5ª edição

Terapêutica Oncológica para Enfermeiros e Farmacêuticos



Edva Moreno Aguilar Bonassa
Maria Inês Rodrigues Gato
Letícia Aragon Rodrigues

Atheneu

Terapêutica Oncológica para Enfermeiros e Farmacêuticos

5ª edição



SAL

SERVIÇO DE ATENDIMENTO AO LEITOR

Tel.: 08000267753

www.atheneu.com.br

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

Terapêutica Oncológica para Enfermeiros e Farmacêuticos

5ª edição

Editoras

Edva Moreno Aguilar Bonassa
Maria Inês Rodrigues Gato
Letícia Aragon Rodrigues

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

PRODUÇÃO EDITORIAL: Equipe Atheneu
CAPA: Equipe Atheneu
DIAGRAMAÇÃO: Know-How Editorial

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

T293

Terapêutica oncológica para enfermeiros e farmacêuticos / editoras: Edva Moreno Aguilar Bonassa, Maria Inês Rodrigues Gato, Letícia Aragon Rodrigues. - 5 ed. - Rio de Janeiro : Atheneu, 2022.
24 cm.

Inclui bibliografia e índice
ISBN 978-65-5586-592-9

1. Câncer - Enfermagem. 2. Medicamentos - Interações. 3. Câncer - Quimioterapia. 4. Agentes antineoplásicos. I. Bonassa, Edva Moreno Aguilar. II. Gato, Maria Inês Rodrigues. III. Rodrigues, Letícia Aragon.

22-79570

CDD: 616.994061
CDU: 616-083-085-006

Meri Gleice Rodrigues de Souza - Bibliotecária - CRB-7/6439

24/08/2022 29/08/2022

BONASSA, E. M. A.; GATO, M. I. R.; RODRIGUES, L. A.
Terapêutica Oncológica para Enfermeiros e Farmacêuticos – 5ª edição

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



1

Conceitos Gerais em Quimioterapia Antineoplásica

- Edva Moreno Aguilar Bonassa • Maria Inês Rodrigues Gato
- Letícia Aragon Rodrigues • Patricia Molina
- Maria Lurdemiler Sabóia Mota

Introdução

A quimioterapia antineoplásica, ou seja, a utilização de agentes químicos, isolados ou em combinação, com o objetivo de tratar os tumores malignos, tornou-se uma das mais importantes e promissoras maneiras de combater o câncer. É uma modalidade de *tratamento sistêmico* da doença, a qual contrasta com a cirurgia e a radioterapia, mais antigas e de ação localizada. A abordagem sistêmica tornou possível a cura de leucemias e linfomas, além de permitir o tratamento precoce de metástases não detectáveis[1]. Pode ser empregada com objetivo *curativo* ou *paliativo*, dependendo do tipo de tumor, da extensão da doença e da condição física do paciente, conforme descrito no Quadro 1.1.

Quadro 1.1 Classificação da quimioterapia antineoplásica segundo a finalidade.

Terapia curativa Quando o tratamento sistêmico é o tratamento definitivo para a doença. Linfomas, leucemias, tumores, germinativos etc.
Terapia adjuvante Quando o tratamento sistêmico tem o objetivo de aumentar a chance de cura após determinado procedimento cirúrgico. Associado ou não à radioterapia. Câncer de mama, pulmão, colorretal, melanoma etc.
Terapia neoadjuvante Quando o tratamento sistêmico é realizado antes do tratamento curativo, visando menor radicalidade no procedimento cirúrgico e ao mesmo tempo diminuindo o risco de doença a distância. Mama, pulmão, cabeça e pescoço, bexiga, estômago etc.
Terapia paliativa Quando o objetivo não é a cura, mas a paliação das consequências da doença. Pode ou não prolongar a sobrevida. Tratamento dos sintomas da doença. Retardar o surgimento de sintomas. Melhora da qualidade de vida. Tumores metastáticos em geral.

Fonte: Baquiran e Gallagher, 1998.

O ataque indiscriminado promovido pelos agentes antineoplásicos às células de rápida proliferação, cancerosas ou normais, produz os indesejáveis efeitos tóxicos conhecidos e extremamente temidos pelos indivíduos que necessitam se submeter ao tratamento. São comuns os tabus, as ideias preconcebidas e os temores que podem afastar os pacientes da possibilidade de cura. É fundamental que, além de seu papel técnico, relacionado ao manuseio dos medicamentos antineoplásicos, o enfermeiro e o farmacêutico atuem como multiplicadores de informações corretas a respeito do tratamento quimioterápico, dissipando dúvidas e desfazendo tabus, temores e preconceitos, enraizados entre os pacientes e a população em geral.

Histórico

Quando nos detemos particularmente na origem da quimioterapia antineoplásica, encontramos que remonta a tempos antigos – ou seja, às civilizações egípcia e grega – a utilização de fármacos como quimioterápicos. Esses fármacos eram utilizados na forma de sais metálicos, como arsênico, cobre e chumbo[3]. Entretanto, os primeiros registros oficiais de tratamento efetivo de tumores por meio da utilização de ferramentas farmacológicas deram-se somente no final do século XIX, com duas importantes descobertas: a primeira, chamada *solução de Fowler*, desenvolvida por Lissauer em 1865, a partir do arsenito de potássio; a segunda, a *toxina de Coley*, combinação de diferentes produtos bacterianos, em 1890[4]. O médico alemão Lissauer administrou baixas doses de arsênico combinadas com iodo e cloreto de potássio (KCl) em uma paciente; esse tratamento provocou a diminuição do tamanho do baço, do número de células brancas e a melhora da anemia, restaurando a sensação de bem-estar[4]. Posteriormente, Coley usou uma mistura (toxina de Coley) de bactérias mortas das espécies *Streptococcus pyogenes* e *Serratia marcescens*, junto às endotoxinas ainda ativas, diretamente em tumores. Com seu método, Coley atingiu a notável taxa de cura de 10% para sarcomas de tecidos moles. As taxas de resposta variaram amplamente e os efeitos colaterais foram consideráveis. Com o desenvolvimento da radioterapia e avanços na quimioterapia, a toxina de Coley foi amplamente esquecida[5].

Em 1854, foi sintetizada a mostarda sulfurada. Entretanto, suas propriedades vesicantes só foram descritas em 1887. As pesquisas sobre os efeitos da mostarda nos olhos, na pele e no trato respiratório tiveram a atenção médica durante a Primeira Guerra Mundial. No entanto, somente mais tarde foi reconhecido que séria toxicidade sistêmica também se seguia à exposição a esse fármaco. Em 1919, Krumbhaar e Krumbhaar fizeram a pertinente observação de que o principal efeito tóxico advindo do envenenamento por mostarda sulfurada era marcado pela leucopenia e, nos casos que foram submetidos à autópsia, por aplasia da medula óssea, dissolução do tecido linfoide e ulceração do trato gastrointestinal[6].

No período que antecedeu a Segunda Guerra Mundial, muitos estudos a respeito das ações biológicas e químicas das mostardas nitrogenadas foram realizados. Em 1943, já durante a guerra, um ataque aéreo alemão destruiu um depósito americano de gás mostarda em Bari, Itália. Como consequência, ocorreu intensa mielodepressão entre o grupo de indivíduos contaminados, causando a morte de inúmeros soldados, com atrofia das glândulas linfáticas e hipoplasia da medula óssea. Esse fato despertou a atenção de um grupo de farmacologistas que tinha à frente Gilman, Goodman e T. F. Dougherty, impelindo-os a estudarem o efeito das mostardas nitrogenadas sobre o lipossarcoma transplantado em camundongos. Em 1946, foram realizados os primeiros estudos clínicos, tendo início a era que marcaria o desenvolvimento da moderna quimioterapia para o tratamento dos tumores malignos[7].

O início da década de 1940 foi marcado por progressos na área da nutrição, e estudos com o ácido fólico levaram Farber et al. à descoberta da aminopterina, uma antagonista do ácido fólico, a qual levou à remissão algumas crianças portadoras de leucemia aguda. Esse fármaco atualmente é classificado como um antimetabólito, ao lado da ametopterina e 5-fluoruracila. Em meados de 1950, um derivado da aminopterina, o metotrexato, foi utilizado em mulheres com coriocarcinoma avançado, um câncer raro e fatal de placenta. Surpreendentemente, uma parcela significativa de mulheres com metástases pulmonares foi curada[8]. Em 1956, identificou-se a primeira cura de tumor de Wilms com o uso de quimioterápicos e foi realizado o primeiro transplante de medula óssea[7].

Ainda nos anos 1950, foram identificados os primeiros antibióticos com atividade antitumoral, sendo o primeiro deles a dactinomicina. Esses bons resultados atraíram grandes investimentos no que tange a pesquisas para descoberta de novos fármacos, sendo que algumas técnicas utilizadas nas pesquisas de novos antineoplásicos permanecem como bases do processo até hoje[6].

A natureza e as abordagens básicas no tratamento do câncer evoluem constantemente. Protocolos clínicos exploram terapias genéticas, a estimulação de elementos Hematopoiéti-

cos normais, a indução de diferenciação em tecidos tumorais e a inibição da angiogênese. A pesquisa em cada uma dessas áreas levou a aplicações experimentais ou, em alguns casos rotineiros, em doenças não malignas. Os mesmos fármacos usados para terapia antitumoral citotóxica tornaram-se importantes componentes de esquemas imunossupressores para artrite reumatoide (metotrexato e ciclofosfamida), transplante de órgãos (metotrexato e azatioprina), anemia falciforme (hidroxiureia), quimioterapia anti-infecciosa (trimetrexato e ácido folínico) e psoríase (metotrexato), além de rituximabe para lúpus eritematoso sistêmico[8].

O século XXI começou com o fim da primeira fase do Projeto (Genoma), que mapeou a sequência de milhões de genes humanos. É preciso refinar ainda mais essa análise e buscar o significado das sequências gênicas em cada tipo tumoral. Também é preciso descobrir como funcionam os fatores que induzem as mutações nos genes, desde vírus a poluentes. Atualmente, já se conta com terapia farmacológica geneticamente guiada para diversos tipos de tumores, o que, sem dúvida, funciona como um importante divisor de águas na luta incansável contra uma doença secular que hoje figura como uma das principais causas de morte de populações do mundo inteiro[9].

Nesse contexto, já há algum tempo, testes moleculares são empregados para identificar pacientes passíveis de alguns tratamentos, como aqueles à base de anticorpos monoclonais, e na própria terapia hormonal para o câncer de mama[10]. Entretanto, é importante ressaltar que, para a quimioterapia convencional, os testes moleculares não são utilizados rotineiramente. As pesquisas continuam no sentido de desenvolver novos agentes, análogos aos já conhecidos, com efeitos tóxicos menos agressivos, especialmente a órgãos-alvo como coração, pulmões, rins e cérebro.

Outra preocupação é com o desenvolvimento de fármacos mais seletivos, ou seja, tóxicos somente aos tecidos tumorais. São substâncias direcionadas a alvos específicos, como "mísseis teleguiados", os chamados *medicamentos inteligentes*. Também crescem os estudos relacionados às características genéticas do paciente que podem influenciar em sua resposta ao tratamento e até mesmo à incidência e à gravidade dos efeitos colaterais. Esse conhecimento permite o emprego de fármacos selecionados, especialmente àqueles que realmente obterão benefício com seu uso.

Ramaswamy et al. (2003)[11] lembra que outros aspectos ligados à biologia molecular são importantes ferramentas na tomada de decisão clínica em oncologia. Como exemplo, o perfil de expressão gênica – em que níveis de ácido ribonucleico (RNA) mensageiro de milhares de genes são randomicamente pesquisados à procura de associações com a progressão de doença, a resposta ou o desfecho do tratamento – revelou a existência de perfis tumorais estreitamente relacionados a metástases.

Ciclo celular e cinética de crescimento tumoral

A quimioterapia antineoplásica consiste no emprego de substâncias químicas, isoladas ou em combinação, com o objetivo de tratar as neoplasias malignas não curáveis por cirurgia ou radioterapia[12]. Constitui-se de fármacos que atuam em nível celular interferindo no seu processo de crescimento e divisão. A maioria dos agentes antineoplásicos não apresenta especificidade, ou seja, não destrói seletivamente e exclusivamente as células tumorais. Em geral, são tóxicos aos tecidos de rápida proliferação, caracterizados por alta atividade mitótica e ciclos celulares curtos[13].

Os agentes antineoplásicos são, em sua grande maioria, essencialmente fármacos anticrescimento planejados e desenvolvidos na suposição de que as células neoplásicas se multiplicam sempre mais rapidamente do que todas as demais células. Assim, esses fármacos devem, de algum modo, interferir na cinética de divisão celular. Para muitos deles, a ação antiproliferativa resulta principalmente de alterações bioquímicas ou estruturais induzidas durante a fase S ou fase de síntese do ciclo mitótico de divisão celular, sendo a apoptose desencadeada pela consequente lesão à molécula de ácido desoxirribonucleico (DNA)[14].

Segundo Rang et al. (2006)[15], as células tumorais não sofrem mitose mais rapidamente do que as células normais. As células do sistema Hematopoiético, mucosa do trato gastrointestinal, folículos capilares e pele chegam, por vezes, a terem taxas de divisão superiores às das células tumorais. Por essa razão, os fármacos que atuam destruindo células de rápida proliferação destroem também os tecidos normais.

Para compreender o mecanismo de ação dos quimioterápicos clássicos, é necessário conhecer alguns aspectos importantes sobre o ciclo celular e a cinética tumoral. O crescimento e a divisão das células normais ou neoplásicas ocorrem em uma sequência de eventos, cujo produto final é a divisão celular (mitose). O processo de divisão tem duração variável, sendo que o ciclo varia muito em células de tipos diferentes[7]. Baquiran e Gallagher (1998)[2] descrevem, de modo preciso e sucinto, esses eventos. O ciclo celular é constituído por duas fases: a interfase e a mitose. A interfase é subdividida em três etapas, G_1, S e G_2, e caracteriza-se por intensa atividade metabólica da célula, além de corresponder ao período mais longo no ciclo celular. A mitose ocupa apenas de 5% a 10% do ciclo. S é o intervalo de tempo em que ocorre síntese de DNA. O ciclo celular está esquematizado na Figura 1.1.

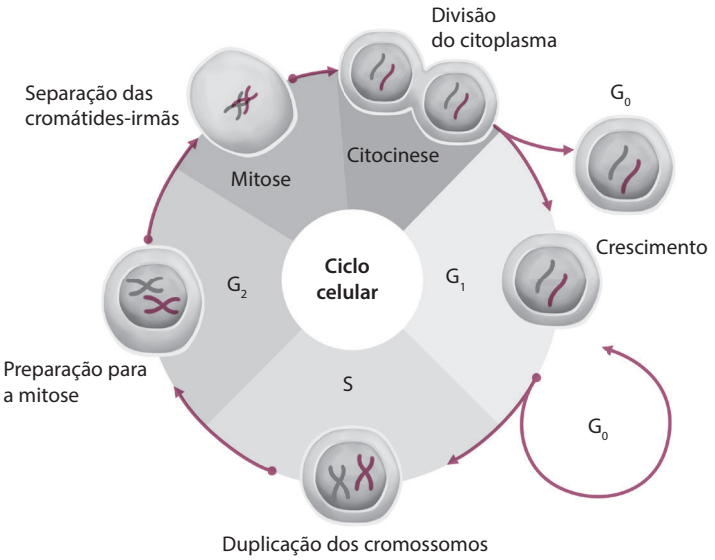

Figura 1.1 Ciclo celular.
Fonte: Adaptada de Baquiran e Gallagher, 1998.

Baquiran e Gallagher (1998)[2] dizem ainda que células em fase G_0 (ou fase de descanso) representam a fração não proliferativa do tecido, pois não se dividem, sendo, portanto, pouco vulneráveis à ação dos agentes antineoplásicos. Portanto, as células nessa fase de divisão são consideradas as responsáveis pelas recidivas e metástases.

No período G_1, a cromatina não se encontra distinguível como cromossomo individualizado. Caracteriza-se por uma intensa síntese de RNA e proteínas, com um marcante aumento do citoplasma. Esse é o estágio mais variável em termos de tempo. Pode durar horas, meses ou anos. Nos tecidos de rápida renovação, cujas células estão constantemente em divisão, o período G_1 é curto; como exemplo, tem-se o epitélio que reveste o intestino delgado, o qual se renova a cada três dias, sendo esse tipo de tecido extremamente sensível a tratamentos que afetem a replicação do DNA (medicamentos e radiações ionizantes), razão pela qual são os primeiros a serem lesados pela quimioterapia ou radioterapia. Outros tecidos não manifestam tão rapidamente as lesões por apresentarem proliferação mais lenta, como ocorre na epiderme, com um período estimado de divisão celular em 20 dias, e no testículo, em 64 dias[16].

Quando a célula entra em seu período de síntese (fase S), ocorre um aumento inicial na quantidade de DNA polimerase e RNA. As duas cadeias que constituem a dupla-hélice do DNA separam-se, e cada nucleotídeo serve de molde para a síntese de uma nova molécula de DNA, em razão da polimerização de desoxirribonucleotídeos sobre o molde da cadeia inicial, graças à atividade da DNA polimerase. Essa duplicação obedece ao pareamento de bases, em que adenina pareia com timina e citosina com guanina, e como resultado obtém-se uma molécula-filha que é a réplica da molécula original[17].

O período G_2 representa um tempo adicional para o crescimento celular, de maneira que a célula possa assegurar uma completa replicação do DNA antes da mitose. Nesse período, ocorre uma discreta síntese de RNA e proteínas essenciais para o início da mitose. É considerado o segundo período de crescimento. Apesar dessa divisão nos períodos de crescimento, atualmente se sabe que se trata de um processo contínuo, sendo interrompido apenas brevemente no período de mitose. A célula agora está preparada para a mitose, que é a fase final e microscopicamente visível do ciclo celular[3]. A Figura 1.2 apresenta o esquema das várias fases da mitose com uma imagem que mostra uma célula em prófase vista ao microscópio de fluorescência.

Todas as células, normais ou neoplásicas, passam por essas fases até chegarem à divisão. A diferença básica reside no fato de que nos tecidos normais o processo de formação celular ocorre de modo a preencher as necessidades orgânicas, ou seja, há um balanço entre células que nascem e células que morrem. No entanto, as neoplásicas não obedecem a esse comando e proliferam-se excessivamente. O que tem sido postulado é que existe um sistema de *feedback* que, em resposta à morte celular, sinaliza às novas células para que iniciem o período G_1. Em pacientes com câncer, esse mecanismo de sinalização e controle não ocorre, então começa uma fase caracterizada, inicialmente, por um crescimento acelerado, quase exponencial, seguido de um período de crescimento mais lento[12], chamado *fase de Plateau*. Esse padrão de aumento da população tumoral obedece a uma curva de *crescimento gompertziano*, conforme demonstrado na Figura 1.3. A porcentagem de células neoplásicas em processo de divisão ativa (fases G_1, S, G_2 e M) é muito grande, o que torna curto o tempo necessário para a duplicação do volume tumoral. À proporção que o tamanho tumoral aumenta, a fração de crescimento progressivamente diminui, provavelmente pela escassez de oxigênio e nutrientes[19]. No entanto, essa pequena massa tumoral começa a produzir um peptídio capaz de estimular a produção de vasos sanguíneos, que possibilitam o suprimento das necessidades, permitindo dessa maneira nova aceleração da reprodução celular e, consequentemente, crescimento do tumor. Essa substância é conhecida como *fator de angiogênese tumoral* (TAF)[20,21].

Em decorrência dessa falha do mecanismo de controle da reprodução, a taxa de células em processo de divisão celular é muito maior nos tecidos tumorais do que nos normais, dos quais se originaram. Nesse processo descontrolado de reprodução, pode haver também a perda da capacidade de diferenciação, ou seja, a produção de células com características morfológicas e biológicas totalmente diferentes do tecido normal[21].

O DNA, material genético de todas as células, age como modelador na produção de formas específicas de RNA transportador, ribossômico e mensageiro e, desse modo, determina qual enzima (proteína) será sintetizada pela célula. As enzimas são responsáveis pela maioria das funções celulares, e a interferência nesses processos afetará a função e a proliferação tanto das células normais como das neoplásicas. A maioria dos fármacos utilizados na quimioterapia antineoplásica interfere de algum modo nesse mecanismo celular, e a melhor compreensão do ciclo celular normal possibilitou a definição clara dos mecanismos de ação da maioria dos fármacos[19].

Foi a partir dessa definição que Bacarat (2000)[6] classificou os quimioterápicos antineoplásicos, conforme a sua atuação sobre o ciclo celular, em: 1) *ciclo-inespecíficos*: aqueles que atuam nas células que estão ou não no ciclo proliferativo, como a mostarda nitrogenada; 2) *ciclo-específicos*: os quimioterápicos que atuam somente nas células que se encontram em proliferação, como é o caso da ciclofosfamida; 3) *fase-específicos*: aqueles que atuam em determinadas fases do ciclo celular, como o metotrexato (fase S), o etoposídeo (fase G_2) e o paclitaxel (fase M) (Figura 1.4).

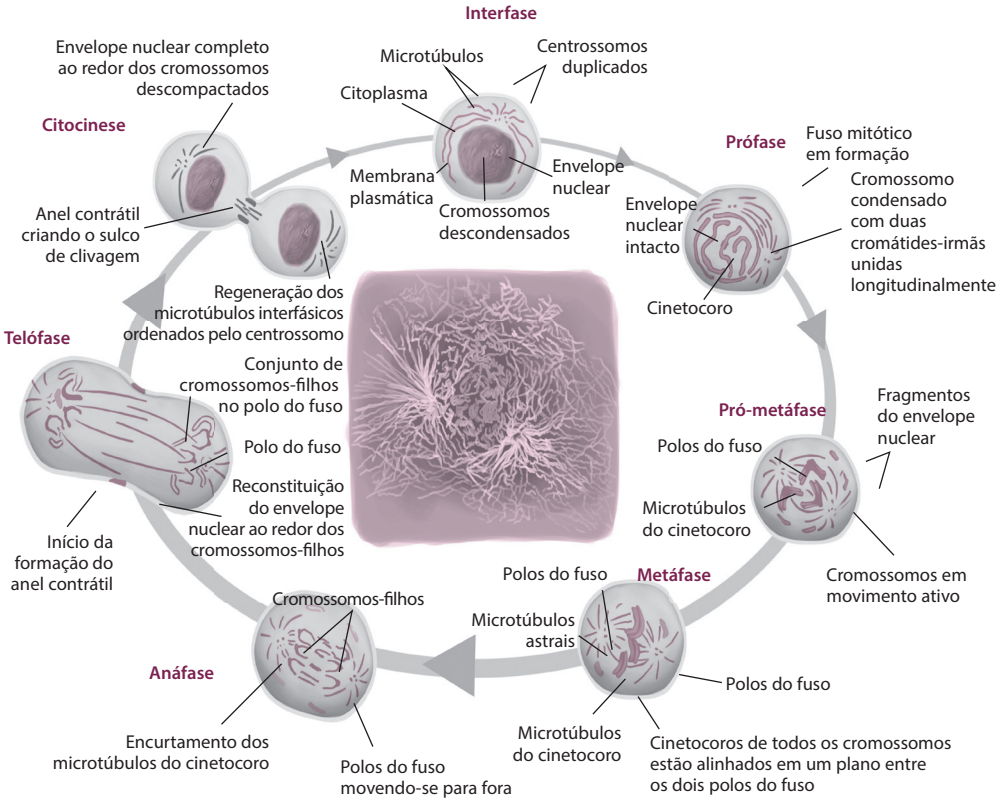

Figura 1.2 Esquema geral das várias fases da mitose. A imagem central mostra uma célula em prófase vista ao microscópio de fluorescência (no centro da imagem, os cromossomos estão representados pela porção cinza escuro. Ao redor, os fios claros correspondem ao fuso de divisão com os microtúbulos).

Fonte: Adaptada de Alberts et al., 2006, 2008.

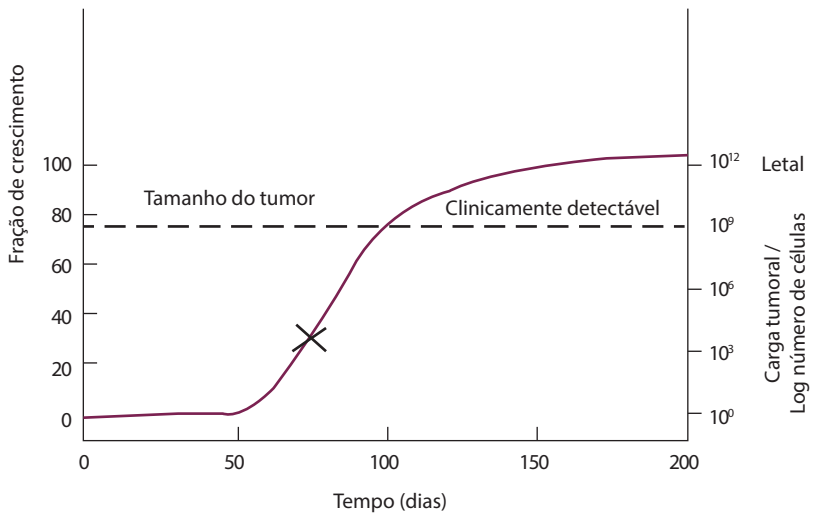

Figura 1.3 Curva de crescimento gompertziano dos tumores.

Fonte: UFRGS, [data desconhecida], tradução nossa.

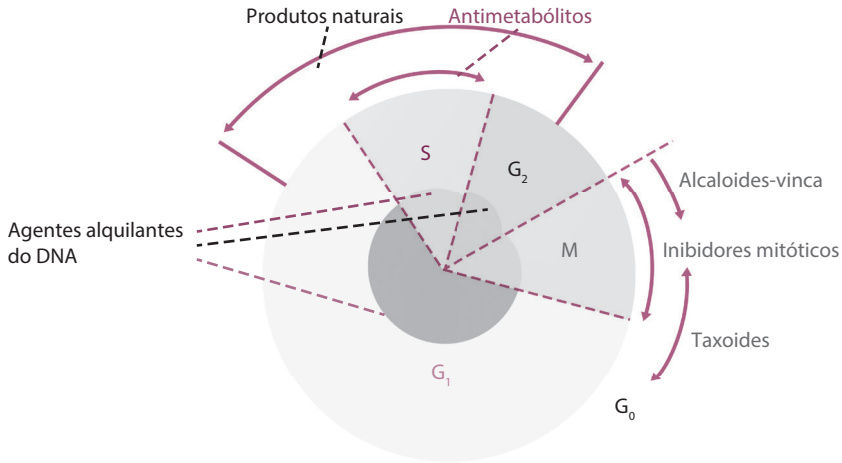

Figura 1.4 Atividade dos agentes quimioterápicos antineoplásicos dependendo da fase do ciclo celular. O ciclo celular e a relação entre a ação dos antineoplásicos. A fase G_1 é o período de intervalo entre a mitose e o início da síntese de DNA. As células em repouso encontram-se em uma subfase de G_1, G_0. O período S refere-se à síntese de DNA, G_2 ao intervalo pré-mitótico e M ao período de mitose. Exemplos de antineoplásicos por momento de ação no ciclo são colocados por fase. Os fármacos com ação sobre a célula em qualquer ponto do ciclo são denominados *agentes inespecíficos de fase do ciclo*.
Fonte: Adaptada de Goodman e Gilman, 2006.

Sabe-se que os fármacos antineoplásicos agem especialmente em células em processo de divisão ativa, portanto são mais eficazes quando utilizados *precocemente*, ou seja, quando o tumor é ainda pequeno e cresce exponencialmente. Além disso, os tumores de rápido desenvolvimento são os mais suscetíveis à destruição pela quimioterapia, pois, nesses casos, mais células estão em divisão ativa, havendo, portanto, mais células sensíveis aos fármacos antineoplásicos.

A redução do volume tumoral, por meio dos recursos da cirurgia (*cirurgia citorredutora*), e o uso da radioterapia associada à quimioterapia (*quimioterapia radiossensibilizante*) são capazes de acelerar a taxa de crescimento, tornando a massa residual e as metástases mais sensíveis à ação dos quimioterápicos. Dessa forma, ficam muito claras as vantagens da associação das diversas modalidades de tratamento oncológico.

Controle do ciclo celular

As células apresentam mecanismos de controle do processo que envolve a divisão celular. Mutações no conteúdo genético (DNA) dessas células podem superar essas defesas e contribuir para a formação de neoplasias. Um desses mecanismos de ação é a morte celular programada (apoptose), que ocorre quando componentes essenciais da célula estão lesados ou o controle do sistema foi, por algum motivo, desregulado. O desenvolvimento de células neoplásicas implica em uma quebra ou falha desse mecanismo[22,23] (Figura 1.5).

A proteína p53 apresenta várias funções, entre elas auxiliar no início da apoptose. Sua inativação, por mutação, reduz a chance de células geneticamente danificadas serem eliminadas, iniciando-se um processo carcinogênico. Outro mecanismo de controle da divisão celular limita o número de vezes em que determinada célula se reproduz[21]. PTEN também é um gene supressor tumoral, capaz de bloquear a progressão das células a partir da fase G_1, induzir a apoptose e modular negativamente a via de sinalização PI3K/Akt (fosfatidilinositol 3-quinase) e MAPK (proteína quinase ativada por mitógeno)[24].

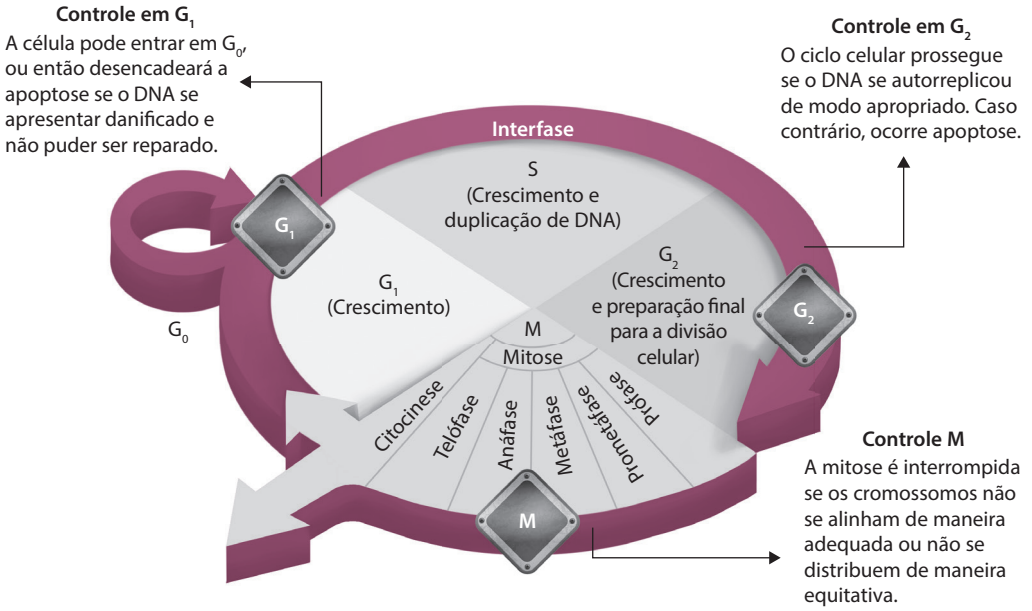

Figura 1.5 Controle do ciclo celular.
Fonte: Adaptada de Choi et al., 2002.

Assim, pode-se afirmar que o ciclo celular é regulado pela interação de proteínas. Essas proteínas compõem o *sistema de controle*, que conduz e coordena o desenvolvimento do ciclo celular. Essas proteínas surgiram há bilhões de anos e têm sido conservadas e transferidas de célula para célula ao longo da evolução[21].

O ciclo celular, em organismos multicelulares, é controlado por proteínas altamente específicas, denominadas *fatores de crescimento*. Os fatores de crescimento regulam a proliferação celular por meio de uma rede complexa de cascatas bioquímicas que, por sua vez, regulam a transcrição gênica e a montagem e desmontagem de um sistema de controle. São conhecidas cerca de 50 proteínas que atuam como fatores de crescimento, liberados por vários tipos celulares. Para cada tipo de fator de crescimento, há um receptor específico, os quais algumas células expressam na sua superfície e outras não[22].

Os fatores de crescimento podem ser divididos em duas grandes classes: 1) os fatores de crescimento de ampla especificidade, que afetam muitas classes de células, como o fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF) e o fator de crescimento epidérmico (EGF); e 2) os fatores de crescimento de estreita especificidade, que afetam células específicas[20].

A proliferação celular depende de uma combinação específica de fatores de crescimento (FC). Alguns FC estão presentes na circulação, porém a maioria é originada das células da vizinhança da célula afetada e agem como mediadores locais. Os FC, além de serem responsáveis pela regulação do crescimento e da divisão celular, estão também envolvidos em outras funções, como sobrevivência, diferenciação e migração celular[20].

Fatores de crescimento e controle do ciclo celular

Os fatores de crescimento liberados ligam-se a receptores de membrana das células-alvo. A formação do complexo receptor-ligante dispara a produção de moléculas de sinalização intracelular.

Essas moléculas são responsáveis pela ativação de uma cascata de fosforilação intracelular, que induz a expressão de genes. O produto da expressão desses genes são os componentes essenciais do *sistema de controle do ciclo celular*, composto principalmente por duas famílias de proteínas[22]:

- *Cyclin-dependent protein Kinase* (CdK), que induz a continuidade do processo por meio da fosforilação de proteínas selecionadas[23].
- *Ciclinas,* proteínas especializadas na ativação de proteínas. Essas proteínas se ligam a CdK e controlam a fosforilação de proteínas-alvo. São reconhecidas duas famílias de ciclinas: ciclinas G_1 e ciclinas G_2. O ciclo de montagem, ativação e desmontagem do complexo ciclina-CdK são os eventos-base que dirigem o ciclo celular[23].

O ciclo é regulado para parar em pontos específicos (Figura 1.5). Esses pontos permitem que o sistema de controle sofra influência do meio. Nesses pontos de parada, são realizados *check-ups*. São reconhecidos dois pontos de *checagem (checkpoints)*[21]:

- Em G_1, antes de a célula entrar na fase S do ciclo.
- Em G_2, antes de a célula entrar em mitose.

Nesses pontos, são checadas as condições do meio extracelular e da própria célula.

No período G_1, ocorre a montagem do complexo ciclina-CdK, que fosforila proteínas específicas, induzindo a célula a entrar no período S. O complexo se desfaz com a desintegração da ciclina. No período G_2, as ciclinas mitóticas ligam-se a proteínas CdK, formando um complexo denominado *fator de promoção da maturação* (MPF), que é ativado por enzimas, e desencadeiam eventos que fazem a célula entrar em mitose. O complexo é desfeito pela degradação da ciclina mitótica quando a célula está entre a metáfase (quando ocorre o alinhamento dos cromossomos no centro da célula) e a anáfase (quando ocorre a separação das cromátides-irmãs do cromossomo, as quais se posicionam nos polos da célula, de maneira oposta), induzindo a célula a sair da mitose. Assim, cada passo da ativação ou da desativação marca uma transição no ciclo celular. Essa transição, por sua vez, inicia reações que servem de gatilhos para a continuidade do processo[20].

Existem duas preposições para explicar a atuação do sistema de controle: cada bloco indica um processo essencial no ciclo (replicação do DNA, síntese de proteínas, formação do fuso). Na hipótese A, cada processo ativa o processo seguinte, em um efeito dominó. A hipótese B ajusta-se melhor ao ciclo celular em que os sistemas de controle do ciclo ativam a continuidade do processo[20].

Apoptose

Como já abordado anteriormente, apoptose é um tipo de morte celular programada que ocorre durante várias situações fisiológicas e patológicas, constituindo um mecanismo de remoção de células lesadas, promovendo dessa maneira a renovação celular e tecidual. Durante o processo de apoptose, ocorrem alterações morfológicas características desse tipo de morte celular, como retração da célula, perda de aderência com a matriz extracelular e com as células vizinhas, condensação da cromatina, fragmentação internucleossômica do DNA e formação dos corpos apoptóticos[25].

A maioria dessas alterações morfológicas é causada por uma série de cisteíno-proteases, denominadas *caspases*, as quais são ativadas especificamente nas células em apoptose. Caspases contêm uma cisteína no sítio ativo e são capazes de clivar outras proteínas que apresentem resíduos de aspartato. O nome *caspase* é derivado dessa função molecular específica: *cysteine-aspartic-acid-proteases*[25].

Na apoptose, agem basicamente dois tipos de caspases: 1) as iniciadoras (caspase-8, caspase-9), que clivam proformas inativas de caspases efetoras, ativando-as e desencadeando o processo de morte celular; e 2) as efetoras (caspase-3, caspase-7), que selecionam e clivam proteínas-chave (substratos), desativando o metabolismo celular e, consequentemente, causando a morte da célula. A iniciação da reação em cascata é regulada por inibidores de caspases[25].

Vias de ativação da apoptose

Diversos são os fatores que podem desencadear a apoptose, entre eles: ligação de moléculas a receptores de membrana, agentes quimioterápicos, radiação ionizante, danos ao DNA,

choque térmico, deprivação de fatores de crescimento, baixa quantidade de nutrientes e níveis aumentados de espécies reativas do oxigênio.

A ativação da apoptose pode ser iniciada de duas diferentes maneiras: pela via extrínseca (citoplasmática); ou pela via intrínseca (mitocondrial). A via extrínseca é desencadeada a partir da ligação a receptores de morte presentes na superfície celular (receptores Fas: antígeno associado ao fibroblasto, também denominado *Apo-1* ou *CD95*; TNF-R1: receptor fator de necrose tumoral; e TRAIL), recrutamento de FADD e ativação da caspase-8[25,26]. Essa ligação é capaz de ativar a cascata das caspases. A via intrínseca é ativada por estresse intracelular ou extracelular, como a deprivação de fatores de crescimento, danos ao DNA, hipóxia ou ativação de oncogenes. Os sinais que são traduzidos em resposta a esses insultos convergem principalmente para a mitocôndria. Inúmeros estudos sobre apoptose apontam a mitocôndria como o principal mediador desse tipo de morte. Essa organela integra os estímulos de morte celular, induzindo a permeabilização mitocondrial e consequente liberação de moléculas pró-apoptóticas da família Bcl-2 nela presentes (Bax ou Bak)[25].

Membros pró-apoptóticos e antiapoptóticos da família Bcl-2 regulam a liberação de citocromo c a partir da membrana mitocondrial interna. Este se associa ao fator apoptótico de ativação de protease (Apaf-1), uma proteína ATP ou dATP-dependente, capaz de se ligar à pró-caspase-9, formando um apoptossomo capaz de autoativar a caspase-9. Caspases subsequentes são ativadas, culminando na clivagem de substratos específicos e morte celular por apoptose[27].

Proteínas inibidoras da apoptose

As proteínas inibidoras da apoptose ou *inhibitor of apoptosis protein* (IAP) são moléculas que exercem seu papel antiapoptótico por meio da capacidade de inibir a atividade das caspases efetoras −3 e −7, da caspase iniciadora −9 e de modularem o fator de transcrição NF-kB. Diferentes membros das IAP já foram descritos, entres eles a survivina, considerada uma proteína essencial na regulação da progressão da mitose, inibição da apoptose e resistência à radioterapia e à quimioterapia em diversos tipos de câncer[25].

Angiogênese

A angiogênese, formação de novos vasos capilares a partir de células endoteliais, é essencial para vários processos fisiopatológicos, como o desenvolvimento e a disseminação dos tumores. As integrinas são uma família de macromoléculas mediadoras da adesão celular e reguladoras da angiogênese e da homeostasia vasculares[28]. O estímulo para a angiogênese resulta da liberação local pelo tumor de algumas proteínas com ação estimuladora para o desenvolvimento vascular, dentre as quais se destaca o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). Há atualmente fortes evidências de que os níveis tissulares e séricos de VEGF apresentam uma significativa correlação com os diferentes aspectos clínico-patológicos tumorais, como o tamanho da lesão, presença de invasão vascular, presença de metástases linfonodais, diferenciação tumoral e, em especial, com o prognóstico do paciente observado por meio de taxas de sobrevida após o tratamento[29].

Poliquimioterapia

A poliquimioterapia, ou seja, a utilização de mais de um agente citostático em combinação, revolucionou o tratamento oncológico. Sabe-se que as células cancerosas são capazes de sofrer mutações, o que resulta no desenvolvimento de resistência aos quimioterápicos antineoplásicos. No entanto, o mecanismo de ação dos citostáticos é variável e, por isso, o tumor que adquiriu resistência a um antineoplásico pode ser sensível a outros. A exposição da célula neoplásica a mais de um quimioterápico é capaz de retardar o mecanismo de resistência tumoral, possibilitando melhores respostas ao tratamento[30].

A combinação de fármacos deve obedecer aos seguintes critérios:

- Devem apresentar diferentes mecanismos de ação, diferentes toxicidades e prazos diferentes de toxicidade.

- Devem ser efetivos quando empregados isoladamente.
- Devem conter as bases bioquímicas para o sinergismo.

As principais vantagens da poliquimioterapia são abordadas nos tópicos a seguir.

Sinergismo

Os fármacos em combinação exercem efeito aditivo ou sinérgico. O efeito aditivo corresponde à soma dos benefícios obtidos com o emprego isolado, e o sinergismo ocorre quando um fármaco potencializa o efeito terapêutico de outro, tornando os resultados superiores aos benefícios obtidos com o emprego isolado. Um exemplo de sinergismo é a combinação de prednisona e vincristina no tratamento da leucemia linfocítica aguda em crianças; se utilizadas isoladamente, produzem remissão completa em aproximadamente 50% dos pacientes, mas, quando associadas, elevam para 90% a porcentagem de crianças beneficiadas. Outro exemplo é a combinação de doxorrubicina e ciclofosfamida, que, quando empregadas individualmente, ocasionam 30% de resposta favorável em mulheres portadoras de câncer de mama avançado e, quando associadas, 70% a 80%. O fato é que lesões múltiplas subletais nas células malignas podem levá-las à morte, ao passo que uma lesão única produzida por um agente único pode ser reparada ou ter seu efeito compensado[31].

Retardo da resistência tumoral

Em geral, escolhem-se fármacos pertencentes a diferentes grupos, portanto com mecanismos de ação variados e diversos entre si. Somente um pequeno número de células torna-se resistente à ação de todos os quimioterápicos depois de repetidas aplicações. Dessa forma, é possível empregar várias vezes o mesmo esquema terapêutico sem risco de resistência tumoral precoce[32].

Doses menores

A associação de antineoplásicos possibilita o emprego de doses menores graças aos efeitos aditivos e sinérgicos. Consequentemente, os efeitos tóxicos são menos intensos e limitantes. Em geral, agrupam-se fármacos com toxicidades diferentes, de modo a impedir a sobreposição ou a adição de problemas[33].

Esquemas de quimioterapia

Estudos laboratoriais e observações clínicas sugerem que a sequência e o aprazamento entre os antineoplásicos devem basear-se nos aspectos farmacológicos e citocinéticos de cada fármaco.

Tratamento com altas doses em intervalos intermitentes traz melhores resultados e mostra-se menos imunossupressivo. Como a população de células tumorais em paciente com doença clínica detectável excede 1 g, ou 10^9 células, e visto que cada ciclo de terapia mata menos de 99% das células, é necessário repetir os tratamentos em ciclos múltiplos para erradicar as células tumorais[28]. O conhecimento do intervalo potencial de duplicação tumoral (*doubling time*) e o período de toxicidade aos tecidos normais, ocasionado pelo quimioterápico, são especialmente considerados no estabelecimento dos esquemas de tratamento. Idealmente, o antineoplásico deve ser readministrado antes que ocorra a retomada do crescimento tumoral, porém o intervalo entre as aplicações se baseia na recuperação dos tecidos normais. Em geral, felizmente, as células normais se regeneram mais rapidamente do que as malignas[34,35].

Os protocolos de tratamento estabelecem fármacos, doses, sequências e intervalos com base nesses princípios. Um exemplo de protocolo para o tratamento da doença de Hodgkin é o ABVD, que consta dos seguintes fármacos: doxorrubicina (25 mg/m^2, EV); bleomicina (10 U/m^2, EV); vimblastina (6 mg/m^2, EV) e dacarbazina (375 mg/m^2, EV) nos dias 1 e 15. O ciclo é repetido a cada 28 dias por 6 a 8 ciclos.

Os protocolos quimioterápicos mais comuns estão relacionados no capítulo 9 – Esquemas antineoplásicos.

Nas neoplasias hematológicas, assim como nos tumores de testículo e de pequenas células do pulmão, os esquemas utilizados apresentam certas diferenças. Iniciam-se com a terapia de indução de remissão, caracterizada por altas doses. Assim que ocorre a remissão, inicia-se a terapia de manutenção menos agressiva. Caso ocorra recidiva tumoral durante esse período, parte-se para a reindução de remissão com os mesmos agentes ou com medicamentos diferentes. Após a terapia de manutenção, segue-se um período caracterizado por baixas doses e longos intervalos de aplicação que constituem a terapia de consolidação.

Quimioterapia adjuvante

Frequentemente, observam-se recidivas, mesmo após tratamento curativo, cirúrgico ou radioterápico. Acredita-se que as micrometástases, clinicamente imperceptíveis, sejam as responsáveis pelo recidiva da neoplasia. A quimioterapia adjuvante tem como objetivo a destruição dessas células residuais, de modo a permitir períodos mais prolongados de remissão ou até mesmo a cura definitiva[36].

Alguns tumores recidivam com mais frequência, especialmente quando diagnosticados mais tardiamente. Além disso, certos indicadores clínicos e anatomopatológicos estão relacionados a maior incidência de micrometástases. Por exemplo: mulheres portadoras de câncer de mama e com quatro ou mais nódulos axilares positivos, por ocasião da mastectomia, têm 80% de probabilidade de recidiva sistêmica; sem envolvimento nodal, as chances caem para apenas 20%. Acredita-se que a disseminação da doença tenha ocorrido antes da identificação e do tratamento da lesão primária. Com base nesses fatores prognósticos, foram definidos protocolos de quimioterapia adjuvante para certos tumores ou situações. Tratar pequenas massas tumorais em pacientes assintomáticos e em bom estado geral traz melhores resultados e níveis superiores de tolerância aos medicamentos. Além disso, nesses indivíduos os mecanismos imunológicos estão menos comprometidos e, dessa forma, são mais capazes de erradicar as células neoplásicas residuais. A quimioterapia adjuvante tem se mostrado útil nos seguintes tumores: osteossarcoma, sarcoma de Ewing, rabdomiossarcoma embrionário da infância, câncer testicular não seminomatoso, tumor de Wilms e câncer de mama e cólon.

Quimioterapia neoadjuvante

Grandes massas tumorais, quase sempre, implicam em ressecções cirúrgicas amplas, que podem comprometer a integridade e a função de membros ou órgãos. Nesses casos, o uso da quimioterapia neoadjuvante, ou seja, a aplicação de antineoplásicos antes da cirurgia, pode contribuir para a redução tumoral, tornando a ressecção cirúrgica mais fácil e econômica, permitindo a preservação funcional do órgão. Além disso, possibilita a avaliação da resposta tumoral aos agentes antineoplásicos empregados. A quimioterapia neoadjuvante vem sendo utilizada com mais frequência em câncer de mama, sarcoma osteogênico e câncer de reto.

Resistência à quimioterapia

A resistência aos efeitos dos medicamentos antineoplásicos, quer sejam quimioterápicos, agentes hormonais ou biológicos, é um dos mais importantes problemas na terapia do câncer. Denomina-se *resistência à quimioterapia* uma característica combinada envolvendo um medicamento específico, um tumor específico e um hospedeiro específico, em que o agente se mostra ineficaz em controlar o tumor, sem produzir toxicidade excessiva[36]. A resistência aos medicamentos pode ser natural ou adquirida. Chama-se *resistência natural* a falta de resposta inicial de um tumor a determinado agente, enquanto o termo *resistência adquirida* refere-se à ausência de resposta que emerge após um tratamento inicialmente bem-sucedido. Na verdade, as células neoplásicas expostas a um quimioterápico podem tornar-se resistentes não só a esse agente, mas a múltiplos outros. Esse fenômeno é denominado *resistência a múltiplas drogas* (RMD)[37-39].

Existem três categorias básicas de resistência à quimioterapia: cinética, bioquímica e farmacológica.

Cinética celular e resistência

Consideráveis evidências diretas e indiretas indicam que o estado proliferativo das células tumorais é o principal fator determinante da eficácia do tratamento. Sabe-se que tumores com alta taxa de células em *divisão ativa*, ou seja, caracterizados por uma rápida progressão, são aqueles que apresentam os melhores índices de resposta ao tratamento, com mais chances de cura após tratamento sistêmico. São exemplos desse fenômeno os tumores de células germinativas de testículo, os linfomas de Hodgkin e não Hodgkin e o coriocarcinoma. Contudo, a maioria dos tumores sólidos dos adultos (próstata, colorretal, carcinoma de pulmão de não pequenas células) é de crescimento lento, sendo, portanto, muito resistente à maioria dos antineoplásicos. Além disso, frequentemente, quando diagnosticados os tumores encontram-se na fase de platô do crescimento. Nessa fase, as células tumorais são menos sensíveis aos efeitos da quimioterapia, especialmente aos antimetabólitos. Algumas estratégias tentam superar a resistência decorrente da cinética celular, como a cirurgia ou a radioterapia citorredutora e a utilização de antineoplásicos que afetam as populações em repouso (fase G_0) ou estimulam a apoptose (processo ativo de morte celular programada).

Causas bioquímicas para a resistência

A superexpressão de uma proteína de transporte da membrana, denominada *P-glicoproteína* (P-170), nas células de tumores resistentes é uma das mais importantes causas da RMD. De acordo com Kartner e Ling (1989)[51], a molécula de P-glicoproteína atua como uma bomba de efluxo de medicamento, ou seja, o quimioterápico atinge a célula cancerosa, mas, rapidamente, é bombeado pela P-glicoproteína para fora da célula, antes que possa exercer seu efeito citotóxico. Os fármacos mais envolvidos nesse processo são os alcaloides da vinca, os antracíclicos, a actinomicina D e as podofilotoxinas. Quando as células são expostas a um desses fármacos, tornam-se resistentes a todos os outros, mas permanecem sensíveis a antineoplásicos de outras classes, como os agentes alquilantes ou antimetabólitos, por exemplo. A P-glicoproteína tem sido encontrada na superfície celular de alguns tumores, principalmente de células renais, cólon, reto, adrenocortical e trato biliar, leucemias, linfomas, sarcoma osteogênico e carcinoma de mama, especialmente quando ocorre recidiva após tratamento quimioterápico, bem como em algumas células normais, em especial de rim, fígado, glândula adrenal e partes do trato gastrointestinal, órgãos frequentemente resistentes à quimioterapia. Entretanto, células altamente quimiossensíveis, como as sanguíneas, praticamente não expressam essa proteína[40-42].

A exposição da célula ao antineoplásico ocasiona um processo de indução ou amplificação do gene mdr-1, responsável pela produção da P-glicoproteína. Medicamentos bloqueadores do canal de cálcio, como amiodarona, verapamil, quinidina, ciclosporina e fenotiazínicos, têm sido pesquisados no controle da RMD, pois são capazes de reverter ou bloquear os efeitos da P-170. A inibição da P-glicoproteína pela ciclosporina A ou verapamil parece ser clinicamente útil em leucemia mieloide aguda, linfoma avançado e mieloma.

A ação de muitos quimioterápicos depende da interação ou da inativação de moléculas críticas para a sobrevivência da célula. Um exemplo é a ligação do metotrexato e do fluoruracila às enzimas di-hidrofolato (DHFR) e timidilato sintetase (TS), respectivamente, interrompendo sua ação no processo de divisão celular. No entanto, as células cancerosas podem aumentar muito a expressão dessas enzimas, tornando-se resistentes ao metotrexato e ao fluoruracila, respectivamente, ou produzi-las anormais, ou seja, expressam DHFR com função enzimática normal, mas são resistentes à adesão aos antagonistas do ácido fólico (metotrexato, p. ex.). Apesar de esses mecanismos não serem clinicamente relevantes, a superexpressão de DHFR e a resistência aos

antagonistas do ácido fólico têm sido descritas em células de carcinoma de pulmão de pequenas células e a presença de TS nos tecidos tumorais está inversamente relacionada à eficácia clínica do fluoruracila[43]. Uma maneira de aumentar a ligação do fluoruracila ao TS é a administração concomitante de ácido folínico (modulação bioquímica): essa combinação é claramente mais efetiva do que o fluoruracila isolado no tratamento de pacientes com câncer colorretal avançado[44]. Outro fator importante na gênese da resistência aos medicamentos é a capacidade da célula neoplásica de reparar os danos induzidos por eles e de aumentar os mecanismos de prevenção desses danos.

A perda da apoptose também provoca um processo de resistência aos medicamentos. Sabe-se que todas as células, tumorais ou não, precisam apresentar mecanismos intactos de replicação e reparo, para evitar perda de informações imprescindíveis à sua sobrevivência. Na ausência de um mecanismo de apoptose, as células cancerosas seguem um processo de divisão celular sequencial, acumulando erros de pareamento dos nucleotídeos e progressivas mutações no DNA. A perda da apoptose é manifestada pelo aumento da aneuploidia, frequentemente observada quando o câncer se torna mais agressivo, e pela alta frequência de mutações no gene supressor p53. Como já abordado anteriormente, sua função é induzir a célula à apoptose, quando ocorre um dano irrecuperável ao DNA. Agentes causadores de danos ao DNA induzem ao aumento dos níveis de p53 em células normais. No entanto, mutações que afetam o gene da proteína p53 estão associadas a neoplasias malignas. Entre elas, as mais comuns são o câncer de cólon (70% dos casos), pulmão (50% dos casos) e mama (40%). Tumores que expressam mutações no p53 costumam ser mais resistentes a vários tipos de antineoplásicos. Quando o gene p53 está presente e funcionante, o dano genético causado pela quimioterapia é um sinalizador para que o p53 desencadeie o processo de apoptose. No entanto, quando o p53 está alterado ou ausente, as células danificadas sobrevivem, replicam-se e desenvolvem resistência à quimioterapia. E essa resistência não é específica a uma classe de fármacos, mas a qualquer quimioterápico que cause danos ao DNA ou ao RNA.

A apoptose também é controlada pela presença e a regulação de proteínas da família da Bcl-2, também chamada *proteína do linfoma de células B*. Alterações nessas proteínas podem ser desencadeadas pela radioterapia ou por agentes quimioterápicos. Resistência à quimioterapia está frequentemente correlacionada a uma superexpressão de Bcl-2.

Causas farmacológicas para a resistência

A aparente resistência à quimioterapia pode ser resultado de falhas na administração do fármaco. Essas falhas podem ser decorrentes do uso de subdoses, pela subpenetração, quando o paciente tem grandes massas tumorais escassamente vascularizadas, ou pelas barreiras fisiológicas (barreiras hematoliquórica e hematogonadal).

Grandes massas tumorais frequentemente são mal vascularizadas, especialmente em porções não periféricas, o que impede a exposição dessas células a concentrações efetivas de antineoplásicos. Além disso, as deficiências circulatórias resultam em acidose metabólica e em hipóxia, situações que contribuem para a resistência tumoral. Outro fator importante são as barreiras fisiológicas que dificultam a penetração dos fármacos em áreas como cérebro e gônadas, tornando-as santuários, nos quais as células tumorais permanecem relativamente protegidas do contato com a quimioterapia sistêmica. Esses santuários são importantes em leucemia na criança, no linfoma não Hodgkin e no carcinoma broncogênico de pequenas células, pois nesses tumores o sistema nervoso central (SNC) e, com menos frequência, as gônadas são os locais mais comuns para ocorrência de metástases após tratamento sistêmico. Os protocolos de tratamento definem estratégias para deliberação de quimioterapia nessas áreas, em especial o SNC, por meio da quimioterapia intratecal e da irradiação cranioespinhal. Finalmente, sabe-se que, muitas vezes, o paciente é subtratado, intencionalmente ou não. A individualização das doses é impraticável, pois as medidas analítica, farmacológica e farmacodinâmica são complexas. Para garantir máxima exposição ao antineoplásico, foram idealizados protocolos de alta dosagem,

que frequentemente requerem resgate hematológico por meio de infusão de medula óssea ou células periféricas precursoras de medula óssea *(stem cell* periférico).

Estadiamento

Estabelecer um diagnóstico preciso em oncologia é fundamental. Amostras significativas do tumor, obtidas por meio de biópsia ou punção, devem ser encaminhadas ao patologista para definir o tipo de tumor e, eventualmente, seu grau de agressividade. Paralelamente, o diagnóstico histopatológico deve ser compatível com os achados clínicos. Uma vez diagnosticado, o câncer deve ser estadiado, ou seja, avaliado quanto à extensão anatômica e à presença de metástases. Somente quando a extensão exata da doença é estabelecida, torna-se possível delinear o plano de tratamento mais racional para o paciente. O estadiamento é variável entre as diversas neoplasias, pois se baseia na história natural e no modo de disseminação do tumor. Pode ser cirúrgico (quando o cirurgião analisa a extensão da doença e a classifica dentro de critérios objetivos) ou clínico (quando se baseia em resultados de exames de imagem, análises sanguíneas etc.).

Avaliação da resposta tumoral

Para a avaliação da resposta ao tratamento, existem três medidas principais: a sobrevida; a redução tumoral ou dos marcadores tumorais; e as alterações subjetivas.

Sobrevida

Um dos principais objetivos do tratamento oncológico é permitir que os pacientes sobrevivam o máximo possível e com a mesma qualidade de vida que teriam se não fossem portadores de neoplasia. Se esse objetivo é alcançado, o paciente pode ser considerado curado. Entretanto, se não for possível curá-lo, o próximo objetivo é tentar oferecer uma sobrevida mais longa do que aquela esperada para os casos não tratados[37].

Redução tumoral

A sobrevida não é o principal método de avaliação, no curto prazo, da resposta ao tratamento. Nesses casos, a medida de resposta objetiva, considerando-se a avaliação do volume tumoral e os índices de marcadores tumorais, é a mais precisa. A classificação com base na regressão do tumor divide as respostas em: completa, parcial, doença estável e progressão da doença. Resposta completa e parcial classifica o paciente que atinge resposta objetiva.

Remissão ou resposta completa

Remissão ou resposta completa (RC) é o desaparecimento de toda evidência de doença mensurável ou avaliável, inclusive marcadores tumorais, durante pelo menos quatro semanas, sem aparecimento de novas lesões ou nova incidência de doença.

Remissão ou resposta parcial

Remissão ou resposta parcial (RP) é a redução de pelo menos 50% da soma dos produtos de diâmetros máximos e de um diâmetro perpendicular de lesões-índice (lesões de referência) em zonas representativas de doença. A diminuição das medidas deve persistir por pelo menos quatro semanas. Não deve ser constatado nenhum aumento superior a 25% em qualquer lesão-índice. Não devem surgir novas lesões e o *status* funcional do paciente melhora.

Doença estável

Doença estável (DE) é caracterizada pela ausência de alterações nas lesões mensuráveis que possam qualificar uma resposta ou progressão, bem como pela falta de evidências de novas lesões.

Progressão da doença

Considera-se progressão da doença (PD) o aumento de pelo menos 25% da soma dos produtos de diâmetros máximos e de um diâmetro perpendicular de qualquer lesão mensurável ou o surgimento de novas lesões.

Para identificar o nível de resposta à terapia, são necessários marcadores tumorais mensuráveis. Nos tumores sólidos, a avaliação é feita por meio da medida das massas palpáveis, de radiografias, tomografias, mapeamentos com radioisótopos e ressonância magnética. Em algumas doenças, como o câncer de ovário, preconiza-se um *second look*, ou seja, reoperar a paciente após o tratamento quimioterápico, pois os exames não mostram a necessária precisão. Nas neoplasias hematológicas, as contagens sanguíneas e a maturidade das células são os critérios utilizados para avaliar a resposta ao tratamento.

Outras variáveis importantes são: o desaparecimento de efusões malignas e de sinais e sintomas relacionados ao tumor, como dispneia, dor, disfagia, convulsões etc.

Marcadores tumorais[45]

Nem sempre é possível a avaliação objetiva da resposta ao tratamento com base exclusivamente na redução do volume tumoral, nas alterações de hemograma ou na observação dos sinais e sintomas. Neoplasias, como mieloma e coriocarcinoma, são mais bem mensuradas pela quantificação de marcadores tumorais: as imunoglobulinas anormais (proteína monoclonal ou proteína M) e o beta-hCG (gonadotrofina coriônica), respectivamente.

Atualmente, vários marcadores tumorais estão em uso para uma ampla variedade de tipos de câncer. A seguir apresentamos alguns marcadores tumorais alvos para terapia-alvo de vários tipos de cânceres, mas servem como marcadores tumorais para apenas um subconjunto de neoplasias.

- *Alfa-fetoproteína (AFP)*: diagnóstico do câncer de fígado e monitoramento da resposta ao tratamento; estadiamento, prognóstico e monitoramento da resposta ao tratamento de tumores de células germinativas.
- *ALK (rearranjos e superexpressão)*: tratamento e prognóstico no câncer de pulmão de não pequenas células e linfoma anaplásico de grandes células.
- *Amplificação do gene HER2/neu ou superexpressão de proteínas*: para determinar se o tratamento com certas terapias-alvo é indicado no câncer de mama, câncer de ovário, câncer de bexiga, câncer de pâncreas e câncer de estômago.
- *Beta-2-microglobulina (B2M)*: para determinar o prognóstico e monitorar a resposta ao tratamento do mieloma múltiplo, leucemia linfoide crônica e alguns linfomas.
- *Beta-hCG (gonadotrofina coriônica humana beta)*: estadiamento, prognóstico e monitoramento da resposta ao tratamento do coriocarcinoma e tumores de células germinativas.
- *BRAFV600*: seleção de pacientes com mais probabilidade de se beneficiarem do tratamento com determinadas terapias-alvo no melanoma cutâneo, doença de Erdheim-Chester, câncer colorretal e câncer de pulmão de não pequenas células.
- *BRCA1 e BRCA2 (mutações nos genes)*: para determinar se o tratamento com um tipo específico de terapia-alvo é indicado no câncer de ovário e câncer de mama.
- *CEA (antígeno carcinoembrionário)*: para monitorar a resposta ao tratamento e verificar se a doença recidivou ou se disseminou no câncer colorretal e alguns outros tipos de câncer.
- *C-kit/CD117*: diagnóstico e determinação do tratamento no tumor estromal gastrointestinal, melanoma da mucosa, leucemia mieloide aguda e doença mastocitária.
- *CA15-3/CA27.29*: monitoramento da resposta ao tratamento e avaliação da recidiva no câncer de mama.

- *CA19-9*: monitoramento da resposta ao tratamento no câncer de pâncreas, vesícula biliar, ducto biliar e gástrico.
- *CA-125*: diagnóstico, monitoramento da resposta ao tratamento e avaliação da recidiva no câncer de ovário.
- *Calcitonina*: diagnóstico, monitoramento da resposta ao tratamento e avaliação da recidiva no câncer medular da tireoide.
- *CD20*: para determinar se o tratamento com terapia-alvo é indicado no linfoma não Hodgkin.
- *CD22*: diagnóstico da leucemia de células pilosas e neoplasias de células B.
- *CD25*: para determinar se o tratamento com terapia-alvo é indicado no linfoma não Hodgkin (célula T).
- *CD30*: para determinar se o tratamento com terapia-alvo é indicado na micose fungoide e linfoma de células T periférico.
- *CD33*: para determinar se o tratamento com terapia-alvo é indicado na leucemia mieloide aguda.
- *Cromogranina A (CgA)*: diagnóstico, monitoramento da resposta ao tratamento e avaliação da recidiva em tumores neuroendócrinos.
- *Desidrogenase láctica (LDH)*: estadiamento, prognóstico e monitoramento da resposta ao tratamento em tumores de células germinativas, linfoma, leucemia, melanoma e neuroblastoma.
- *DPD (mutação no gene)*: para prever o risco de uma reação tóxica ao tratamento com 5-fluorouracil no câncer de mama, câncer colorretal, câncer de estômago e câncer de pâncreas.
- *EGFR*: para determinar o tratamento e o prognóstico no câncer de pulmão de não pequenas células.
- *Exclusão do cromossomo 17p*: para determinar se o tratamento com certa terapia-alvo é indicado na leucemia linfocítica crônica.
- *FLT3 (mutações no gene)*: para determinar se o tratamento com certas terapias-alvo é indicado na leucemia mieloide aguda.
- *Fibrina/fibrinogênio*: para monitorar a progressão e monitorar a resposta ao tratamento no câncer de bexiga.
- *Fosfatase ácida prostática (PAP)*: diagnóstico de carcinomas pouco diferenciados no câncer de próstata avançado.
- *Fusão do gene PML/RAR-alfa*: para diagnosticar a leucemia promielocítica aguda (LPA), prever a resposta à terapia com ácido trans-retinoico ou trióxido de arsênio, avaliar a eficácia do tratamento, monitorar a doença residual mínima e prever recidivas precoces na LPA.
- *Gene de fusão BCR-ABL (cromossomo Philadelphia)*: para diagnosticar, monitorar a resposta à terapia-alvo, determinar se o tratamento com um tipo específico de terapia-alvo é indicado e monitorar o *status* da doença na leucemia mieloide crônica, leucemia linfoide aguda e leucemia mieloide aguda.
- *IDH1 e IDH2 (mutações nos genes)*: para determinar se o tratamento com certas terapias-alvo é indicado na leucemia mieloide aguda.
- *Imunoglobulinas*: para diagnosticar, monitorar a resposta ao tratamento e avaliar a recidiva no mieloma múltiplo e macroglobulinemia de Waldenström.
- *Instabilidade de microssatélites (MSI) e/ou incompatibilidade de reparo deficiente (dMMR)*: para orientar o tratamento e identificar síndromes com alto risco de desenvolver câncer colorretal e outros tumores sólidos.

- *JAK2 (mutação no gene)*: diagnóstico de determinados tipos de leucemia.
- *KRAS (mutação do gene)*: para determinar se o tratamento com terapia-alvo é indicado no câncer colorretal e no câncer de pulmão de não pequenas células.
- *LDH (desidrogenase láctica)*: estadiamento, prognóstico e monitoramento da resposta ao tratamento em tumores de células germinativas, linfoma, leucemia, melanoma e neuroblastoma.
- *PD-L1 (ligante de morte celular programada1)*: para determinar se o tratamento com terapia-alvo é indicado no câncer de pulmão de não pequenas células, câncer de fígado, câncer de estômago, câncer de junção gastroesofágica, linfoma de Hodgkin e outros subtipos de linfoma agressivo.
- *PSA (antígeno prostático específico)*: diagnóstico, monitoramento da resposta ao tratamento e avaliação da recidiva no câncer de próstata.
- *Receptor de estrogênio (ER)/receptor de progesterona (PR)*: para determinar se o tratamento com hormonioterapia e algumas terapias-alvo é indicado no câncer de mama.
- *Receptor de somatostatina*: para determinar se o tratamento com terapia-alvo é indicado nos tumores neuroendócrinos que afetam o pâncreas ou o trato gastrointestinal.
- *Reorganização do gene ROS1*: para determinar se o tratamento com terapia-alvo é indicado no câncer de pulmão de não pequenas células.
- *Reorganização do gene da imunoglobulina de células B*: diagnóstico, avaliação da eficácia do tratamento e verificação da avaliação da recidiva no linfoma de células B.
- *Reorganização do gene do receptor de células T*: diagnóstico e, às vezes, avaliação de doenças residuais no linfoma de células T.
- *Tiroglobulina*: para monitorar a resposta ao tratamento e diagnosticar a recidiva no câncer de tireoide.

Alterações subjetivas

As alterações subjetivas são aquelas percebidas pelo paciente, mas não necessariamente pelo médico ou outros indivíduos. Uma melhora subjetiva associada a uma qualidade de vida satisfatória apresenta importância maior para o paciente do que a melhora objetiva. Assim, se a massa tumoral diminui, mas o paciente se sente pior do que antes do início do tratamento, provavelmente ele não acreditará que a terapêutica valha a pena. No entanto, se bem orientados, os pacientes geralmente concordam que a piora subjetiva temporária ocasionada pelos antineoplásicos é tolerável e até compensadora, diante da possibilidade real de cura da neoplasia. Entretanto, pacientes que recebem o tratamento quimioterápico com fins paliativos não podem tolerar grande toxicidade e efeitos colaterais. É de fundamental importância esclarecer o paciente quanto ao tratamento, seus objetivos e suas consequências, para uma tomada de decisão madura e equilibrada.

Avaliação da performance

Instrumentos de avaliação do *status* funcional do indivíduo são também utilizados para determinar a resposta ao tratamento quimioterápico. Um deles é o índice de Karnofsky[46]. A escala de Karnofsky é composta por 11 níveis de "performance", que vão de 0 a 100, divididos em intervalos de 10, sendo que o "0" indica morte e o "100" a performance normal, sem alterações por causa da doença.

Outro instrumento, simplificado, chamado *performance de Zubrod* ou *escala de desempenho ECOG* (em inglês, Eastern Cooperative Oncology Group)[47], descreve o nível de funcionamento de um paciente em termos de capacidade de cuidar de si mesmo, atividade diária e capacidade física (caminhar, trabalhar etc.) e estabelece escores de 0 a 4: um escore de 0 significa

funcionamento normal e 4 é atribuído ao paciente moribundo. O índice de Karnofsky, embora mais completo, é de difícil memorização, discrimina aspectos que não são clinicamente úteis, ao contrário da escala de performance ECOG. Ambas são úteis ao enfermeiro da oncologia, pois medem parâmetros importantes, como nível de atividade física, sintomas da doença e grau de assistência necessária. Além disso, permitem a avaliação objetiva da tolerância e da resposta ao tratamento e auxiliam na definição e aprazamento da terapêutica empregada. Esses instrumentos de avaliação são muito utilizados em pesquisas clínicas de novos medicamentos ou novos protocolos.

A resposta ao tratamento quimioterápico é influenciada por diversos fatores. O primeiro e mais importante deles, conforme já demonstrado anteriormente, é o volume tumoral: tumores pequenos são mais sensíveis aos antineoplásicos do que grandes massas. O estado geral do paciente, no seu aspecto físico e psicoemocional, também pode influir significativamente na resposta ao tratamento: indivíduos saudáveis do ponto de vista nutricional e bioquímico e, além disso, com atitude mental positiva estão mais preparados para suportar o tratamento e suas toxicidades. O grau de sensibilidade tumoral aos medicamentos selecionados constituiu-se em outro fator que exerce influência sobre o grau de resposta ao tratamento. Além disso, o desenvolvimento de resistência a um ou mais antineoplásicos e o emprego de baixas doses também comprometem os resultados.

O Quadro 1.2 exibe uma comparação comumente usada entre as duas escalas de performance.

Quadro 1.2 Escalas de performance.

ECOG performance *status*	*Status* de desempenho de Karnofsky
0 – Totalmente ativo, capaz de realizar todas as atividades sem restrição.	100 – Normal, sem queixas; nenhuma evidência de doença. 90 – Capaz de continuar suas atividades normais; sinais ou sintomas menores de doença.
1 – Restrição a atividades fisicamente extenuantes, mas deambula e é capaz de realizar trabalhos leves ou de natureza sedentária.	80 – Atividade normal com esforço, alguns sinais ou sintomas maiores de doença. 70 – Cuida de si mesmo, mas é incapaz de realizar suas atividades normais ou de realizar um trabalho ativo.
2 – Deambula e com autocuidado presente, mas é incapaz de realizar qualquer atividade laboral; permanece em pé aproximadamente 50% das horas em que está acordado.	60 – Requer assistência ocasional, mas é capaz de cuidar da maioria de suas necessidades pessoais. 50 – Requer considerável assistência e cuidados médicos frequentes.
3 – Autocuidado limitado; confinado à cama ou cadeira por mais de 50% do período em que permanece acordado.	40 – Requer cuidados médicos especiais. 30 – Gravemente incapacitado; hospitalização é indicada embora a morte não seja iminente.
4 – Completamente incapacitado; não pode cuidar de si mesmo; totalmente confinado à cama ou cadeira.	20 – Muito doente; hospitalização e cuidados de suporte ativos necessários. 10 – Moribundo.
5 – Morto.	0 – Morto.

Fonte: Desenvolvido pela autoria do capítulo.

Referências bibliográficas

1. Abeloff MD et al. Clinical oncology. 3rd ed. London: Elsevier Churchill Livingstone; 2004.
2. Baquiran DC, Gallagher J. Cancer chemotherapy handbook. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott; 1998.
3. Ades T, Greene P. Principles of oncology nursing. In: Holleb AI, Fink DJ, Murphy GP, organizators. American cancer society textbook of clinical oncology. Georgia: American Cancer Society Inc. 1991;40:587-93.
4. Geary CG. British J. Haematol. 2000;110:2.
5. McCarthy EF. As toxinas de William B. Coley e o tratamento do osso e dos tecidos moles sarcomas. Iowa Orthop J. 2006;26:154-8. [acesso em 12 ago 2021. Disponível em: https://dept.abcdef.wiki/wiki/William_Coley.

6. Bacarat FF, Fernandes HJ, Silva MJ. Cancerologia atual: um enfoque multidisciplinar. São Paulo: Roca; 2000.
7. Dangle RB, Flynn K. Historical perspective. In: Ziegfeld CR, editor. Core curriculum for oncology nursing. Philadelphia: Saunders; 1987. p. 375-90.
8. DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. Cancer principles and practice of oncology. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p. 2714-55.
9. Mota MLS. Avaliação dos efeitos do agente citoprotetor amifostina na mucosite oral e disfunção da barreira intestinal: modelos experimentais em ratos e em pacientes portadores de câncer submetidos à quimioterapia antineoplásica [tese]. Fortaleza: Universidade Federal do Ceará; 2004.
10. Klein TE, Altman RB. PharmGKB: the pharmacogenetics and pharmacogenomics knowledge basis. The Pharmacogenomics Journal. 2004;4:1. [acesso em 17 set 2021]. Disponível em: https://www.nature.com/articles/6500230.
11. Ramaswamy S, Ross KN, Lander ES, Golub TR. A molecular signature of metastasis in primary solid tumors. Nat Genet. 2003;33:49-54.
12. Page CP, Curtis MJ, Sutter MC et al. Farmacologia integrada. São Paulo: Manole; 2004.
13. Blijham GH. Prevention and treatment of organ toxicity during high-dose chemotherapy: an overview. Anti-Cancer Drugs. 1993;4:527-33.
14. Malik S, Waxman J. Cytokines and cancer. Br Med J. 1992;305:265-7.
15. Rang HP, Dale MM, Litter JM. Pharmacology. 6th ed. London: Churchill Livingstone; 2006.
16. Carter S, Bakowski M, Hellman K. Chemotherapy of cancer. New York: Wiley; 1981.
17. Baserga R. The cell cycle. N Engl J Med. 1981;301:454-9.
18. Goodman LS, Gilman AG. As bases farmacológicas da terapêutica. New York: McGraw Hill; 2006. p. 1185-261.
19. Valeriote FA, Edelstein MB. The role of cell kinetics in cancer chemotherapy. Seminars in Oncology. 1977;4(2):217-26.
20. Paulovich AG, Toczyski DP, Hartwell LH. When checkpoints fail. Cell. 1997;83:315-21.
21. Kastan MB. Molecular biology of cancer: the cell cycle. In: De Vita VT, Helman S, Rosenberg S, editors. Cancer: principles & practice of oncology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p. 121-33.
22. Djelloul S et al. Differential protein expression, DNA binding and interaction with SV40 large tumour antigen implicate the p63-family of proteins in replicative senescence. Oncogene. 2002;21:981-9.
23. Choi HR et al. Differential expression of p53 gene family members p63 and p73 in head and neck squamous tumorigenesis. Hum Pathol. 2002;33:158-64.
24. Vechia LD et al. Derivados oleananos e ursanos e sua importância na descoberta de novos fármacos com atividade antitumoral, anti-inflamatória e antioxidante. Quim Nova. 2009;32(5):1245-52. [acesso em 17 set 2021]. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/244751181_Derivados_oleananos_e_ursanos_e_sua_importancia_na_descoberta_de_novos_farmacos_com_atividade_antitumoral_anti-inflamatoria_e_antioxidante/link/0046351db44daccfdc000000/download.
25. Grivicich I, Regner A, Rocha AB. Revisão de literatura: morte celular por apoptose. Revista Brasileira de Cancerologia. 2007;53(3):335-43. [acesso em 17 set 2021]. Disponível em: https://docs.ufpr.br/~tostes/Portfolio/Patogeral/Necrose/Morte%20Celular%20por%20Apoptose.pdf.
26. Ghavami S, Hashemi M et al. Review: apoptosis and cancer: mutations within caspase genes. J Med Genet. 2009;46:497-510.
27. Anazetti MC, Melo PS. Morte celular por apoptose: uma visão bioquímica e molecular. Metrocamp Pesquisa. 2007;1(1):37-58. [acesso em 8 set 2021]. Disponível em: http://docplayer.com.br/3601996--Morte-celular-por-apoptose-uma-visao-bioquimica-e-molecular.html.
28. Silva THA et al. Agentes antitumorais inibidores da angiogênese: modelos farmacofóricos para inibidores da integrina $\alpha v\beta 3$. Rev Bras Cienc Farm. 2007;43(1). [acesso em 8 set 2021]. Disponível em: https://www.scielo.br/j/rbcf/a/vTzPTBqNbZJMSCQ4qgb8ZZq/?format=pdf.
29. Pinho MSL. Anticorpos monoclonais no tratamento do câncer colorretal: fundamentos e estado atual. Rev Bras Coloproct. 2004;24(4):382-4. [acesso em 8 set 2021]. Disponível em: https://www.sbcp.org.br/pdfs/24_4/17.pdf.
30. Burke MB, Wilkes GM, Ingeersen K. Cancer chemotherapy: a nursing process approach. 2nd ed. Burlington, MA: Jones & Bartlett Publishers; 1996.
31. Fischer DS et al. The cancer chemotherapy handbook. 5th ed. London: Mosby; 1997.
32. Fischer DS et al. The cancer chemotherapy handbook. 6th ed. London: Mosby; 2003.

33. Groenwald SL et al. Cancer nursing: principles and practice. 3rd ed. Boston, MA: Jones & Bartlett Publishers; 1993.
34. Chabner BA et al. Agentes antineoplásicos. In: Gilman AG, Goodman LS. As bases farmacológicas da terapêutica. New York: McGraw Hill; 2006. p. 1185-226.
35. Ignoffo RJ et al. Cancer chemotherapy pocket guide. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998.
36. Skeel RT. Handbook of cancer chemotherapy. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003.
37. Skeel RT, Lachant NA. Handbook of cancer chemotherapy. 4th ed. Boston, MA: Little, Brown and Company; 1995.
38. DeVita Jr VT. The problem of resistance. Principles and Practice of Oncology Updates. 1990;4:1-12.
39. Leyland-Jones B, Dalton W, Fisher GA et al. Reversal of multi-drug resistance to cancer chemotherapy. Cancer. 1993;72(Suppl 11):3484-8.
40. DeVita Jr VT, Oliverio Jr V, Muggia F et al. The drug development and clinical trials programs of the division of cancer treatment. National Cancer Institute. Cancer Clinical Trials. 1979;2(3):195-216.
41. Moscow JA, Cowan KH. Multidrug resistance. Journal of National Cancer Institute. 1988;80(1):14-20.
42. Trent JM. Mechanisms of drug resistance. Proceedings, advances in clinical oncology. Snowbird UT. 1989;33-5.
43. Johnston PG, Fisher ER, Rockette HE et al. The role of thy-midylate synthase expression in prognosis and outcome. J Clin Oncol. 1994;12:2640-7.
44. Poon MA, O'Connel MJ, Wieand HS et al. Biochemical modulation of fluoruracila with leucovorin: confirmatory evidence of improved therapeutic efficacy in advanced colorectal cancer. J Clin Oncol. 1991;9:1967-72.
45. National Cancer Institute. Tumor markers. [acesso em 8 set 2021]. Disponível em: https://www.cancer.gov/about-cancer/diagnosis-staging/diagnosis/tumor-markers-fact-sheet.
46. Haddow A, David A. Karnofsky memorial lecture: thoughts on chemical therapy. Cancer. 1970;26:737-54.
47. Zubrod C et al. Avaliação de métodos para o estudo da quimioterapia no homem: ensaio terapêutico comparativo de mostarda nitrogenada e tiofosforamida. Jornal de Doenças Crônicas. 1960;11:7-33.
48. Alberts B, Bray O, Hopkin K, Johnson A, Lewis J, Raff M et al. Fundamentos da biologia celular. 2. ed. Porto Alegre: Artmed; 2006.
49. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. Molecular biology of the cell. 5th ed. New York: Garland; 2008.
50. Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Cancer (neoplasm). [data desconhecida]. [acesso em 31 mar 2022]. Disponível em: https://www.ufrgs.br/imunovet/molecular_immunology/cancer.htm.
51. Kartner N, Ling V. Multidrug resistance in cancer. Sci Am. Mar 1989;260(3):44-51.

Sites

- American Society of Clinical Oncology (ASCO): https://www.asco.org/.
- National Cancer Institute (NCI): https://www.cancer.gov/.