cancer who have not received any prior systemic anticancer treatment for advanced disease. *J Clin Oncol* 2013 31:15_suppl, TPS652-TPS652. DOI: 10.1200/jco.2013.3115_suppl.tps652
13. Turner NC, Slamon DJ, Ro J, Bondarenko I, Im SA, Masuda N, et al. Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Nov 15;379(20):1926–1936. doi: 10.1056/NEJMoa1810527.
14. U.S. Food and Drug Administration, Ribociclib (Kisqali), 03/14/2017. Acedido a [09-08-2023]. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/ribociclib-kisqali>
15. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol*. 2018 Jul 12;29(7):1541–1547. doi: 10.1093/annonc/mdy155.
16. Helwick C. Updated Overall Survival Results From MONALEESA-3 Show Improved Overall Survival in Patients With HR-Positive/HER2-Negative Breast Cancer - The ASCO Post, Posted: 5/9/2022. Acedido a [09-08-2023]. Disponível em: <https://ascopost.com/news/may-2022/updated-overall-survival-results-from-monaleesa-3-show-improved-overall-survival-in-patients-with-hr-positiveher2-negative-breast-cancer/>
17. Im SA, Lu YS, Bardia A, Harbeck N, Colleoni M, Franke F, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Jul 25;381(4):307–316. doi: 10.1056/NEJMoa1903765.
18. Lu YS, Im SA, Colleoni M, Franke F, Bardia A, Cardoso F, et al. Updated Overall Survival of Ribociclib plus Endocrine Therapy versus Endocrine Therapy Alone in Pre- and Perimenopausal Patients with HR+/HER2- Advanced Breast Cancer in MONALEESA-7: A Phase III Randomized Clinical Trial. *Clin Cancer Res*. 2022 Mar 12;28(5):851–859. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-3032.
19. U.S. Food and Drug Administration, FDA approves abemaciclib for HR-positive, HER2-negative breast cancer, 09/28/2017. Acedido a [09-08-2023]. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-abemaciclib-hr-positive-her2-negative-breast-cancer>
20. U.S. Food and Drug Administration, FDA expands early breast cancer indication for abemaciclib with endocrine therapy, 03/03/2023. Acedido a [09-08-2023]. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-expands-early-breast-cancer-indication-abemaciclib-endocrine-therapy>
21. Johnston S, Martin M, Di Leo A, Im SA, Awada A, Forrester T, et al. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *NPJ Breast Cancer*. 2019 Jan 17;5:5. doi: 10.1038/s41523-018-0097-z.
22. Thill M, Schmidt M. Management of adverse events during cyclin-dependent kinase 4/6 (CDK4/6) inhibitor-based treatment in breast cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2018 Sep 3;10:1758835918793326. doi: 10.1177/1758835918793326. Erratum in: *Ther Adv Med Oncol*. 2018 Dec 03;10:1758835918810116.
23. Sledge GW, Jr., Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivat X, et al. MONARCH 2: abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2- advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy. *J Clin Oncol*. 2017 Sep 13;35(25):2875–2884. doi: 10.1200/JCO.2017.73.7585.
24. Egbewande OM, Abdulwasii MA, Yusuf RO, Durojaye AB, Ashimiyu-Abdusalam ZI. Roles of Community Pharmacists in Cancer Management. *Innov Pharm*. 2022 Dec 12;13(3):10.24926/iip.v13i3.4946. doi: 10.24926/iip.v13i3.4946.
25. INFARMED, I.P. | Direção de Avaliação das Tecnologias de Saúde (DATS). Relatório público de avaliação prévia do medicamento em meio hospitalar: Ibrance (Palbociclib). 07/03/2019. Acedido a [16-10-2023]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1424140/Relat%C3%B3rio+de+avalia%C3%B3rio+de+avalia%C3%A7%C3%A3o+de+ibrance+%28palbociclib%29+2019/8a80b456-686c-41ae-b1b5-aa9e9cdd420?version=1.0>
26. INFARMED, I.P. | Direção de Avaliação das Tecnologias de Saúde (DATS). Relatório público de avaliação: Kisqali (Ribociclib). 13/05/2020. Acedido a [16-10-2023]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1424140/Relat%C3%B3rio+de+avalia%C3%A7%C3%A3o+de+financiamento+p%C3%B3s+Kisqali+%28Ribociclib%29+cc5a182d-2586-569c-2b3c-490d743d0abe>
27. INFARMED, I.P. | Direção de Avaliação das Tecnologias de Saúde (DATS). Relatório Público de Avaliação - Verzenios (Abemaciclib). 30/12/2019. Acedido a [16-10-2023]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1424140/Relat%C3%B3rio+de+avalia%C3%B3rio+de+avalia%C3%A7%C3%A3o+de+Verzenios+%28abemaciclib%29+2019/9936e49f-6362-8d3c-8e2a-65cdca9cb518>

FICHA TÉCNICA

Publicação trimestral de distribuição gratuita da Ordem dos Farmacêuticos. Diretor: Helder Mota Filipe. Conselho Editorial: Ana Paula Mendes (editora); Ana Cabral; Aurora Simón; Francisco Batel Marques; Joana Amaral; João Gonçalves; J. A. Aranda da Silva; Manuel Morgado; Mara Guerreiro; M.ª Eugénia Araújo Pereira; Rita Oliveira; Rute Varela e Teresa Soares. Os artigos assinados são da responsabilidade dos respetivos autores.

Morada: Rua da Sociedade Farmacêutica n.º 18 – 1169-075 Lisboa – WWW.ORDEM-FARMACEUTICOS.PT. ISSN: 2184-9072