



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Ana Raquel Lopes Calvo

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Inibidores da tirosina cinase: terapêutica dirigida no doente oncológico e intervenção farmacêutica” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Cláudia Silvestre, da Doutora Marília Rocha e da Professora Doutora Maria Margarida Castel-Branco, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2022



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Ana Raquel Lopes Calvo

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Inibidores da tirosina cinase: terapêutica dirigida no doente oncológico e intervenção farmacêutica” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Cláudia Silvestre, da Doutora Marília Rocha e da Professora Doutora Maria Margarida Castel-Branco, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

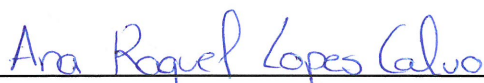
Setembro de 2022

Declaração

Eu, Ana Raquel Lopes Calvo, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2017245780, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada "Inibidores da tirosina cinase: terapêutica dirigida no doente oncológico e intervenção farmacêutica" apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 1 de setembro 2022



(Ana Raquel Lopes Calvo)

Agradecimentos

À Professora Doutora Maria Margarida Castel-Branco pelo inesgotável acompanhamento, exemplar competência e total disponibilidade ao longo da orientação desta monografia.

À Dra. Cláudia Silvestre, bem como a toda a equipa da Farmácia de Celas por todo o acompanhamento e pela constante prontidão em ensinarem-me os principais valores de um farmacêutico comunitário.

À Doutora Marília Rocha e à restante equipa da Farmácia Hospitalar dos CHUC, por toda a organização e atenção e por me proporcionarem uma espantosa oportunidade.

Aos meus pais, pelo amor e apoio constante, pela incansável confiança e por me impulsionarem sempre a realizar todos os meus sonhos. Vocês são a minha força motriz, a minha casa. Sem vocês o meu percurso não seria possível.
Dedico a eles esta monografia.

Aos meus avós, os meus principais espectadores e admiradores. Por todo o amparo, carinho e por todos os valores que me transmitiram.

Aos meus tios, pelo apoio e carinho. Por rapidamente simplificarem todas as etapas menos boas e pelo constante incentivo.

Ao Paulo, pelo amor, paciência e apoio incondicional. Por constantemente me inspirar pela sua persistência e ensinar-me que qualquer sonho se pode realizar. Por teres sido sempre a minha âncora e o meu porto seguro.

À Maria, a minha companheira de todas as horas, com quem partilhei as melhores e as piores etapas. Por ter sido sempre o meu cantinho de conforto e ter tornado este percurso mais fácil e feliz. Para sempre.

Aos meus amigos de Mirandela pela dedicação, acompanhamento e cumplicidade. À Mariana e à Ana Teresa, por me ensinarem o verdadeiro sentido de amizade. Desde o berço.

À Enfarmilia por tornarem Coimbra a minha segunda casa. Ao Bazucada por ser uma inspiração. À madrinha e ao padrinho. A eles pela presença e apoio nas melhores e piores etapas. Por serem os meus melhores amigos.

Ao Núcleo de Estudantes de Farmácia da Associação Académica de Coimbra e à Associação Cura +, pelo crescimento pessoal e profissional no meu percurso académico.

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra por todo o percurso que me proporcionou.

A Coimbra, onde voltarei sempre.

Índice

Parte I – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

1. Introdução.....	10
2. Análise SWOT	11
2.1 Pontos Fortes	11
2.1.1 Variedade de serviços prestados ao utente.....	11
2.1.2 Equipa dinâmica, proactiva e organizada.....	11
2.1.3 Melhoria constante do <i>merchandising</i> da farmácia	11
2.1.4 Promoção de conteúdo digital.....	12
2.1.5 Diversidade de produtos.....	12
2.2 Pontos Fracos	12
2.2.1 Espaço reduzido da farmácia.....	12
2.3 Oportunidades	12
2.3.1 Contacto com uma diversidade de situações clínicas	12
2.3.2 Participação em várias formações	13
2.3.3 Serviço de testagem COVID-19	13
2.4 Ameaças.....	13
2.4.1 Alteração dos preços de referência	13
2.4.2 Influência da <i>Internet</i>	13
3. Casos Clínicos.....	14
Caso 1 - <i>Vaginose bacteriana</i>	14
Caso 2 - <i>Infeção do trato urinário recorrente</i>	14
Caso 3 - <i>Infeção respiratória</i>	15
Caso 4 - <i>Insónia infantil</i>	16
Caso 5 - <i>Efeitos adversos de antineoplásicos</i>	16
4. Conclusão	18
5. Referências Bibliográficas	19

Parte II – Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

1. Introdução.....	22
2. Análise SWOT	23
2.1 Pontos Fortes	23
2.1.1 Organização e planeamento do estágio	23
2.1.2 Contacto com os vários sectores de Farmácia Hospitalar	23
2.1.3 Aplicação e estruturação dos conhecimentos adquiridos.....	24
2.2 Pontos Fracos	25
2.2.1 Duração reduzida do estágio	25
2.3 Oportunidades	25
2.3.1 Contacto com novos conteúdos e moléculas	25
2.4 Ameaças.....	26
2.4.1 Pouco contacto prévio com a área de Farmácia Hospitalar.....	26
2.4.2 Necessidade de uma maior valorização da classe.....	26
3. Conclusão	27
4. Referências bibliográficas	28

Parte III – Monografia "Inibidores da tirosina cinase: terapêutica dirigida no doente oncológico e intervenção farmacêutica"

Resumo/Abstract.....	32
1. Introdução.....	33
2. Inibidores da Tirosina Cinase	34
2.1 Recetores Tirosina Cinase	34
2.2 Mecanismo de ação dos inibidores da tirosina cinase	35
2.3 Principais alvos moleculares.....	35
3. Indicações terapêuticas dos TKIs	38
3.1 Cancro epitelial do ovário.....	38
3.2 Cancro do pulmão de células não pequenas.....	40
I. Adenocarcinoma pulmonar.....	40
II. Carcinoma de células escamosas.....	41
3.3 Leucemia mieloide crónica.....	41
3.4 Cancro da tiróide.....	43
3.5 Carcinoma hepatocelular	44
3.6 Carcinoma das células renais.....	45
3.7 Tumores estromais gastrointestinais	46
3.8 Cancro da mama HER2 positivo	46
3.9 Melanoma cutâneo.....	48
3.10 Cancro colorretal.....	48
4. Efeitos adversos mais frequentes.....	49
4.1 Toxicidade gastrointestinal.....	49
4.2 Toxicidade metabólica/endócrina.....	50
4.3 Toxicidade dermatológica.....	50
4.4 Toxicidade cardiovascular	51
4.5 Toxicidade neurológica.....	52
4.6 Toxicidade hematológica.....	52
5. Intervenção farmacêutica.....	53
5.1 Promoção da adesão à terapêutica	54
5.2 Gestão dos efeitos secundários.....	54
6. Conclusão.....	57
7. Referências Bibliográficas.....	58
8. Anexos.....	66

PARTE I

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Sob orientação da Dra. Cláudia Silvestre.



farmáciadecelas

Lista de Abreviaturas

CHUC: Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

COVID-19: Doença de Corona Vírus 2019

ITU: infeção do trato urinário

MICF: Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM: medicamentos não sujeitos a receita médica

SNS: Serviço Nacional de Saúde

SWOT: *Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats*

I. Introdução

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) apresenta uma componente teórica bastante ampla e variável, proporcionando uma formação polivalente e eclética. No entanto, é na farmácia comunitária que vivenciamos a versatilidade associada à profissão farmacêutica e a sua capacidade inegável de se ajustar às necessidades da população. O exercício farmacêutico transcende o simples ato de dispensa de medicamentos, refletindo-se na educação e promoção da saúde, num aconselhamento devidamente suportado e na prestação de cuidados de saúde.

O estágio curricular em farmácia comunitária permitiu-me ter o primeiro contacto real com a prática farmacêutica, tendo tido a oportunidade de o realizar na Farmácia de Celas sob a orientação da Dra. Cláudia Silvestre, durante um período de quatro meses. A Farmácia de Celas, sita em Coimbra, encontra-se localizada na zona de Coselhas, sendo por isso um local de convergência para diferentes hospitais, desde o Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), Hospital da Luz, Hospital CUF e o Instituto Português de Oncologia de Coimbra. Posto isto, é uma farmácia com um contexto bastante característico, pois para além dos utentes habituais, apresenta também diversos utentes “de passagem” oriundos dos diferentes hospitais. O seu contexto geográfico e social deu-me a oportunidade de experienciar todos os dias um aconselhamento farmacêutico numa elevada diversidade de situações clínicas, obrigando a procura de respostas a necessidades completamente díspares.

De forma gradual, foi-me permitido o contacto com várias funções na farmácia: gestão do *back office* e dinamização nas redes sociais, bem como prestação de determinados serviços como testagem para o COVID-19 e preparação de manipulados, até ao balcão de atendimento onde me doutrinaram para a prestação de um aconselhamento de excelência. Foi, sem dúvida, uma formação íntegra, ampla e impulsionadora.

A equipa é constituída por quatro farmacêuticas, uma técnica de farmácia e uma auxiliar, pautando-se por serem uma equipa dinâmica, proativa e muito competente. Agradeço a prontidão, o cuidado e o consecutivo acompanhamento ao longo desta minha etapa, pois, sem dúvida, que me ensinaram os valores principais de um farmacêutico comunitário.

Para elaboração deste relatório utilizei o modelo de análise *Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats* (SWOT) de forma a avaliar os pontos fortes e pontos fracos, bem como as oportunidades e ameaças surgidas ao longo do meu estágio na Farmácia de Celas.

2. Análise SWOT

2.1 Pontos Fortes

2.1.1 Variedade de serviços prestados ao utente

A Farmácia de Celas apresenta um leque de serviços fundamentais à comunidade e às suas necessidades, tais como: preparação de manipulados, entrega ao domicílio, administração de injetáveis, preparação individualizada da medicação, determinação de parâmetros bioquímicos, realização de testes COVID-19 e consultas de nutrição. Ao longo do meu estágio pude executar e acompanhar de perto alguns destes serviços, o que me fez concluir o quão completo e plurivalente é o trabalho de um farmacêutico comunitário.

2.1.2 Equipa dinâmica, proativa e organizada

Apesar da vigorosa componente teórica que adquirimos ao longo dos cinco anos, é indubitável que apenas no estágio curricular conseguimos, realmente, identificar as nossas principais dificuldades na aplicação prática. Uma equipa profissional, cuidadosa e dinâmica revela-se um alicerce fundamental para que esta passagem para a componente prática seja feita de forma plena, linear e correta. A equipa na Farmácia de Celas apresenta um elevado profissionalismo, garantindo que o meu estágio fosse executado por etapas, passando sequencialmente desde o *back office* até ao atendimento. Para além disso, foi-me transmitido os valores necessários para um excelente trabalho em equipa e a importância do mesmo para o sucesso de cada um individualmente.

2.1.3 Melhoria constante do *merchandising* da farmácia

A organização do espaço físico da farmácia é um critério essencial não só para a rentabilidade da mesma, mas também para uma rápida e adequada resposta às necessidades dos utentes. A equipa da Farmácia de Celas é extremamente dinâmica e motivada no reajuste do *layout* e do *merchandising*. A Dra. Cláudia elucidou-me para todas as principais estratégias de *merchandising* e procurou sempre envolver-me em todo o processo. Assim, permitiu-me aprender alguns dos princípios básicos de uma gestão acertada do espaço da farmácia e de determinadas estratégias de *marketing*. Para além disso, o conhecimento da localização global dos produtos tornou-se um fator fulcral para uma maior segurança e firmeza durante o atendimento.

2.1.4 Promoção de conteúdo digital

As redes sociais são, cada vez mais, uma ferramenta chave para a educação e promoção da saúde, podendo ser uma mais-valia para a farmácia e para a comunidade. Ao longo do estágio pude participar ativamente no desenvolvimento e preparação de conteúdo digital, dinamizando de forma positiva as redes sociais da farmácia. O conteúdo dinamizado passou pela divulgação de produtos, passatempos e sensibilização de dias e temas importantes no âmbito da saúde.

2.1.5 Diversidade de produtos

Tendo em conta o perfil de clientes explanado anteriormente, existe uma maior necessidade de o *stock* ser constituído por uma acentuada diversidade de produtos. A Farmácia de Celas apresenta inúmeros sectores, destacando a cosmética, veterinária, produtos de ostomias, ortopedia, ajudas técnicas, nutrição e alimentação infantil.

2.2 Pontos Fracos

2.2.1 Espaço reduzido da farmácia

A Farmácia de Celas apresenta um espaço reduzido, principalmente ao nível do *back office*, não apresentando um armazém distinto que escoe a quantidade de produtos. Consequentemente, surge a necessidade de uma maior capacidade de organização e estratégias de aproveitamento do espaço. Para além disso, tendo em conta que se trata de uma farmácia com um perfil de clientes tão característico, exige um maior número e diversidade de produtos, agravando a mesma situação.

2.3 Oportunidades

2.3.1 Contacto com uma diversidade de situações clínicas

Como já referi anteriormente, a Farmácia de Celas destaca-se por ser um ponto central e pela sua distância média favorável a cada um dos hospitais. Para além dos seus utentes habituais, com muitas das suas situações clínicas já conhecidas e devidamente acompanhadas, surgem também “utentes de passagem” dos vários hospitais envolventes, com prescrições e necessidades completamente diferentes. O contacto com esta diversidade permitiu a primeira interação com diversos temas, como por exemplo, a suplementação nutricional oral em doentes fragilizados, na sua maioria em situações oncológicas. Esta experiência de

aconselhamento conferiu-me valências para uma atuação junto de um público muito variado, exigindo que eu fosse consolidando o meu conhecimento em diferentes domínios e áreas.

2.3.2 Participação em várias formações

Ao longo do meu estágio pude participar em várias formações, tanto no formato presencial como digital. Esta oportunidade permitiu-me não só alargar o meu conhecimento, mas também aproximar-me dos diferentes produtos existentes na farmácia. Dentro das várias áreas exploradas, destaco a nutrição e a dermocosmética. Na área da nutrição, realço a EasySlim®, através da qual pude consolidar o meu conhecimento nos diferentes planos dietéticos bem como os seus produtos e a importância do acompanhamento farmacêutico. Já na vertente da dermocosmética, sobrelevo a Martiderm®, que em todas as suas formações pude esclarecer qualquer tipo de dúvidas e fui elucidada para diversas questões práticas relativamente a situações como acne, envelhecimento cutâneo, rosácea e hiperpigmentação. Ao longo de todas estas formações, o contacto com as marcas e os produtos revelou-se basililar para que durante o aconselhamento me sentisse mais segura e inteirada das várias, e melhores, opções de acordo com o utente.

2.3.3 Serviço de testagem COVID-19

As farmácias tiveram um papel fundamental na testagem massiva da população, contribuindo substancialmente para o controlo e combate da pandemia. Ao longo do meu estágio pude participar ativamente na realização dos testes e no processamento dos mesmos, avultando uma vez mais o valor do farmacêutico como agente de saúde pública.

2.4 Ameaças

2.4.1 Alteração dos preços de referência

A realização do meu estágio permitiu-me concluir que existe uma constante alteração dos preços de referência, o que prejudica de forma negativa a relação farmacêutico-utente. Apesar de ser um fator das políticas externas à farmácia, existe, muitas vezes, alguma falta de compreensão por parte do utente, prejudicando acentuadamente o exercício farmacêutico.

2.4.2 Influência da *Internet*

É inegável que a *Internet* é a ferramenta chave dos dias de hoje. No entanto, tem sido uns dos fatores impulsionadores da automedicação, principalmente para sintomas ligeiros, em que a população recorre, de forma irresponsável, a medicamentos não sujeitos a receita

médica (MNSRM). É cada vez mais frequente as pessoas pesquisarem a sua sintomatologia e optarem por produtos e medicamentos sugeridos na *Internet*, ao invés de optarem por um aconselhamento farmacêutico, de forma a evitar riscos graves para a saúde.

3. Casos Clínicos

Caso 1 - Vaginose bacteriana

Uma utente do sexo feminino, entre os 20 e os 30 anos, desloca-se à farmácia para solicitar um Gino-Canesten®, pois suspeita que tem uma infeção vaginal. De imediato, fiz algumas questões para perceber a origem e etiologia da infeção. Assim, interroguei a utente relativamente à sua sintomatologia e duração da mesma, desde a presença e características do corrimento, bem como a existência de odor e ardor. A utente descreveu o corrimento como branco-acinzentado e para além disso, refere que tem um odor bastante intenso, mas que não tem qualquer tipo de ardor a urinar ou prurido. Para além disso, referiu que se sente assim há cerca de 3 dias. Posto isto, de acordo com a sintomatologia apresentada, o Gino-Canesten® não seria a melhor opção, tratando-se possivelmente de uma vaginose bacteriana. Assim, aconselhei um gel vaginal para aplicar à noite, constituído por um pré-biótico e probiótico, o glicogénio e o ácido láctico, respetivamente. O glicogénio tem um papel vital na restauração da flora vaginal e o ácido láctico reestabelece o pH vaginal. Para além disso, questionei a utente relativamente aos produtos que utiliza para a sua higiene íntima. Neste caso, elucidei para as diferenças e características do microbiota vaginal e recomendei a utilização de um produto de lavagem íntima diária, o Libifeme Protect® com pH 4, constituído por ácido láctico, *Lactobacillus* e aloé vera, constituintes essenciais para restabelecer o equilíbrio da zona íntima. Por fim, referenciei a utente para uma consulta médica caso não apresentasse melhorias.

Caso 2 - Infeção do trato urinário recorrente

Uma utente do sexo feminino, com cerca de 40 anos, desloca-se à farmácia e solicita algo para evitar o agravamento de uma infeção urinária. A utente referiu que tinha sintomatologia ligeira, micção frequente e ligeiro ardor ao urinar, e que desenvolve com bastante recorrência infeções ao nível do trato urinário, tendo sido anteriormente internada no mês passado com uma cistite. Assim, sugeri que a mesma realizasse o UriTest®, um teste à urina para confirmar a presença de uma infeção do trato urinário (ITU). De maneira a colmatar

a elevada recorrência de infeções, aconselhei um suplemento alimentar constituído por arando, d-manose e vitamina C para prevenir uma nova reinfeção. Recomendiei, igualmente, várias medidas não farmacológicas como a ingestão adequada de água para promover a diurese, evitar longos períodos sem urinar, higiene genital e perianal adequada e evitar roupa sintética ou muito apertada.

Por último, destaquei a importância de procurar ajuda médica no caso de agravamento da sintomatologia.

Caso 3 - Infeção respiratória

Um utente do sexo masculino, com cerca de 30 anos, deslocou-se à farmácia e refere que há 2 dias se tem sentido constipado, tendo havido um agravamento dos sintomas naquele dia. Posto isto, questionei o mesmo relativamente à presença de febre, dificuldade respiratória, dor ao deglutir, dores musculares e tosse. O utente referiu sentir dores de garganta, dores de cabeça, congestão nasal e alguma tosse. Tendo em conta a sintomatologia apresentada, sugeri que o utente realizasse um teste antigénico COVID-19. Para o tratamento da sintomatologia, comecei por recomendar a administração de Ben-U-Ron® 500mg comprimidos de 6 em 6 horas, constituído por paracetamol que através da sua ação analgésica atuaria ao nível das dores de garganta e cabeça. (1) Para além disso, aconselhei as pastilhas Strepfen® Mel e Limão, com uma ação anti-inflamatória e analgésica ao nível da boca e orofaringe. Aconselhei a administração de uma pastilha de 4 em 4 horas, dissolvendo lentamente na boca e evitando a ingestão de líquidos e alimentos nos 20 minutos posteriores à toma da pastilha. (2) Para o alívio da tosse, indiquei o Bronchodual® em solução oral, constituído por 0,12g de extrato seco de tomilho e 0,83g de extrato líquido de raiz de alteia, capaz de atuar tanto na tosse seca como produtiva, sendo que aconselhei a toma de 15ml, 3 a 4 vezes ao dia. (3) Relativamente à congestão nasal, questionei o utente relativamente à presença de rinorreia, sendo que o utente informou que para além da congestão nasal, tinha bastante “pingo no nariz”. Neste caso, aconselhei o Actifed® comprimidos, constituído por 60mg de cloridrato de pseudoefedrina e 2,5mg de cloridrato de triprolidina, sendo que indiquei a toma de 1 comprimido 3 a 4 vezes por dia. A pseudoefedrina atuaria na congestão nasal e a triprolidina é um anti-histamínico, capaz de aliviar a rinorreia. (4) Para auxiliar na hidratação e limpeza da mucosa, aconselhei água do mar, sendo que indiquei a realização de lavagem nasal sempre que necessário. Referi igualmente a importância da ingestão de água, ressaltando que não deve ingerir líquidos nem muito quentes, nem muito frios, bem como o gargarejo com soluções antissépticas, para evitar o surgimento de secreções na garganta. Por último, destaquei a

importância da vitamina C para o reforço do sistema imunitário, tendo aconselhado comprimidos efervescentes com vitamina C 1000mg, indicando uma única toma diária.

Caso 4 - Insónia infantil

Um senhor estrangeiro dirige-se à farmácia e pede um Melamil® gotas, queixando-se que a sua filha tem apresentado algumas dificuldades em adormecer. Imediatamente questionei o senhor relativamente à indicação médica para o Melamil®, ao qual o senhor respondeu que no seu país o médico tinha, anteriormente, indicado o suplemento, mas que a filha ainda não tinha acompanhamento médico em Portugal. Após questionar a idade da criança, percebi que o Melamil® não seria uma opção adequada, pois este suplemento é indicado para crianças com idade superior a três anos e tratava-se de um bebé de um ano. Assim, sugeri a utilização de uma infusão, Nutriben Alivit® – Sonhos Tranquilos, que é indicado para bebés com mais de seis meses, podendo ser preparado com água ou com a bebida habitual da criança. Após algumas questões, o senhor informou-me que a filha tem também apresentado dificuldade em realizar adequadamente a amamentação. Tendo em conta a idade da criança, a alimentação exclusiva por leite materno poderá levar a um défice nutricional, comprometendo o neurodesenvolvimento normal da bebé. Assim, as insónias mencionadas pelo pai, poderão ser consequência da falta de diversidade alimentar. Após ter explicado tudo isto, enfatizei a importância e a urgência de a filha ter acompanhamento médico.

Caso 5 - Efeitos adversos de antineoplásicos

Uma senhora desloca-se à farmácia para aviar a receita de um antibiótico e o gel bucal Lidonostrum®, acabando por desabafar que sofre de uma neoplasia. Refere que tinha iniciado um novo tratamento antineoplásico e tem apresentado dor nas gengivas e nos dentes, bem como a boca seca e com sabor a fel. Assim, expliquei que o Lidonostrum® presente na receita da utente, é constituído por um anestésico local, a lidocaína, capaz de aliviar prontamente as dores ao longo da mucosa bucal. (5) A doente informa que já tinha aplicado previamente o gel num tratamento anterior, mas que não solucionava a sensação de boca seca, solicitando algo capaz de aliviar a xerostomia. Para tal, indiquei a utilização de um *spray* bucal de hidratação, lembrando a utente que não deveria ingerir líquidos ou alimentos nos quinze minutos após a aplicação, de forma a não comprometer a hidratação. Para além disso, expliquei a importância de aplicar determinadas medidas não farmacológicas, diariamente, para aliviar os efeitos sentidos. Assim, expliquei a importância de manter uma adequada higiene oral para evitar o desenvolvimento de infeções, sendo que a doente referiu que devido às dores e ao aumento

da sensibilidade, sentia alguma dificuldade em realizar adequadamente a limpeza oral. Para facilitar a mesma, sugeri a utilização de uma escova suave ou ultra suave, de modo a garantir que a limpeza seja a menos traumática possível, bem como aconselhei bochechar sempre que necessário. A limpeza oral pode ser auxiliada com soluções neutras, dissolvendo bicarbonato de sódio em água, com o propósito de humidificar a mucosa bucal, acalmar a inflamação e irritação e ajudar na remoção de detritos. Nas fases em que a escovagem seja completamente impossível, sugeri a utilização de gazes humedecidas.

4. Conclusão

O meu estágio em farmácia comunitária, permitiu-me concluir o que a profissão farmacêutica representa para a comunidade: disponibilidade, proximidade e profissionalismo. O meu contacto com diferentes tipos de utentes e necessidades, permitiu-me experienciar a inegável responsabilidade que o farmacêutico comunitário carrega, personificando uma ponte inabalável com os cuidados primários de saúde. A minha interação com os diferentes serviços da Farmácia de Celas, permitiu-me crescer como futura profissional de saúde e asseverou como estas estruturas têm uma capacidade inigualável de se reajustar às necessidades da população e garantir o seu desígnio perante a saúde pública. As oportunidades usufruídas ao longo do meu estágio, permitiram-me obter o *know-how* necessário para este setor. As farmácias constituem pequenas empresas privadas, mas de interesse público e é a formação superior do farmacêutico que garante o equilíbrio entre os objetivos desta estrutura e a sua qualidade sanitária.

A farmácia é, inegavelmente, a “porta aberta” a todas as horas para a comunidade, a âncora que ampara a saúde pública e a “luz que nunca se apaga”.

5. Referências Bibliográficas

1. INFARMED, I.P. – **Resumo das Características do Medicamento** – Ben-U-Ron® [Consultado a 10 de março de 2022]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
2. INFARMED, I.P. – **Resumo das Características do Medicamento** – Strepfen® Mel e Limão [Consultado a 10 de março de 2022]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
3. INFARMED, I.P. – **Resumo das Características do Medicamento** – Bronchodual® [Consultado a 10 de março de 2022]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
4. INFARMED, I.P. – **Resumo das Características do Medicamento** – Actifed® [Consultado a 10 de março de 2022]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
5. INFARMED, I.P. – **Resumo das Características do Medicamento** – Lidonostrum® [Consultado a 7 de março de 2022]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
6. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - BOAS PRÁTICAS DE FARMÁCIA COMUNITÁRIA - Norma específica sobre indicação farmacêutica [Consultado a 5 de julho de 2022]. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/of.c_n005_00_norma_especifica_sobre_indicacyayo_farmaceyutica_5541776765afd9c982f505.pdf>.

PARTE II

Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Sob orientação da Doutora Marília João Rocha,



Lista de Abreviaturas

CHUC: Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

HG: Hospital Geral

HP: Hospital Pediátrico

HSC: Hospital Sobral Cid

HUC: Hospitais da Universidade de Coimbra

MBB: Maternidade Bissaya Barreto

MDD: Maternidade Daniel de Matos

MICF: Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

SWOT: *Strenghts, Weknesses, Opportunities, Threats*

I. Introdução

No âmbito da unidade de estágio de curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), tive oportunidade de realizar um estágio nos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, durante um período de dois meses. Através do mesmo pude contactar com uma área farmacêutica dotada de um elevado grau de especialização e complexidade, a Farmácia Hospitalar, que se caracteriza pelo contacto assomado do farmacêutico com os restantes profissionais de saúde.

O CHUC é um centro de referência a nível nacional, constituído pelos Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC), o Hospital Geral (HG), o Hospital Pediátrico (HP), a Maternidade Bissaya Barreto (MBB), a Maternidade Daniel de Matos (MDD) e o Hospital Sobral Cid (HSC). Trata-se, por isso, de uma estrutura de enorme dimensão que responde às necessidades de inúmeros doentes e patologias. Assim, os serviços farmacêuticos que suportam esta estrutura são também distintivos e particulares, com diversos sectores, todos eles com grande volume de trabalho, tais como: gestão e organização dos serviços farmacêuticos, comissões técnicas, auditoria, aprovisionamento e logística, distribuição, informação de medicamentos, farmacotecnia e controlo analítico, ensaios clínicos, cuidados farmacêuticos e farmácia clínica. Ao longo deste relatório irei apenas destacar os sectores com que tive a oportunidade de contactar. (1)

O estágio curricular foi coordenado pela Doutora Marília João Rocha, que procurou incessantemente uma estruturação eficaz e adequada do nosso estágio, tendo em conta a complexidade característica do mesmo. Assim, este acompanhamento diário, tanto da Doutora Marília, como dos restantes orientadores, elucidou-me para as várias funções que o farmacêutico hospitalar pode exercer, obrigando a um extenso conhecimento para além do medicamento em si, estendendo-se também ao doente e à sua patologia.

Para elaborar este relatório utilizei o modelo de análise *Strenghts, Weknesses, Opportunities, Threats* (SWOT), de forma a avaliar os pontos fortes, pontos fracos, oportunidades e ameaças surgidos ao longo do meu estágio em Farmácia Hospitalar.

2. Análise SWOT

2.1 Pontos Fortes

2.1.1 Organização e planeamento do estágio

Previamente ao começo do estágio curricular, foi-nos explicado minuciosamente o plano de estágio, tendo sido encaminhado um documento que calendarizava as idas a cada sector, a localização dos mesmos e os orientadores responsáveis por cada estagiário. Como praticamente todas as semanas havia uma rotação entre sectores, toda esta estruturação prévia compensou a curta duração do estágio, agilizando qualquer dúvida relativamente à logística do mesmo.

2.1.2 Contacto com os vários sectores de Farmácia Hospitalar

Ao longo do meu estágio pude contactar com vários sectores, sendo que os dois meses foram distribuídos ao longo da unidade de radiofarmácia, do Hospital de dia S. Jerónimo e do Hospital Pediátrico. Assim, pude ter uma visão integrada de diversos sectores, como a farmacotecnia e controlo analítico, bem como a farmácia clínica e a gestão e organização dos serviços farmacêuticos ao longo de áreas muito distintas.

No caso do hospital de dia fui inteirada do fluxo do medicamento, desde a validação até às normas de funcionamento das áreas com câmaras de fluxo de ar laminado, sendo que pude contactar com o processo de manipulação de citotóxicos, validação de prescrições e a área do ambulatório. (2) Neste último pude compreender o papel do farmacêutico no acompanhamento do doente oncológico, desde informar integralmente o mesmo sobre a terapêutica, tal como apoiar o doente na gestão dos efeitos adversos e advertir para os mesmos. Por exemplo, esta intervenção ao nível dos efeitos adversos ocorre, muitas vezes, através da cedência de soluções anestésicas preparadas no sector de farmacotecnia, no caso de surgimento de situações como mucosites. No caso da preparação de citotóxicos, tive a oportunidade de contactar com as várias etapas do circuito: validação da prescrição médica, individualização, manipulação, gestão de remanescentes, verificação das preparações, acondicionamento, libertação de lote, garantia de qualidade e transporte. (2)

O meu estágio teve uma “extensão” de três semanas ao Hospital Pediátrico, sendo que o facto da minha passagem por este sector ter tido uma duração mais longa, permitiu-me um contacto mais aprofundado com o mesmo. Para além disso, a pediatria é, sem dúvida, uma área vasta e complexa, pelo que esta duração superior se tornou benéfica em vários sentidos. Durante estas três semanas pude contactar com diversas funções, destacando-se a gestão de

stocks, pedidos especiais de medicamentos, farmácia de ambulatório e validação de prescrições, não só apenas referentes ao hospital pediátrico, mas também às maternidades e ao HSC. O contacto com o ambulatório foi, indubitavelmente, onde adquiri maior conhecimento e competências, sendo que este é um hospital de referência a nível nacional para diversas patologias pediátricas. A cedência de determinados medicamentos ocorre, por isso, em grandes quantidades, exigindo uma gestão apertada dos *stocks* e medicamentos fornecidos. Para além disso, permitiu-me um contacto próximo com uma faixa etária que requer cuidados muito diferentes, bem como a elucidação para substâncias ativas das quais não tinha qualquer tipo de conhecimento, revelando a exigente especialização desta área. O contacto com a gestão e aprovisionamento dos serviços farmacêuticos ocorreu também ao nível do HP, através do tratamento de pedidos de autorizações de utilizações especiais de medicamentos, onde me foi devidamente explanado os principais tipos de autorização especial, bem como os requisitos e condições para tal.

Por último, na unidade de medicina nuclear, a radiofarmácia pauta-se por ser uma área multidisciplinar com aplicações clínicas muito específicas, exigindo um conhecimento bastante especializado. A passagem por este serviço permitiu-me uma visão integrada das funções do farmacêutico nesta área, desde a preparação, conservação e transporte de radiofarmacos, controlo de qualidade, gestão de *stocks* e preparação de inventários e documentação para uma adequada gestão sistemática. Ao longo do meu estágio foi-me conferida toda a documentação de suporte necessária para conhecer as bases desta área e as principais técnicas utilizadas. Sendo que se trata de uma área com a qual temos muito pouco contacto durante o curso e que apresenta uma elevada exigência de especialização pela sua especificidade, o forte acompanhamento ao longo do estágio colmatou essa mesma questão. Para além disso, este serviço destaca-se pela forte interligação do farmacêutico com os restantes profissionais de saúde e também pelo contacto próximo e direto com o doente, contacto este bastante superior relativamente aos restantes serviços e sectores mencionados anteriormente.

2.1.3 Aplicação e estruturação dos conhecimentos adquiridos

Ao longo da minha passagem pelas áreas anteriormente mencionadas, pude aplicar o meu conhecimento através do “Caderno do estagiário”, que nos foi facultado na etapa inicial do estágio, com exercícios e questões designadas a solidificar o nosso conhecimento. A existência destes exercícios finais, colmatou o facto de se tratar de um estágio totalmente observacional garantindo, de alguma forma, um contacto prático com o sector em questão. Para além disso, algumas destas questões exigia a pesquisa externa de conteúdos, que em

conjunto com as várias ferramentas adquiridas ao longo do MICEF, permitiu uma maior envolvimento com a área de Farmácia Hospitalar.

2.2 Pontos Fracos

2.2.1 Duração reduzida do estágio

A duração do estágio curricular em Farmácia Hospitalar torna-se, de alguma forma, insuficiente para o número de sectores e a complexidade dos mesmos, pois obriga a uma passagem curta em todas as áreas. A Farmácia Hospitalar é, sem dúvida, uma área da profissão farmacêutica bastante complexa, com funções específicas que obrigam a um elevado grau de exigência e conhecimento, requerendo a extensa leitura de vários conteúdos e temáticas para que nos sintamos minimamente familiarizados com a área em questão. Tendo em conta a limitação temporal exigida em cada sector, uma adaptação cabal e plena ao estágio torna-se inexecutável para uma duração de dois meses, pelo que considero bastante vantajoso o aumento da duração deste estágio.

2.3 Oportunidades

2.3.1 Contacto com novos conteúdos e moléculas

Sendo o CHUC um hospital de referência a nível nacional para inúmeras patologias, ao longo do meu estágio pude contactar com moléculas que desconhecia totalmente, na sua maioria medicamentos de uso exclusivo hospitalar. Em cada sector fui extensivamente motivada à pesquisa externa de conteúdos relativamente a determinadas áreas, essencialmente ao nível da oncologia e pediatria, bem como a participação em sessões de informação, solidificando o conhecimento adquirido através do MICEF. Este aspeto permitiu-me estar totalmente integrada nas várias técnicas, metodologias e temáticas que surgem num dia de trabalho na Farmácia Hospitalar. Para além disso, fui informada de todas as plataformas e ofertas formativas para impulsionar o meu conhecimento na área, comprovando a exigência e inovação que pauta o farmacêutico hospitalar. Todo este acompanhamento tornou-me, inegavelmente, uma futura profissional mais interessada e atualizada.

2.4 Ameaças

2.4.1 Pouco contacto prévio com a área de Farmácia Hospitalar

Sem dúvida que o plano curricular do MICF se diferencia pelas múltiplas ferramentas e conhecimento que fornece em diferentes campos da área farmacêutica, preparando os estudantes para diversas áreas de atuação. As unidades curriculares direcionadas para a área de Farmácia Hospitalar, revelam-se basilares para enquadrar e elucidar para as suas noções básicas. No entanto, tendo em conta a elevada complexidade desta área, considero que as unidades curriculares se revelam insuficientes para compreender totalmente a prática farmacêutica a nível hospitalar. Assim, considero importantíssima uma maior abordagem de conteúdos no âmbito da oncologia e terapêuticas da mesma, bem como medicamentos de uso exclusivo hospitalar, de maneira a garantir um contacto prévio adequado com esta área.

2.4.2 Necessidade de uma maior valorização da classe

Os farmacêuticos hospitalares são entidades fundamentais para o contínuo funcionamento de um hospital e para a prestação de cuidados de saúde com qualidade. No entanto, ao longo do meu estágio pude concluir que apesar da pluralidade e especialização desta classe farmacêutica, esta acaba por ter um desempenho desconhecido para a comunidade. Assim, considero improtelável uma maior instrução, tanto da comunidade como dos estudantes do MICF, relativamente ao papel do farmacêutico hospitalar, não só para uma maior valorização da classe, mas também para uma resposta eficaz à limitação existente de recursos humanos que dificulta a total disponibilidade do farmacêutico na prática e integração clínica.

3. Conclusão

O estágio em Farmácia Hospitalar fez-me concluir a necessidade inegável que um profissional como o farmacêutico tem em continuar a estudar. Sem dúvida que o estágio curricular é um “abrir horizontes” fundamental para o nosso crescimento pessoal e profissional. A minha admiração por esta área farmacêutica foi crescendo velozmente ao longo do meu estágio, essencialmente pela multidisciplinaridade, especialização e responsabilidade que tanto caracteriza o farmacêutico hospitalar.

Para além disso, o facto de o estágio ter sido realizado numa estrutura hospitalar como os CHUC, permitiu um contacto importantíssimo com as várias etapas do circuito do medicamento, conferindo-me ferramentas e alicerces cruciais para a minha formação. Apesar de ter sido um estágio totalmente observacional, o incentivo constante pela obtenção de novos conhecimentos por parte de toda a equipa, tornou-se bastante motivador e impulsionador, inculcando-me uma visão de trabalho mais rigorosa e determinada.

A Farmácia Hospitalar é uma parte integrante fundamental dos cuidados de saúde, pelo que considero impreterível uma maior valorização do farmacêutico hospitalar e do seu desempenho e valor para estruturas, como hospitais, dotadas de uma elevada complexidade.

4. Referências Bibliográficas

1. CONSELHO EXECUTIVO DA FARMÁCIA HOSPITALAR Manual da Farmácia Hospitalar. [Consultado a 28 de julho de 2022] Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/manual.pdf/a8395577-fb6a-4a48-b295-6905ac60ec6c>
2. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - Manual de preparação de citotóxicos. [Consultado a 28 de julho de 2022] Disponível em: ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/manual_citotoxicos_16297557285941255f09f07.pdf

PARTE III

MONOGRAFIA

**“INIBIDORES DA TIROSINA CINASE: TERAPÊUTICA DIRIGIDA
NO DOENTE ONCOLÓGICO E INTERVENÇÃO
FARMACÊUTICA”**

Sob a orientação da Professora Doutora Maria Margarida Castel-Branco

Lista de Abreviaturas

ABL: *abelson leukemia gene*

ALK: *anaplastic lymphoma kinase*

ATP: *adenosine triphosphate*

BCR: *breakpoint cluster region*

BRAF: *B-raf proto-oncogene*

c-KIT: *proto-oncogene tyrosine-protein kinase kit*

DDR2: *discoidin domain receptor tyrosine kinase 2*

EGFR: *epidermal growth factor receptor*

ESMO: *European Society for Medical Oncology*

FGF: *fibroblast growth factor*

FGFR: *fibroblast growth factor receptor*

GGT: *gamaglutamiltransferase*

HER2: *human epidermal growth factor receptor 2*

HIF: *hypoxia-inducible factor*

INF- α : *interferão alfa*

LCM: *leucemia mieloide crónica*

MAPK: *mitogen-activated protein kinase*

MC1R: *melanocortin 1 receptor*

MEK1: *mitogen-activated protein kinase 1*

MEK2: *mitogen-activated protein kinase 2*

MET: *hepatocyte growth factor receptor*

MSH: *melanocyte-stimulating hormone*

PDGF: *platelet-derived growth factor*

PDGFR: *platelet-derived growth factor receptor*

PI3K: *phosphatidylinositol-3-kinase*

PIGF: *placental growth factor*

RAF: *rat fibrossarcoma*

RAS: *rat sarcoma*

RET: *rearranged during transfection*

ROS-1: *Proto-Oncogene C-Ros-1*

RTK: *receptor tyrosine kinases*

SNC: *sistema nervoso central*

TKIs: *tyrosine kinase inhibitors*

TSH: *thyroid-stimulating hormone*

VEGF: *vascular endothelial growth factor*

VEGFR: *vascular endothelial growth factor receptor*

VHL: *Van Hippel-lindau*

Resumo

Os recetores tirosina cinase têm um papel importantíssimo no crescimento e diferenciação celular. No entanto, podem ser um alicerce no desenvolvimento de doenças neoplásicas. A terapêutica dirigida com inibidores da tirosina cinase torna-se, por isso, o novo paradigma do tratamento do doente oncológico. Ao longo desta revisão, destacarei os principais alvos tirosina cinase, revelando a importância da caracterização genética e molecular do doente e da patologia. Para além disso, irei elucidar os sistemas mais afetados pela toxicidade desta classe farmacológica. A gestão e monitorização da toxicidade sentida é um ponto chave para uma terapêutica efetiva e segura e para tal o farmacêutico tem uma intervenção imprescindível.

Palavras-chave: cancro, oncogenes, inibidores da tirosina cinase, terapêutica dirigida, toxicidade, farmacêutico.

Abstract

Tyrosine kinase receptors play an important role in cell growth and differentiation; however, they can be the foundation for the development of neoplastic diseases. Targeted therapy with tyrosine kinase inhibitors has therefore become the new paradigm in the treatment of cancer patients. Throughout this review, I will highlight the main tyrosine kinase targets, revealing the importance of genetic and molecular characterization of the patient and pathology. In addition, I will elucidate the systems more affected by the toxicity of this pharmacologic class. The management and monitoring of the toxicity is a main key for an effective therapy and to achieve this the pharmacist has an indispensable intervention.

Keywords: cancer, oncogenes, tyrosine kinase inhibitors, targeted therapy, toxicity, pharmacist.

I. Introdução

Ao longo das últimas décadas o estudo de terapêuticas para o cancro tem sofrido pronunciáveis avanços, fruto do conhecimento aprofundado das vias e estruturas moleculares responsáveis pela carcinogénese. A identificação dos principais alvos moleculares levou ao desenvolvimento de terapêuticas dirigidas, permitindo um tratamento mais individualizado para cada doente e patologia.

Um dos mais preponderantes alvos moleculares são as proteínas tirosina cinase, enzimas que transferem um grupo fosfato dos seus resíduos de tirosina para uma proteína alvo, ativando importantíssimas cascatas celulares responsáveis pela sinalização celular. As vias ativadas são responsáveis pela manutenção de processos fisiológicos como o crescimento, proliferação e diferenciação celular. (1) No entanto, a desregulação das mesmas está extensivamente associada ao desenvolvimento de diversos tumores sólidos e leucemias, alguns deles abordados ao longo desta monografia. As principais razões que levam a uma ativação anómala destas proteínas são a sua expressão aumentada, mutações genéticas, instabilidade cromossómica e estimulação autócrina. (2)

O desenvolvimento sucessivo do conceito de terapêuticas dirigidas tem vindo, inegavelmente, a alterar o paradigma do tratamento de diversos tumores e as tirosinas cinases são uma das principais oncoproteínas envolvidas na invasão tumoral e metastização, pelo que os *tyrosine kinase inhibitors* (TKIs) têm assumido um crescente potencial clínico. (2) Estes fármacos atuam seletivamente nos alvos tirosina cinase que se encontram descontrolados, essencialmente através do bloqueio do processo de fosforilação e, conseqüentemente, inibem a transdução do sinal. A terapêutica direcionada com TKIs tem apresentado inúmeras vantagens relativamente à quimioterapia convencional, destacando-se pela sua superior seletividade e menor toxicidade. Para além disso, podem atuar especificamente num único alvo ou ter uma ação multidirecional, apresentando diversas indicações terapêuticas estendidas a diferentes tumores. (2,3) Os efeitos adversos destes inibidores variam de fármaco para fármaco, de acordo com o seu alvo molecular e perfil de toxicidade. Estes podem afetar diferentes sistemas do organismo, atuando sobretudo ao nível do sistema cardiovascular, gastrointestinal, dermatológico e endócrino, havendo, por isso, a necessidade de uma monitorização apertada destes doentes. (4,5) Ao longo desta revisão, realizou-se uma recolha dos efeitos adversos mais frequentes de cada TKI mencionado, de acordo com a Agência Europeia do Medicamento, bem como as principais estratégias para monitorizar e ultrapassar esses mesmos efeitos.

Num outro campo, procedeu-se à análise da intervenção do farmacêutico nos cuidados prestados ao doente oncológico tratado com TKIs. A sua intervenção assume encargos vitais para garantir a efetividade do tratamento, podendo atuar junto do doente na Farmácia Comunitária ou na Farmácia Hospitalar. As suas principais funções passam pela promoção da adesão à terapêutica, esclarecendo todas as questões relativamente à administração do medicamento, bem como a gestão dos efeitos adversos, intervindo com medidas preventivas e minimizadoras, e garantindo uma utilização segura e adequada da terapêutica.

2. Inibidores da Tirosina Cinase

2.1 Recetores Tirosina Cinase

Os *receptors tyrosine kinases* (RTKs) são proteínas membranares constituídas por três principais domínios: o domínio extracelular, responsável pela ligação de um ligante, o domínio transmembranar e o domínio citoplasmático, uma estrutura mais interna com atividade tirosina cinase. O seu mecanismo de ativação apresenta duas etapas comuns aos vários recetores existentes, que consiste na dimerização do recetor e na autofosforilação dos resíduos de tirosina. (2) A ativação dos RTKs começa através da ligação de um ligante, que pode ser uma hormona, uma citocina ou um fator de crescimento, levando, por sua vez, a uma alteração conformacional do recetor. A interação do ligante com o domínio externo leva a um processo de homo- e heterodimerização que provoca a ativação do domínio tirosina cinase. Através desta última estrutura ocorre um processo de autofosforilação dos resíduos de tirosina, sendo que é esta tirosina fosforilada que serve de local de ligação para várias proteínas intracelulares, ativando-as. Estas, por sua vez, são responsáveis pela ativação de cascatas de sinalização celular importantíssimas, que se traduzem em diversas respostas biológicas como a proliferação, diferenciação e sobrevivência celular. A alteração destes recetores culmina na desregulação dos processos mencionados anteriormente, levando, muitas vezes, ao desenvolvimento de tumores. Os principais mecanismos responsáveis pela ativação oncogénica são as translocações cromossómicas, mutações no domínio extracelular, a estimulação autócrina-parácrina e a expressão aumentada de ligantes. (2,3)

2.2 Mecanismo de ação dos inibidores da tirosina cinase

Os inibidores da tirosina cinase são responsáveis pela inativação dos recetores explanados anteriormente, competindo seletivamente com o local de ligação do ATP do domínio intracelular dos RTKs. Ao bloquear este local, a atividade tirosina cinase fica comprometida, não havendo transferência do seu grupo fosfato, ou seja, ocorre um bloqueio do processo de fosforilação. Consequentemente, trava-se a transdução do sinal, inibindo a ativação das várias vias celulares responsáveis pela angiogénese e proliferação tumoral. Esta inibição pode ser, ou não, um processo irreversível. Os TKIs permitem uma terapêutica dirigida, através da inibição das vias alteradas, atuando especificamente nas células cancerígenas. Na Figura I está representado o mecanismo de ação destes fármacos, bem como as principais vias celulares que são bloqueadas. (2,3)

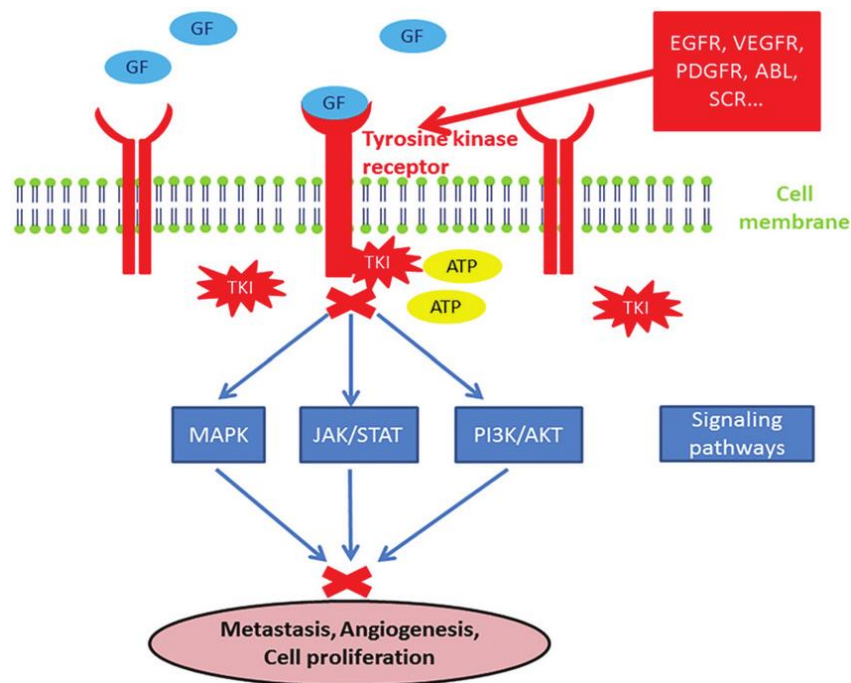


Figura I - Mecanismo de ação dos inibidores da tirosina cinase. (6)

2.3 Principais alvos moleculares

O conhecimento e identificação dos principais alvos moleculares é o principal alicerce da eficácia da terapêutica dirigida. Assim, passo a identificar os alvos mais frequentes dos inibidores da tirosina cinase no tratamento do doente oncológico. (Figura 2)

EGFR

O recetor do fator de crescimento epitelial (EGFR) é uma glicoproteína transmembranar que faz parte de uma família de quatro recetores tirosina cinase: a família

ErbB. As suas funções mais representativas são o crescimento, proliferação, sobrevivência e diferenciação de várias linhas celulares. Este recetor distribui-se em diferentes células, tais como células epiteliais, endoteliais, ósseas, hepáticas, cardíacas e do tecido adiposo. O desenvolvimento de tumores está muitas vezes associado a uma regulação conturbada deste RTK, provindo de diferentes mecanismos, como a produção exagerada de determinados ligantes e a presença de mutações oncogénicas que levam a uma dimerização do recetor na ausência de qualquer tipo de ligante. (1,7)

HER2

O recetor tipo 2 do fator de crescimento epitelial (HER2) é uma proteína tirosina cinase presente no epitélio de vários órgãos e tem um papel basilar na ativação das vias responsáveis pelo desenvolvimento, sobrevivência e crescimento celular. Apresenta uma estrutura semelhante ao EGFR, e a sua normal ativação ocorre através de um processo de heterodimerização, mas não necessita da ligação de um ligante externo, ao contrário dos restantes. A desregulação do HER2 deve-se a diferentes mecanismos: expressão aumentada do ligando, sobreexpressão do recetor e alterações no processo de degradação do mesmo. A sua ativação descontrolada é um fator de mau prognóstico no caso do carcinoma mamário, e vários estudos têm considerado o forte envolvimento deste gene no desenvolvimento de mecanismos de resistência a vários tipos de quimioterapia. (1,8)

ALK

O *Anaplastic lymphoma kinase* (ALK) é um recetor tirosina cinase que faz parte da família dos recetores de insulina, localizado nas membranas plasmáticas. Apresenta um papel fundamental no desenvolvimento e funcionamento do sistema nervoso central (SNC), distribuindo-se em grande percentagem nesse mesmo sistema. Os rearranjos do gene codificante do ALK são responsáveis pela produção de vários oncogenes, encarregados pela codificação de proteínas de fusão associadas ao desenvolvimento de patologias como o carcinoma do pulmão. (9)

VEGFR

O recetor do fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR) constitui uma família de três recetores com atividade tirosina cinase. Estruturalmente, este recetor apresenta vários domínios externos de imunoglobulina, que permite a ligação de ligantes como o fator de crescimento placentário (PIGF), fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e neuropilinas. As principais funções do VEGFR é a estimulação da angiogénese e a regulação da permeabilidade dos vasos sanguíneos, pelo que os inibidores que atuam ao nível deste RTK

são frequentemente denominados de fármacos anti-angiogénicos. Distribui-se essencialmente ao nível das plaquetas, músculo-esquelético e placenta. (1)

PDGFR

O recetor do fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGFR) é ativado por um grupo de fatores de crescimento polipeptídicos, fundamentais no processo de angiogénese e no desenvolvimento de fibroblastos e células musculares lisas. Este recetor subdivide-se em PDGFR- α e PDGFR- β , tendo o último um forte envolvimento na carcinogénese, essencialmente pela sua intervenção no desenvolvimento do tecido conjuntivo do estroma tumoral. Vários estudos descrevem uma sinergia entre o PDGFR e o VEGFR, ambos vitais no processo de angiogénese, sendo que PDGFR é responsável por estimular a proliferação de células endoteliais e a libertação de VEGFR. Nas células tumorais, este recetor atua na sinalização autócrina das mesmas e estimula o crescimento de novos vasos sanguíneos, contribuindo para a metastização. A sua distribuição é bastante ampla, com uma acentuada percentagem ao nível do ovário. (1,2)

FGFR

O recetor do fator de crescimento fibroblástico (FGFR) é um conjunto de quatro recetores transmembranares com atividade tirosina cinase. A ativação do FGFR resulta na transdução do sinal de diferentes vias celulares, destacando-se as vias *rat sarcoma/ rat fibrosarcoma* (RAS/RAF) e *mitogen-activated protein kinase* (MAPK). Este recetor é basilar para a regulação da hemostase, o desenvolvimento embrionário e o bom funcionamento das células endócrinas. No entanto, a sua desregulação está fortemente associada a mecanismos oncogénicos, sendo um dos principais alvos responsáveis pelo desenvolvimento de resistência à quimioterapia clássica. Grande parte dos TKIs desenvolvidos conseguem inibir parcialmente este recetor, no entanto, apenas dois apresentam total especificidade. (1,2)

c-KIT

O *proto-oncogene tyrosine-protein kinase kit* (c-Kit) é um proto-oncogene responsável pela codificação de um recetor tirosina cinase cujo o principal ligante é o fator de células-tronco. Fisiologicamente, o KIT apresenta um papel basilar em processos como fertilidade, diferenciação celular, melanogénese e desenvolvimento de linhas celulares. A sua atividade oncogénica deve-se essencialmente a mutações e a uma ativação excessiva do recetor, sendo que a grande maioria das mutações ocorre na ausência de qualquer tipo de ligante. A sua desregulação resulta, muitas vezes, no desenvolvimento de tumores estromais gastrointestinais, leucemias e melanomas. (10)

BRAF

O gene *B-raf proto-oncogene* (BRAF) é responsável pela codificação da proteína BRAF, capaz de ativar a via celular MAPK, encarregada da regulação e divisão celular. A mutação mais comum no gene BRAF é a V600E, identificada em diferentes tumores como melanoma cutâneo, carcinoma colorrectal, carcinoma da tireoide e linfoma não Hodgkin. (11) Os TKIs indicados para a inibição do BRAF são muitas vezes associados aos inibidores do MEK, também elemento da via MAPK. (12)

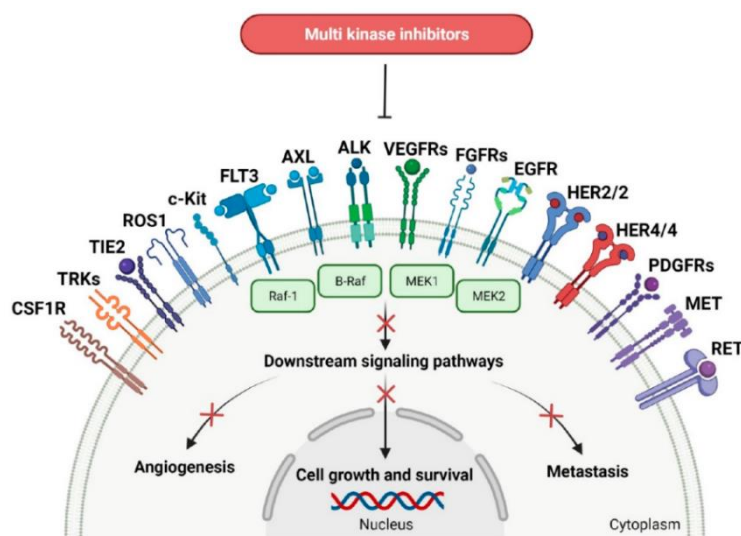


Figura 2 - Principais alvos tirosina cinase inibidos pelos TKIs. (15)

3. Indicações terapêuticas dos TKIs

3.1 Cancro epitelial do ovário

O cancro do ovário é o tumor do trato ginecológico com maior taxa de mortalidade. No caso dos tumores primários, estes subdividem-se em três principais grupos: tumores epiteliais, tumores dos cordões sexuais e tumores com origem em células germinativas, sendo que os tumores mais comuns são os tumores epiteliais. O cancro epitelial do ovário pode desenvolver-se em diferentes zonas, como o mesotélio, que é responsável por revestir a superfície ovárica, bem como nas inclusões epiteliais que revestem o córtex ovárico ou no epitélio que cobre as fímbrias da trompa de Falópio. Ao longo destes tecidos ocorrem diversas alterações genéticas e moleculares que culminam no desenvolvimento tumoral. As modificações que ocorrem a nível molecular têm revelado uma importância clínica cada vez maior, garantindo uma avaliação preditiva e um prognóstico mais completo desta patologia. A grande dificuldade passa pelo facto de existirem algumas variações na expressão de

determinados biomarcadores entre os vários subtipos histológicos de tumores no ovário. (13,14)

▪ **Trebananib e outros TKIs em aprovação**

Neste carcinoma, a angiogénese revela-se um mecanismo “alvo” a inibir, devido à sua indubitável importância no crescimento e na disseminação tumoral. Assim, os fatores VEGFR e PDGFR constituem um dos principais alvos dos fármacos antiangiogénicos. Um dos TKIs mais recentes é o *Trebananib*, responsável pela inibição da expressão das angiopietinas, destacando-se a angiopietina 1 e angiopietina 2. A primeira apresenta um papel crítico no crescimento e maturação dos vasos, atuando na estabilização das junções endoteliais; já a angiopietina 2 atua ao nível da proliferação endotelial, representando um marcador tumoral de excelência. Este TKI vai antagonizar a ação das angiopietinas, bloqueando, por sua vez, o mecanismo de angiogénese. Outros alvos que assumem elevada potencialidade são o HER2 e o EGFR, sendo que a desregulação do recetor HER2 é uma das principais causas da transformação oncogénica que resulta neste tumor. Esta é das patologias que tem envolvido um maior número de estudos e investigação ao nível dos inibidores da tirosina cinase. (14,15) A Tabela I revela os TKIs disponíveis, ou em estudo, para a inibição dos alvos envolvidos neste carcinoma.

Tabela I – Alvos moleculares investigados para o cancro epitelial do ovário e os respetivos tkis responsáveis pela sua inibição. (14)

Name	Drugs
EGFR	Gefitinib, Erlotinib Cetuximab, Lapatinib, Afatinib, Neratinib
HER2	Trastuzumab, Lapatinib, Pertuzumab, T-DM1, Afatinib, Neratinib
HER3	Sapitinib, MM-121, Patritumab, Canertinib
e-Kit	Imatinib, Nilotinib
Met	Crizotinib, Cabozantinib, Foretinib
PDGFR α	Imatinib, Ponatinib Sorafenib, Pazopanib
PDGFR β	Imatinib, Sunitinib, Axitinib Sorafenib, Pazopanib
Flt3	Quizartinib, Sunitinib, Lestaurtinib
CSF-1R	Lucitanib
Ret1	Cabozantinib, Vandetanib, Regorafenib, Ponatinib, Sunitinib
Ret2	Cabozantinib, Vandetanib, Regorafenib, Ponatinib, Sunitinib
IGF1R	Figitumumab, Ganitumab, Cixutumumab, Dalotuzumab, Robatumumab
VGFR1	Pazopanib, Sunitinib, Vatalanib
VGFR2	Ramucirumab, Pazopanib, Sunitinib, Vandetanib, Regorafenib, Lenvatinib
VGFR3	Pazopanib, Lenvatinib, Cediranib
FAK	Defactinib, GSK-2256098, PF-562,27, VS-4718
Src	Dasatinib, Saracatinib, Bosutinib
Abl	Imatinib, Nilotinib, Dasatinib, Ponatinib
FGFR1	Dovitinib, Lucitanib, BGJ398, AZD4547
FGFR2	Dovitinib, Lucitanib, BGJ398, AZD4547
FGFR3	Dovitinib, BGJ398, AZD4547
FGFR4	BGJ398, AZD4547

3.2 Cancro do pulmão de células não pequenas

O cancro do pulmão de células não pequenas é o cancro do pulmão mais frequente e caracteriza-se pela sua elevada taxa de mortalidade. Devido ao seu padrão de crescimento e metastização, e aos estadios avançados em que os utentes são diagnosticados, torna-se cada vez mais urgente a identificação de oncogenes e o desenvolvimento de novas terapias eficazes para esta patologia. Esta subdivide-se em três principais grupos histológicos: adenocarcinoma pulmonar, carcinoma de células escamosas e carcinoma de grandes células, sendo o último bastante raro. (16) De acordo com as normas da *European Society for Medical Oncology (ESMO)*, as estratégias implementadas para o tratamento deste cancro dependem da histologia, do doente e da presença de determinadas mutações. Em suma, o tratamento em primeira linha com TKIs apenas é aplicável quando a carcinogénese se deve efetivamente a determinadas mutações genéticas. (17)

I. Adenocarcinoma pulmonar

O adenocarcinoma pulmonar ocorre quando o tumor se localiza nas células que revestem os alvéolos e que são responsáveis pela produção de substâncias como o muco. O tumor localiza-se, na maioria dos casos, nas partes circundantes mais periféricas do pulmão. No caso deste adenocarcinoma, este caracteriza-se por ter oncogenes bem definidos, sendo que as principais mutações ocorrem muitas vezes ao nível de diferentes alvos tirosina cinase, principalmente o EGFR, ALK e o *Proto-Oncogene C-Ros-1 (ROS-1)*. (18)

- ***Afatatinib, Erlotinib e Gefitinib na mutação EGFR***

No caso do EGFR, a presença de mutações e translocações está associada a um prognóstico mais favorável neste carcinoma, devido à resposta positiva deste RTK aos inibidores da tirosina cinase. Alguns dos TKIs que têm como alvo o EGFR, aprovados para tratamento em primeira e segunda linha do adenocarcinoma pulmonar, são o *Afatatinib*, o *Erlotinib* e o *Gefitinib*. (19,20)

- ***Crizotinib na mutação ROS-1 e ALK***

A pesquisa do oncogene ROS-1 é o alvo que tem assumido maior importância neste tumor. Este codifica um recetor tirosina cinase, da subfamília dos recetores de insulina, responsável pelo crescimento e diferenciação celular epitelial. As mutações identificadas neste gene estão fortemente associadas ao desenvolvimento desta patologia pulmonar, pelo que a

identificação positiva de uma translocação permite a utilização de uma terapêutica dirigida com TKIs. Atualmente, o *Crizotinib* está aprovado como terapêutica de primeira linha no doente com rearranjos genéticos tanto ao nível do ROS-1 como do ALK. (18,21)

II. Carcinoma de células escamosas

▪ *Dasatinib e Imatinib na mutação DDR2*

O carcinoma de células escamosas é o cancro do pulmão mais frequentemente associado a indivíduos fumadores. Este tumor tende a ter uma localização mais central, junto dos brônquios, mais especificamente nas células escamosas, que são responsáveis por revestir as vias áreas superiores e o interior dos pulmões. Este carcinoma não apresenta oncogenes tão bem caracterizados, quando comparado com o adenocarcinoma. Neste caso, os principais alvos envolvidos são o FGFR1 e o *discoidin domain receptor tyrosine kinase 2 (DDR2)*. O FGFR1 é responsável pelo controlo da proliferação celular através da via MAPK e phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K). (1) No entanto, a terapêutica contra este recetor encontra-se ainda em desenvolvimento para esta patologia. O DDR2 atua através da ligação ao colagénio da matriz extracelular, sendo que é responsável pela remodelação da mesma e pela adesão celular. O seu papel oncogénico assenta no facto de ocorrer uma acumulação de colagénio durante o desenvolvimento tumoral no pulmão. Contrariamente ao FGFR1, vários estudos apontam que o *Dasatinib* e o *Imatinib* apresentam atividade contra o DDR2 neste carcinoma. (19,20)

3.3 Leucemia mieloide crónica

A leucemia mieloide crónica (LMC) caracteriza-se por uma anormalidade na produção de células-tronco hematopoiéticas. A patogénese desta neoplasia é consequente de uma translocação cromossómica, responsável pela produção do cromossoma Philadelphia (Ph), que atua como um marcador citogénico presente em todas as células com LMC (Figura 3). Como na maioria dos casos, inicialmente, existe um quadro assintomático, vai ocorrendo uma proliferação contínua das células tronco “anormais”, até que no momento de diagnóstico, muitas das vezes, a produção hematopoiética é praticamente substituída pelas células cancerígenas. O cromossoma Ph deriva de uma translocação entre o cromossoma 22 e o cromossoma 9, em que o cromossoma 22 perde parte do seu “braço” longo. Desta translocação ocorre uma fusão entre o *abelson leukemia gene (ABL)* do cromossoma 9 e o

breakpoint cluster region (BCR) do cromossoma 22, resultando na produção de uma proteína oncogénica BCR-ABL. Esta é responsável pela expressão de uma proteína tirosina cinase, a proteína p10, que é modificadora da leucogénese, culminando no desenvolvimento de LMC. (22,23)

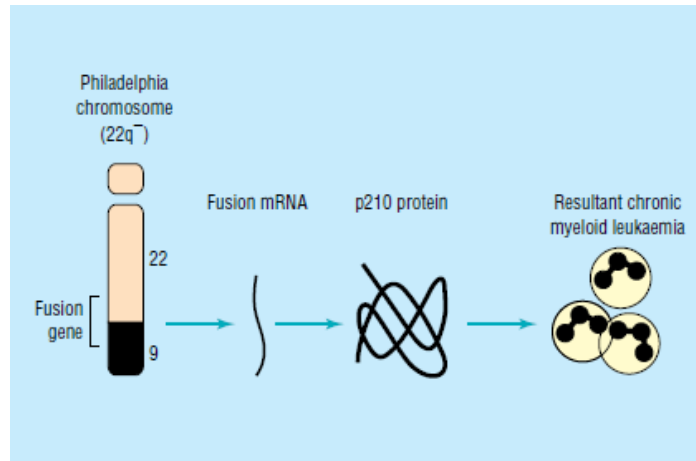


Figura 3 – Formação do cromossoma Philadelphia. (22)

- ***Imatinib, Bostunib, Dasatinib e Nilotinib no tratamento de primeira linha***

Atualmente estão confirmados três TKIs para o tratamento de primeira linha da LMC: o *Imatinib*, o *Dasatinib* e o *Nilotinib*. O primeiro inibidor da tirosina cinase a sofrer aprovação foi o *Imatinib*, cujo principal mecanismo passa pela inibição da BCR-ABL. Esta inibição ocorre de forma competitiva através do bloqueio do local de ligação do ATP, inibindo por sua vez a transdução celular. Para terapia de primeira linha pode-se recorrer a diferentes estratégias de otimização que incluem o *Imatinib*, como por exemplo, a utilização de doses mais altas do mesmo ou a associação com outro fármaco, como o interferão alfa (INF- α). (22,23) Para contornar a resistência associada ao tratamento com *Imatinib*, surgiu um TKI de segunda geração, o *Dasatinib*. Através dos ensaios clínicos realizados, obteve-se um *outcome* bastante positivo para este TKI, pois apresenta um melhor perfil de segurança, uma maior eficácia para doses mais baixas e com custos inferiores. (24) Já o *Nilotinib* é um análogo estrutural do primeiro inibidor aprovado e apresenta uma afinidade superior ao local de ligação do ATP ao nível da proteína alvo BCR-ABL. No entanto, este associa-se a um risco aumentado de eventos cardiovasculares. Por último, surgiu o *Bosutinib*, que é um potente inibidor da mutação BCR/ABL e é utilizado como primeira linha no caso de doentes a quem foi recentemente diagnosticado a fase crónica da LMC. (23)

▪ **Escolha de TKI na leucemia mieloide crónica**

A escolha do TKI indicado para a leucemia mieloide crónica depende não só do perfil de cada inibidor, mas também das comorbilidades do doente. Por exemplo, no caso de um doente com histórico de patologia pulmonar ou com risco de derrame pleural, não se deve optar pelo *Dasatinib*. Para além disso, este inibidor também compromete a função plaquetária, pelo que deve haver uma monitorização apertada em doentes que tomem anticoagulantes. No caso de indivíduos com doença coronária ou com diabetes *mellitus*, deve-se evitar ou garantir uma monitorização apertada na utilização do *Nilotinib*, devido ao seu risco aumentado de hiperglicemia e de eventos cardiovasculares. (23,25)

3.4 Cancro da tiróide

O carcinoma diferenciado da tiróide é a neoplasia endócrina mais comum, podendo, ou não, surgir a partir das células foliculares. Os tumores que derivam das células foliculares são os carcinomas mais frequentes e podem ser classificados como carcinomas papilares, foliculares ou com células de Hürthle. Para além disso, existe também o cancro da tiróide não diferenciado, que se subdivide em carcinoma pouco diferenciado da tiróide e carcinoma anaplásico da tiróide. Por último, temos o carcinoma medular da tiróide que, apesar de raro, apresenta um prognóstico muito reservado comparativamente aos restantes. Este é um tumor neuroendócrino que surge ao nível das células C, que são responsáveis pela produção de calcitonina, ocorrendo, neste caso, uma produção excessiva desta hormona. (26,27)

No caso do carcinoma diferenciado, este apresenta uma resposta ávida ao tratamento com iodo radioativo, capaz de destruir as células cancerígenas com baixo nível de efeitos adversos. Assim, um tumor com metastização que não apresente resposta efetiva ao iodo-131 tem um prognóstico muito mais reservado, que é o caso do carcinoma medular, por ser um carcinoma incapaz de absorver o iodo. Posto isto, a terapêutica dirigida tem sido cada vez mais estudada no cancro da tiróide, principalmente neste último. (26,28)

▪ **Sorafenib e Lenvatinib no cancro diferenciado da tiróide**

O *Sorafenib* foi o primeiro TKI a ser aprovado para o tratamento do carcinoma diferenciado da tiróide com desenvolvimento de metastização, que não tenha tido resposta prévia ao iodo radioativo. (26,29) O seu mecanismo passa pelo bloqueio do processo de angiogénese e proliferação e tem como alvos principais o VEGFR e as proteínas RAF. Este TKI destaca-se também pela sua capacidade de induzir a apoptose das células tumorais. (4) Para

além disso, consegue atuar tanto nas células tumorais como nas células vasculares que envolvem o tumor. Posteriormente, surgiu um segundo TKI, o *Lenvatinib*, que atua em diferentes alvos como os VEGFR2, VEGFR3, EGFR e PDGFR. (26,29)

- ***Vandetanib e Cabozantinib no carcinoma medular da tiróide***

No carcinoma medular, os alvos moleculares que mais contribuem para a sua angiogénese tumoral são o VEGFR, o fator de transição mesenquimal-epitelial (c-MET), o EGFR e o oncogene *rearranged during transfection* (RET). O VEGFR é o recetor tirosina cinase com maior ativação neste carcinoma, justificando o seu padrão de alta metastização. No entanto, o proto oncogene MET é o que tem sido mais alvo de estudo e investigação neste carcinoma, sendo que a expressão deste se dá em diferentes células, como as células paratiroides, células C e ao nível do sistema urogenital. De acordo com a ESMO, para o tratamento do carcinoma medular da tiróide progressivo metastático existem dois inibidores da tirosina cinase indicados para o tratamento em primeira linha: o *Vandetanib* e o *Cabozantinib*. (26,29)

3.5 Carcinoma hepatocelular

O carcinoma hepatocelular é o cancro mais frequente do fígado e está entre os carcinomas com maior letalidade no mundo e com pior prognóstico. Encontra-se muitas vezes associado a um fígado cirrótico devido a etiologias como hepatite A, B e C. Este carcinoma caracteriza-se pela sua grande capacidade de expansão e elevada vascularização, pelo que é muito frequente ocorrer um forte envolvimento vascular e extra-hepático. Assim, a terapia anti angiogénica dirigida revela-se importantíssima neste carcinoma. Destacam-se alvos como o VEGF, com um papel basilar na hepatocarcinogénese, bem como o *platelet-derived growth factor* (PDGF), o *fibroblast growth factor* (FGF) e as angiopietinas 1 e 2. (30)

- ***Sorafenib e outros TKIs em estudo***

O *Sorafenib* é um TKI aprovado para o tratamento desta patologia, através da múltipla inibição de diferentes tirosinas cinases. Outros inibidores como o *Pazopanib*, *Linifanib* e o *Brivanib* encontram-se atualmente em estudo para o tratamento deste carcinoma. (31,32) O *Brivanib* consegue bloquear de forma dupla e seletiva os recetores VEGF e FGF, tendo por isso efeitos eficazes no processo de angiogénese e proliferação deste carcinoma. Este representa

uma das opções mais estudadas e com maior potencialidade de resposta em doentes que sejam refratários ao *Sorafenib*. (33)

3.6 Carcinoma das células renais

O carcinoma das células renais caracteriza-se por ser uma patologia altamente heterogénea, com vários subtipos histológicos e diferentes alterações genéticas e moleculares. O carcinoma de células renais claras é o subtipo histológico mais comum, associado a mutações genéticas no gene *Van Hippel-lindau* (VHL), um gene supressor tumoral. (34) Determinadas mutações genéticas levam à sua inativação, provocando uma desregulação do *hypoxia-inducible factor* (HIF) e um aumento de atividade dos fatores VEGF e PDGF. Este carcinoma revela uma marcada resistência à quimio- e radioterapia, pelo que o desenvolvimento de terapêuticas dirigidas tem apresentado, ao longo dos anos, um inegável benefício clínico. (35) Os TKIs disponíveis para o tratamento desta patologia atuam essencialmente na via VEGF, muitas vezes em associação com os anticorpos monoclonais. (36) O tratamento sistémico é individualizado e segue o algoritmo representado na Tabela 2, sendo que podemos concluir que a terapêutica instituída é selecionada com base em vários critérios, como o prognóstico do doente, as suas comorbilidades e a submissão prévia a outros tratamentos.

▪ ***Sunitinib, Sorafenib, Pazopanib e Axitinib***

Atualmente, estão aprovados TKIs como o *Sunitinib*, *Sorafenib*, *Pazopanib* e *Axitinib* para o tratamento deste carcinoma. O *Sunitinib* inibe a proliferação através da sua ação principal nas tirosinas cinases do VEGF e do PDGF, tendo apresentado *in vivo* e *in vitro* atividade antiangiogénica e antitumoral. Já o *Sorafenib* distingue-se por ser um inibidor multidirecional, atuando sobre vários recetores, destacando o VEGFR2, o PDGFR e o FGFR1. O *Pazopanib* tem um mecanismo semelhante ao *Sunitinib*, no entanto, apresentou em vários ensaios clínicos uma melhor taxa de resposta, com um maior nível de tolerabilidade e melhor índice de qualidade de vida. Por último, o *Axitinib* é utilizado em segunda linha de tratamento, no caso de doentes que se mostraram refratários ao *Sunitinib*. (35,37)

Tabela 2 - Algoritmo para o tratamento do carcinoma de células renais claras. (34)

Linha de tratamento	Grupo de risco	Standard	Opções
1ª linha	Bom/intermédio	Sunitinib Beva + IFN Pazopanib	Altas doses de IL2 Sorafenib Beva + IFN
	Mau	Temsirolimus	Sunitinib Sorafenib
2ª linha	Pós citoquinas	Axitinib Sorafenib Pazopanib	Sunitinib
	Pós TKI	Axitinib Everolimus	Sorafenib
3ª linha	Pós 2 TKI	Everolimus	
	Pós TKI e m-TOR	Sorafenib	

3.7 Tumores estromais gastrointestinais

Os tumores estromais gastrointestinais são o tipo de sarcoma mais comum ao nível do trato gastrointestinal. Este desenvolve-se num tipo de célula mesenquimal, as células intersticiais de Cajal, que estão localizadas na camada muscular e são responsáveis pelo “marca passo” do movimento gastrointestinal. Este tumor deve-se a uma ativação excessiva do c-KIT e do PDGFR- α , bem como resulta de mutações ao nível do BRAF, sendo que 85% de doentes apresentam alterações genéticas.

- **TKIs no tratamento de tumores irressecáveis ou com metastização**

No caso de tumores irressecáveis ou com metastização, os TKIs são a primeira linha de tratamento, mais especificamente o *Imatinib* ou o *Avapritinib*. O *Avapritinib* está indicado estritamente em doentes que transportem uma mutação que condicione o alvo PDGFR, sendo esta mutação responsável pelo desenvolvimento de resistência ao *Imatinib*. Para tratamento em segunda e terceira linha, estão aprovados os *Sunitinib* e o *Regorafenib*, respetivamente. (38,39)

3.8 Cancro da mama HER2 positivo

O recetor HER2 encontra-se aumentado em cerca de 20 a 30% dos casos de carcinoma da mama, sendo que a sua sobre expressão está associada a prognósticos reservados e a uma taxa de sobrevida reduzida. O recetor HER2 faz parte de uma família de 4 membros: EGFR,

HER2, HER3 e HER4. (8) Esta glicoproteína corresponde a um fenótipo agressivo pela sua capacidade de desenvolvimento de mecanismos de resistências a determinadas terapêuticas, como a quimioterapia e agentes endócrinos. Consequente, a terapêutica dirigida assume um papel vital no tratamento desta patologia. (40)

- ***Lapatinib, Neratinib, Tucatinib em associação com outros agentes***

O *Lapatinib* é um dos TKIs mais promissores do cancro mama HER2 positivo, pois atua como um duplo inibidor do recetor HER2 e EGFR, inibindo o processo de fosforilação destas proteínas cinases e levando à apoptose das células cancerígenas. Atualmente, este TKI está aprovado para o tratamento deste carcinoma, em associação com um dos seguintes fármacos: Capecitabina, Trastuzumab ou um inibidor da aromatase. Outro TKI com recente aprovação é o *Neratinib*, indicado para o tratamento desta patologia em estadios mais precoces. Este atua através da inibição irreversível dos recetores EGFR, HER2 e HER4, respetivamente. Já o *Tucatinib* é utilizado em associação com o Trastuzumab e a Capecitabina para o tratamento do cancro da mama HER2 positivo, mas neste caso, com metastização. (41,42)

- ***Vantagens dos TKIs no Cancro da Mama HER2 positivo***

Os TKIs apresentam importantes vantagens quando comparados com o tratamento do carcinoma da mama HER2 positivo com anticorpos monoclonais. A resposta efetiva dos doentes ao Trastuzumab em monoterapia, e até mesmo em associação com outros agentes, tem enfrentado cada vez mais desafios. (40) Uma das principais razões é o desenvolvimento de resistência a esta classe farmacológica, através de inúmeros mecanismos como o impedimento da ligação ao domínio extracelular da proteína HER2, expressão de uma forma mutada do recetor sem o domínio mais externo e alteração das vias celulares. Ao contrário do Trastuzumab, que atua através da ligação ao domínio extracelular, os TKIs ligam-se ao domínio intracelular deste recetor. (40,43) Para além disso, o *Neratinib* e o *Tucatinib* apresentam a capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica, ao contrário dos anticorpos monoclonais, devido ao seu elevado peso molecular. Neste carcinoma, 50% dos doentes desenvolvem metástases no cérebro, pelo que os TKIs têm sido cada vez mais estudados para impedir a metastização para o SNC. (42)

3.9 Melanoma cutâneo

O melanoma cutâneo é um dos tumores mais agressivos ao nível da pele e a sua incidência tem aumentando significativamente. Os melanócitos são as células responsáveis pela pigmentação da pele e podem ser encontrados na epiderme, nos folículos pilosos e ao longo das superfícies das mucosas. Estes são produzidos através dos queratinócitos, que em resposta à exposição à radiação ultravioleta, libertam a *melanocyte-stimulating hormone* (MSH) que se liga ao *melanocortin 1 receptor* (MC1R) dos melanócitos, culminando na libertação de melanina. Este processo é vital para a proteção contra a radiação ultravioleta. (44) A patogénese do melanoma assenta numa transformação anómala dos melanócitos através da ocorrência de várias mutações responsáveis por uma hiperativação da via MAPK. Os principais onco *drivers* são o BRAF, a neurobrifina 1 e o c-KIT, sendo que 60% dos doentes com melanoma cutâneo apresentam uma mutação no BRAF, mais especificamente a mutação V600E. (11)

- **Vemurafenib, Dabrafenib e Trametinib**

O *Vemurafenib* e o *Dabrafenib* têm ações bastantes semelhantes, sendo que estão indicados para doentes que apresentem especificamente a mutação BRAF V600E. Já o *Trametinib* apresenta um mecanismo diferente, inibindo seletivamente as *mitogen-activated protein kinase 1* (MEK1) e *mitogen-activated protein kinase 2* (MEK2), também envolvidas na via celular MAPK. Vários estudos procuram confirmar a superioridade de uma terapia combinada de TKIs inibidores dos alvos BRAF e MEK concomitantemente, pois considera-se que esta combinação permite prevenir o desenvolvimento de mecanismos de resistência. (12,44)

3.10 Cancro colorretal

O cancro colorretal corresponde ao segundo cancro com maior taxa de mortalidade no ocidente. Na maioria dos casos, o tumor do cólon e do reto tem uma origem inicial a partir da multiplicação desordenada das células que revestem a mucosa intestinal, formando uma elevação benigna, denominada de pólipos. Através de alterações genéticas nas células responsáveis pelo crescimento desta lesão, os pólipos podem tornar-se tumores malignos com capacidade de metastização. (45)

- ***Encorafenib e Regorafenib na terapêutica combinada***

O tratamento atual baseia-se na utilização de anticorpos e quimioterapia combinada, estruturados em protocolos como FOLFIRI e FOLFOX (Anexo I), sendo que os TKIs aprovados são utilizados apenas em fases mais avançadas. (46) A identificação e classificação do perfil molecular do doente determina qual o tratamento dirigido adequado. Neste carcinoma são várias as alterações genéticas descritas, tais como mutações ao nível dos alvos EGFR, VEGFR, BRAF, HER2 e c-MET, bem como a presença de rotura de cromossomas. (45,47) O *Regorafenib* foi o primeiro TKI aprovado para o tratamento deste carcinoma, tem uma inibição multidirecional e destaca-se pelo seu efeito antiproliferativo, particularmente pela sua ação no c-KIT. É utilizado isoladamente e está indicado em doentes que já receberam anteriormente as principais opções de tratamento ou que são refratários às mesmas. Mais tarde surgiu o *Encorafenib*, utilizado em associação com o Cetuximab, e está indicado especificamente para doentes que apresentem uma mutação na proteína BRAF, e que foram previamente tratados com a terapêutica sistémica padrão. (47)

4. Efeitos adversos mais frequentes

Apesar de mais bem tolerados e com níveis mais baixos de toxicidade quando comparado com a quimioterapia citotóxica, os inibidores da tirosina cinase apresentam também vários efeitos adversos. A sua principal toxicidade destaca-se ao nível gastrointestinal, dermatológico, cardiovascular e metabólico. Esta variedade de efeitos adversos deve-se ao facto destes fármacos conseguirem atuar em diversas tirosinas cinases, proteínas que não são apenas responsáveis por processos oncogénicos, mas também por mecanismos fisiológicos fundamentais. (3,48) O surgimento de alguns efeitos adversos é comum a uma grande maioria dos inibidores, tais como os efeitos gastrointestinais, lesões cutâneas, a fadiga e a perda de apetite. (Anexo II).

4.1 Toxicidade gastrointestinal

- ***Diarreia e mucosites*** - comuns à maioria dos TKIs

A diarreia e a inflamação da mucosa são os efeitos mais evidentes da toxicidade gastrointestinal, sendo estes efeitos comuns a praticamente todos os TKIs. Isto deve-se ao facto de resultarem da inibição de inúmeras vias tirosina cinases como EGFR, RAF, MEK,

VEGFR, ABL e PI3K, sendo que o bloqueio destes alvos moleculares afeta substancialmente os mecanismos fisiológicos responsáveis pela proliferação e reparação celular do trato gastrointestinal. (49)

4.2 Toxicidade metabólica/endócrina

▪ Hipotireoidismo e fadiga

O principal sintoma de hipotireoidismo, e mais comum a uma grande maioria dos TKIs, é o desenvolvimento de fadiga, podendo afetar substancialmente a qualidade de vida do doente. Vários estudos têm sido realizados para compreender o principal mecanismo que associa os TKIs ao desenvolvimento de hipotireoidismo, sendo que uma grande parte dos estudos incide na toma de *Sunitinib*. Estima-se que a ação multidirecional de muitos TKIs leva a um processo de atrofia das células tiroideias pela inibição da angiogénese, levando a níveis aumentados da *thyroid-stimulating hormone* (TSH) e ao conseqüente desenvolvimento de fadiga. Assim, deve ocorrer uma monitorização das hormonas tiroideias do doente ao longo do tratamento, mais concretamente no início, durante e no fim do mesmo. A introdução de levotiroxina para controlo da TSH apenas é considerada em doentes que continuem a apresentar valores alterados de TSH nos períodos “*off*” de tratamento, ou seja, em que há interrupção do TKI em questão. (49)

4.3 Toxicidade dermatológica

Um dos órgãos mais extensamente afetados é a pele, sendo que a toxicidade dermatológica está essencialmente associada à inibição de diversos alvos moleculares, destacando-se o EGFR, o PI3K e a BRAF. A inibição destes está associada a processos como inflamação do folículo piloso e danificação da barreira e dos anexos cutâneos, sendo que os efeitos provocados são diretamente dependentes da dose do TKI. O desenvolvimento de várias afeções cutâneas como exantema, xerose, prurido, edema superficial e erupção cutânea são comuns a praticamente todos os TKIs. No entanto, existem efeitos mais específicos, como alterações na pigmentação, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, fotossensibilidade e papiloma cutâneo associadas a um grupo de inibidores. Contudo, a maioria das situações trata-se de afeções autolimitadas e que se conseguem resolver facilmente com emolientes, corticoides tópicos ou anti-histamínicos. Em casos mais graves, deve ocorrer a suspensão da terapêutica e a administração de corticosteroides orais. (50)

- **Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar** - Regorafenib e Sorafenib

No caso da síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, esta é uma reação cutânea tóxica que se caracteriza pela formação de calosidades e bolhas nas palmas das mãos e plantas dos pés. Esta reação resulta, principalmente, de TKIs que atuem no VEGFR, como o *Regorafenib* e o *Sorafenib*, em associação com outros agentes. (4,5)

- **Alterações na pigmentação** - Regorafenib, Dasatinib, Sunitinib e Pazopanib

Diversos estudos mostram a associação de inibidores do alvo c-KIT com o desenvolvimento de alterações na pigmentação, devido à contribuição desta tirosina cinase na produção de melanina. Este tipo de efeitos evidenciou-se com maior incidência na toma de *Regorafenib*, *Dasatinib*, *Sunitinib* e *Pazopanib*.(48)

4.4 Toxicidade cardiovascular

A toxicidade ao nível do sistema cardiovascular é comum a um grande número de TKIs, havendo por isso a necessidade de uma avaliação clínica do doente, desde a avaliação de doença cardíaca prévia e dos seus fatores de risco. Os efeitos mais notificados passam pelo aumento da pressão arterial, risco aumentado de hemorragia e aumento do intervalo QT. No entanto, estas situações são, na maioria dos casos, reversíveis após a suspensão da terapêutica. (49)

- **Hipertensão arterial** - Sorafenib, Vandetanib e Sunitinib

Um dos sintomas mais reiterados ao nível da toxicidade cardiovascular é o aumento da pressão arterial. Este deve-se ao efeito antiangiogénico de alguns TKIs, como o *Sorafenib*, o *Vandetanib* e o *Sunitinib*, que levam ao bloqueio da via VEGFR, resultando em níveis mais reduzidos de óxido nítrico, e consequentemente, no aumento da vasoconstrição periférica. No surgimento de valores de pressão arterial acima de 140/90 mmHg é necessário instituir na terapêutica um anti-hipertensor de primeira linha. No entanto, no caso de uma hipertensão de grau 3 e grau 4, a terapêutica com o TKI em questão deve ser imediatamente suspensa. (49)

- **Hemorragia** - Sorafenib, Vandetanib, Sunitinib e Cabozantinib

Estes agentes estão também associados a um risco de hemorragia, devendo-se igualmente à inibição do VEGFR, sendo que com a redução dos níveis de óxido nítrico ocorre

também uma alteração na integridade das células endoteliais. Neste caso, destacam-se TKIs como o *Sorafenib*, o *Vandetanib*, o *Sunitinib* e o *Cabozantinib*. (49)

- **Prolongamento do intervalo QT** – Vandetanib, Crizotinib, Sunitinib e Nilotinib

O prolongamento do intervalo QT está associado aos inibidores da angiogénese bem como ao bloqueio dos alvos ALK e MEK, destacando-se com maior incidência o *Vandetanib*, o *Crizotinib*, o *Sunitinib* e o *Nilotinib*. Estes devem ser usados com apertada monitorização, principalmente em doentes com problemas cardíacos prévios, exigindo uma determinação assídua dos níveis séricos de cálcio, magnésio e potássio, bem como a realização de eletrocardiogramas. (48,51)

4.5 Toxicidade neurológica

A neurotoxicidade surge com determinados sintomas como insónias, tonturas, ansiedade e depressão, sendo estes comuns a uma grande percentagem de TKIs. Esta toxicidade deve-se essencialmente à inibição dos alvos MEK e PI3K e à capacidade dos TKIs conseguirem atravessar a barreira hematoencefálica. (49)

4.6 Toxicidade hematológica – Sunitinib, Avapritinib e Crizotinib

As alterações hematológicas como a pancitopenia e a neutropenia são evidentes num largo espectro de TKIs, sendo que a sua frequência e gravidade varia de fármaco para fármaco. A alteração mais severa surge associada à inibição de alvos como o c-KIT, que tem um papel vital no desenvolvimento das células-tronco hematopoiéticas, através de agentes como o *Sunitinib*, o *Avapritinib* e o *Crizotinib*. (49)

A quimioterapia convencional baseia-se no bloqueio da divisão celular, mais especificamente em células com um crescimento rápido, como as células tumorais. No entanto, existem células do nosso organismo que também apresentam um metabolismo superior, sendo igualmente afetadas pelos agentes quimioterápicos, que apresentam, por isso, uma baixa sensibilidade. Estes afetam essencialmente as células sanguíneas, epiteliais, bem como do trato gastrointestinal e do folículo piloso, apresentando uma ampla gama de efeitos adversos. No caso dos TKIs, trata-se de uma terapêutica sistémica dirigida, atuando em alvos

moleculares diretamente envolvidos com o crescimento anormal das células, evidenciando uma toxicidade inferior. O efeito desenvolvido é inerente à tirosina cinase inibida e ao papel fisiológico da mesma, sendo que uma grande percentagem de TKIs tem uma ação multidirecional, apresentando, por isso, toxicidades comuns à classe farmacológica (Figura 4). Para a gestão destes efeitos é importante ocorrer um processo prévio de avaliação do doente e estipular estratégias e soluções para ultrapassar os mesmos, delineando também as situações em que a terapêutica deve ser suspensa. (3, 49)

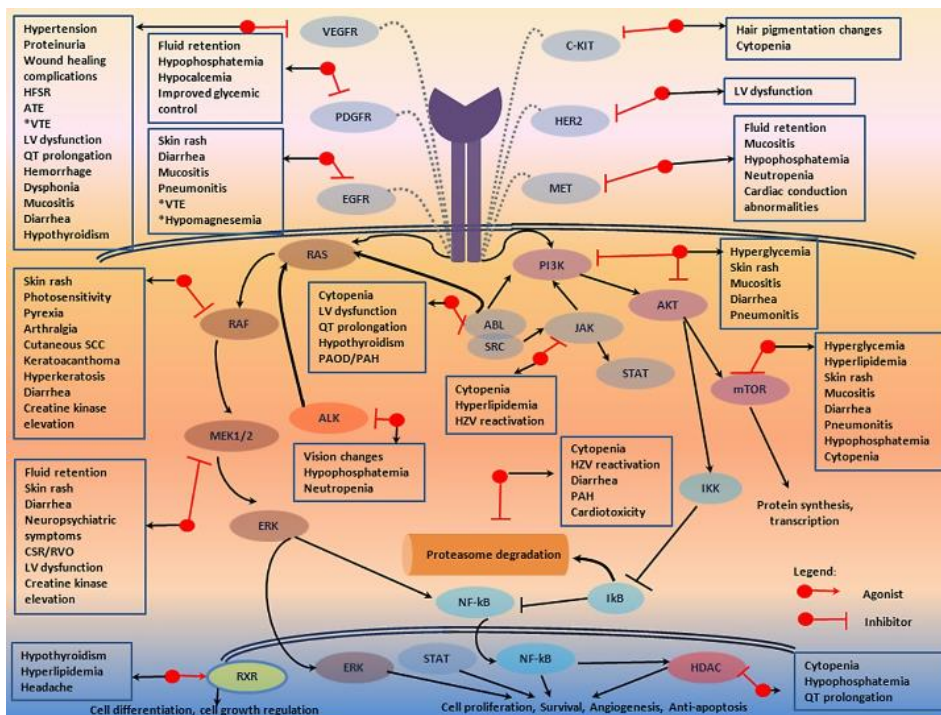


Figura 4 - Efeitos adversos desenvolvidos de acordo com o alvo inibido. (49)

5. Intervenção farmacêutica

O farmacêutico, tanto na Farmácia Comunitária como na Farmácia Hospitalar, tem uma intervenção irrefutável no acompanhamento do doente oncológico tratado com TKIs, atuando através de um aconselhamento tanto farmacológico como não farmacológico. A intervenção farmacêutica ocorre, essencialmente, ao nível da promoção da adesão à terapêutica e na gestão dos efeitos adversos.

5.1 Promoção da adesão à terapêutica

Um dos principais aspetos a ter em consideração é a adesão à terapêutica, pois são vários os fatores associados aos inibidores da tirosina cinase que podem comprometer a adesão por parte do doente. Uma das principais razões são os longos períodos de tempo de tratamento a que esta classe obriga. Assim, a carência de uma supervisão apertada do doente poderá diminuir a efetividade da terapêutica e aumentar as resistências à mesma. Os protocolos terapêuticos com TKIs são por vezes complexos. A via de administração destes fármacos, que é preferencialmente oral, poderá reduzir a *compliance* de determinados doentes, essencialmente porque existe uma autoadministração e uma responsabilização do doente pela própria terapêutica, dificultando o seu acompanhamento a tempo real. A posologia de alguns inibidores poderá também ser uma adversidade - é o caso do *Nilotinib* que é administrado duas vezes por dia com o estômago vazio. (23)

5.2 Gestão dos efeitos secundários

O farmacêutico tem também um papel importantíssimo na gestão dos efeitos secundários, alertando o doente para a sua ocorrência e apresentando soluções e estratégias para a minimização dos mesmos. Como explanado anteriormente, estes fármacos apresentam uma variedade de efeitos adversos, sendo que a gravidade dos mesmos varia com a especificidade do inibidor em questão. (3) Alguns destes efeitos são comuns aos vários TKIs, podendo comprometer a adesão à terapêutica ou até mesmo obrigar à suspensão e interrupção da mesma.

Fadiga

A fadiga é um exemplo de um efeito recorrente, podendo afetar de forma substancial a qualidade de vida do doente. Esta pode reportar-se em diferentes graus de gravidade, e em casos mais severos, poderá culminar na descontinuação do tratamento. Neste caso, o farmacêutico deve aconselhar para atividades físicas mais suaves. (52)

Diarreia

A gestão deste efeito adverso começa por um controlo apertado da dieta do doente, aconselhando-o a evitar o consumo de substâncias como cafeína e alimentos gordurosos, optando pela ingestão de alimentos como carnes magras e cereais com poucas fibras. Para além disso, é importante garantir uma hidratação adequada do doente, podendo ser necessária a dispensa de soluções de rehidratação. No entanto, em determinados graus de gravidade, a

diarreia apenas poderá ser resolvida através do tratamento com agentes modificadores da motilidade intestinal, como a loperamida. Deve ser indicada a toma de 4mg, seguida da toma de 2mg de 4 em 4 horas ou após cada dejeção, até uma dose máxima de 16mg por dia. Se o doente apresentar frequentemente diarreia, poderá tomar também de forma preventiva, 30 minutos antes da toma do TKI. Normalmente, a dispensa deste fármaco ocorre ao nível da farmácia comunitária, para além do aconselhamento das medidas referidas anteriormente, revelando uma vez mais a importância do farmacêutico no acompanhamento destes doentes. (48,52)

Mucosites

A toxicidade gastrointestinal é também evidenciada através do surgimento de mucosites, que podem ser ultrapassadas através de diversas medidas, desde evitar o uso de colutórios com álcool ou peróxidos até optar por dietas líquidas ou pastosas e utilizar soluções bicarbonatadas para gargarejos. O farmacêutico, para além do aconselhamento não farmacológico destas mesmas medidas, tem um papel vital na dispensa de soluções anestésicas, constituídas essencialmente por nistatina, lidocaína e bicarbonato de sódio. Estas são normalmente dispensadas pelo farmacêutico no ambulatório da Farmácia Hospitalar. (48,52)

Hipertensão arterial

No caso da toxicidade a nível cardiovascular, concluímos anteriormente que alguns TKIs, como o *Sunitinib*, o *Vandetanib* e o *Sorafenib*, estão associados ao desenvolvimento de hipertensão arterial. O farmacêutico tem um papel vital na monitorização apertada dos valores de pressão arterial antes dos tratamentos e no incentivo do doente a um controlo tensional diário. (48)

Fotossensibilidade

Já no caso da toxicidade dermatológica, de acordo com a afeção cutânea desenvolvida, o farmacêutico pode ter várias intervenções. Destaca-se o exemplo do *Vandetanib*, associado ao desenvolvimento de fotossensibilidade, devendo ser aconselhado ao doente evitar a exposição solar, bem como elucidá-lo para os riscos da mesma, utilizar roupa protetora e garantir a utilização de protetores solares diariamente. (52)

Síndrome palmo-plantar

No caso de desenvolvimento de uma síndrome palmo-plantar, o farmacêutico deve aconselhar os cremes emolientes, queratolíticos e cicatrizantes mais adequados para o doente,

essencialmente constituídos por ácido acetilsalicílico e ureia. Para além disso, deve elucidar o doente para o calçado mais apropriado e para estratégias de remoção de calos. (4,52)

Xerose

O farmacêutico é fulcral na apresentação de medidas para ultrapassar efeitos como a xerose, desde a instrução para uma adequada hidratação e higiene da pele, até alertar para os riscos de usar produtos com álcool e peróxidos e aconselhar os cremes emolientes e hipoalergénicos mais adequados para o doente em questão. (52)

Náuseas e vômitos

Tal como na diarreia, a gestão adequada da dieta é uma medida importantíssima no surgimento de náuseas e vômitos, sendo que deve ser aconselhado que o doente realize refeições mais pequenas, frias e com menor quantidade de líquidos. Para além disso, em situações mais graves, poderá ser necessário o aconselhamento e dispensa de antieméticos. (48,52)

6. Conclusão

Os RTKs são elementos fundamentais da sinalização celular, pelo que a sua alteração genética é um dos sustentáculos da tumorigênese. Os inibidores da tirosina cinase, capazes de atuar nestes onco *drivers*, estão em constante crescimento há mais de vinte anos, contribuindo notavelmente para o tratamento do cancro. (2) Para além dos TKIs aprovados, têm surgido constantemente em investigação novos inibidores para indicações já estabelecidas, como é o caso do Cancro Colorrectal, do Carcinoma Hepatocelular e do Cancro Epitelial do Ovário, bem como a implementação de novas indicações terapêuticas. Nos últimos anos, as moléculas desenvolvidas têm sido cada vez mais seletivas, evidenciando resultados mais positivos relativamente à toxicidade e segurança desta classe farmacológica.

Para uma abordagem devidamente direcionada, é necessário o envolvimento integral dos vários profissionais de saúde, inclusive o farmacêutico. Este tem um papel imprescindível na promoção do bem-estar do doente, através da educação e adesão à terapêutica, gestão dos efeitos adversos e estabelecimento de medidas farmacológicas e não farmacológicas. É imperativo instruir os profissionais de saúde para a importância do diagnóstico molecular, pois apenas através da caracterização genética do tumor, se conseguem instituir terapêuticas eficazes, seletivas e individualizadas.

7. Referências Bibliográficas

1. ESTEBAN-VILLARRUBIA, Jorge et al. - Tyrosine kinase receptors in oncology. **International Journal of Molecular Sciences**. ISSN 14220067. 21:22 (2020) 1–48. doi: 10.3390/ijms21228529.
2. PAUL, Manash K.; MUKHOPADHYAY, Anup K. - Tyrosine kinase -Role and significance in Cancer. Review. **International Journal Med Sci**. 2004;1(2):101-115. doi: 10.7150/ijms.1.101.
3. HUANG, Liling; JIANG, Shiyu; SHI, Yuankai - Tyrosine kinase inhibitors for solid tumors in the past 20 years (2001–2020). **Journal of Hematology and Oncology**. Vol 13. ISSN 17568722. 13:1 (2020). doi: 10.1186/s13045-020-00977-0.
4. LI, Ye; GAO, Zu Hua; QU, Xian Jun - The adverse effects of sorafenib in patients with advanced cancers. **Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology**. ISSN 17427843. 116:3 (2015) 216–221. doi: 10.1111/bcpt.12365.
5. PRETEL-IRAZABAL, M.; TUNEU-VALLS, A.; ORMAECHEA-PÉREZ, N. - Adverse skin effects of imatinib, a tyrosine kinase inhibitor. **Actas Dermo-Sifiliograficas**. ISSN 15782190. 105:7 (2014) 655–662. doi: 10.1016/j.ad.2013.01.009.
6. GABORA, Katalin et al. - Current evidence on thyroid related adverse events in patients treated with protein tyrosine kinase inhibitors. **Drug Metabolism Reviews**. Vol.51. 2019. p. 562–9. ISSN 10979883. 51:4 (2019) 562–569. doi: 10.1080/03602532.2019.1687512.
7. PURBA, Endang R.; SAITA, Ei Ichiro; MARUYAMA, Ichiro N. - Activation of the EGF receptor by ligand binding and oncogenic mutations: The “rotation model.” Vol 6, **Cells**. ISSN 20734409. 6:2 (2017). doi: 10.3390/cells6020013.
8. SCHLAM, Ilana; SWAIN, Sandra M. - HER2-positive breast cancer and tyrosine kinase inhibitors: the time is now. **npj Breast Cancer**. ISSN 23744677. 7:1 (2021). doi: 10.1038/s41523-021-00265-1.
9. HALLBERG, B.; PALMER, R. H. - The role of the ALK receptor in cancer biology. **Annals of Oncology**. Oxford University Press. Vol.27. ISSN 15698041. 27:2016) iii4–iii15. doi: 10.1093/annonc/mdw301.
10. BABAEI, Maryam Abbaspour et al. - Receptor tyrosine kinase (c-Kit) inhibitors: A potential therapeutic target in cancer cells. **Drug Design, Development and Therapy**. Vol.10 p. 2443–59 ISSN 11778881. 10:2016) 2443–2459. doi: 10.2147/DDDT.S89114.

11. ZAMAN, Aubhishek; WU, Wei; BIVONA, Trever G. - Targeting oncogenic braf: Past, present, and future. **Cancers**. Vol 11. ISSN 20726694. 11:8 (2019). doi: 10.3390/cancers11081197.
12. LONG, Georgina V. et al. - Combined BRAF and MEK Inhibition versus BRAF Inhibition Alone in Melanoma. **New England Journal of Medicine**. ISSN 0028-4793. 371:20 (2014) 1877–1888. doi: 10.1056/nejmoa1406037.
13. CLARA, Ana et al. - 100 perguntas chave no cancro do ovário 2. ed. 2017. **Sociedade Portuguesa de Oncologia** [Consultado a 18 de maio de 2022]. Disponível em: https://www.sponcologia.pt/fotos/editor2/publicacoes/ovario_2.pdf
14. MONTERO, Juan Carlos et al. - Identification of therapeutic targets in ovarian cancer through active tyrosine kinase profiling. **Oncotarget**. Vol.6 2015 Oct 6;6(30):30057-71. doi: 10.18632/oncotarget.4996.
15. SOCHACKA-ĆWIKŁA, Aleksandra; MAĆZYŃSKI, Marcin; REGIEC, Andrzej - FDA-Approved Small Molecule Compounds as Drugs for Solid Cancers from Early 2011 to the End of 2021. **Molecules**. Vol. 27 2022 ISSN 14203049. 27:7 (2022). doi: 10.3390/molecules27072259.
16. RIBEIRO, Analisa et al. - 100 Perguntas chave no Cancro do Pulmão. 2. ed. **Sociedade Portuguesa de Oncologia** [Consultado a 19 de junho de 2022]. Disponível em: https://www.sponcologia.pt/fotos/editor2/publicacoes/pulmao_2.pdf
17. PLANCHARD, D. et al. - Updated version published 15 September 2020 by the ESMO Guidelines Committee Metastatic non-small cell lung cancer: **ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up**, atual. 2018.
18. KORPANTY, Grzegorz J. et al. - Biomarkers that currently effect clinical practice in lung cancer: EGFR, ALK, MET, ROS-1 and KRAS. **Frontiers in Oncology**. ISSN 2234943X. 4 JUL:2014) 1–26. doi: 10.3389/fonc.2014.00204.
19. GONG, Juejun; ZHANG, Li - Tyrosine kinase inhibitors as induction therapy in nonsmall-cell lung cancer. **Current Opinion in Oncology**. Lippincott Williams and Wilkins. 2021. p. 55–8. ISSN 1531703X. 33:1 (2021) 55–58. doi: 10.1097/CCO.0000000000000696.
20. QUINTANAL-VILLALONGA, A. et al. - Tyrosine Kinase Receptor Landscape in Lung Cancer: Therapeutical Implications. **Disease Markers**. ISSN 18758630. 2016:2016). doi: 10.1155/2016/9214056.

21. ROSSI, Giulio et al. - Detection of ROS1 rearrangement in non-small cell lung cancer: Current and future perspectives. **Lung Cancer: Targets and Therapy**. ISSN 11792728. 8:2017) 45–55. doi: 10.2147/LCTT.S120172..
22. Goldman J. (1997). ABC of clinical haematology. Chronic myeloid leukaemia. **BMJ (Clinical research ed.)**, 314(7081), 657–660. <https://doi.org/10.1136/bmj.314.7081.657>.
23. JABBOUR, Elias; KANTARJIAN, Hagop - Chronic myeloid leukemia: 2018 update on diagnosis, therapy and monitoring. **American Journal of Hematology**. ISSN 10968652. 93:3 (2018) 442–459. doi: 10.1002/ajh.25011.
24. HOŘÍNKOVÁ, Jana; ŠÍMA, Martin; SLANAŘ, Ondřej - Pharmacokinetics of Dasatinib. **Prague medical report**. ISSN 12146994. 120:2–3 (2019) 52–63. doi: 10.14712/23362936.2019.10.
25. G. ALMEIDA, Ana et al. - New prospects for the management of cardiovascular effects of tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic myeloid leukemia. **Revista Portuguesa de Cardiologia**. ISSN 21742030. 38:1 (2019) 1–9. doi: 10.1016/j.repc.2017.10.013.
26. AL-JUNDI, Mohammad et al. - Novel targeted therapies for metastatic thyroid cancer—a comprehensive review. **Cancers**. Vol.12. p. 1–37 ISSN 20726694. 12:8 (2020) 1–37. doi: 10.3390/cancers12082104.
27. PRETE, A. et al. Update on Fundamental Mechanisms of Thyroid Cancer. **Front. Endocrinol.** 11:2020) 102. doi: 10.3389/fendo.2020.00102.
28. LIU, Jierui et al. - Radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer and redifferentiation therapy. **Endocrinology and Metabolism**. Vol.34 ISSN 20935978. 34:3 (2019) 215–225. doi: 10.3803/EnM.2019.34.3.215.
29. FILETTI, S. et al. - Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. **Annals of Oncology**. ISSN 15698041. 30:12 (2019) 1856–1883. doi: 10.1093/annonc/mdz400.
30. EL-SERAG, Hashem B.; RUDOLPH, K. Lenhard - Hepatocellular Carcinoma: Epidemiology and Molecular Carcinogenesis. **Gastroenterology**. Vol.132 ISSN 00165085. 132:7 (2007) 2557–2576. doi: 10.1053/j.gastro.2007.04.061.
31. GIRAUD, Julie et al. - Hepatocellular Carcinoma Immune Landscape and the Potential of Immunotherapies. **Frontiers in Immunology**. Vol.12 ISSN 16643224. 12:2021). doi: 10.3389/fimmu.2021.655697.

32. CHAN, Stephen L.; YEO, Winnie - Targeted therapy of hepatocellular carcinoma: Present and future. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**. Vol.27 p. 862–72 ISSN 14401746. 27:5 (2012) 862–872. doi: 10.1111/j.1440-1746.2012.07096.x.
33. LLOVET, Josep M. et al. - Brivanib in patients with advanced hepatocellular carcinoma who were intolerant to sorafenib or for whom sorafenib failed: Results from the randomized phase III BRISK-PS study. **Journal of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology**, 1 Oct. 2013
34. PAIS, Alexandra et al. - Recomendações Clínicas no Tratamento do Carcinoma de Células Renais. 1a ed. **Sociedade Portuguesa de Oncologia**. [Consultado a 27 de maio de 2022]. Disponível em: https://www.sponcologia.pt/fotos/editor2/livro_recomendacoes.pdf>. ISBN 978-972-9044.
35. BARATA, Pedro C.; RINI, Brian I. - Treatment of renal cell carcinoma: Current status and future directions. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**. ISSN 15424863. 67:6 (2017) 507–524. doi: 10.3322/caac.21411.
36. UNVERZAGT, Susanne et al. - Immunotherapy for metastatic renal cell carcinoma. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. Vol.2017 ISSN 1469493X. 2017:5 (2017). doi: 10.1002/14651858.CD011673.pub2.
37. ESCUDIER, B. et al. - Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. **Annals of Oncology**. ISSN 15698041. 30:5 (2019) 706–720. doi: 10.1093/annonc/mdz056.
38. AKAHOSHI, Kazuya et al. - Current clinical management of gastrointestinal stromal tumor. **World Journal of Gastroenterology**. ISSN 22192840. 24:26 (2018) 2806–2817. doi: 10.3748/wjg.v24.i26.2806.
39. VALLILAS, Christos et al. - Gastrointestinal stromal tumors (GISTS): Novel therapeutic strategies with immunotherapy and small molecules. **International Journal of Molecular Sciences**. Vol.22 ISSN 14220067. 22:2 (2021) 1–13. doi: 10.3390/ijms22020493.
40. ROY, Vivek; PEREZ, Edith A. - Beyond Trastuzumab: Small Molecule Tyrosine Kinase Inhibitors in HER-2–Positive Breast Cancer. **The Oncologist**. Vol.7 ISSN 1083-7159. 14:11 (2009) 1061–1069. doi: 10.1634/theoncologist.2009-0142.
41. **Agência Europeia do Medicamento** - Tucatinib - ANEXO I RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO [Consultado a 3 de julho de 2022]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tukysa-epar-product-information_pt.pdf

42. KUNTE, Siddharth; ABRAHAM, Jame; MONTERO, Alberto J. - Novel HER2–targeted therapies for HER2–positive metastatic breast cancer. **Cancer**. Vol.126 ISSN 10970142. 126:19 (2020) 4278–4288. doi: 10.1002/cncr.33102.
43. SCHROEDER, Richard L.; STEVENS, Cheryl L.; SRIDHAR, Jayalakshmi - Small molecule tyrosine kinase inhibitors of ErbB2/HER2/Neu in the treatment of aggressive breast cancer. **Molecules**. Vol.19 ISSN 14203049. 19:9 (2014) 15196–15212. doi: 10.3390/molecules190915196.
44. LEONARDI, Giulia C. et al. - Cutaneous melanoma: From pathogenesis to therapy (Review). **International Journal of Oncology**. Vol.52 p. 1071–80 ISSN 17912423. 52:4 (2018) 1071–1080. doi: 10.3892/ijo.2018.4287.
45. CUTSEM, E. VAN et al. - Metastatic colorectal cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. **Annals of Oncology**. ISSN 15698041. 25:2014) iii1–iii9. doi: 10.1093/annonc/mdu260.
46. MORGADO, Manuel; SILVA, Mafalda; MORGADO, Sandra - Novas Abordagens Terapêuticas no Tratamento do Cancro Colorretal - **Centro de Informação do Medicamento**. 2021). [Consultado a 2 de junho de 2022]. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/editor2/2021/WWW/CIM_a_tarde/novas_abordagens_terapeuticas_no_tratamento_do_cancro_colorretal_cim_a_tarde_manuel_morgado.pdf
47. XIE, Yuan Hong; CHEN, Ying Xuan; FANG, Jing Yuan - Comprehensive review of targeted therapy for colorectal cancer. **Signal Transduction and Targeted Therapy**. ISSN 20593635. 5:1 (2020). doi: 10.1038/s41392-020-0116-z.
48. Lorenza et al. - Management of adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors: Improving outcomes for patients with hepatocellular carcinoma. **Cancer Treatment Reviews**. ISSN 15321967. 77:2019) 20–28. doi: 10.1016/j.ctrv.2019.05.004.
49. Dy, G.K; Adjei, A.A. (2013), Understanding, recognizing, and managing toxicities of targeted anticancer therapies. **CA A Cancer Journal for Clinicians**, 63: 249-279. <https://doi.org/10.3322/caac.21184>
50. KOZUKI, Toshiyuki - Skin problems and EGFR-tyrosine kinase inhibitor. **Japanese Journal of Clinical Oncology**. ISSN 14653621. 46:4 (2016) 291–298. doi: 10.1093/jjco/hyv207.
51. **Agência Europeia do Medicamento** - Vandetanib - ANEXO I RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO [Consultado a 3 de julho de 2022]. Disponível

em:https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/caprelsa-epar-product-information_pt.pdf

52. RODRIGUES, Sílvia - Novas Abordagens Terapêuticas no Tratamento do Cancro Colorretal - Intervenção do Farmacêutico Comunitário. [Consultado a 27 de junho de 2022] Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/editor2/2021/WWW/Eventos/i_jornadas_fc/silvia_rodrigues.pdf

53. **THE CLATTERBRIDGE CANCER CENTRE NHS FOUNDATION TRUST.** Systemic Anti Cancer Treatment - Protocol Cetuximab & FOLFIRI [Consultado a 15 de julho de 2022]. Disponível em: https://www.clatterbridgecc.nhs.uk/application/files/8616/0871/7123/Cetuximab__FOLFIRI_Protocol_V1.1.pdf

54. **THE CLATTERBRIDGE CANCER CENTRE NHS FOUNDATION TRUST.** Systemic Anti Cancer Treatment - Protocol FOLFOX [Consultado a 15 de julho de 2022]. Disponível em: https://www.clatterbridgecc.nhs.uk/application/files/3516/0872/5230/FOLFOX_Protocol_V1.2.pdf

55. **Agência Europeia do Medicamento** - Afatinib - ANEXO I RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO [Consultado a 3 de julho de 2022]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/giotrif-epar-product-information_pt.pdf

56. **Agência Europeia do Medicamento-** Avapritinib - ANEXO I RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO [Consultado a 3 de julho de 2022]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ayvakyt-epar-product-information_pt.pdf

57. **Agência Europeia do Medicamento-** Bosunitib - ANEXO I RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO [Consultado a 3 de julho de 2022]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bosulif-epar-product-information_pt.pdf

58. **Agência Europeia do Medicamento-** Cabozantinib - ANEXO I RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO [Consultado a 3 de julho de 2022]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cabometyx-epar-product-information_pt.pdf

59. **Agência Europeia do Medicamento** - Crizotinib - ANEXO I RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO [Consultado a 3 de julho de 2022]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cabometyx-epar-product-information_pt.pdf

60. **Agência Europeia do Medicamento** - Dasatinib - ANEXO I RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO [Consultado a 3 de julho de 2022]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sprycel-epar-product-information_pt.pdf
61. **Agência Europeia do Medicamento** - Encorafenib - ANEXO I RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO [Consultado a 3 de julho de 2022]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/braftovi-epar-product-information_pt.pdf
62. **Agência Europeia do Medicamento**- Erlotinib - ANEXO I RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO [Consultado a 3 de julho de 2022]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tarceva-epar-product-information_pt.pdf
63. **Agência Europeia do Medicamento** - Lapatinib - ANEXO I RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO [Consultado a 3 de julho de 2022]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tyverb-epar-product-information_pt.pdf
64. **Agência Europeia do Medicamento**. Imatinib - ANEXO I RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO [Consultado a 3 de julho de 2022]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/glivec-epar-product-information_pt.pdf
65. **Agência Europeia do Medicamento**- Neratinib - ANEXO I RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO [Consultado a 3 de julho de 2022]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nerlynx-epar-product-information_pt.pdf
66. **Agência Europeia do Medicamento**- Nilotinib - ANEXO I RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO [Consultado a 3 de julho de 2022]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tasigna-epar-product-information_pt.pdf
67. **Agência Europeia do Medicamento** - Pazopanib - ANEXO I RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO [Consultado a 3 de julho de 2022]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/votrient-epar-product-information_pt.pdf
68. **Agência Europeia do Medicamento** - Regorafenib - ANEXO I RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO [Consultado a 3 de julho de 2022]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mk0753-epar-product-information_pt.pdf

em:https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stivarga-epar-product-information_pt.pdf>.

69. **Agência Europeia do Medicamento** - Sorafenib - ANEXO I RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO [Consultado a 3 de julho de 2022]. Disponível em:https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nexavar-epar-product-information_pt.pdf

70. **Agência Europeia do Medicamento**. Sunitinib - ANEXO I RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO [Consultado a 3 de julho de 2022]. Disponível em: https://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2006/2006071911567/anx_11567_pt.pdf

71. **Agência Europeia do Medicamento** - Vemurafenib - ANEXO I RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO AGÊNCIA EUROPEIA DO MEDICAMENTO [Consultado a 3 de julho de 2022]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zelboraf-epar-product-information_pt.pdf

8. Anexos

Anexo I – Protocolos FOLFOX e FOLFIRI no cancro colorretal

▪ Protocolo FOLFOX (53)

Drug	Dosage	Route	Frequency
Oxaliplatin	85mg/m ²	IV	Every 14 days
Folinic Acid	350mg	IV	Every 14 days
Fluorouracil	400mg/m ²	IV	Every 14 days
Fluorouracil	2400mg/m ²	IV	Every 14 days

▪ Protocolo FOLFIRI (54)

Drug	Dosage	Route	Frequency
Cetuximab	500mg/m ²	IV	Every 14 days
Irinotecan	180mg/m ²	IV	Every 14 days
Folinic Acid	350mg	IV	Every 14 days
Fluorouracil	400mg/m ²	IV	Every 14 days
Fluorouracil	2400mg/m ²	IV	Every 14 days

Anexo II – Efeitos adversos mais frequentes dos Inibidores Tirosina Cinase mencionados.

<i>Afatinib</i>	Efeitos gastrointestinais ^{a)} , infeção nas unhas, perda de apetite, diarreia, estomatite e erupções cutâneas. (55)
<i>Avapritinib</i>	Efeitos gastrointestinais ^{a)} , pancitopenia, perda de memória, tonturas, alteração do paladar, edema, fadiga e refluxo gastroesofágico. (56)
<i>Bosutinib</i>	Efeitos gastrointestinais ^{a)} , trombocitopenia, afeções cutâneas ^{b)} , anemia, fadiga, febre, aumento das enzimas hepáticas e dores de cabeça. (57)
<i>Cabozantinib</i>	Efeitos gastrointestinais ^{a)} , anemia, trombocitopenia, hipomagnesémia, hipocalémia, hipoalbuminémia, cefaleias, tonturas, hipertensão, hemorragia, dispneia, tosse, edema, astenia e aumento das transaminases. (58)
<i>Crizotinib</i>	Efeitos gastrointestinais ^{a)} , pancitopenia, neuropatia, distúrbio de visão, tonturas, bradicardia, aumento das transaminases, edema, fadiga, perda de apetite e afeções cutâneas ^{b)} . (59)
<i>Dasatinib</i>	Efeitos gastrointestinais ^{a)} , mucosites, mielossupressão, cefaleias, hemorragia, derrame pleural, dispneia, edema, fadiga, mialgia e afeções cutâneas ^{b)} . (60)

<i>Encorafenib</i>	Efeitos gastrointestinais ^{a)} , perda de apetite, insônia, cefaleias, afeções cutâneas ^{b)} , papiloma cutâneo, GGT aumentada, fadiga e neuropatia periférica. (61)
<i>Erlotinib</i>	Efeitos gastrointestinais ^{a)} , perda de peso, conjuntivite, depressão, neuropatia, cefaleias, dispneia, tosse, afeções cutâneas ^{b)} e febre. (62)
<i>Lapatinib</i>	Efeitos gastrointestinais ^{a)} , perda de peso, cefaleias, insônia, tosse, dispneia, afeções cutâneas ^{b)} , mialgias, fadiga e astenia. (63)
<i>Imatinib</i>	Efeitos gastrointestinais ^{a)} , aumento de peso, edema superficial, fadiga, mialgia, espasmos, náuseas, cefaleias, afeções cutâneas ^{b)} e transtornos pigmentários. (64)
<i>Neratinib</i>	Efeitos gastrointestinais ^{a)} , perda de apetite, afeções cutâneas ^{b)} , espasmos musculares e fadiga. (65)
<i>Nilotinib</i>	Efeitos gastrointestinais ^{a)} , infecções do trato respiratório, anemia, atraso no crescimento, cefaleias, tosse, hiperbilirrubinemia, afeções cutâneas ^{b)} , mialgia, fadiga e aumento das transaminases. (66)
<i>Pazopanib</i>	Efeitos gastrointestinais ^{a)} , perda de apetite, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, mucosites, afeções cutâneas ^{b)} , fadiga, proteinúria e transtornos pigmentários. (67)
<i>Regorafenib</i>	Efeitos gastrointestinais ^{a)} , perda de apetite e peso, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, trombocitopenia, anemia, hipertensão arterial, aumento das transaminases, febre e inflamação das mucosas. (68)
<i>Sorafenib</i>	Efeitos gastrointestinais ^{a)} , linfopenia, hipofosfatemia, hemorragia, afeções cutâneas ^{b)} , hiperpigmentação capilar, artralgia, mucosites, fadiga, febre, perda de peso, lipase e amilase aumentada. (69)
<i>Sunitinib</i>	Efeitos gastrointestinais ^{a)} , pancitopenia, mucosites, hipotireoidismo, perda de apetite, insônias, tonturas, cefaleias, alterações no paladar, hipertensão arterial, dispneia, tosse, afeções cutâneas ^{b)} , artralgia, fadiga, edema e febre.(70)
<i>Tucatinib</i>	Efeitos gastrointestinais ^{a)} , perda de peso, afeções cutâneas ^{b)} , artralgia, aumento da bilirrubina e das transaminases. (41)
<i>Vandetanib</i>	Efeitos gastrointestinais ^{a)} , perda de apetite, hipertensão arterial, infecções das vias respiratórias superiores e das vias urinárias, hipocalcemia, insônias, depressão, proteinúria, nefrolitíase, astenia, edema, afeções cutâneas ^{b)} e fotossensibilidade, cefaleias, visão turva, tonturas e aumento do intervalo QT. (51)
<i>Vemurafenib</i>	Efeitos gastrointestinais ^{a)} , fadiga, febre, afeções cutâneas ^{b)} , síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, fotossensibilidade, artralgia, tosse, cefaleias, perda de apetite e papiloma cutâneo. (71)

a) Diarreia, náuseas, vômitos e dor abdominal

b) Erupção cutânea, xerose, hiperqueratose, prurido e eritema