



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA – UnB  
FACULDADE DE CEILÂNDIA – FCE

**Resistência a múltiplos fármacos e interações medicamentosas mediadas pela glicoproteína P.**

RAIANE DINIZ OLIVEIRA

ORIENTADORA: PROF. DRA. FABIANE HIRATSUKA VEIGA DE SOUZA

BRASÍLIA  
2013

RAIANE DINIZ OLIVEIRA

**Resistência a múltiplos fármacos e interações medicamentosas mediadas pela glicoproteína P.**

Monografia de Graduação submetida à Faculdade de Ceilândia da Universidade de Brasília, como parte dos requisitos necessários à obtenção do Grau de Bacharel em Farmácia.

---

ORIENTADORA: PROF. Dra. FABIANE HIRATSUKA VEIGA DE SOUZA

BRASÍLIA  
2013

Nome: OLIVEIRA, Raiane Diniz

Título: Resistência a múltiplos fármacos e interações medicamentosas mediadas pela glicoproteína P.

Monografia de Graduação submetida à Faculdade de Ceilândia da Universidade de Brasília, como parte dos requisitos necessários à obtenção do Grau de Bacharel em Farmácia.

Aprovado em: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

### **BANCA EXAMINADORA**

Orientador(a): Prof.<sup>a</sup> Dra. Fabiane Hiratsuka Veiga

Instituição: Universidade de Brasília – Faculdade de Ceilândia

Assinatura:

Nome: Prof.<sup>a</sup> Dra. Daniela Castilho Orsi

Instituição: Universidade de Brasília – Faculdade de Ceilândia

Assinatura:

Nome: Prof. Dr. José Eduardo Pandossio

Instituição: Universidade de Brasília – Faculdade de Ceilândia

Assinatura:

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço em primeiro lugar a Deus, pois nada seria possível na minha vida sem ele.

Agradeço aos meus pais, pelo amor e apoio recebidos, eles foram sempre muito importantes para que eu pudesse chegar até aqui.

Agradeço a todos aqueles que acompanharam a minha jornada durante todos esses anos de graduação, em especial ao Atila, por estar sempre ao meu lado me apoiando e me ajudando, aos meus amigos Camila, Izabela, Juliana, José, Natálie e Wellen, pela união e por todos os momentos juntos durante esses cinco anos.

Agradeço a professora Dra. Fabiane Hiratsuka Veiga, pela orientação e pela paciência durante a realização desse trabalho, sendo fundamental a sua colaboração.

Agradeço aos professores do curso de Farmácia da faculdade de Ceilândia, com os quais eu tive o grande prazer de aprender muitas coisas, contribuindo para a minha formação profissional e pessoal.

## RESUMO

A glicoproteína P (P-gp) foi observada pela primeira vez em células ovarianas de hamster chinês, sendo descrita por Juliano e Ling em 1976. A presença dessa glicoproteína foi detectada posteriormente em células tumorais resistentes de animais e humanos e também em tecidos normais, estando localizada principalmente nos rins, fígado, cólon, endométrio e barreira hematoencefálica.

A P-gp é o resultado da expressão do gene *mrd1*, sendo uma molécula com 170 kDa, 1280 aminoácidos e 12 regiões transmembranares. Trata-se de uma proteína transportadora de membrana dependente de ATP pertencente a família ABC.

É sabido que a P-gp desempenha papel importante no transporte e efluxo de uma grande variedade de fármacos em diferentes tecidos, podendo esses se comportarem como substratos, ou seja, aqueles que são transportados pela P-gp, ou como indutores ou inibidores do transporte dessa.

Muitas interações entre fármacos e alguns casos de resistência, principalmente dos fármacos utilizados para tratar problemas cardiovasculares e fármacos utilizados na terapia contra o câncer, podem ser atribuídas a ação da P-gp nos principais órgãos relacionados aos processos de absorção, metabolismo, distribuição e excreção.

Este trabalho de revisão apresenta um panorama geral e analisa os recentes avanços sobre o efluxo de fármacos mediado pela glicoproteína P e o impacto que esse efeito exerce sobre a resistência a múltiplos fármacos e ocorrência de interações medicamentosas.

**Palavras chaves:** Glicoproteína P, interação medicamentosa, gene da resistência a múltiplos fármacos (MDR).

## ABSTRACT

The P-glycoprotein was observed for the first time in Chinese hamsters ovarian cells, and was described by Juliano and Ling in 1976. The presence of this glycoprotein was detected later in resistant tumor cells and normal cells from animals and humans, it's being mostly located in kidney, liver, colon, endometrium and blood brain barrier (Huber et al.,2010).

The P-gp is the result of gene expression MDR1, in case, a 170 kDa, 1280 amino acids and 12 transmembrane regions molecule. It is a membrane transporter ATP- binding cassette of ABC transporters (Gottesman et al., 2002). It is known that the P-glycoprotein performs an important role on the transport and efflux of the drugs variety in different tissues, these drugs can behave as substrates of this, in other words, those transported by P-gp, or can be inductor or inhibitor of P-gp transport.

Many interactions between drugs and some resistance cases can be attributed to the action of the P-gp in the main organs related to the process of absorption, distribution, metabolism and excretion, in especial drugs used to treat cardiovascular diseases and those used in cancer therapy.

This review research presents an overview and analyzes the recent advances about drugs efflux mediated by P-glycoprotein and the impact that the effect has on multidrug resistance and the drug interactions.

**Keywords:** P-glycoprotein, drug interactions, multidrug resistance gene (MDR)

## ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 - Substratos, indutores e inibidores da glicoproteína P.....	14
Tabela 2 - Interações entre fármacos mediadas pela glicoproteína P.....	16
Tabela 3 - Antineoplásicos substratos da glicoproteína P.....	27

## **LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS**

ABC – Família de transportadores

BHE – Barreira hemato-encefálica

Caco-2 – Células extraídas de adenocarcinoma de cólon humano

K562 – Células humanas tumorais de pacientes com leucemia

LLC-PK – Linhagem de células epiteliais originadas de rim suíno

MDCK – Linhagem de células epiteliais originadas de rim canino

MDR – Gene da resistência a múltiplos fármacos

MRK16 – Anticorpo monoclonal

P-gp – Glicoproteína P

RNA<sub>m</sub> – RNA mensageiro

siRNA – RNA de interferência



# SUMÁRIO

<b>Introdução</b> .....	<b>10</b>
<b>Justificativa</b> .....	<b>12</b>
<b>Objetivos</b> .....	<b>12</b>
Objetivos gerais .....	12
Objetivos específicos .....	12
<b>Materiais e métodos</b> .....	<b>13</b>
Materiais .....	13
Métodos .....	13
<b>Glicoproteína P</b> .....	<b>13</b>
<b>Gliproteína P e Fármacos</b> .....	<b>14</b>
<b>Glicoproteína P e interações medicamentosas</b> .....	<b>16</b>
Interações Farmacocinéticas .....	16
Absorção .....	17
Distribuição .....	20
Barreira Hemato-encefálica .....	20
Placenta .....	21
Metabolismo .....	22
Excreção .....	23
Excreção Biliar .....	23
Excreção renal .....	24
Interações entre fármacos que atuam no sistema cardiovascular .....	25
<b>Resistência medicamentosa</b> .....	<b>26</b>
Quimioterapia .....	26
<b>Considerações finais</b> .....	<b>29</b>
<b>Referências bibliográficas</b> .....	<b>30</b>

# 1. INTRODUÇÃO E REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

O processo de descoberta e desenvolvimento de fármacos trata-se de um processo longo e com altos custos, que vem evoluindo cada vez mais com o passar do tempo, haja vista a necessidade de se compreender todos os fatores que envolvem as doenças e a necessidade de soluções que possam melhorar a qualidade de vida do paciente ou até levar a cura.

O desenvolvimento da química medicinal teve grandes momentos nas décadas de 40 e 50 com a descoberta e comercialização de vários fármacos por meio, da síntese química e a adoção de modelos de ensaios farmacológicos. Pode-se dizer também que a década de 60 merece destaque, pois foi nessa época que houve grande desenvolvimento na área da bioquímica, bem como, no conhecimento das bases moleculares da bioquímica celular e das vias metabólicas que dão origem a diversas patologias, dessa forma contribuindo para a descoberta de inovações terapêuticas notáveis. Já na década de 90 pode-se destacar o surgimento da biologia molecular que é uma área atualmente responsável pela descoberta de novos alvos moleculares importantes para o estudo de novos fármacos ( Yunes et al., 2001).

A química medicinal compreende uma área multidisciplinar que conta com a influencia dos avanços tecnológicos de diversas áreas, como, química orgânica, bioquímica, farmacologia, informática, biologia molecular e estrutural, entre outras. E é a junção de conhecimento em todas essas áreas, que envolve o processo de pesquisa e desenvolvimento de fármacos na atualidade (Wermuth et al., 2003).

A pesquisa e desenvolvimento de fármacos podem ser divididos em duas etapas principais, a primeira sendo a pré-clínica, que o momento em que há a descoberta de novas moléculas, bem como a observação do possível potencial terapêutico dessas, e a segunda é a etapa clínica, que é a que ocorre após a identificação da molécula, e onde se procura observar a relevância dessa para o tratamento de determinada patologia, ensaios farmacológicos para determinar toxicidade, eficácia e segurança do fármaco (Guido et al., 2010)

Espera-se do fármaco ideal, que esse seja eficaz no tratamento de determinada doença, levando a cura ou pelo menos oferecer melhor qualidade de

vida ao paciente, que ele tenha boa biodisponibilidade oral, e para isso é necessário que tenha boa absorção no trato gastrointestinal, que seja seletivo em relação ao tecido onde é necessária sua atividade e que não apresente nenhum efeito adverso, ou seja, efeito sobre outros sistemas do organismo.

As interações farmacocinéticas ocorrem quando um fármaco interfere na absorção, distribuição, biotransformação ou excreção de outro fármaco, podem ser explicadas pela ação de enzimas biotransformadoras como a CYP3A4 e por proteínas transportadoras de membranas, que afetam o transporte de alguns fármacos nos tecidos corpóreos. Deve-se atentar ao cuidado em coadministrar dois substratos, ou um substrato e um indutor ou inibidor da mesma enzima, podendo resultar no aumento da concentração de um fármaco, sendo que no caso daqueles que apresentam estreito índice terapêutico pode levar a toxicidade, ou resultar na diminuição da concentração do fármaco, de modo que não apresente eficácia terapêutica, por isso há a necessidade de se obter conhecimento a cerca das possíveis interações entre fármacos ao serem prescritos. (Ministério da Saúde, 2008).

Muitas interações farmacocinéticas e resistência a diversos fármacos têm sido atribuídas à ação da glicoproteína P, que se trata de uma proteína transportadora de membrana expressa pelos gene MDR1, e que já foi identificada em diversos tecidos normais do corpo humano e em tecidos tumorais.

Desde 1976, quando a glicoproteína P foi identificada por Juliano e Ling , a essa proteína foi associado o fenômeno da resistência a fármacos antineoplásicos em tecidos tumorais, sendo essa hipótese confirmada posteriormente, uma vez que vários estudos demonstraram o aumento de sua expressão em uma variedade de tumores. Desde então, muitas pesquisas na área vem sendo feitas em busca de novos fármacos que possam reverter o mecanismo de resistência mediado pela P-gp, resultando assim num maior índice de resultados positivos dos esquemas quimioterápicos.

Nesse trabalho será apresentada uma revisão bibliográfica acerca da glicoproteína P, seus substratos, indutores e inibidores, bem como as interações farmacocinéticas mediadas por sua ação, recebendo atenção especial as interações entre fármacos do sistema cardiovascular, uma vez que as patologias envolvendo esse sistema geralmente requerem a utilização de mais de um

fármaco. Abordou-se também a resistência a fármacos utilizados na terapia contra o câncer e as perspectivas clínicas que se tem sobre o assunto.

## **2. JUSTIFICATIVA**

A área de pesquisa que aborda proteínas transportadoras de fármacos encontra-se atualmente em expansão. Dentre as várias proteínas transportadoras existentes, a P-gp merece destaque e tem recebido atenção nos últimos anos devido à sua participação nos processos farmacocinéticos, em interações medicamentosas e em casos de resistência medicamentosa. Apesar de ainda existirem poucos estudos abordando os mecanismos envolvidos na ação das P-gp nos diversos tecidos, bem como seus substratos, inibidores e indutores, os trabalhos existentes mostram, de forma inequívoca, a importância clínica dessa glicoproteína em diversos processos. A justificativa para este trabalho de revisão baseia-se na relevância que a P-gp tem apresentado para o desenvolvimento de abordagens que visem entender e/ou obter melhores resultados em casos de resistência e interações medicamentosas.

## **3. OBJETIVOS**

### **3.1. Objetivos gerais**

O objetivo geral deste trabalho foi realizar uma revisão bibliográfica acerca dos estudos existentes sobre a glicoproteína P e sua capacidade de induzir resistência a múltiplos fármacos e interações medicamentosas.

### **3.2. Objetivos específicos**

- Relatar as características da glicoproteína P e sua localização.
- Citar os fármacos que se comportam como substrato, indutor e inibidor da glicoproteína P.

- Citar algumas das interações medicamentosas mediadas pela glicoproteína P, já relatadas na literatura.
- Comentar as interações mais importantes entre fármacos que atuam no sistema cardiovascular.
- Comentar alguns casos descritos na literatura sobre resistência a antineoplásicos mediada pela glicoproteína P.
- Apresentar um panorama geral sobre as perspectivas clínicas acerca da glicoproteína P.

## **4. MATERIAIS E MÉTODOS**

### **4.1. Materiais**

Bases de dados:

- PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>)
- SciELO (<http://www.scielo.org>)
- Cochrane BVS (<http://www.cochrane.bireme.br>)
- Science direct (<http://www.sciencedirect.com/>)

### **4.2. Métodos**

Foi realizada uma revisão bibliográfica buscando discutir o tema proposto a partir de análise crítica de publicações correntes como livros, revistas, periódicos e etc.

Foram utilizados os seguintes termos: “glicoproteína P”, “resistência a múltiplos fármacos”, “interações medicamentosas”, “moduladores da glicoproteína P”, “indução da glicoproteína P” e “inibição da glicoproteína P”.

A partir do levantamento e da seleção dos materiais fez-se a análise criteriosa desses, de forma a garantir o embasamento teórico necessário para a discussão do tema visando a disseminação de informações atualizadas e úteis sobre o envolvimento da P-gp em situações de resistência e interações medicamentosas.

## 5. GLICOPROTEÍNA P

A glicoproteína P (P-gp) humana é originada da expressão do gene MDR1, sendo conhecida também como ABCB1, pois se trata de um membro da família ABC, uma classe de transportadores membranares. Foi citada na literatura pela primeira vez em 1976 por Juliano, Ling et al., tendo sido observada em células ovarianas de hamsters chineses, proveniente da expressão dos genes *mdr1a* e *mdr1b*, sendo esses, equivalentes ao MDR humano (Bosch e Croop, 1998).

A P-gp humana consiste em um transportador de membrana ATPase, ou seja, que depende de energia, possui cerca de 1280 aminoácidos e tem massa aproximada de 170 kDa (Sharom, 1997; Schinkel, 1999). É expressa como uma cadeia que contém 2 regiões homólogas, cada uma contendo 6  $\alpha$ -hélices, estando ligadas ao ATP por um ligante flexível polipeptídico.

O modelo exato da atividade da glicoproteína P ainda não foi descoberto, mas a maioria das hipóteses descritas na literatura sugere que tem início com o reconhecimento do substrato na membrana plasmática (Shapiro e Ling, 1998). Posteriormente ocorre o efluxo de fármacos para o ambiente extracelular, sendo utilizada a energia proveniente da hidrólise de duas moléculas de ATP (Higgins e Gottesman et al, 1992).

Sauna e Ambudkar (2001) elucidaram o ciclo catalítico do funcionamento da P-gp como sendo composto por duas fases, sendo que na primeira fase há a ligação do substrato e da molécula de ATP a glicoproteína, então ocorre a hidrólise da molécula de ATP resultando na mudança da conformação da glicoproteína e na extrusão do substrato. Na segunda fase do ciclo, ocorre a hidrólise da segunda molécula de ATP, e a energia proveniente é utilizada para reorientar a glicoproteína a retornar a sua conformação original. Não foram observadas características semelhantes entre os substratos até então, sabe-se apenas que esses são em sua maioria catiônicos e hidrofóbicos (Giacomini et al., 2010).

A P-gp pode ser encontrada nas células epiteliais colunares do intestino, nos hepatócitos, em células epiteliais renais, na barreira hemato-encefálica, na placenta e, em menor quantidade, está presente no coração e nos pulmões (Lin., 2003). Devido a sua localização, acredita-se que a P-gp assumam importantes

papéis na absorção, distribuição, metabolismo e excreção de fármacos no organismo humano.

## 6. GLICOPROTEÍNA P E FARMÁCOS

Na tabela abaixo estão listados alguns fármacos, que apresentam atividade conhecida como, substrato, indutor ou inibidor da glicoproteína P.

**Tabela 1.** Substratos, indutores e inibidores da glicoproteína P.

SUBSTRATO	INDUTOR	INIBIDOR
Eritromicina	Rifampicina	Azitromicina
Ivermectina	Carbamazepina	Eritromicina
Posaconazol	Fenitoína	Itraconazol
Quinolonas	Venlafaxina	Ivermectina
Cimetidina	Dexametasona	Cetoconazol
Domperidona	Bromocriptina	Mefloquina
Loperamida	Erva de são	Ofloxacino
Ondansetrona	João	Omeprazol
Lidocaina	( <i>Hypericum</i>	Amitriptilina
Ciclosporina	<i>Perforatum</i> )	Clorpromazina
Everolimus	Avasimibe	Desipramina
Metotrexato	Amprenavir	Disulfiram
Quinina	Ritonavir	Doxepina
Tacrolimus	Tipranavir	Haloperidol
Indinavir		Imipramina
Maraviroc		Sertralina
Bepiridil		Vareniclina
Digoxina		Amiodarona
Quinidina		Dronedarona
Apixaban		Felodipina
Dabigatran		Propafenona
Rivaroxaban		Quinidina
Edoxaban		Verapamil
Varfarina		Varfarina
Propranolol		Propranolol
Timolol		Reserpina
Aliskirena		Telmisartana
Celiprolol		Captopril
Diltiazem		Carvedilol
Labetalol		Diltiazem
Losartana		Losartana
Nadolol		Nicardipina
Atorvastatina		Nifedipina
Lovastatina		Atorvastatina
Ambrisentan		Ciclosporina
Colchicina		Tacrolimus
Daunorrubicina		Lopinavir
Doxorrubicina		Nelfinavir
Etoposido		Ritonavir

---

Imatinibe	Saquinavir
Irinotecan	Tamoxifeno
Lapatinibe	Tariquidar
Mitomicina C	Valspodar
Nilotinibe	Conivaptan
Paclitaxel	Suco de toranja
Topotecan	Progesterona
Vimblastina	Quercetina
Vincristina	Testosterona
Berberina	Troglitazona
Fexofenadina	
Sitagliptina	
Saxagliptina	
Terfenadina	
Tolvaptan	

---

Dados compilados de: Wessler et al., 2013; Site de informações da FDA acessado em:20/06/2013; Kim et al., 2002.

## 7. GLICOPROTEÍNA P E INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

### 7.1. Interações Farmacocinéticas

Sabe-se que a glicoproteína P possui mais de um sítio de ligação que pode ser ocupados pelos substratos e que os dois locais de ligação do ATP também estão envolvidos com a função de transporte de fármacos. Supõe-se, então, que a inibição do transporte de um fármaco pode ocorrer graças a competição de outro fármaco pelo sítio de ligação do ATP ou pela inibição da hidrólise de ATP. Porém devido a complexidade do mecanismo de inibição da P-gp não é possível prever futuras interações medicamentosas mediadas pela P-gp quando dois fármacos são co-administrados (Lin, 2003).

O processo de indução também ainda não está bem definido, sendo que vários estudos *in vitro* e *in vivo* demonstraram que, em alguns casos, a indução da P-gp pode ser dependente da dose do fármaco administrado, além de haver algumas diferenças que podem ser atribuídas as características do tecido onde ela é induzida. Muitos autores levantam a teoria de que a indução da P-gp é



semelhante ao processo de indução da CYP3A4, pois geralmente são estimulados pelos mesmos fármacos (Lin., 2003).

Segue abaixo na tabela 2, algumas interações mediadas pela glicoproteína P, que já foram descritas na literatura:

SUBSTRATOS	INIBIDORES	INDUTORES
Ciclosporina A	Eritromicina	–
Ciclosporina	Vitamina E	–
Dexametasona	Eritromicina	–
Digoxina	Atorvastatina	–
–	–	Rifampicina
–	–	<i>Hypericum Perforatum</i>
–	Valspodar	–
–	Quinidina	–
–	Talinolol	–
–	Suco de toranja	–
–	Verapamil	–
–	Quinina	–
–	Quinidina	–
–	Amiodarona	–
–	Eritromicina	–
–	Propafenona	–
–	Diltiazem	–
Etoposide	Valspodar	–
Eritromicina	–	Rifampicina
Fexofenadina	Eritromicina	–
–	Azitromicina	–
–	–	Rifampicina
–	–	<i>Hypericum Perforatum</i>
–	Cetoconazol	–
Fluvastatina	Ciclosporina A	–
Glipizida	–	Rifampicina
Glibenclamida	–	Rifampicina
Indinavir	–	<i>Hypericum Perforatum</i>
Losartana	Suco de toranja	–
Loperamida	Quinidina	–
Saquinavir	–	Rifampicina
–	–	Alho
Sinvastatina	Ciclosporina A	–
–	Diltiazem	–
–	Eritromicina	–
–	Suco de toranja	–
–	Intraconazol	–
–	Verapamil	–
Sirolimus	Ciclosporina	–

Tacrolimus	Diltiazem	–
–	Cetoconazol	–
–	–	Rifampicina
Talinolol	Eritromicina	–
–	Verapamil	–
–	–	Rifampicina
Paclitaxel	Ciclosporina A	–
–	GF120918	–
–	Verapamil	–

Fonte: Informações retiradas do livro Drug Metabolism, 2. Ed., Paul G. Pearson, 2008.

### 7.1.1 Absorção

O intestino delgado é responsável pela absorção da maioria das substâncias que são ingeridas, desde alimentos à substâncias tóxicas. Sendo assim, os sistemas de transportadores de membranas representam a barreira inicial a qualquer substância estranha ao corpo humano, e por isso a habilidade de um fármaco ser absorvido pelo epitélio intestinal vai ser um fator importante para determinar sua biodisponibilidade (Chan et al., 2003).

Existem duas principais vias pelas quais as substâncias podem ser absorvidas pelo intestino, a via paracelular e a transcelular, contudo a mais utilizada é a transcelular, em que a substância para ser transportada do lúmen para o sangue precisa atravessar as membranas, apical e basolateral. Sendo assim, alguns fármacos hidrofóbicos requerem o transporte ativo através de proteínas transportadoras presentes na membrana apical como a P-gp, que em alguns casos podem promover o efluxo do fármaco de volta para o lúmen (Bakos et al, 1998; Fromm et al, 1999; Hunter et al, 1993). Sendo assim, esses transportadores podem ser considerados como a primeira linha de defesa do organismo contra a absorção de substâncias potencialmente tóxicas.

As confirmações iniciais da existência de P-gp no intestino vieram de estudos realizados por Thiebaut et al. (1987) utilizando o anticorpo monoclonal MRK16. E posteriormente por Hunter et al. (1991) e Hunter et al. (1993) utilizando linhagens celulares epiteliais intestinais humanas Caco-2, HT29, e T84. Nesse último também foi acompanhado o transporte do antineoplásico Vimbastina, que mostrou ser reduzido na presença do anticorpo monoclonal MRK16, que age contra a P-gp e seus substratos.

Posteriormente foram realizados estudos *in vivo* utilizando camundongos, no qual foram comparados animais que possuíam os genes *mdr1* aos que não possuíam os genes. Ao ser administrado paclitaxel por via oral observou-se que os animais *mdr1a+/+* tiveram a concentração plasmática de paclitaxel diminuída (Smit et al., 1998). Um estudo realizado por Fromm et al. (1999), no qual foi co-administrada quinidina e digoxina em camundongos, ambas substratos da P-gp, verificou-se que a quinidina é um potente inibidor do transporte da digoxina mediado pela P-gp e esse mecanismo explicaria o aumento na concentração plasmática de digoxina verificado durante a co-administração de quinidina em animais *mdr1a+/+*. Nos animais *mdr1a -/-* encontrou-se maior concentração plasmática de digoxina tanto usada isoladamente ou associada a quinidina, em comparação com os animais *mdr1a+/+*, confirmando o papel dessa glicoproteína na regulação da absorção de fármacos

Outro estudo, porém com voluntários humanos, investigou a contribuição da glicoproteína P para a absorção intestinal da digoxina e o efeito da rifampicina sobre a concentração plasmática de digoxina. Digoxina foi administrada, por via oral e intravenosa, antes e após a administração de rifampicina em voluntários saudáveis. Verificou-se que a concentração plasmática de digoxina foi significativamente menor quando associada ao tratamento com rifampicina, sendo esse efeito menos pronunciado após a administração intravenosa do que a oral.

Os autores encontraram ainda que, o conteúdo de glicoproteína P intestinal aumentou cerca de 3,5 vezes após o tratamento com rifampicina, sendo este fármaco considerado um indutor da glicoproteína P intestinal, o que explicaria a interação medicamentosa entre rifampicina e digoxina e as observações clínicas de pacientes nos quais as concentrações de digoxina diminuíram consideravelmente após tratamento com rifampicina (Greiner et al., 1999).

Foi realizado um estudo utilizando células Caco-2 no qual foi possível observar que os antagonistas H<sub>2</sub> ranitidina e cimetidina são substratos da P-gp, ocorrendo a diminuição do transporte de ambos os fármacos em células epiteliais do intestino (Collet et al., 1999).

Em outro estudo utilizando células Caco-2 investigou-se a absorção do antagonista H<sub>2</sub>, nizatidina no intestino, ao observar o transporte dessa quando co-administrada com alguns inibidores da P-gp (verapamil, quinidina, eritromicina, ciclosporina A e cetoconazol), alguns inibidores da proteína 2 e um inibidor da

proteína associada a resistência medicamentosa no câncer de mama. Verificou-se, porém, que o aumento na concentração da nizatidina ocorreu apenas nos casos de co-administração com inibidores da P-gp, sugerindo que a nizatidina seja substrato da P-gp (Dahan et al., 2009).

Uma série de outros fármacos já foram descritos como substratos da P-gp na literatura, sendo encontrados em baixas concentrações nas células Caco-2, sendo alguns desses, celiprolol (Karlsson et al., 1993), a digoxina (Cavet et al., 1996), eritromicina (Takano et al., 1998), etoposido (Markhey et al., 1998), o saquinavir (Kim et al., 1998), indinavir (Hochman et al., 2000) e fluoroquinolonas (Lowe e Simmons, 2002 e Yamaguchi et al., 2000).

## **7.1.2. Distribuição**

### **7.1.2.1. Barreira hemato-encefálica**

A barreira hemato-encefálica (BHE) consiste em uma estrutura membranar que possui como principal função limitar a penetração de substâncias no sistema nervoso central, sendo assim ela pode ser considerada uma estrutura importante quando se deseja que algum fármaco exerça efeito psicotrópico, e atua também como principal defesa do SNC contra substâncias neurotóxicas.

A expressão de P-gp na barreira hemato-encefálica foi descrita pela primeira vez por Cordon-Cardo et al., em 1990, utilizando o anticorpo monoclonal MRK16, mostrando a sua localização nas células endoteliais dos capilares cerebrais. Porém, a evidência de que a P-gp está envolvida na distribuição de fármacos na BHE só ocorreu em 1992, no estudo apresentado por Tsuji et al., que, utilizando técnicas de imunocoloração em células provenientes do cérebro de bovinos, demonstraram o aumento da concentração intracelular de vincristina ao ser co-administrada com verapamil, um inibidor da P-gp. Em 1992 Tsuruo et al., realizaram estudo parecido, porém utilizando células endoteliais do cérebro de camundongos, apresentando resultados semelhantes.

Shinkel et al., em 1995, realizou um estudo utilizando camundongos *mdr1a* (+/+) e *mdr1a* (-/-), de modo a comparar a concentração nos tecidos desses após

a administração de dexametasona, digoxina e ciclosporina A, os níveis eram medidos por radiação, e em todos os casos as espécies *mdr1a* (-/-) apresentaram maior concentração no cérebro.

Potschka et al., (2002) realizaram estudo com camundongos *mdr1a* (+/+) analisando a concentração no cérebro, dos fármacos utilizados como antiepilépticos, lamotrigina, fenobarbital e felbamato, ao serem coadministrados com verapamil e administrados sozinhos, demonstrando um aumento na concentração dos 3 fármacos ao serem coadministrados com verapamil.

Alguns autores citam os antagonistas de  $H_1$  de segunda geração como substratos da P-gp, sendo por esse motivo, que esses fármacos não apresentem efeitos sedativos como efeitos adversos. Chen et al., (2003) realizaram um estudo em camundongos *mdr1a* (+/+), comparando a capacidade de penetração da BHE entre antagonistas  $H_1$  de primeira geração (difenidramina, hidroxizina e tripolidina) e antagonistas  $H_1$  de segunda geração (desloratadina, loratadina e cetirizina), concluindo o que já havia sido proposto anteriormente.

#### **7.1.2.2 Placenta**

A placenta é conhecida por intermediar o transporte de algumas substâncias importantes para o crescimento e desenvolvimento do feto. É ela quem possibilita o transporte de nutrientes, trocas gasosas e produz alguns hormônios importantes para a gravidez, desempenhando também a função de proteger o feto de algumas substâncias que possam ser prejudiciais, incluindo fármacos presentes na corrente sanguínea da mãe.

Por outro lado, existem casos em que o transporte de alguns fármacos pode ser benéfico ao feto e, portanto, é necessário o estudo dos transportadores de membrana presentes na placenta. Cordon-Cardo et al. (1990), ao aplicarem técnicas de imunocoloração utilizando o anticorpo monoclonal C219 em células isoladas da placenta humana, mostraram a existência da P-gp nos trofoblastos.

Lankas et al., (1998) estudaram o efeito teratogênico atribuído a ivermectina, utilizando espécies de camundongos que possuíam uma mutação espontânea do gene *mdr1a*, e camundongos *mdr1a* (+/+) e *mdr1a* (+/-). Ao compararem as três espécies, verificaram que os camundongos *mdr1a* (-/-) que

estavam grávidas possuíam maior concentração de ivermectina e o feto estava 100% susceptível a desenvolver fenda palatina.

Smit et al., (1999) também realizaram um estudo com espécies de camundongos (mdr1a +/+, mdr1a +/- e mdr1a -/-). Ao ser administrado saquinavir, digoxina ou paclitaxel nas fêmeas grávidas pode-se observar que os fetos com o fenótipo mdr1a (-/-) eram muito mais expostos aos medicamentos e a concentração dos fármacos no sangue materno nos três casos também era maior nas fêmeas mdr1a (-/-).

Gil et al., (2005) realizaram um estudo em mulheres grávidas, separando-as em dois grupos por diferentes tempos de gestação. Então, foram coletadas células da placenta dessas mulheres e foi observada a expressão da P-gp. Os autores verificaram que, no período inicial da gravidez, há maior expressão da P-gp na placenta, e que essa vai diminuindo conforme vai aumentando o tempo de gravidez.

Parry e Zhang, (2007) demonstraram em estudo utilizando a linhagem de células BeWo (células trofoblásticas humanas) que ao se administrar o saquinavir houve um aumento da expressão das proteínas de membrana, e ao administrar dexametasona e ritonavir com anticorpos anti-P-gp e ciclosporina A, houve diminuição da concentração da dexametasona e do ritonavir.

### **7.1.3. METABOLISMO**

O fígado é a maior glândula do corpo, atuando tanto como uma glândula endócrina quanto exócrina. Ele é o responsável por várias funções importantes para o nosso organismo, principalmente o metabolismo de várias substâncias.

Desde que Thibeaut et al., (1987) descobriram a presença da P-gp nos hepatócitos, utilizando o anticorpo monoclonal MRK 16, vários pesquisadores vem tentando descobrir o papel da glicoproteína P no metabolismo de vários fármacos.

Sabe-se que no fígado existem várias enzimas responsáveis pelo metabolismo de fármacos, sendo a principal delas a CYP3A4. Alguns estudos como o de Fojo et al., (1987) elucidam a presença dessa enzima no intestino também, sendo em menor quantidade que no fígado. Já a P-gp foi observada em maior quantidade no intestino do que no fígado.

Tem sido sugerido que a P-gp atua em conjunto com a CYP3A4 no metabolismo intestinal, aumentando o tempo de exposição do fármaco a essa enzima intestinal, devido ao processo de extrusão do fármaco de volta para o lúmen intestinal e a reabsorção desse. No mesmo estudo, utilizando células Caco-2 que expressavam CYP3A4, verificou-se que a P-gp promoveu o efluxo de metabólitos do indinavir gerados a partir da CYP3A4. No intestino, esse efluxo poderia resultar na secreção direta dos metabólitos para o lúmen intestinal, minimizando a biodisponibilidade sistêmica dos metabólitos (Hochman et al., 2001).

Supondo que o papel da P-gp no metabolismo de fármacos, no fígado, esteja relacionado com a ação da CYP3A4, um estudo utilizando células LLC-PK1, L-MDR1, L-mdr1a, e L-mdr1b comparou ação de alguns inibidores da CYP3A4 em relação a sua capacidade inibitória da P-gp no transporte da digoxina. Dentre algumas substâncias químicas testadas estavam a eritromicina, fluconazol e a reserpina, sendo observados melhores resultados para a eritromicina e para a reserpina. Pode-se concluir que apenas algumas substâncias são potencialmente inibidoras tanto para a P-gp e para a CYP3A4, necessitando de mais estudos nessa área (Yasuda et al., 2002).

Em um estudo utilizando células Caco-2 foi observado que o metabolismo de primeira passagem relacionado ao sicrolimus é mediado pela CYP3A4 e pela secreção da P-gp intestinal (Paine et al., 2002).

## **7.1.4. EXCREÇÃO**

### **7.1.4.1 Excreção biliar**

Os fármacos são eliminados do corpo humano após passarem pelos processos de metabolização e excreção, sendo que a excreção biliar é a principal via de excreção de fármacos catiônicos e seus metabólitos. Por ser coordenada pelo fígado, acredita-se que na excreção biliar a P-gp possua um papel fundamental, já que foi descoberta anteriormente a sua presença nos hepatócitos.

Um dos primeiros estudos que buscou comprovar a interação da P-gp na excreção biliar, foi realizado por Watanabe et al., em 1995 no qual foi comparada a excreção da vincristina em camundongos previamente tratados com fenotiazina, um indutor da P-gp, e um grupo de camundongos controle, sendo observado o aumento da excreção biliar da Vincristina naqueles previamente tratados com fenotiazina.

Em 1998 Smit et al., passaram a observar a secreção biliar de fármacos utilizando camundongos da espécie *mdr1a* (-/-), e logo depois em 1999 Kawhara et al., realizaram um estudo comparando a excreção biliar da digoxina em espécies *mdr1a* (-/-) e *mdr1a* (+/+), notando que nas espécies *mdr1a* (+/+) houve aumento da depuração biliar.

Shinkel et al. (2003) observaram a redução da excreção biliar de vecurônio em espécies de camundongo *mdr1a* (-/-) em relação a espécie *mdr1a* (+/+), sendo que se trata de um fármaco predominantemente excretando pela bile em camundongos.

Apesar da P-gp ter participação confirmada nos processos de excreção biliar, alguns estudos realizados por Yagi et al., (2003) e Tahara et al., (2005), dentre outros estudos, têm demonstrado que a excreção biliar de alguns fármacos pode ter maior influência de outros transportadores de membrana, como a proteína 2, que é um produto da expressão do gene MRP2.

#### **7.1.4.2 Excreção renal**

O rim é responsável por desempenhar três funções muito importantes, a de secretar algumas substâncias, como a renina e eritropoetina, a função homeostática e a eliminação de substâncias através da urina, sendo essa função chamada de depuração renal. É através da excreção renal que muitos fármacos são eliminados, sendo composta por três etapas, a filtração glomerular, a secreção tubular e a reabsorção tubular.

Por se tratar de um processo passivo, a filtração glomerular permite apenas a passagem de fármacos não ligados. Já os processos de secreção e reabsorção tubular requerem a ação de um transportador de membrana para que os fármacos não filtrados possam atravessar. A presença da P-gp na membrana apical de



células epiteliais do túbulo proximal renal foi demonstrada por Thibeaut et al., em 1987.

A presença da P-gp no túbulo renal sugere que essa desempenhe uma ação importante na secreção tubular de fármacos, facilitando assim a excreção desses. Horio et al., (1989) realizaram um estudo utilizando a linhagem MDCK (proveniente de tecido renal canino), na qual observou um aumento na excreção da vimblastina, concluindo que a excreção dessa é afetada por alguma proteína transportadora.

Okamura et al., (1993) demonstraram a relação da P-gp na excreção renal da digoxina utilizando para o estudo uma linhagem de células LLC-PK1 (proveniente de tecido renal suíno), sendo observado um aumento no transporte da digoxina. Em 1993 Okamura et al., demonstraram o aumento na depuração da digoxina a partir do rim isolado e perfundido de camundongo.

Taub et al., (2005) ao utilizarem linhagens celulares MDCK- wt, MDCK – Mdr1 e CaCo-2 , investigaram como é afetado o transporte dos fármacos vimblastina, paclitaxel e digoxina, substratos da P-gp, ao serem co-administrados com alguns inibidores da P-gp, como verapamil, ciclosporina A, quinidina, cetoconazol, loperamida e nicardipina. Em todos os casos houve diminuição do transporte dos substratos.

## **7.2. Interações entre fármacos do Sistema Cardiovascular**

O interesse na glicoproteína P se tornou crescente na terapia cardiovascular, pois se sabe que essa é mediadora da maioria das interações entre esses medicamentos, expondo um risco ao paciente, já que são fármacos que geralmente possuem estreito índice terapêutico (Wessler et al., 2013).

Em um estudo foram analisados quinze corações humanos, sendo alguns com cardiomiopatia. A presença da P-gp foi identificada em todas as amostras, demonstrando ser reduzida nos corações que sofreram cardiomiopatia (Meissner et al., 2002).

Como já foi citado nesse trabalho, um dos principais fármacos utilizado para investigar interações mediadas pela P-gp é a digoxina, uma vez que essa possui um estreito índice terapêutico, sendo importante a identificação de

inibidores da P-gp quando co-administrados com a digoxina. A interação entre fármacos do sistema cardiovascular mais investigada até hoje, foi entre a quinidina e a digoxina, já que a co-administração dessas demonstrou aumentar a absorção e reduzir a eliminação da digoxina. Estudos envolvendo a digoxina que também merecem destaque, foram os que observaram que ao ser co-administrada tanto a amiodarona quanto a dronedarona aumentam a concentração plasmática de digoxina, merecendo atenção ao serem utilizadas ao mesmo tempo (Wessler et al., 2013).

Em uma revisão bibliográfica procurou-se reunir informações sobre as interações entre os novos anticoagulantes orais (dabigatran, rivaroxaban e apixaban) com outros medicamentos, alimentos e suplementos alimentares.

Demonstrou-se que os medicamentos dessa nova classe de anticoagulantes são substratos da P-gp e devem ser utilizados com cautela quando co-administrados com alguns inibidores, como, amiodarona, claritromicina, quinidina, verapamil e cetoconazol (Walenga e Adiguzel., 2010).

Em estudo utilizando células LLC-PK foi observado que o carvedilol possui atividade inibidora da P-gp semelhante ao verapamil, aumentando os níveis de doxorubicina, daunorrubicina, paclitaxel e vimblastina (Kakumoto et al., 2003). Entre os  $\beta$ -bloqueadores, o efeito inibidor da P-gp foi demonstrado também pelo propranolol e bisoprolol (Wessler et al., 2013).

A atividade antiplaquetária de clopidogrel sempre foi associada a variabilidade na resposta de cada indivíduo ao tratamento. Em um estudo utilizando células Caco-2 foi constatado que esse fármaco é um substrato da P-gp, tendo sua biodisponibilidade afetada pela presença dessa (Taubert et al., 2006).

Um estudo procurou observar a relação da atovarstatina com a P-gp, ao ser utilizada concomitantemente com a digoxina, foi observado um aumento da concentração plasmática da digoxina (Wessler et al., 2013).

Com o objetivo de observar a atividade do fármaco dipiridamol em relação a P-gp, foi realizado um estudo utilizando células Caco-2. Verificou-se aumento da absorção intestinal da digoxina ao ser coadministrada com dipiridamol, concluindo que esse se trata de um inibidor da P-gp (Verstuyft et al., 2003).

## 8. RESISTÊNCIA MEDICAMENTOSA

### 8.1. Quimioterapia

Os primeiros estudos que identificaram a expressão da glicoproteína P em tumores observaram uma maior quantidade dessa em alguns tecidos, tais como cólon, adrenal, pâncreas, mama e rins, mesmo em pacientes que não estavam realizando nenhum tipo de quimioterapia (Cordon-cardo et al., 1990).

Com o passar dos anos, a glicoproteína P além de ser encontrada em tecidos humanos normais, vem sendo encontrada com expressão aumentada em casos de câncer de mama, leucemia mieloide, mielomas múltiplos e câncer em crianças. Geralmente a sua presença é associada a um prognóstico ruim em relação ao tratamento, visto que essa glicoproteína inibe o transporte de muitos fármacos utilizados na quimioterapia (Sharom., 1997).

Em um estudo utilizando amostras contendo blastos de 352 pacientes com leucemia mieloide em pré tratamento, procurou-se relacionar a presença e a influência clínica no tratamento, de alguns transportadores de membranas, como a P-gp. Os resultados demonstraram que há um aumento na expressão da P-gp conforme o aumento da idade, sendo que, em pacientes com menos de 35 anos, apenas 17% apresentavam a P-gp, enquanto que em pacientes com 50 anos esse valor aumentou para 39% (Leith et al., 1999).

Em um estudo utilizando culturas celulares retiradas de camundongos com leucemia mieloide, foi observado que ao administrar verapamil ocorria o aumento nos efeitos citotóxicos da vincristina e da vimblastina, sugerindo a possibilidade desses fármacos serem um substrato da P-gp (Tsuruo et al., 1981). Posteriormente foi confirmado em um estudo utilizando vesículas compostas por células retiradas de carcinoma humano, que a vimblastina é um substrato da P-gp (Horio et al., 1989).

Ao serem retiradas células ovarianas de hamster chinês que apresentavam resistência a doxorubicina, foi observada que havia a presença da P-gp nessas (Kartner et al., 1983). Em 1992, em um estudo utilizando células ovarianas de hamster chinês e células humanas k562, foi observada a diminuição no acúmulo de topotecan, sugerindo assim que esse seja um substrato da P-gp (Hendricks et al., 1992). Além desses fármacos, sabe-se que muitos outros utilizados na terapia

contra o câncer já foram descritos como substratos da glicoproteína P, alguns deles são listados na tabela 3 abaixo:

**Tabela 3.** Antineoplásicos que são substratos da P-gp.

<b>FarmácOs</b>	<b>Autores</b>
Colchicina	Gottesman et al., 1992
Daunorrubicina	Kartner et al., 1983
Docetaxel	Shirakawa et al., 1999
Doxorrubicina	Kartner et al., 1983
Etoposide	Chen et al., 1999
Imatinibe	Hamada et al., 2003
Irinotecan	Luo et al., 2002
Lapatinibe	Polli et al., 2008
Metotrexato	Graaf et al., 1996
Mitoxantrona	Consoli et al., 1997
Mitomicina C	Gómez et al., 2000
Nilotinibe	Haouala et al., 2010
Paclitaxel	Sorrentino et al., 1992
Vimblastina	Tsuruo et al., 1988
Vincristina	Tsuruo et al., 1988

Desenvolver fármacos que modulem o efeito da P-gp e possam ser substitutos dos que já são conhecidos como substrato dessa é um dos objetivos que merecem destaque na área de pesquisa e desenvolvimento de fármacos atualmente, haja vista que a dificuldade em estabelecer um tratamento eficaz com quimioterápicos, em que não haja resistência é um grande desafio descrito há mais de trinta anos. Porém alguns fármacos recentes já apresentaram alguns efeitos devido a interação da P-gp, como será visto a seguir.

Em um estudo *in vivo* e *in vitro* utilizando espécies de camundongos *mdr1a/b* (-/-) e *mdr1a/b* (+/+), procurou-se observar se o dasatinibe tem potencial para atravessar a barreira hemato-encefálica e evitar a metástase no sistema nervoso central em leucemias mielóides. Esse fármaco foi desenvolvido como alternativa ao imatinibe que, por sua vez, enfrentava resistência por ser transportado pela P-gp e pela BCRP. Foi possível observar nesse estudo que o

dasatinibe também é transportado pela P-gp, estando presente em baixas concentrações no SNC (Chen et al., 2009).

Em um estudo realizado *in vitro* utilizando células NCI-H929 e RPMI-8226, foi observado o aumento da expressão da P-gp em casos de mieloma múltiplo, sendo atribuída a essa característica a resistência ao fármaco calfirzomibe, que foi recentemente aprovado pela FDA para esse tratamento (Hawley et al., 2013).

Foi realizado um estudo com o objetivo de observar a atividade do apatinibe, como possível fármaco a ser utilizado contra a resistência induzida pela P-gp. Nos testes *in vitro* utilizando células k562/ADR demonstrou-se que a coadministração do apatinibe promoveu aumento na concentração da doxorubicina, daunorubicina e do paclitaxel, e nos testes *in vivo* foi confirmado o aumento na concentração da doxorubicina, sugerindo assim que o apatinibe poderá ser integrado a alguns esquemas de quimioterapia (Tong et al., 2012)

Atualmente existem muitos estudos tentando desenvolver novas abordagens que possam modular a resistência tumoral aos fármacos antineoplásicos. Dentre elas, existem as hipóteses de silenciamento do gene, que são técnicas de biologia molecular que possuem como objetivo o bloqueio da expressão das bombas de efluxo utilizando ribozimas e oligonucleotídeos que se dirigem contra o RNAm do MDR1 e as siRNAs que são utilizadas nas técnicas de silenciamento pós transcricional (Modok et al., 2006).

Outras abordagens que merecem destaque são o desenvolvimento de fármacos moduladores da P-gp. São considerados os moduladores de primeira geração o verapamil, a ciclosporina, a quinina e os anticorpos monoclonais, contudo esses não são considerados boas opções para uso clínico. Devido a essa necessidade de encontrar moduladores que possam ser seguros e eficazes para o uso em pacientes com câncer, foram desenvolvidos os de segunda geração, sendo o principal o valspodar. Porém foi descoberto que esse é também inibidor da CYP3A4 causando assim várias interações em pacientes.

Posteriormente foram criados os moduladores de terceira geração, tariquidar, elacridar, lanicridar e zosuquidar. No entanto, alguns ensaios demonstraram que esses apresentavam efeitos tóxicos, não sendo segura a sua utilização em pacientes. O objetivo atual é desenvolver moduladores para P-gp que sejam seguros, de baixa toxicidade e que não sejam inibidores da CYP3A4 (Sun et al., 2012).

Outras áreas em expansão que tendem a beneficiar o tratamento contra o câncer, e que permitirão compreender melhor a resistência aos fármacos desenvolvida por alguns pacientes são a farmacogenética e a farmacogenômica, pois elas facilitarão a investigação da variação interindividual do paciente através do seu genoma.

## 9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Como foi apresentado nesse trabalho, a P-gp possui localização importante, estando presente nos principais órgãos relacionados com a absorção, metabolismo, distribuição e excreção de fármacos, sendo esse o ponto de partida para que se possa entender a capacidade dessa glicoproteína em influenciar o comportamento de várias substâncias no organismo, com destaque para o papel benéfico dessa atuando na proteção dos tecidos contra diversas substâncias tóxicas.

Já foram descritos, na literatura, diversos processos de interação entre fármacos, mediados pela P-gp. Sendo, em sua maioria, utilizando modelos *in vitro* com diferentes tipos celulares e *in vivo* com camundongos, mas pouco se sabe ainda sobre o impacto dessas interações em humanos. Representando, assim, uma área importante que ainda necessita de muitos modelos experimentais e estudos clínicos.

Em relação aos casos conhecidos de resistência medicamentosa, principalmente no que se refere aos fármacos utilizados na terapia contra o câncer, após ser observado em humanos, procurou-se entender o mecanismo como ocorrem, e observou-se que há um aumento da P-gp nos tecidos tumorais. Sendo assim os fármacos em desenvolvimento para essa finalidade devem levar em conta a atividade da P-gp.

Pode-se concluir, no entanto, que mesmo a P-gp recebendo mais destaque com o passar dos anos, ainda são poucos os estudos acerca dessa e sua importância clínica na interação e resistência de fármacos em humanos, sendo, portanto uma área que merece atenção, principalmente no que se refere às estratégias de modulação da P-gp e no desenvolvimento de novos fármacos. Sendo apoiada pelo fato de que recentemente a FDA lançou orientações para que

as indústrias farmacêuticas caracterizem o transporte da P-gp em novos fármacos.

## 10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Bakos, E.; Evers, R.; Szakács, G.; Tusnády, G.E.; Welker, E.; Szabó, K.; de Haas, M.; van Deemter, L.; Borst, P.; Váradi, A.; Sarkadi, B. Functional multidrug resistance protein (MRP1) lacking the N-terminal transmembrane domain. *Journal Biology Chemistry*, Hungria, v. 273, p. 167-175, 1998.

Bosch, I; Croop, J.M. P-glycoprotein structure and evolutionary homologies. *Cytotechnology*, Estados Unidos, v.27, p. 1-3, 1998.

Cavet, M.E.; West, M.; Simmons, N.L. Transport and epithelial secretion of the cardiac glycoside, digoxin, by human intestinal epithelial (Caco-2) cells. *British Journal Pharmacology*, Reino Unido, v. 118, p.1389-1396, 1996.

Chan, L.M.S; Lowes, S.;Hirst, B.H. The ABCs of drug transport in intestine and liver: efflux proteins limiting drug absorption and bioavailability. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, Reino Unido, v. 21, p. 25–51, 2004.

Chen, C.; Hanson, E.; Watson, J.W.; Lee, J.S.; P-glycoprotein limits the brain penetration of nonsedating but not sedating H1-antagonists. *Drug Metabolism Disposition*, Estados Unidos, v.31, p. 312-318, 2003.

Chen, Y.; Agarwal, S.; Shaik, N.M.; Chen, C.; Yang, Z.; Elmquist, W.F. P-glycoprotein and breast cancer resistance protein influence brain distribution of dasatinib. *Journal Pharmacology Experimental Therapeutics*, Estados Unidos, v. 330, p. 956-963, 2009.

Collett, A.; Higgs, N.B.; Sims, E.; Rowland, M.; Warhurst, G. Modulation of the permeability of H<sub>2</sub> receptor antagonists cimetidine and ranitidine by P-glycoprotein in rat intestine and the human colonic cell line Caco-2. **Journal Pharmacology Experimental Therapeutics**, Estados Unidos, v. 288, p.171-178, 1999.

Consoli, U.; Van, N.T.; Neamati, N.; Mahadevia, R.; Beran, M.; Zhao, S.; Andreeff, M. Cellular pharmacology of mitoxantrone in p-glycoprotein-positive and -negative human myeloid leukemic cell lines. **Review Leukemia.**, Estados Unidos, v.11, p. 2066-2074, 1997.

Cordon-Cardo, C.; O'Brien, J.P.; Boccia J.; Casals, D.; Bertino, J.R.; Melamed, M.R. Expression of the multidrug resistance gene product (P-glycoprotein) in human normal and tumor tissues. **Journal Histochemistry Cytochemistry**, Estados Unidos, v. 38, 1277-1287, 1990.

Dahan, A.; Sabit, H.; Amidon, G.L. The H<sub>2</sub> receptor antagonist nizatidine is a P-glycoprotein substrate: characterization of its intestinal epithelial cell efflux transport. **Journal AAPS**, Estados Unidos, v.11, p.205-13, 2009.

Fojo, A.T.; Ueda, K.; Slamon, D.J.; Poplack, D.G.; Gottesman, M.M.; Pastan, I. Expression of a multidrug-resistance gene in human tumors and tissues. **Proceedings of the National Academy of Science**, Estados Unidos., v. 84, 265-269, 1987.

Fromm, M.F.; Kim, R.B.; Stein, C.M.; Wilkinson, G.R.; Roden, D.R. Inhibition of P-glycoprotein-mediated drug transport: a unifying mechanism to explain the interaction between digoxin and quinidine. **Journal American Heart Association**, Estados Unidos, v. 99, p.552–557, 1999.

Giacomini, K.M.; Huang, S.M.; Tweedie, D.J. Membrane transporters in drug development. **Nature**, Estados Unidos, v. 9, p.215-236, 2010.

Gil, S.; Saura, R.; Forestier, F.; Farinotti, R. P-glycoprotein expression of the human placenta during pregnancy. **Placenta**, França, v. 26, p.268-270, 2005.



Gillet, J.P.; Efferth, T.; Remacle, J. Chemotherapy-induced resistance by ATP-binding cassette transporter genes. *Biochimica and Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer*, Estados Unidos, v. 1775, p. 237–262, 2007.

Gómez, M.J.R.; Gil, L.; Souviron, A.; Morillo, M.M. Multidrug resistance increment in a human colon carcinoma cell line by colchicines. *Journal of Physiology and Biochemistry*, Estados Unidos, v. 56, p. 33-38, 2000.

Graaf, D.; Rakesh, S.C.; Eugene, M.B.; Shimket, R.T.; Roninson, I.B. P-glycoprotein confers methotrexate resistance in 3T6 cells with deficient carrier-mediated methotrexate uptake (multidrug resistance/MDR1 gene/methotrexate/membrane transport/retroviral vectors). *Proceedings of the National Academy*, Estados Unidos, v. 93, p. 1238-1242, 1996.

Greiner, B.; Eichelbaum, M.; Fritz, P.; Kreichgauer, H.P.; Von Richter, O.; Zundler, J.; Kroemer, H. The role of intestinal P-glycoprotein in the interaction of digoxin and rifampin. *Journal Clinical Investigation*, Estados Unidos, v. 104, p. 147–153, 1999.

Guido, R.V.C.; Andricopulo, A.D.; Oliva G. Planejamento de fármacos, biotecnologia e química medicinal: aplicações em doenças infecciosas. *Estudos Avançados*, Brasil vol.24, p. 81-98, 2010.

Hamada, A.; Miyano, H.; Watanabe, H.; Saito, H. Interaction of imatinib mesilate with human P-glycoprotein. *Journal Pharmacology Experimental Therapeutics*, Estados Unidos, v. 307, p. 824-828, 2003.

Haouala, A.; Widmer, N.; Duchosal, M.A.; Montemurro, M.; Buclin, T.; Descosterd, L.A. Drug interactions with the tyrosine kinase inhibitors imatinib, dasatinib, and nilotinib. *Blood*, Estados Unidos, vol. 117, p. 75-87, 2011.

Hawley, T.S.; Riz, I.; Yang, W.; Wakabayashi, Y.; Depalma, L.; Chang, Y.T.; Peng, W.; Zhu, J.; Hawley, R.G. Identification of an ABCB1 (P-glycoprotein)-positive

carfilzomib-resistant myeloma subpopulation by the pluripotent stem cell fluorescent dye CDy1. **American Journal Hematology**. Estados Unidos, v. 88, p. 265-272, 2013.

Hendricks, C.B.; Rowinsky, E.K.; Grochow, L.B.; Donehower, R.C.; Kaufmann, S.H. Effect of P-glycoprotein expression on the accumulation and cytotoxicity of topotecan (SK&F 104864), a new camptothecin analogue. **Cancer Research**, Estados Unidos, v. 52, p. 2268-2278, 1992

Higgins, C.F.; Gottesman, M.M. Is the multidrug transporter a flippase? **Trends Biochemical Science**, Estados Unidos, v. 17, p. 18-21, 1992.

Hochman, J.H.; Chiba, M.; Nishime, J.; Yamazaki, M.; Lin, J.H. Influence of P-glycoprotein on the transport and metabolism of indinavir in Caco-2 cells expressing cytochrome P-450 3A4. **Journal Pharmacology Experimental Therapeutics**, Estados Unidos, v. 292, p. 310-318, 2000.

Horio, M.; Chin, K.V.; Currier, S.J.; Goldenberg, S.; Williams, C.; Pastan, I.; Gottesman, M.M.; Handler, J. Transepithelial transport of drugs by the multidrug transporter in cultured Madin-Darby canine kidney cell epithelia. **Journal Biology Chemistry**, Estados Unidos, v. 264, p. 14880-14884.

Huber, P.C.; Maruiama, C.H.; Almeida, W.P. P-glycoprotein and multidrug resistance: structure-activity relationships of modulators. **Química Nova**, Brasil, vol.33, p. 10, 2010.

Hunter, J.; Hirst, B.H.; Simmons, N.L. Epithelial secretion of vinblastine by human intestinal adenocarcinoma cell (HCT-8 and T84) layers expressing P-glycoprotein. **British Journal of Cancer**, Reino Unido, v. 64, p. 437-444, 1991.

Hunter, J.; Hirst, B.H.; Simmons, N.L. Drug absorption limited by P-glycoprotein-mediated secretory drug transport in human intestinal epithelial Caco-2 cell layers. **Pharmaceutical research**, Reino Unido, v. 10, p.743-749, 1993.

Kakumoto, M.; Sakaeda, T.; Takara, K. Effects of carvedilol on MDR1-mediated multidrug resistance: comparison with verapamil. **Cancer Science**, Japão, v. 94, p.81-86, 2003

Karlsson, J.; Kuo, S.M.; Ziemniak, J.; Artursson, P. Transport o celiprolol across human intestinal epithelial (Caco-2) cells: mediation of secretion by multiple transporters including P-glycoprotein. **British Journal Pharmacology**, Reino Unido, v. 110, p. 1009–1016, 1993.

Kartner, N.; Shales, M.; Riordan, J.R.; Ling, V. Daunorubicin-resistant Chinese Hamster Ovary Cells Expressing Multidrug Resistance and a Cell-Surface P-Glycoprotein. **Cancer Research**, China, v. 43, p. 4413-4419, 1983.

Kawahara, M.; Sakata, A.; Miyashita, T.; Tamai, I.; Tsuji, A. Physiologically based pharmacokinetics of digoxin in mdr1a knockout mice. **Journal Pharmaceutical Scientific**, Estados Unidos, v. 88, p.1281-1287, 1999.

Kim, R.B.; Fromm, M.F.; Wandel, C.; Leake, B.; Wood, A.J.; Roden, D.M.; Wilkinson, G.R. The drug transporter P-glycoprotein limits oral absorption and brain entry of HIV-1 protease inhibitors. **Journal Clinical Investigation**, Estados Unidos, v.101, p. 289–294, 1998.

Lankas, G.R.; Wise, L.D.; Cartwright, M.E.; Pippert, T.; Umbenhauer, D.R. Placental P-glycoprotein deficiency enhances susceptibility to chemically induced birth defects in mice. **Reproduce Toxicology**, Estados Unidos, v. 12, p. 457-63, 1998.

Leith, C.P.; Kopecky, K.J.; Chen, I.; Eijdens, L.; Slovak, M.L.; McConnell, T.S.; Willman, C.L. Frequency and clinical significance of the expression of the multidrug resistance proteins MDR1/P-glycoprotein, MRP1, and LRP in acute myeloid leukemia. **Blood**, Estados Unidos, v. 94, p.1086-1099, 1999.

Lin, J.H. Drug–drug interaction mediated by inhibition and induction of P-glycoprotein. **Advanced Drug Delivery Reviews**, Estados Unidos, v. 55, p. 53–81, 2003.

Lowes, S.; Cavet, M.E.; Simmons, N.L. Evidence for a non-MDR1 component in digoxin secretion by human intestinal Caco-2 epithelial layers. **European Journal Pharmacology**, Reino Unido, v. 458, p. 49–56, 2003.

Lowes, S.; Simmons, N.L. Multiple pathways for fluoroquinolone secretion by human intestinal epithelial (Caco-2) cells. **Br. Journal Pharmacology**, Reino Unido, v.135, p. 1263–1275, 2003.

Luo, F.R.; Paranjpe, P.V.; Guo, A.; Rubin, E.; Sinko, P. Intestinal Transport of Irinotecan in Caco-2 Cells and MDCK II Cells Overexpressing Efflux Transporters Pgp, cMOAT, and MRP1. **Drug Metabolism Disposition**, Estados Unidos, v. 30, p. 763-770, 2002.

Makhey, V.D.; Guo, A.; Norris, D.A.; Hu, P.; Yan, J.; Sinko, P.J. Characterization of the regional intestinal kinetics of drug efflux in rat and human intestine and in Caco-2 cells. **Pharmaceutical Research**, Estados Unidos, v. 15, p.1160-1167, 1998.

Meissner, K.; Sperker, B.; Karsten, C.; Meyer, Z.; Schwabedissen, H.; Seeland, U.; Bohm, M.; Bien, S.; Dazert, P.; Kunert-Keil, C.; Vogelgesang, S.; Warzok, R.; Siegmund, W.; Cascorbi, I.; Wendt, M.; Kroemer, H.K. Expression and localization of P-glycoprotein in human heart: effects of cardiomyopathy. **Journal Histochemistry Cytochemistry**, Alemanha, v.50., p. 1351-1356, 2002.

Ministério da Saúde. *Uso racional de medicamentos*. Brasil, p.31, 2008.

Modok, S.; Mellor, H.R.; Callaghan, R. Modulation of multidrug resistance efflux pump activity to overcome chemoresistance in cancer. **Current Opinion in Pharmacology**, Reino Unido, v. 6, p. 350–354, 2006.

Okamura, N.; Hirai, M.; Tanigawara, Y.; Tanaka, K.; Yasuhara, M.; Ueda, K.; Komano, T.; Hori, R. Digoxin-cyclosporin A interaction: modulation of the multidrug transporter P-glycoprotein in the kidney. **Journal Pharmacology Experimental Therapeutics**, Estados Unidos, v. 266, p.1614-1619, 1993.

Oostendorp, R.L.; Beijnen, J.H.; Schellens, J.H.M. The biological and clinical role of drug transporters at the intestinal barrier. **Cancer Treatment Reviews**, Amsterdã, v. 35, p. 137–147, 2009

Paine, M.F.; Leung, L.Y.; Lim, H.K.; Liao, K.; Oganessian, A.; Zhang, M.Y.; Thummel, K.E.; Watkins, P.B. Identification of a novel route of extraction of sirolimus in human small intestine: roles of metabolism and secretion. **Journal Pharmacology Experimental Therapeutics**, Estados Unidos, v. 301, p. 174-186, 2002.

Parry, S.; Zhang, J. Multidrug resistance proteins affect drug transmission across the placenta. **American Journal Obstetrics and Gynecology**, Estados Unidos, v.196, p. 1-6, 2007.

Polli, J.W.; Humpfrey, J.E.; Harmon, K.A.; Castellino, S.; O'Mara, M.J.; Olson, K.L.; Williams, L.S.J; Koch, K.M.; Serabjit-Singh, C.J. The Role of Efflux and Uptake Transporters in *N*-{3-Chloro-4-[(3-fluorobenzyl)oxy]phenyl}-6-[5-({[2-(methylsulfonyl)ethyl]amino}methyl)-2-furyl]-4-quinazolinamine (GW572016, Lapatinib) Disposition and Drug Interactions. **Drug Metabolism Disposition**, Estados Unidos, v. 36, p. 695-701, 2008.

Potschka, H.; Fedrowitz, M.; Löscher, W. P-Glycoprotein-mediated efflux of phenobarbital, lamotrigine, and felbamate at the blood-brain barrier: evidence from microdialysis experiments in rats. **Neuroscience Letters**, Alemanha, v. 26, p. 173-176, 2002.

Sauna, Z.E.; Ambudkar, S.V. Characterization of the catalytic cycle of ATP hydrolysis by human P-glycoprotein. The two ATP hydrolysis events in a single

catalytic cycle are kinetically similar but affect different functional outcomes. **Journal Biology Chemistry**, Estados Unidos, v. 13, p. 11653-11661, 2001.

Schinkel, A.H.; Wagenaar, E.; Deemter, L.; Mol, C.A.; Borst P. Absence of the mdr1a P-Glycoprotein in mice affects tissue distribution and pharmacokinetics of dexamethasone, digoxin, and cyclosporin A. **Journal Clinical Investigation**, Amsterdã, v. 96, p.1698-1705, 1990.

Schinkel, A.H.; Jonker, J.W. Mammalian drug efflux transporters of the ATP binding cassette (ABC) family: an overview. **Advanced Drug Delivery Review**, Amsterdã, v.55, p. 3-29, 1999.

Shapiro, A.B.; Ling, V. Stoichiometry of coupling of rhodamine 123 transport to ATP hydrolysis by P-glycoprotein. **European Journal Biochemistry**, Canadá, v. 254, p. 189-193, 1998.

Sharom, F.J. The P-glycoprotein efflux pump: how does it transport drugs? **Journal Membrane Biology**, Canadá, v.160, p. 161-175, 1997.

Shirakawa, K.; Takara, K.; Tanigawara, Y.; Aoyama, N.; Kasuga, M.; Komada, F.; Sakaeda, T.; Okumura, K. Interaction of docetaxel ("Taxotere") with human P-glycoprotein. **Journal Cancer Research**, Japão, v. 90, p. 1380-1386, 1999.

Smit, J.W.; Schinkel, A.H.; Weert, B.; Meijer, D.K. Hepatobiliary and intestinal clearance of amphiphilic cationic drugs in mice in which both mdr1a and mdr1b genes have been disrupted. **British Journal Pharmacology**, Reino Unido, v. 124, p. 416-424, 1998.

Smit, J.W.; Huisman, M.T.; van Tellingen, O.; Wiltshire, H.R.; Schinkel, A.H. Absence or pharmacological blocking of placental P-glycoprotein profoundly increases fetal drug exposure. **Journal Clinical Investigation**, Reino Unido, v. 104, p. 1441-1447, 1999.

Sorrentino, B.P.; Brandt, S.J.; Bodine, D.; Gottesman, M.; Pastan, I.; Cline, A.; Nienhuis, A.W. Selection of drug-resistant bone marrow cells in vivo after retroviral transfer of human MDR1. **Science**, Estados Unidos, v. 257, p.99-103, 1992.

Sun, Y.L.; Patel, A.; Kumar, P.; Chen, Z.S. Role of ABC transporters in cancer chemotherapy. **Chinese Journal Cancer**, China, v. 31, 2012.

Szakacs, G.; Paterson, J.K.; Ludwig, J.A.; Booth-Genthe, C.; Gottesman, M.M. Targeting multidrug resistance in cancer. **Nature**, Estados Unidos, v. 5, p. 219–234, 2006.

Tahara, H.; Kusuha, H.; Fuse, E.; Sugiyama, Y. P-glycoprotein plays a major role in the efflux of fexofenadine in the small intestine and blood-brain barrier, but only a limited role in its biliary excretion. **Drug Metabolism Disposition**, Japão, v. 33, p.963-968, 2005.

Takano, M.; Hasegawa, R.; Fukuda, T.; Yumoto, R.; Nagai, J.; Murakami, T. Interaction with P-glycoprotein and transport of erythromycin, midazolam, and ketoconazole in Caco-2 cells. **European Journal Pharmacology**, Japão, v. 358, p. 289–294, 1998.

Taub, M.E.; Podila, L.; Ely, D.; Almeida I. Functional assessment of multiple P-glycoprotein (P-gp) probe substrates: influence of cell line and modulator concentration on P-gp activity. **Drug Metabolism Disposition**, Estados Unidos, v. 33, p. 1679-1687, 2005.

Taubert, D.; von Beckerath, N.; Grimberg, G. Impact of P-glycoprotein on clopidogrel absorption. **Clinical Pharmacology Therapeutics**, Alemanha, v. 80, p. 486-501, 2006.

Thiebaut, F.; Tsuruo, T.; Hamada H.; Gottesman, M.M.; Pastan I.; Willingham,

M.C. Cellular localisation of the multidrug-resistance gene product P-glycoprotein in normal human tissues. **Proceedings of the National of Academy Science**, Estados Unidos, v. 84, p. 7735–7738, 1987.

Tong, X.Z.; Wang, F.; Liang, S.; Zhang, X.; He, J.; Chen, X.; Liang, Y.; Mi, Y.; Wah, K.; Fu, L. Lapatinib (YN968D1) enhances the efficacy of conventional chemotherapeutical drugs in side population cells and ABCB1-overexpressing leukemia cells. **Biochemical Pharmacology**, China, v. 83, p. 586–597, 2012.

Tsuji, A.; Terasaki, T.; Takabatake, Y.; Tenda, Y.; Tamai, I.; Yamashima, T.; Moritani, S.; Tsuruo, T.; Yamashita, J. P-glycoprotein as the drug efflux pump in primary cultured bovine brain capillary endothelial cells. **Life Science**, Japão, v. 51, p. 1427-1437, 1992.

Tsuruo, T.; Lida, H.; Tsukagoshi, S.; Sakurai, Y. Overcoming of vincristine resistance in P388 leukemia in vivo and in vitro through enhanced cytotoxicity of vincristine and vinblastine by verapamil. **Cancer Research**, Japão, v. 41, 1981.

Verstuyft, C.; Strabach, S.; El-Morabet, H. Dipyridamole enhances digoxin bioavailability via P-glycoprotein inhibition. **Clinical Pharmacology Therapeutics**, França, v. 73, p. 51-60, 2003.

Walenga, J.M.; Adiguzel, C. Drug and dietary interactions of the new and emerging oral anticoagulants. **International Journal of Clinical Practice**, Estados Unidos, v. 64, p. 956-67, 2010.

Watanabe, T.; Suzuki, H.; Sawada, Y.; Naito, M.; Tsuruo, T.; Inaba, M.; Hanano, M.; Sugiyama, Y. Induction of hepatic P-glycoprotein enhances biliary excretion of vincristine in rats. **Journal Hepatology**, Japão, v. 4, p.440-448, 1995.

Wermuth, C.G. Strategies in the search for new lead compounds or original working hypotheses. **The practice medicinal chemistry**, 2. Ed., Estados Unidos, Academic Press, 2003.



Wertheimer, A.I.; Santella, T.M. Pharmaco-evolution: the advantages of incremental innovation. **International policy network**, Inglaterra, 17p, 2005.

Wessler, J.D.; Grip, L.T.; Mendell, J.; Giugliano, R.P. The P-Glycoprotein Transport System and Cardiovascular Drugs. **Journal American College Cardiology**, Estados Unidos, doi: 10.1016, 2013

Yagi, Y.; Shibutani, S.; Hodoshima, N.; Ishiwata, K.; Okudaira, N.; Li, Q.; Sai, Y.; Kato, Y.; Tsuji, A. Involvement of multiple transport systems in the disposition of an active metabolite of a prodrug-type new quinolone antibiotic, prulifloxacin. **Drug Metabolism Pharmacokinetic**, Japão, v.18, p.381-389, 2003.

Yamaguchi, H.; Yano, I.; Hashimoto, Y.; Inui, K.I. Secretory mechanisms of grepafloxacin and levofloxacin in the human intestinal cell line Caco-2. **Journal Pharmacology Experimental Therapeutics**, Japão, v. 295, p. 360–366, 2000.

Yamazaki, M.; Neway, W.E.; Ohe, T.; Chen, I.; Rowe, J.F.; Hochman J.H.; Chiba, M.; Lin, J.H. In vitro substrate identification studies for p-glycoprotein-mediated transport: species difference and predictability of in vivo results. **Journal Pharmacology Experimental Therapeutics**, Estados Unidos, v. 296, p. 723-735, 2001.

Yasuda, K.; Lan, L.B.; Sanglard, D.; Furuya, K.; Schuetz, J.D.; Schuetz, E.G. Interaction of cytochrome P450 3A inhibitors with P-glycoprotein. **Journal Pharmacology Experimental Therapeutics**, Estados Unidos, v. 303, p. 323-32, 2002.

Yunes, R.A.; Pedrosa, R.C.; Filho, V.C. Fármacos e fitoterápicos: A necessidade do desenvolvimento da indústria de fitoterápicos e fitofármacos no Brasil. **Rev. Química Nova**, Brasil, v. 24, p. 147-152, 2001.