STSO
STSO
STSO
STSO
STSO
STSO
STSO
STSO
STSO
STSO
STSO
STSO
STSO
STSO
STSO

Série Terapias de Suporte em Oncologia
Um Cuidado Centrado no Paciente

Organizadores da Série
Marcus Vinícius Rezende Fagundes Netto
Denise Tiemi Noguchi

Fisioterapia

Editoras do Volume
Marister do Nascimento Cocco
Daniela Giachetto Rodrigues

ALBERT EINSTEIN
SOCIEDADE BENEFICENTE ISRAELITA BRASILEIRA

Atheneu

MATERIAL PROTEGIDO POR DIREITOS AUTORAIS

Série Terapias de Suporte em Oncologia
Um Cuidado Centrado no Paciente

Fisioterapia

STSO

Série Terapias de Suporte em Oncologia
Um Cuidado Centrado no Paciente

Organizadores da Série
Marcus Vinícius Rezende Fagundes Netto
Denise Tiemi Noguchi

- Cuidados Paliativos na Oncologia
- Enfermagem na Oncologia
- Fisioterapia
- Introdução à Oncogeriatria
- Medicina Integrativa na Oncologia
- Nutrição Clínica na Oncologia
- Nutrologia na Oncologia
- Odontologia na Oncologia
- Oncogeriatria – Especificidades no Cuidado Onco-Hematológico
- Psicologia na Oncologia

TERIAL PROTEGIDO POR DIREITOS AUTORAIS



www.atheneu.com.br
(21) 99165-6798 Facebook.com/editoraatheneu Twitter.com/editoraatheneu Youtube.com/atheneueditora

STSO
STSO
STSO
STSO
STSO
STSO
STSO
STSO
STSO
STSO
STSO
STSO
STSO
STSO
STSO
STSO
STSO

Série Terapias de Suporte em Oncologia
Um Cuidado Centrado no Paciente

Organizadores da Série
Marcus Vinícius Rezende Fagundes Netto
Denise Tiemi Noguchi

Fisioterapia

Editoras do Volume
Marister do Nascimento Cocco
Daniela Giachetto Rodrigues

MATERIAL PROTEGIDO POR DIREITOS AUTORAIS

ALBERT EINSTEIN
SOCIEDADE BENEFICENTE ISRAELITA BRASILEIRA

Atheneu

Rio de Janeiro • São Paulo
2023

EDITORA ATHENEU

São Paulo — Rua Maria Paula, 123 – 18º andar
Tel.: (11) 2858-8750
E-mail: atheneu@atheneu.com.br

Rio de Janeiro — Rua Bambina, 74
Tel.: (21) 3094-1295
E-mail: atheneu@atheneu.com.br

CAPA: Paulo Verardo
PRODUÇÃO EDITORIAL: Adielson Anselme

CIP-BRASIL. CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO
SINDICATO NACIONAL DOS EDITORES DE LIVROS, RJ

F565

Fisioterapia / editoras Marister do Nascimento Cocco, Daniela Giachetto Rodrigues ; organização Marcus Vinícius Rezende Fagundes Netto, Denise Tiemi Noguchi. - 1. ed. - Rio de Janeiro : Atheneu, 2023.
: il. ; 24 cm. (Terapias de suporte em oncologia um cuidado centrado no paciente)

Inclui bibliografia e índice
ISBN 978-65-5586-705-3

1. Fisioterapia motora. 2. Reabilitação. I. Cocco, Marister do Nascimento. II. Rodrigues, Daniela Giachetto. III. Fagundes Netto, Marcus Vinícius Rezende. IV. Noguchi, Denise Tiemi. V. Título. VI. Série.

23-84411 CDD: 615.82
CDU: 615.8

Gabriela Faray Ferreira Lopes - Bibliotecária - CRB-7/6643

09/06/2023 14/06/2023

Netto MVRF, Noguchi DT.
Série Terapias de Suporte em Oncologia – Um Cuidado Centrado no Paciente – Volume Fisioterapia

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU – Rio de Janeiro, São Paulo, 2023.

MATERIAL PROTEGIDO POR DIREITOS AUTORAIS



Parte I

Aspectos Básicos do Tratamento Oncológico de Importância para o Fisioterapeuta

MATERIAL PROTEGIDO POR DIREITOS AUTORAIS



Capítulo 1

Daniella Cristina de Oliveira
Fumiko Takahashi Ito

Conceitos Básicos da Quimioterapia

MATERIAL PROTEGIDO POR DIREITOS AUTORAIS

Atualmente, a área da oncologia clínica tem mostrado necessária uma assistência multidisciplinar e multiprofissional adequada, especializada, individualizada e holística, que possa responder às necessidades do paciente em cada momento específico do tratamento do câncer.

É importante conhecer a quimioterapia antineoplásica, bem como seus efeitos colaterais, a fim de propor uma assistência integral que responda adequadamente às necessidades do paciente a esse tratamento.

A quimioterapia é um dos alicerces no tratamento do câncer que consiste na utilização de medicamentos que atuam principalmente nas células malignas, com o objetivo de destruir ou inibir seu desenvolvimento, pré ou pós-tratamento cirúrgico e/ou radioterapia.

Existem evidências da utilização de substâncias quimioterápicas sob a forma de sais metálicos como o arsênico, o cobre e o chumbo em civilizações antigas do Egito e da Grécia. Os primeiros registos de tratamento quimioterápico efetivo surgiram no final do século passado com a descoberta da solução de Fowler (arsênico de potássio) por Lissaver (1885) e da toxina de Coley (combinação de produtos bacterianos) em 1890. Em 1898, Paul Ehrlich identificou o primeiro agente alquilante, sendo considerado o pai da quimioterapia. Durante a 2ª guerra mundial, um ataque aéreo alemão destruiu um depósito de gás mostarda, armazenado como arma química, americano em Bari, Itália, dando origem a mielossupressão intensa entre o grupo de indivíduos contaminados. Foi o marco para a era moderna da quimioterapia com início dos estudos clínicos por Louis Goodmam e Alfred Gilman.

Atualmente, com a rápida aquisição de conhecimentos sobre a biologia do câncer, os tratamentos oncológico e onco-hematológico utilizando medicamentos foram amplificados com várias modalidades que consistem em quimioterapia citotóxica, terapia-alvo molecular, hormonoterapia e imunoterapia.

A quimioterapia é usada com o intuito de cura, prolongamento da sobrevida ou alívio dos sintomas da neoplasia (paliativo).

≡ Quimioterapia citotóxica

Esse grupo de medicamento tem como objetivo destruir as células e impedir a formação de um novo DNA, bloqueando as funções essenciais do ciclo celular e a proliferação, tanto das células normais como das

neoplásicas, sendo esses, medicamentos teratogênicos, mutagênicos e carcinogênicos.

O entendimento do crescimento tumoral inicialmente esteve baseado no modelo de crescimento exponencial proposto por Skipper. Os dados desse modelo advieram da observação de tumores experimentais, que apresentavam um padrão de proliferação celular exponencial. Skipper também introduziu o conceito teórico de eliminação logarítmica ou *log kill*, no qual a administração de determinada dose de droga citotóxica eliminaria uma fração constante e não um número absoluto de células tumorais a cada ciclo. A cada administração de quimioterapia, no seu modelo, tem uma redução de quatro *log* do tumor e no intervalo entre os ciclos, há uma proliferação de dois *logs* do tumor. O tumor torna-se detectável quando o número de células atingirem 10^9 e a morte do hospedeiro ocorre quando o volume do tumor atingir 10^{12} células.

A classificação dos quimioterápicos pode ser feito de acordo com a sua estrutura química e função ou de acordo com a sua especificidade no ciclo celular (Figura 1.1 e Quadro 1.1).

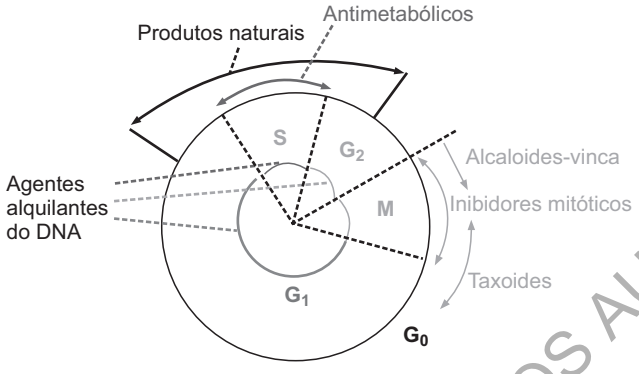
DIREITOS AUTORAIS

Quadro 1.1
Classificação por especificidade no ciclo celular

Ciclos inespecíficos	Atuam nas células que estão ou não no ciclo proliferativo	Alquilantes	Ciclofosfamida e Ifosfamida Melfalano Carmustina Bussulfano Dacarbazina Temozolamida
		Antraciclinas	Doxorrubicina Epirrubicina Daunorrubicina Idarrubicina Mitoxantrona
		Antibióticos	Mitomicina
		Camptotecinas	Irinotecana Topotecana
		Platinas	Cisplatina Carboplatina Oxaliplatina
Ciclos específicos	Atuam somente nas células que estão em proliferação	Antimetabólitos	Metotrexato e Pemetrexede Fludarabina e Cladribina Mercaptopurina e Tioguanina Fluorouracila e Capecitabina Azacitidina e Decitadina Citarabina e Gencitabina
		Antibióticos	Belomicina
		Epipodofilotoxinas	Etoposido
		Taxanas	Paclitaxel Docetaxel Cabazitaxel
		Alcaloides da vinca	Vincristina Vimblastina Venorelbina

Fonte: Adaptado de Murad AM, Katz A. Oncologia: Bases clínicas do tratamento. Rio de Janeiro: Guanabara, 1996. p. 41.

Figura 1.1
Atividade dos agentes quimioterápicos antineoplásicos dependendo da fase do ciclo celular.



Fonte: Katzung BG. Farmacologia básica e clínica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998. p. 629-655.

Outros medicamentos que não atuam no ciclo celular são utilizados para tratamento oncológico, como o trióxido de arsênico (ATO/ mecanismo de ação indefinido), L-asparaginase (enzima) e hidroxiureia que age por inibição enzimática. Medicamentos que atuam como agentes de diferenciação, como os retinoides (p. ex., tretinoína ou ATRA) e o trióxido de arsênico, são utilizados no tratamento da leucemia promielocítica aguda. O medicamento Vorinostat é singular como modificador epigenético, que afeta diretamente a função das histonas, sendo utilizado em pacientes com linfoma de células T cutâneas.

A administração da quimioterapia pode ser de um ou mais quimioterápicos. O uso de drogas isoladas, monoquimioterapia, mostrou-se ineficaz em induzir respostas completas ou parciais significativas na maioria dos tumores, sendo atualmente de uso restrito, como manutenção de tratamento prévio ou de uso paliativo. A combinação de quimioterapia, poliquimioterapia, tem eficácia comprovada e tem como objetivo atingir maiores populações celulares em diferentes fases do ciclo celular, utilizando a ação sinérgica ou aditiva dos medicamentos, retardar o mecanismo de resistência tumoral e promover maior resposta. A quimioterapia pode ser utilizada em combinação com a cirurgia e a radioterapia.

A quimioterapia quando utilizada antes da cirurgia ou da radioterapia é denominada como neoadjuvante ou citorredutora e tem como objetivo reduzir o risco de metástase ou promover a redução de tumores possíveis de tratamento locorregional. É denominada adjuvante quando a quimioterapia é indicada após a retirada cirúrgica completa do tumor ou após a radioterapia curativa na ausência de metástases detectáveis, sendo importante iniciar a quimioterapia quando a população tumoral é pequena e a fração de crescimento é grande, reduzindo a probabilidade de resistência à quimioterapia e maior atividade.

A quimioterapia pode ser administrada por diversas vias, sendo as mais utilizadas endovenosa e oral, porém existem outras vias como: intramuscular, subcutânea, intravesical, intra-arterial, intraperitoneal, intrapleural e intratecal. A via de administração é definida a partir do protocolo definido pela equipe médica e condições clínicas do paciente.

A quimioterapia é administrada por ciclos e cada ciclo pode conter um dia ou vários dias, seguido de um período de descanso até o início do próximo ciclo conforme *guidelines* (Figura 1.2).

MATERIAL PROTEGIDO POR DIREITOS AUTORAIS

Figura 1.2
Ciclos da quimioterapia.



Fonte: Autoria própria.

Por não apresentar especificidade, os quimioterápicos não agem seletivamente ou exclusivamente nas células tumorais. Esses agem também nas células normais que apresentam características comuns às células tumorais, ou seja, rápida proliferação, caracterizada por alta atividade mitótica e ciclo celular, como a medula óssea, os pelos e a mucosa do tubo digestivo, levando à toxicidade ou a efeitos colaterais dos quimioterápicos.

A toxicidade inespecífica pode apresentar-se em poucas horas, meses ou em anos após a administração da quimioterapia, podendo ser classificada como imediata, retardada, tardia e ultratardias (Quadro 1.2).

Quase todos os quimioterápicos exercem toxicidade sobre a formação do tecido hematopoético, assim chamados de mielossupressores ou mielotóxicos. Sua consequência imediata é a incapacidade de a medula óssea repor os elementos figurados do sangue circulante, surgindo a leucopenia, a trombocitopenia e a anemia. Para monitorar a mielodepressão, usa-se o conceito de "nadir" o qual se refere ao "tempo transcorrido entre a aplicação da droga e a ocorrência do menor valor da contagem hematológica", que ocorre entre 7 a 14 dias para a maioria das drogas, mas pode variar de indivíduo para indivíduo e de droga para droga, dependendo do período de exposição e da intensidade utilizada, consequentemente interferindo no período de recuperação hematológica.

A toxicidade dos quimioterápicos é considerada fator limitante para dosagem e fracionamento dos medicamentos, uma vez que o agravo pode significar prejuízos irreversíveis e mesmo letais para o paciente. No entanto, novos medicamentos estão disponíveis para a redução da toxicidade, como antieméticos, fatores de crescimento hematopoético e antídotos, tornando a quimioterapia viável, uma vez que os tecidos normais alcançarão total recuperação antes que as células tumorais se multipliquem.

MATERIAL PROTEGIDO POR DIREITOS AUTORAIS

Quadro 1.2
Classificação das toxicidades em relação ao tempo de manifestação

Imediatas (algumas horas)	Retardadas (alguns dias)	Tardias (alguns meses)	Ultratardias (meses ou anos)
• Náuseas e vômitos • Diarreia • Mal-estar • Artralgias • Agitação • Flebites	• Mucosites • Mielossupressão • Cistite hemorrágica • Diarreia • Constipação • Alteração metabólica	• Alopecia • Miocardiopatia • Esclerodermia • Neurotoxicidade • Pneumonite • Nefrotoxicidade • Anorexia	• Infertilidade • Carcinogênese • Distúrbio do crescimento • Fibrose hepática

Fonte: https://www.lume.ufgr.br/bitstream/handle/10183/163834/000329994.Pdf?Sequence=1

Para evitar toxicidades intoleráveis, alguns critérios são obedecidos conforme condições clínicas do paciente e dos medicamentos selecionados para os tratamentos, como exames laboratoriais e *performance status*.

Um dos maiores desafios da terapia consiste em ajustar os esquemas de fármacos para obter um resultado terapêutico sem toxicidade. Ajuste da dose com base na função renal, na função hepática ou na monitorização farmacocinética auxilia no sucesso do tratamento com mínima toxicidade. Existem poucas diretrizes satisfatórias para ajustar a dose com base na obesidade ou nos extremos de idade. Os pacientes idosos, particularmente ≥ 70 anos de idade, apresentam menos tolerância à quimioterapia, devido à diminuição da depuração renal e hepática dos fármacos, menor ligação às proteínas e menor reserva da medula óssea. As doses para idosos e debilitados devem ser menores, inicialmente, até que se determine o grau de toxicidade e de reversibilidade dos sintomas indesejáveis. A depuração dos fármacos diminui em pacientes com obesidade mórbida e a dose desses pacientes não devem exceder 150% da dose usada para pacientes com superfície corporal média (1,75 m^2), com aumento do ajuste de dose para tolerância após cada dose subsequente.

Quanto à resposta ao tratamento quimioterápico pode ser:

- "Remissão completa", quando o tumor e todos os sinais e sintomas da doença desaparecem durante pelo menos quatro semanas e o *status* de funcionamento do organismo volta ao normal.
- "Remissão parcial", quando ocorre redução de 50% ou mais do volume tumoral e o *status* funcional do paciente melhora.
- "Sem resposta", quando o tumor não mostra evidência de resposta e não ocorre a melhora funcional.
- "Progressão" do tumor, quando aparece um novo tumor, nova metástase ou ocorre a recidiva local.

Reações alérgicas e anafilaxia também podem ocorrer durante o tratamento quimioterápico caracterizado por reação de hipersensibilidade celular em resposta à administração de medicamentos antineoplásicos. Pode ser localizada ou generalizada, podendo provocar descontinuidade do tratamento e/ou reintroduzida após tratamento dos sintomas.

Hormonoterapia

O crescimento de vários tipos de tumor depende da presença do hormônio ou é regulado por hormônios, são eles: câncer de mama, endométrio e próstata.

Os análogos e antagonistas dos estrogênios e androgênios e dos hormônios de liberação das gonadotrofinas são efetivos para retardar ou prevenir a recidiva dos tumores aumentando a sobrevida (Quadro 1.3).

A produção de estrogênio nas mulheres pré-menopausa ocorre nos ovários, nas mulheres pós-menopausa é originado pela conversão dos androgênios pela enzima aromatase, motivo pelo qual a privação do hormônio estrogênio para mulheres pós-menopausa é realizada pelo inibidor de aromatase.

Os principais efeitos colaterais da hormonoterapia são os mesmos sintomas da menopausa e andropausa, como ondas de calor, fadiga, náuseas, eventos tromboembólicos (em mulheres), eventos musculoesqueléticos (uso de inibidor de aromatase), impotência sexual e ginecomastia (em homens).

Terapia-alvo molecular

O pai da quimioterapia, Paul Ehrlich, no início do século XX, propôs um modelo no qual o fármaco é ligado a um transportador específico exibindo sua atividade apenas no tecido-alvo (ligação antígeno-anticorpo),

MATERIAL PROTEGIDO POR DIREITOS AUTORAIS

Quadro 1.3
Hormonoterapia utilizada no câncer de mama e de próstata

Tipos de hormonoterapia	Fármaco	Indicação
Antiestrogênio	Tamoxifeno	Câncer de mama (pré-menopausa)
Inibidor de aromatase	Anastrozol Letrozol Examestano	Câncer de mama (pós-menopausa)
Infrarreguladores seletivos dos receptores de estrogênio	Fulvestranto	Câncer de mama (pós-menopausa)
Antiandrogênico	Flutamida Bicalutamida Enzalutamida	Câncer de próstata
Inibidor da esteroidogênese	Abiraterona	Câncer de próstata
Agonista do GnRH	Leuprolida Goserrelina	Câncer de próstata
Antagonista do GnRH	Degarelix	Câncer de próstata

GnRh: hormônio de liberação das gonadotrofinas.
Fonte: Hilal-Dandan R, Brunton L. Manual de farmacologia e terapêutica de Goodman & Gilman. 2 ed. Porto Alegre: AMGH Editora, 2015.

MATERIAL PROTEGIDO POR DIREITOS AUTORAIS

reduzindo efeitos indesejáveis resultante da sua ação a outros tecidos e consequentemente a necessidade de pequenas doses dos fármacos. Esse modelo ficou conhecido como "bala mágica de Ehrlich". Com avanços de conhecimento sobre biologia molecular do câncer, a partir da década de 1990, levou a descoberta de alvos totalmente novos e mais específicos do câncer. Os principais medicamentos que agem nesses novos alvos consistem em anticorpos monoclonais, que atuam nos receptores de superfície, nos antígenos e nos inibidores de tirosina quinase que penetram nas células e se ligam às enzimas críticas para sobrevivência do tumor ou bloqueam as mutações que originaram o câncer. Por ser uma terapia-alvo dirigida, tem maior especificidade e menos efeitos colaterais.

≡ Anticorpos monoclonais

Anticorpos monoclonais são glicoproteínas sintetizadas pelos linfócitos B, que defendem o organismo contra agentes patógenos, desencadeando respostas distintas diante da presença desses agentes designados antígenos. É classificado como imunoterapia passiva-específica, pois bloqueiam o crescimento e a propagação do câncer por interferirem nos alvos imunológicos específicos envolvidos no crescimento, na progressão e na propagação do câncer.

Os anticorpos monoclonais subdividem-se em quatro classes: murinos, quiméricos, humanizados e humanos. Além disso, há uma classificação baseada no tipo de cadeias que compõe a estrutura do anticorpo: não conjugados, conjugados anticorpo-fármaco, conjugados anticorpo-radioisótopo ou anticorpos biespecíficos (Quadro 1.4).

Apesar de os anticorpos monoclonais serem alvos dirigidos, não estão isentos de reações adversas, uma vez que os marcadores estão superexpressos nas células tumorais e também em outras células não tumorais, por exemplo, marcador HER2, presente nas células cardíacas, ocasionando cardiotoxicidade por uso prolongado do medicamento trastuzumabe.

Quase todos os anticorpos monoclonais, exceto bevacizumabe, apresentam reações infusionais, podendo ser fatais se não

Quadro 1.4
Anticorpos monoclonais aprovados para tumores onco-hematológicos

Marcador-alvo/Molécula-alvo	Fármaco	Indicação
CD20	Rituximabe	Linfoma não Hodgkin Leucemia linfocítica crônica
	Obinutuzumabe	Leucemia linfocítica crônica
	Ofatumumabe	Leucemia linfocítica crônica
CD3/CD19	Blinatumumabe	Leucemia linfocítica aguda de células B
CD38	Daratumumabe	Mieloma múltiplo
CD52	Alentuzumabe	Leucemia linfocítica crônica das células B
CD30	Bretuximabe	Linfoma de Hodgkin
HER2	Trastuzumabe	Câncer de mama
	Trastuzumabe entasina	Câncer de mama
	Pertuzumabe	Câncer de mama
VEGF	Bevacizumabe	Câncer colorretal, câncer de pulmão Câncer de mama, câncer de células renais
EGFR	Cetuximabe	Câncer colorretal, carcinoma de cabeça e pescoço, câncer de células escamosas
	Nimotuzumabe	Astrocinoma
	Panitumumabe	Carcinoma colorretal
VEGF2	Ramucirumabe	Carcinoma colorretal, câncer de pulmão Carcinoma gástrico

Fonte: Quadro autoral. Adaptado de Wang W, Wang EQ, Balthasar JP. Monoclonal antibody pharmacodynamics. Clin Pharmacol Ther. 2008 Nov;84(5):548-58. DOI 10.1038/CLPT 2008.170. EPUB 2008 SP 10. PMID: 18784655.

MATERIAL PROTEGIDO

detectadas a tempo. Geralmente estão relacionadas às imunoglobulinas presentes na composição do anticorpo e podem ser evitadas com a administração prévia de corticoides, anti-histamínicos e antitérmicos, além de controlar o tempo de infusão.

Vale ressaltar, que o bevacizumabe, por ser inibidor de angiogênese, pode ter como efeito colateral importante, a toxicidade vascular, como lesão vascular e hemorragias, necessitando do uso com cautela.

Inibidores de enzimas quinase

Os inibidores de tirosina quinase, serina quinase e treonina quinase são pequenas moléculas, também alvos-dirigidos, que agem nas enzimas intracelulares ligadas a receptores externos ou não, que interferem em algumas das diversas vias de sinalização celular. Muito dos inibidores de tirosina quinase são multialvos com ações em várias vias.

O imatinibe foi o primeiro inibidor de tirosina quinase a ser introduzido na oncologia clínica para leucemia mieloide crônica *Philadelphia* positivo, e foi seguido por muitos fármacos que atuam em mais de 58 receptores conhecidos atualmente.

É pouco provável que as novas terapias-alvo substituam as quimioterapias citotóxicas. As duas terapias continuarão sendo utilizadas em combinação, em que a terapia-alvo pode atuar de maneira sinérgica à quimioterapia citotóxica, salvo algumas exceções.

A resistência ao tratamento alvo-dirigido também pode ocorrer de maneira diferente

Quadro 1.5
Inibidores de tirosina quinase com atividade antineoplásica

Fármaco	Alvo tirosina quinase	Indicação
Imatinibe	Bcr-abl c-KIT PDGFR	Leucemia mieloide crônica GIST
Gefitinibe	EGFR	Câncer de pulmão
Erlotinibe	EGFR	Câncer de pulmão
Lapatinibe	EGFR	Câncer de mama
Sorafenibe	B-raf VEFGR-2 Ras/Raf/MAPK/c-KIT	Câncer de células renais Melanoma
Sunitinibe	VEGRF PDGRF c-KIT FLT-3	Câncer renal GIST Câncer de tireoide Hepatocarcinoma
Regorafinibe	VEGRF EGRF KIT/RAF/RET/BRAF	GIST
Crizotinibe	ALK/ROS1	Câncer de pulmão não pequenas células
Pazopanibe	VEGFR PDGFR c-KIT	Câncer renal
Trametinibe	BRAF MEK1/MEK2	Melanoma
Dabrafenibe	BRAF RAS/RAF/MEK/ERK	Melanoma
Vemurafenibe	BRAF	Melanoma
Dasatinibe	Bcr-Abl/Src-Abl c-Kit PDGFR	Leucemia mieloide crônica

Fonte: Receptores tirosina-quinase: implicações terapêuticas no câncer. Revista Brasileira de Oncologia Clínica. Julho/Agosto/Set. 2012;(8)29.

da quimioterapia citotóxica, originando mutações nas enzimas-alvo e nos marcadores tumorais (Quadro 1.5).

Inibidores de proteassoma

Essa classe de medicamento liga-se à subunidade do proteassoma e inibe irreversivelmente a ação da degradação proteica e também, interrompe múltiplas cascatas de sinalização intracelulares, causando a apoptose. Atualemente, os inibidores de proteassoma utilizados na prática clínica são: bortezomibe e carfilzomibe.

Inibidores do mTOR

Os fármacos dessa classe, de terapia-alvo, são inibidores de serina e treonina quinase na via PI3k/PKB/mTOR que respondem a uma variedade de sinais transmitidos por fatores de crescimento, impedindo angiogênese e promovem apoptose. Everolimo é indicado para câncer de mama (após falha terapêutica com o inibidor de aromatase), câncer renal, tumores neuroendócrinos avançados de pâncreas. Tensirolimo é indicado para câncer de células renais.

Embora esses agentes sejam geralmente bem tolerados, a experiência clínica com eles

MATERIAL PRO... ...ORAIS

destacou sua associação inesperada com efeitos tóxicos graves em vários órgãos, como coração, pulmões, fígado, rins, tireoide, pele, coagulação sanguínea, trato gastrointestinal e sistema nervoso. Muitos desses efeitos tóxicos resultam da inibição do fator de crescimento endotelial vascular ou da sinalização do fator de crescimento epidérmico em células de órgãos normais. Muitos desses efeitos indesejáveis como hipertensão, hipotireoidismo, reações cutâneas e possivelmente proteinúria são efeitos-alvo. Uma vez que as tirosinas quinases são amplamente distribuídas com papéis funcionais específicos em diferentes órgãos, essa associação não é muito surpreendente.

Imunoterapia

Há muito tempo se conhece a relação entre competência imunológica e evolução favorável do câncer e alguns medicamentos como, interleucina e interferona, vêm sendo utilizados como modificadores biológicos intrínsecos no processo da reação imunológica. A vacina BCG, utilizada para carcinoma *in situ* primário de bexiga é outra representante da imunoterapia. Considerada um dos grandes avanços da ciência contra o câncer, a imunoterapia busca aprimorar a resposta imune para que o próprio organismo destrua o tumor.

Essa modalidade de tratamento não age sobre células tumorais, mas aumenta a capacidade imunológica prejudicada pelo tumor, que tem a capacidade estratégica de escape do sistema imunológico. Em razão dessas características, essa abordagem de tratamento promete cura para toda a vida, já que o sistema imune teria grande capacidade de destruição do tumor sem causar toxicidade aos tecidos saudáveis e a memória imunológica diminuiria as possibilidades de recorrência.

Mecanismos inibitórios determinados pelo antígeno 4 associados ao linfócito T citotóxico (CTLA-4), pela morte programada 1 (PD1) e por sua ligante de morte celular programada 1 (PD-L1) podem ser alvos e inibidos por novas imunoterapias. Essas imunoterapias ocasionam o desbloqueio da resposta imune e são chamadas inibidores de *checkpoints* imunológicos. Essa classe de medicamentos bloqueiam as atividades de proteínas e de receptores das células imunológicas, libertando os "freios" sobre as células do sistema imunológico e aumentando a capacidade de destruir as células tumorais (Quadro 1.6).

PROTEGIDO POR DIREITOS AUTORAIS

Quadro 1.6
Inibidores de *checkpoints* aprovados para neoplasias

Mecanismo de ação	Fármaco	Indicação
Anti-CTLA4	Ipilimumabe	Melanoma
Anti-PD1	Pembrolizumabe	Melanoma Câncer de pulmão não pequenas células Câncer gástrico Carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço Carcinoma uroterial Linfoma de Hodgkin clássico
	Nivolumabe	Melanoma Câncer de pulmão não pequenas células Câncer de células renais Linfoma de Hodgkin Carcinoma de cabeça e pescoço Carcionoma uroterial Hepatocarcinoma

Fonte: Darvin P, Toor SM, Sasidharan Nair V, Elkord E. Immune checkpoint inhibitors: Recent progress and potential biomarkers. Exp Mol Med 2018 Dec 13;50(12):1-11. DOI: 10.1038/S12276-018-0191-1.PMID:30546008; PMCID:PMC6292890.

O conhecimento dos eventos adversos relacionados a essas classes de fármacos e seus mecanismos fisiopatológicos é de fundamental importância frente às suas características peculiares e, sobremaneira, distintas daquelas observadas com o uso de quimioterapia citotóxica convencional, ainda é um desafio para todos os profissionais envolvidos no cuidado dos pacientes. Enquanto diferentes estudos e protocolos de pesquisa avaliam o manejo de um número limitado de pacientes, as recentes indicações e aprovações da terapia de bloqueadores de correceptores imunológicos ampliarão drasticamente a exposição de pacientes a esses novos tratamentos. O vasto espectro de eventos adversos imunomediados ainda não foi totalmente caracterizado e o potencial impacto a longo prazo dessa modalidade de tratamento ainda é desconhecido. Desse modo, é necessária a atenção, de modo a promover a segurança dos pacientes e aumentar as possibilidades de sucesso com uso dessas terapias.

O perfil de toxicidades reflete um desequilíbrio dos mecanismos de regulação do sistema imunológico e se traduz clinicamente a partir da ativação de linfócitos T direcionada a diferentes órgãos e tecidos. Ainda que essa resposta desenfreada ocorra mais frequentemente contra a pele (dermatite), o trato gastrointestinal (colite), o fígado (hepatite), o pulmão (pneumonite) e as glândulas endócrinas (tireoidite, hipofisite, adrenalite). Qualquer órgão ou tecido pode ser alvo de uma resposta imunomediada, e relatos na literatura sugerem as mais variadas apresentações clínicas, incluindo aplasia pura de série vermelha, síndrome de Guillain-Barré, nefrite, miocardite e outros.

A abordagem inicial deve ser ajustada à gravidade da manifestação, idealmente classificada em graus, conforme o *Common Terminology Criteria for Adverse Events* e pode variar desde o uso de sintomáticos em vigência de tratamento até mesmo à descontinuação permanente e ao uso de corticoterapia sistêmica ou imunossupressores.

Além disso, convém salientar que, eventos adversos imunomediados, podem ocorrer mesmo após descontinuação do tratamento e a vigilância prolongada é recomendada.

Recomenda-se que todos os pacientes recebendo inibidores de *checkpoints* sejam submetidos rotineiramente, em adição à anamnese detalhada antes de cada aplicação, à avaliação hematológica, hepática, renal e de função tireoidiana, antes do início do tratamento e a cada uma ou duas aplicações.

Nesse cenário, a estruturação de equipes multidisciplinares e a ampla incorporação de diretrizes para o manejo eficaz de eventos adversos serão de fundamental importância para garantir o reconhecimento e o diagnóstico precoce e a introdução de terapêutica dirigida, permitindo o uso seguro e adequado dessa modalidade de tratamento em expansão. Ainda que os eventos adversos imunomediados sejam manejáveis e reversíveis, esses podem resultar em disfunção permanente de órgãos ou até mesmo em óbito.

Leitura sugerida

Almeida, VL de et al. Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: uma introdução. Quím Nova [online]. 2005;28(1):118-129. ISSN 0100-4042. http://dx.doi.org/10.1590/S0100-40422005000100021.

American Cancer Society [Internet]. Atlanta. 2018. Disponível em: https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/immunotherapy/immune-checkpoint-inhibitors.html. Acesso em: 28 jan. 2018.

American Society Clinical Oncology [Internet]. Virginia. 2005-2018. Disponível em: https://www.cancer.net/navigating-cancer-care/how-cancer-treated/chemotherapy. Acesso em: 27 jan. 2018.

Bonassa EMA. Enfermagem em quimioterapia. São Paulo: Editora Atheneu; 1998.

Del Debbio CB, Tonon LM, Secoli SR. Terapia com anticorpos monoclonais: uma revisão de literatura. Revista Gaúcha de Enfermagem. 2007;28(1):133-42.

Guimarães JRQ. Manual de oncologia. São Paulo: BBS Editora; 2004.

MATERIAL PROTEGIDO POR DIREITOS AUTORAIS

Hartmann JT, Haap M, Koop HG, Lipp HP. Tyrosine Kinase inhibitor – a review on pharmacology, metabolism and side effects. Curr Drug Metab. 2009 Jun;10(5):470-81.

Hilal-Dandan R, Brunton LL. Manual de farmacologia e terapêutica de Goodman&Gilman. 2ª ed. Porto Alegre: AMGH Editora; 2015.

Kaliks RA. Avanços em oncologia para o não oncologista. Einstein 2016;14(2):294-9. 2016.

Medscape [Internet]. New York. 1994-2018. Disponível em: https://reference.medscape.com/drughttps://reference.medscape.com/drug. Acesso em: 28 jan. 2018.

Ministério da Saúde. INCA. Quimioterapia. Rio de Janeiro. 1996-2018. Disponível em: http://www.inca.gov.br. http://www.inca.gov.br. Acesso em: 26 jan. 2018.

Moura VT, Oliveira AC, Centrone AF, Meira AOS, Campuzano TM. Manual de oncologia clínica do Brasil – Enfermagem. São Paulo: Dendrix Edição; 2017.

Peter C, Panus EE, Jobst SL, Tinsley AJ, Trevor BG. Katzung. Farmacologia para fisioterapeutas. Porto Alegre: AMGH Editora; 2011.

Riul S, Aguiar OM. Quimioterapia antineoplásica: Revisão de literatura. Rev Min Enf. 1999 Jan./Dez.; 3(1/2):60-7.

Schor N, Figueiredo MS, Kerbauy J, Lourenço DM. Guia de hematologia. São Paulo: Editora Manole; 2011.

Shah DR, Shah RR, Morganroth J. Tyrosine kinase inhibitors: Their on-target toxicities as potential indicators of efficacy. Drug Safety. 2013 June; 36(6):413-426.

Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. São Paulo. Diretrizes brasileiras de manejo de toxicidades imunomediadas associadas ao uso de bloqueadores de correceptores imunes. Braz J Oncol 2017;13(43): 1-15.

MATERIAL PROTEGIDO POR DIREITOS AUTORAIS