



**UAAlg**

UNIVERSIDADE DO ALGARVE

Faculdade de Ciências e Tecnologia

*Terapêutica Adjuvante da*  
*Quimioterapia*

Ivânia Almeida Freire

Dissertação para a obtenção do Grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob orientação do Professor Doutor João Rocha

2014

UNIVERSIDADE DO ALGARVE

Faculdade de Ciências e Tecnologia

# Terapêutica Adjuvante da Quimioterapia

Ivânia Almeida Freire

Dissertação para a obtenção do Grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob orientação do Professor Doutor João Rocha

2014

# Terapêutica Adjuvante da Quimioterapia

## Declaração de autoria de trabalho

Declaro ser a autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

---

**Copyright** © 2014 Ivânia Almeida Freire

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicitar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

## *Agradecimentos*

---

Gostaria de agradecer a toda a minha família, principalmente aos meus pais por todo o apoio e motivação que me deram.

Aos meus amigos por toda a ajuda, amizade e momentos partilhados ao longo destes 5 anos.

Ao professor Doutor João Rocha, pelo apoio e disponibilidade prestados no desenvolvimento desta monografia.

Um especial agradecimento aos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar de Leiria, pela disponibilidade demonstrada e por toda a ajuda que me deram.

## Resumo

---

O cancro afeta milhões de pessoas no mundo, estando associado a níveis de mortalidade elevados, que variam com o tipo de neoplasia e com o estadio em que a doença se encontra. Embora já estejam disponíveis vários rastreios para a deteção precoce da doença, estima-se que o número de novos casos de cancro continue a aumentar nas próximas décadas.

Existem vários tipos de tratamentos disponíveis para o cancro, sendo a quimioterapia um dos mais utilizados. Este tratamento consiste no uso de fármacos citotóxicos para eliminar as células cancerígenas.

O facto de os citotóxicos não terem seletividade para as células malignas, ou seja, não serem capazes de diferenciar as células malignas das células normais faz com que estes incidam também nas células e tecidos saudáveis, levando ao desenvolvimento de efeitos secundários. Os mais frequentes são alterações nas células da medula óssea e do trato gastrointestinal, bem como alopecia, dor e fadiga.

A grande maioria destes efeitos adversos tem uma componente provisória, pelo que desaparecem quando o tratamento chega ao fim, no entanto alguns podem persistir durante mais tempo ou tornarem-se mesmo irreversíveis. Além disso, estes variam de doente para doente e dependem essencialmente dos fármacos antineoplásicos utilizados.

A toxicidade provocada pela quimioterapia causa um grande impacto no doente, tanto físico como psicológico, comprometendo a sua qualidade de vida.

Assim, é necessário recorrer a uma terapêutica adjuvante da quimioterapia, uma terapêutica de suporte, utilizada para minimizar e tratar os efeitos secundários que surgem como consequência deste tratamento. Os fármacos utilizados para tratar esses efeitos, são escolhidos de acordo com o grau de toxicidade presente, através de uma cuidadosa avaliação e tendo sempre em conta o risco/benefício da terapêutica.

**Palavras-chave:** cancro, quimioterapia, efeitos adversos, terapêutica adjuvante

## **Abstract**

---

Cancer affects millions of people worldwide, being associated with high levels of mortality, which vary with the type of tumor and the stage in which the disease is. Although many screenings are already available for the early detection of the disease, it is estimated that the number of new cancer cases will continue to increase in the coming decades.

There are several types of treatments available for cancer, being chemotherapy one of the most used. This treatment consists in the use of cytotoxic drugs to eliminate cancer cells.

The fact that the cytotoxic don't have selectivity for malignant cells, that is, not being able to distinguish malignant cells from normal cells, makes these also affects healthy cells and tissues, leading to the development of the side effects. The most common are changes in bone marrow cells and the gastrointestinal tract as well as alopecia, pain and fatigue.

The vast majority of these adverse effects have a temporary component, which disappear when the treatment is over, however some may persist longer or become even irreversible. Moreover, they vary from patient to patient and depend essentially of the antineoplastic drugs used.

The toxicity caused by chemotherapy causes a big impact on the patient, both physical and psychological, compromising his quality of life.

Thus, it is necessary resort to an adjuvant chemotherapy therapeutic, supportive therapy, used to treat and minimize the side effects that arise as a result of this treatment.

The drugs used to treat these effects, are chosen according to the toxicity degree, through a careful assessment and bearing always in mind the risk / benefit of the therapy.

**Keywords:** cancer, chemotherapy, adverse effects, adjuvant therapy

## Índice

---

Resumo .....	v
Abstract.....	vi
Índice .....	vii
Índice de Figuras .....	ix
Índice de Tabelas .....	x
Lista de abreviaturas .....	xi
Introdução.....	1
1 - Cancro .....	3
2 - Terapêutica do Cancro .....	7
2.1. Cirurgia .....	7
2.2. Radioterapia .....	7
2.3. Terapêutica hormonal .....	8
2.4. Imunoterapia .....	8
2.5. Quimioterapia .....	10
2.5.1. Tipos de quimioterapia.....	11
2.5.2. Resposta à quimioterapia .....	11
2.5.3. Resistência à quimioterapia.....	12
2.5.4. Administração .....	13
3 - Fármacos Citotóxicos.....	16
3.1 Agentes Alquilantes .....	17
3.2 Antimetabolitos.....	19
3.2.1 Antagonistas dos folatos.....	20
3.2.2 Análogos das purinas .....	20
3.2.3 Análogos das pirimidinas .....	20
3.3 Inibidores da Topoisomerase I e II .....	21
3.4 Antibióticos anti-tumorais .....	22
3.5 Citotóxicos que interferem com a tubulina.....	23
4 - Efeitos Adversos e Terapêutica Adjuvante da Quimioterapia .....	25
4.1 Toxicidade Hematológica .....	26
4.1.1 Neutropénia .....	26

4.1.2 Trombocitopénia .....	28
4.1.3 Anemia .....	29
4.2 Toxicidade gastrointestinal .....	30
4.2.1 Náuseas e vômitos .....	30
4.2.2 Mucosite oral .....	35
4.2.3 Diarreia .....	35
4.2.4 Obstipação .....	37
4.3 Dor .....	38
4.4 Fadiga .....	41
4.5 Cardiotoxicidade .....	41
4.6 Alopecia .....	43
4.7 Alterações sexuais .....	44
5 - Conclusão .....	47
6 - Bibliografia .....	49

## Índice de Figuras

---

Figura 1.1 Previsão da evolução da incidência de cancro em Portugal 2010 a 2030.....	3
Figura 1.2: Resposta aos danos da célula. ....	5
Figura 1.3: Aquisição Sequencial de Propriedades Malignas. ....	6
Figura 3.1: Ação dos agentes antineoplásicos no ciclo celular .....	16
Figura 3.2: Mecanismo de ação dos agentes alquilantes .....	17
Figura 3.3: Mecanismo de ação dos inibidores das topoisomerases I e II.....	22
Figura 3.4 Mecanismo de ação dos Alcalóides de Vinca e dos Taxanos .....	24
Figura 4.1 Guia para o tratamento dos diversos graus de dor .....	39
Figura 4.2 Ciclo de vida do cabelo .....	43

## Índice de Tabelas

---

Tabela 3.1: Principais compostos dos subgrupos dos agentes alquilantes .....	18
Tabela 4.1: Taxa de divisão celular dos vários tecido .....	25
Tabela 4.2 Critérios de avaliação da neutropénia.....	27
Tabela 4.3: Critérios de avaliação da trombocitopéni .....	28
Tabela 4.4: Critérios de avaliação da anemi.....	29
Tabela 4.5: Potencial emético dos diferentes agentes antineoplásicos.....	32
Tabela 4.6 Critérios de avaliação da diarreia. ....	36
Tabela 4.7 Critérios de avaliação da obstipação.....	38

## *Lista de abreviaturas*

---

5-FU - Fluoruracilo

5HT - 5 hidroxitriptamina

5-HT3 - Recetor da 5 hidroxitriptamina

AINES - Anti-inflamatórios não esteroides

Ara-C - Citarabina

AS101 - Amónio tricloro-telurato

D2 - recetores dopaminérgicos

DHF - Dihidrofolato

DHFR - Dihidrofólico reductase

DNA - Ácido desoxirribonucleico

FdUMP - Monofosfato fluorouridina

FSH - Hormona folículo-estimulante

GABA - Ácido gama-aminobutírico

G-CSF - Fator estimulante de colónias de granulócitos

GM-CSF - Fator estimulante de colónias de granulócitos e macrófagos

GnRH - Hormona libertadora de gonadotrofina

H1 - Recetor histamínico

IARC - International Agency for Research on Cancer

IECAs - Inibidores da enzima de conversão da angiotensina

IL- Interleucina

LH - Hormona luteinizante

MTX - Metotrexato

NK1 - recetores da neurocinina 1

OMS - Organização mundial de saúde

RNA - Ácido ribonucleico

SNC - Sistema nervoso central

THF - Tetrahidrafolato

## Introdução

---

A doença oncológica é uma doença multifatorial, que se caracteriza por uma proliferação anormal de células. [1] Apesar de em muitos casos esta patologia ser evitável e de a sua deteção precoce aumentar bastante a hipótese de cura, esta constitui uma das principais causas de morte e morbidade do mundo, apresentando um forte impacto nos doentes, nos seus familiares e na sociedade em geral. [2, 3]

Cada vez se sabe mais sobre as causas e a forma como esta doença se desenvolve, no entanto é necessária uma investigação constante nesta área, para o desenvolvimento de novas maneiras de a prevenir, detetar e tratar, de forma a se alcançar uma melhor qualidade de vida para os doentes. [1]

Várias terapêuticas são utilizadas no tratamento desta doença, que variam consoante o tipo de cancro, o estadio da doença e a saúde geral do doente, como a radioterapia, quimioterapia, cirurgia, terapêutica hormonal e imunoterapia, sendo a quimioterapia uma das mais utilizadas. A terapêutica pode consistir num só tipo de tratamento ou na associação de vários, no caso de algumas neoplasias que respondam melhor nessa situação. [4, 5]

A quimioterapia é uma terapia sistémica, atuando em todo o organismo. Esta baseia-se na utilização de fármacos citotóxicos, para matar as células cancerígenas, podendo ser constituída por um único fármaco ou por uma associação de vários. Estes fármacos podem ser administrados por diversas vias, entrando depois na corrente sanguínea e possuindo o efeito sistémico. [5, 6]

O tratamento com quimioterapia pode ser iniciado com diferentes objectivos, de curar a neoplasia, de impedir a sua progressão, de auxiliar outros tipos de tratamento, sendo associado a estes, ou com o objetivo de cuidado paliativo quando este tratamento já não consegue erradicar a doença. [7]

Existem várias classes de fármacos citotóxicos, com diferentes métodos de ação como: os agentes alquilantes, os antimetabolitos, os inibidores da topoisomerase I e II, os citotóxicos que se intercalam no DNA, os que interferem com a tubulina, entre outros que através dos seus diferentes métodos de ação se adequam às diferentes neoplasias. [8, 9]

O facto de a quimioterapia incidir tanto em células cancerígenas como em células e tecidos saudáveis leva ao aparecimento de efeitos secundários, estando associada a diferentes graus de toxicidade. Geralmente estes fármacos afetam as células mais vulneráveis à rápida divisão celular como as células da medula óssea, células do aparelho digestivo e células dos cabelos e pelos. Alguns fármacos têm ainda a capacidade de induzir fadiga, dor, alterações cardíacas, alterações na fertilidade, entre outros. [7, 9]

Os efeitos secundários variam de acordo com o fármaco, com a dose, com a via e com a frequência da administração e com todos os fatores predisponentes do doente, pelo que é necessário ter estes fatores em consideração e fazer uma monitorização do mesmo, sendo que existem vários fármacos disponíveis para reduzir estes efeitos secundários e conferir uma melhor qualidade de vida ao doente. [10]

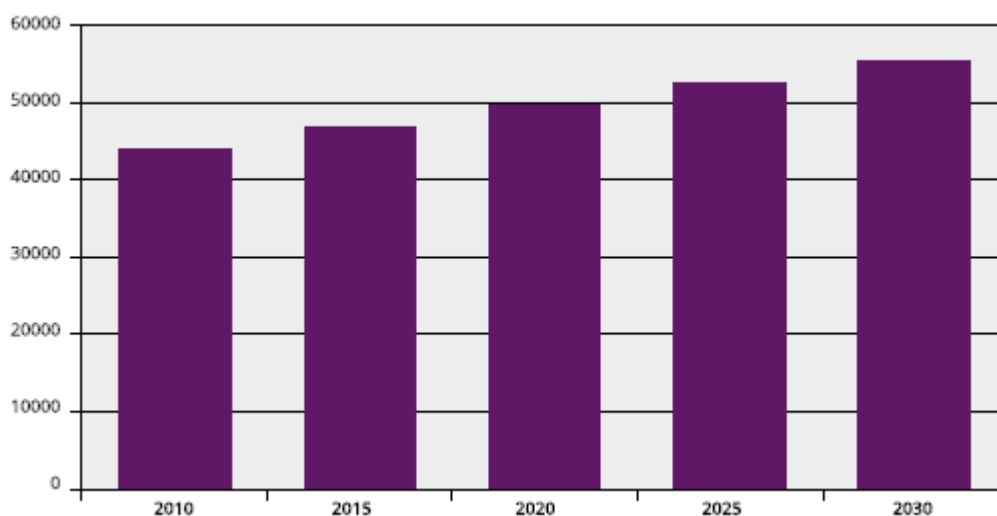
Nesta tese pretende-se então abordar a terapêutica adjuvante da quimioterapia, uma terapêutica de suporte, utilizada para minimizar e tratar os efeitos secundários que surgem como consequência deste tratamento.

## 1 - Cancro

---

O cancro constitui uma das principais causas de morte e morbidade do mundo, afetando milhões de pessoas. [11] Segundo a *International Agency for Research on Cancer* (IARC) estima-se que em 2012 surgiram 14,1 milhões de novos casos de cancro e que ocorreram 8,2 milhões de mortes relacionadas com o mesmo, na medida em que 70% dessas mortes estão associadas a países de baixo ou médio desenvolvimento, que possuem poucos ou nenhuns recursos para a prevenção, diagnóstico e tratamento desta doença. [12, 13]

Em Portugal, prevê-se na próxima década um aumento dos novos casos de cancro em 12,6%, sendo que em 2025 estima-se que este valor pode já ultrapassar os 50 000 casos, como representado na Figura 1.1. [14]



**Figura 1.1** Previsão da evolução da incidência de cancro em Portugal entre 2010 e 2030.

Fonte: [14]

O nosso organismo é constituído por vários tipos de células. Essas células possuem mecanismos moleculares relacionados com os genes, que regulam o seu crescimento, diferenciação e morte. [15] Cada organismo é o resultado de um equilíbrio entre a proliferação celular e a morte celular programada, a apoptose, que ocorre quando as células apresentam anomalias ou deixam de ser necessárias ao organismo. [16]

As neoplasias surgem quando este equilíbrio se quebra, isto é, quando surgem alterações ou lesões do material genético da célula, mutações, que o organismo não

consegue corrigir e que levam a que este processo não ocorra dentro da normalidade. [15, 17]

As mutações que aparecem podem estar relacionadas com um aumento da estimulação da divisão celular, ao nível dos proto-oncogenes, ou relacionadas com a diminuição dos mecanismos que impedem a divisão celular, ao nível dos genes supressores de tumores. [15, 16]

Os proto-oncogenes são genes que estão envolvidos no incitamento da divisão celular e que estão normalmente inativos nas células que não precisam de se dividir. Ao sofrerem uma mutação, estes podem alterar-se dando origem aos oncogenes, que estão relacionados com a estimulação permanente da divisão celular. [15, 16]

Os genes supressores de tumores são genes que também estão envolvidos no desenvolvimento das células, mas que têm um efeito contrário aos proto-oncogenes, estes inibem a divisão celular, e certificam o cumprimento dos pontos de controlo do ciclo celular, estando normalmente ativos. Ao serem sujeitos a um agente mutagénico, podem ser alterados, deixando de inibir a proliferação celular. [15, 16]

A maioria dos cancros surge a partir de mutações somáticas, devido a interações que se estabelecem entre o genoma e o ambiente. O principal fator de risco para o desenvolvimento das neoplasias é a idade, visto que ao longo do tempo o nosso organismo vai perdendo a capacidade de corrigir os erros genéticos que surgem. Os fatores ambientais que podem potenciar estas alterações são a exposição a radiações ultravioletas, radiações ionizantes, alguns produtos químicos, o tabaco, o álcool, bem como infeções por alguns vírus e bactérias. [17–19]

Algumas alterações genéticas que aumentam o risco para desenvolvimento de cancro, passam dos pais para os filhos estando presentes em todas as células do indivíduo, essas neoplasias são raras e são denominadas de cancros hereditários. [17, 18, 20]

Em organismos saudáveis, vários sinais de células vizinhas e da matriz extracelular impedem que as células proliferem de forma inadequada, sendo esses sinais inibitórios recebidos pelos recetores que se encontram à superfície da célula e que estão envolvidos em diversas vias de sinalização intracelulares. [15]

As células têm então vários mecanismos para se protegerem dos danos genéticos, como *checkpoints* durante o ciclo celular, através dos quais as células não progridem caso existam erros no DNA ou não existam nutrientes suficientes para as

sustentar. Muitos sinais inibitórios induzem as células a entrarem na fase G0 do ciclo celular, que é uma fase em que a célula fica inativa, ou induzem as células a tornarem-se permanentemente indiferenciadas, de maneira a que percam o seu potencial de replicação. [15, 16]

Algumas células conseguem evitar esses controlos celulares, ocorrendo uma acumulação sucessiva de mutações, que leva a célula a tornar-se maligna, como indicado na figura 1.2. [15]

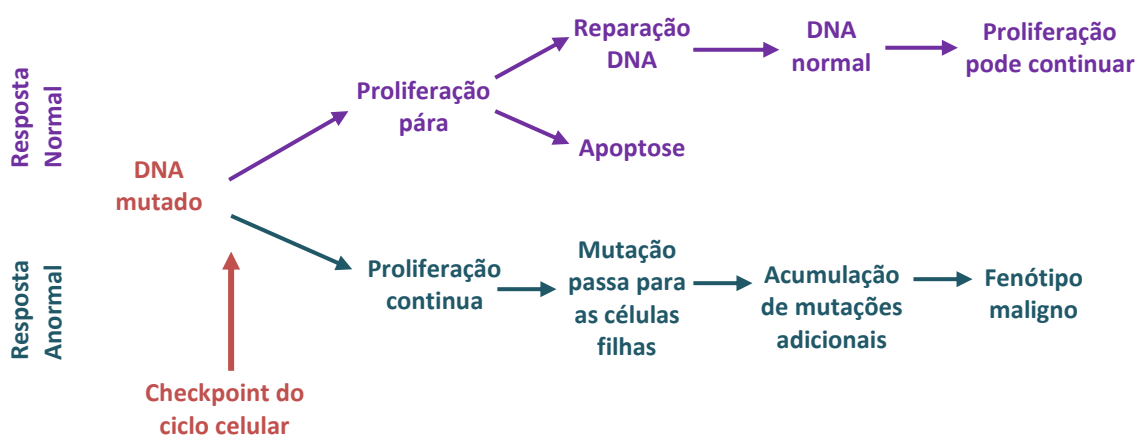
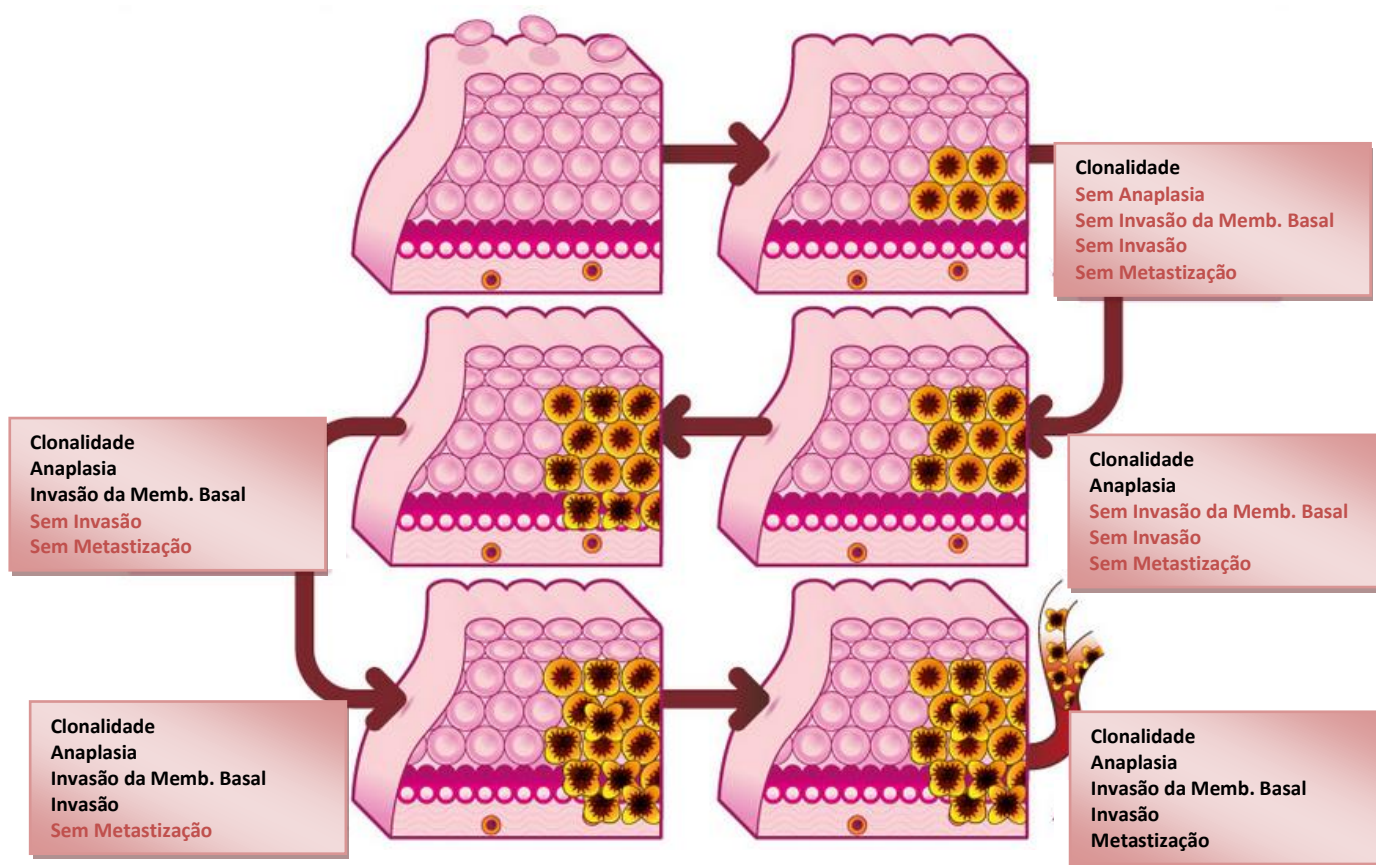


Figura 1.2: Resposta aos danos da célula. Adaptado de [15]

As células cancerígenas começam a dividir-se de forma descontrolada, formando um tumor. Algumas delas têm também a capacidade de se tornarem indiferenciadas, perdendo as características das células maduras e sofrendo alterações morfológicas, isto é, tornam-se anaplásicas. [17, 18]

O tumor ao proliferar pode invadir os tecidos circundantes, que no caso de as células chegarem à corrente sanguínea ou ao sistema linfático se podem espalhar para outros órgãos, e desenvolver aí novos agregados celulares, processo que se designa por metastização, como representado na figura 1.3.[15, 17, 18]



**Figura 1.3:** Aquisição Sequencial de Propriedades Malignas. Adaptado de [17]

À medida que as células vão ganhando o carácter maligno, estas vão adquirindo várias características que as suportam, como: um potencial replicativo ilimitado; insensibilidade a sinais que impedem o crescimento; autonomia em relação a fatores de crescimento; resistência à apoptose; evasão da vigilância imunológica, através da adaptação destas células à hipoxia e ao acidificarem o seu microambiente; capacidade de induzir a vascularização do tumor, a angiogénese e capacidade de invasão e metastização. Além disso, estas células têm a capacidade de induzir vários tipos de stress, como o stress mitótico, que promove a aneuploidia; o stress proteotóxico (acumulação de proteínas devido a desequilíbrio entre a síntese e a degradação proteica), o stress metabólico e o stress oxidativo, produzido por espécies de oxigénio reativas que leva ao dano do DNA. [16, 21]

## **2 - Terapêutica do Cancro**

---

Ao longo do tempo tem havido uma grande evolução no que diz respeito ao tratamento do cancro, com o desenvolvimento de novas terapêuticas e tecnologias que aumentam a sua eficácia e a qualidade de vida do doente. [22]

Os tratamentos podem ser de efeito local, atuando num local específico, como a cirurgia e a radioterapia ou de efeito sistémico, atuando em todo o organismo como a quimioterapia, a terapêutica hormonal e a imunoterapia. [10, 22]

A escolha do tratamento mais adequado depende do tipo de neoplasia, do estadió da doença e da condição geral de saúde do doente, sendo que as diferentes terapias podem ser utilizadas individualmente ou em associação. [5, 22]

### **2.1. Cirurgia**

A cirurgia consiste num tratamento local para a remoção do tumor. Este pode ser retirado totalmente ou parcialmente, nos casos em que esteja em contacto com órgãos ou tecidos importantes que não podem ser afetados. Normalmente também é retirado algum tecido circundante para garantir que este está livre de células tumorais, e que o cancro não se volta a desenvolver. Em alguns casos também se torna necessário a remoção de gânglios linfáticos ou de órgãos que estejam afetados pela doença. [4, 22]

Este tratamento pode ter várias funções além da função curativa em que se retira o tumor, como: uma função paliativa, para aliviar alguns sintomas da doença; uma função de diagnóstico do tecido e a função de reduzir o volume do tumor. [4]

### **2.2. Radioterapia**

A radioterapia é um tratamento local que consiste na utilização de radiação ionizante para eliminar as células cancerosas. A radiação atua levando à formação de moléculas ionizadas e radicais livres, que estabelecem alterações no DNA de forma a causar a morte celular. [4, 23]

A dose de radiação é administrada de modo a que se eliminem as células malignas e que as células saudáveis não sofram alterações de forma permanente, sendo necessário controlar este equilíbrio. Em algumas situações são utilizadas pequenas doses de radiação para reduzir o volume do tumor e aliviar alguns sintomas que este provoca. [22]

As radiações utilizadas podem ser emitidas a partir de uma máquina, radiação externa, em que se fazem várias sessões semanais ou a partir de um material radioativo que é colocado dentro do tumor ou próximo deste, permanecendo no local vários dias, radiação interna. [5, 23]

### **2.3. Terapêutica hormonal**

A terapêutica hormonal é utilizada quando são detetados recetores hormonais relacionados com o cancro. Muitos tecidos que dependem de hormonas para a sua função e proliferação, quando se encontram no estado maligno conservam por vezes essas características, sendo que a descoberta desta dependência das hormonas permitiu intervir na evolução de algumas neoplasias. [5, 8]

Este tratamento consiste na utilização de substâncias com capacidade de modificar o padrão hormonal dos doentes, impedindo que as células cancerígenas tenham acesso às hormonas naturais do organismo, que precisam para se desenvolver. As substâncias utilizadas atuam sobre os recetores citoplasmáticos das hormonas, como anti-hormonas, parando a sua produção ou impedindo que estas atuem. [5, 8]

### **2.4. Imunoterapia**

A imunoterapia é um tratamento que consiste na utilização da capacidade natural do nosso corpo, da estimulação do sistema imunitário para combater as neoplasias. São utilizadas substâncias modificadoras da resposta biológica, sendo que a imunoterapia pode ser ativa ou passiva. [4, 8]

Na imunoterapia ativa, são administradas substâncias estimulantes da função imunológica (imunoterapia inespecífica) ou vacinas de células tumorais (imunoterapia específica), com o objetivo de aumentar a resistência ao crescimento tumoral. A imunoterapia inespecífica passa pela aplicação de imunomoduladores como a BCG,

enquanto que a imunoterapia específica passa pela utilização de vacinas e soros produzidos a partir de uma cultura de células tumorais.[4, 8]

Na imunoterapia passiva, são administrados anticorpos monoclonais, que têm a capacidade de reconhecer e ligar-se a antígenos tumorais específicos, de forma a proporcionar uma resposta imunológica para combater a doença. Esses antígenos são escolhidos por serem seletivamente e altamente expressos pelas células malignas e não pelas células saudáveis, de forma a não ocorrerem tantos efeitos adversos como na quimioterapia convencional. [4, 8, 24]

Estes anticorpos podem atuar por diversos mecanismos, podem induzir a apoptose, a destruição das células através da ativação dos macrófagos e das células *natural killer*, bloquear recetores e fatores de crescimento, bem como inibir a angiogénese. [24, 25]

Os principais anticorpos monoclonais utilizados no tratamento do cancro são:

**Rituximab** – este anticorpo liga-se ao antígeno CD20, presente na superfície dos linfócitos B, levando a reações imunológicas, que induzem a lise celular. Este anticorpo está normalmente associado ao tratamento do linfoma não-Hodgkin.

**Alemtuzumab** – é um anticorpo que se liga ao antígeno CD52, que se encontra na superfície dos linfócitos T e B. O alemtuzumab sinaliza estes linfócitos para que estes sejam destruídos. Este anticorpo é normalmente utilizado no tratamento da leucemia linfocítica crónica.

**Trastuzumab** – consiste num anticorpo monoclonal que se liga ao recetor do fator de crescimento epidérmico 2 (HER2), um oncogene relacionado com o desenvolvimento e progressão do cancro da mama. O trastuzumab suprime assim a expressão deste oncogene, inibindo o desenvolvimento do cancro.

**Cetuximab** – é um antagonista do recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), impedindo o recetor de mudar de conformação e impedindo a dimerização, que está associada à proliferação celular e à resistência à apoptose. O cetuximab está normalmente associado ao tratamento do cancro colo-rectal.

**Bevacizumab** – consiste num anticorpo com capacidade de inibir o fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF). Este fator de crescimento tem como objetivo a angiogénese, pelo que o facto de este ser inibido leva à morte das células tumorais. O bevacizumab é utilizado principalmente no tratamento do cancro colo-rectal e dos pulmões. [8, 24, 25]

Associado também à angiogénese, estão os inibidores das tirosina cinases, como o imatinib, o sunitinib e o sorafenib. Estes compostos impedem a proliferação celular, através do bloqueio do local de ligação da adenosinatrifosfato (ATP) nas tirosina cinases. Estes compostos estão normalmente associados ao tratamento da leucemia mieloide crónica e do tumor do estroma gastrointestinal. [8, 26]

Embora o desenvolvimento destes compostos tenha sido um grande progresso, por vezes a penetração destes nos tecidos é limitada, pelo que a absorção não é uniforme e tornam-se menos eficazes. Assim estes compostos são muitas vezes associados em sinergia aos fármacos da quimioterapia convencional. [25]

## 2.5. Quimioterapia

A quimioterapia é um tratamento de efeito sistémico muito utilizado para combater o cancro. Este tratamento baseia-se no uso de compostos químicos, fármacos citotóxicos, que têm a capacidade de retardar ou parar o crescimento das células cancerígenas, impedindo a divisão celular ou ativando as vias apoptóticas. Isto é conseguido através de uma interação com o DNA, que provoca danos que as células malignas não conseguem corrigir de forma tão eficaz como as células saudáveis, ou por interferirem com a divisão celular. [7, 10, 27]

Esta terapia pode ter diversas finalidades: erradicar a neoplasia; impedir a sua progressão; como profilaxia, para prevenir o crescimento de células malignas remanescentes de um outro tratamento já efetuado ou como cuidado paliativo, aliviando os sintomas. [9, 23]

Para se fazer a seleção de um doente para ser sujeito à quimioterapia, devem-se ter em conta vários fatores: a sua idade; o seu estado geral de saúde; co-morbilidades; o equilíbrio entre o risco e o benefício que o tratamento pode ter para o doente, tendo em consideração os efeitos secundários a curto e a longo prazo que podem surgir. [6, 28]

### 2.5.1. Tipos de quimioterapia

Existem vários tipos de quimioterapia com diferentes objetivos que se podem realizar:

**Indução** - Quimioterapia de doses mais elevadas que se utiliza quando se inicia um procedimento curativo, com o objetivo de remissão completa da neoplasia.

**Adjuvante** – Quimioterapia realizada após cirurgia ou radioterapia com o intuito de destruir um baixo número de células neoplásicas residuais, atua como adjuvante do tratamento primário.

**Neoadjuvante** - Quimioterapia realizada antes da cirurgia ou da radioterapia com o intuito de diminuir o tamanho do tumor, de forma a ser possível realizar a mesma.

**Paliativa** – Quimioterapia utilizada num doente em que não se consegue a erradicação do cancro, de forma a controlar os sintomas, melhorar a sua qualidade de vida e a prolongar a mesma. [7, 9]

### 2.5.2. Resposta à quimioterapia

Deve-se efetuar sempre uma monitorização da resposta ao tratamento com quimioterapia, através da avaliação do tumor, que pode ser feita por exames de imagem ou pela deteção dos marcadores tumorais. Esta apreciação é bastante importante para se perceber se o tratamento está a resultar, se pode continuar a ser feito, se é necessário fazer alguma alteração ou suspender o mesmo.

Existem vários critérios de resposta à quimioterapia:

**Resposta completa** – Situação que consiste no desaparecimento de todos os sinais ou sintomas (físicos e bioquímicos) da neoplasia. Sendo que a duração desta resposta deve ser de pelo menos um mês.

**Resposta parcial** – consiste numa redução do tamanho do tumor, mas não na erradicação do mesmo. Determina-se que a resposta é parcial com uma redução de mais de 50% do tamanho do tumor, com uma duração desta resposta de pelo menos um mês.

**Progressão** - Considera-se uma progressão da doença, quando o tumor aumenta de tamanho em mais de 25%.

**Doença estável** – Determina-se uma doença estável, uma diminuição de menos de 50% e um aumento menor que 25%. Consiste no intervalo entre a resposta parcial e a progressão. [6], [7], [9]

### **2.5.3. Resistência à quimioterapia**

Uma das principais razões do fracasso do tratamento é a resistência que o organismo pode adquirir à quimioterapia. Existem dois tipos de resistência, que resultam da combinação de vários fatores, a resistência primária e a resistência secundária. [7, 27]

A resistência primária ocorre quando não há uma resposta à quimioterapia desde o início do tratamento, isto pode acontecer devido:

- Fornecimento reduzido de agentes citotóxicos para a célula, com o crescimento do tumor ele deixa de ter o suprimento de sangue que necessita para receber os nutrientes e o fármaco
- Alterações na função ou estrutura de proteínas que estão relacionadas com o transporte do fármaco, fazendo com que a quantidade pretendida não chegue ao alvo
- Alterações genéticas no tumor que lhe conferem um fenótipo de resistência
- Baixa penetração dos citotóxicos através das barreiras do organismo
- Dosagem inadequada de fármaco
- Via de administração do fármaco inadequada

A resistência secundária ocorre após a exposição das células à quimioterapia, através de processos fisiológicos que estas possuem para tratar substâncias tóxicas, existindo vários mecanismos como:

- Diminuição da ativação dos fármacos, nos casos em que estes são pró-fármacos e têm de ser ativados por certas enzimas para terem a sua função, caso aconteça uma redução da expressão dessa mesma enzima
- Aumento da reparação do DNA por parte de algumas enzimas que sofram um aumento da sua expressão
- Inibição da apoptose, não levando à morte das células malignas
- Baixa biodisponibilidade do fármaco, devido ao aumento do metabolismo e excreção do mesmo [7, 10, 27]

A resistência que surge pode ser específica de um agente citotóxico ou pode estar relacionada com uma classe de fármacos que têm diferentes mecanismos de ação. [27]

Embora constantemente se estudem várias estratégias para combater a resistência que surge à quimioterapia, nenhuma delas é ainda viável, pelo que atualmente apenas se recorre à alteração do agente antineoplásico que está a ser utilizado ou recorre-se à combinação com outro fármaco. [10]

#### **2.5.4. Administração**

Existem vários tratamentos diferentes de quimioterapia. [22]

Esta terapia pode partir de apenas um fármaco, bem como da combinação de vários fármacos. Normalmente as neoplasias não respondem totalmente à utilização de apenas um fármaco, pelo que a maioria dos protocolos utilizados consistem na combinação de vários agentes de diferentes classes de antineoplásicos. Os protocolos são nomeados através de siglas que identificam os agentes utilizados na combinação. [10, 27]

O uso de múltiplos agentes citotóxicos faz com que haja uma maior eficácia para eliminar as células malignas, pois atuam em diferentes fases do ciclo celular, obtendo-se um efeito sinérgico, bem como uma diminuição da resistência aos fármacos.[10]

Os fármacos que são escolhidos para serem utilizados em combinação, devem ser fármacos que se sabe que são eficazes quando aplicados sozinhos, e preferencialmente que produzam uma remissão completa em vez dos que apenas produzem uma resposta parcial. Devem ser todos utilizados nas suas doses e esquemas ótimos. [7, 9]

Outro critério que se deve ter em conta na seleção do fármaco é a toxicidade. Quando existem vários citotóxicos da mesma classe disponíveis, deve ser escolhido de forma a não ultrapassar a toxicidade dos outros fármacos que vão ser combinados. O facto de haver uma sobreposição mínima de toxicidades leva a que embora se esteja sujeito a uma maior variedade de efeitos secundários, haja uma diminuição do risco de efeitos letais por atingir o mesmo órgão através dos diferentes fármacos. [9, 27]

A administração da quimioterapia é feita em intervalos regulares repetidos, designados como ciclos de tratamento. Os ciclos de tratamento, a sua duração e frequência são determinados pelo médico, segundo o tipo de neoplasia e os agentes antineoplásicos utilizados. [22, 29]

Após o ciclo de tratamento é necessário um período de repouso para que os tecidos saudáveis possam recuperar. Cada ciclo elimina uma fração constante de células, permitindo que as células que constituem o tumor vão diminuindo ao longo do tempo, após cada ciclo de tratamento. [7, 10]

A dose dos fármacos citotóxicos a administrar é determinada com base na superfície corporal do doente. O valor da superfície corporal é obtido a partir dos valores do peso (kg) e da altura (cm), sendo expresso na unidade metro quadrado (m<sup>2</sup>).

Este valor pode ser obtido a partir de uma fórmula matemática:

$$\text{Superfície corporal (m}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{peso (kg)} \times \text{altura (cm)}}{3600}}$$

ou a partir de uma tabela, onde através da interseção do valor do peso com o valor da altura se determina o valor pretendido. Através deste valor, garante-se a administração

de uma dose proporcional do fármaco, de acordo com a constituição física de cada um, de forma a que não ocorram sobredosagens nem subdosagens. [9]

A quimioterapia pode ser administrada por diversas vias:

- **Via Intravenosa** – a via mais utilizada na quimioterapia. O fármaco entra diretamente na veia, na forma de injeções ou no soro
- **Via Oral** – administração de comprimidos, cápsulas e soluções orais
- **Via Intramuscular** – fármaco é administrado diretamente no músculo
- **Via Intra-arterial** – fármaco é administrado diretamente numa artéria
- **Via Subcutânea** - administração é feita no tecido subcutâneo
- **Via Intratecal** - administração é feita por injeção de medicamentos no canal raquidiano
- **Via Intrapleural** - administração é feita no espaço pleural
- **Via Intraperitoneal** – administração na zona do peritoneu (zona abdominal)

[23, 29]

Por vezes, em casos em que seja necessário várias administrações de fármacos ou uma administração contínua por via intravenosa, é colocado um cateter (tubo fino colocado na veia) no doente. Assim, evita-se perfurar numa nova veia a cada administração. [29]

Outro método que pode ser utilizado é a aplicação de um infusor. Um infusor é um dispositivo para a administração contínua da quimioterapia por um tempo prolongado, sendo que o fármaco vai sendo libertado lentamente. Este dispositivo permite um grande avanço na qualidade de vida e comodidade dos doentes pois possibilita o uso domiciliário. [29]

### 3 - Fármacos Citotóxicos

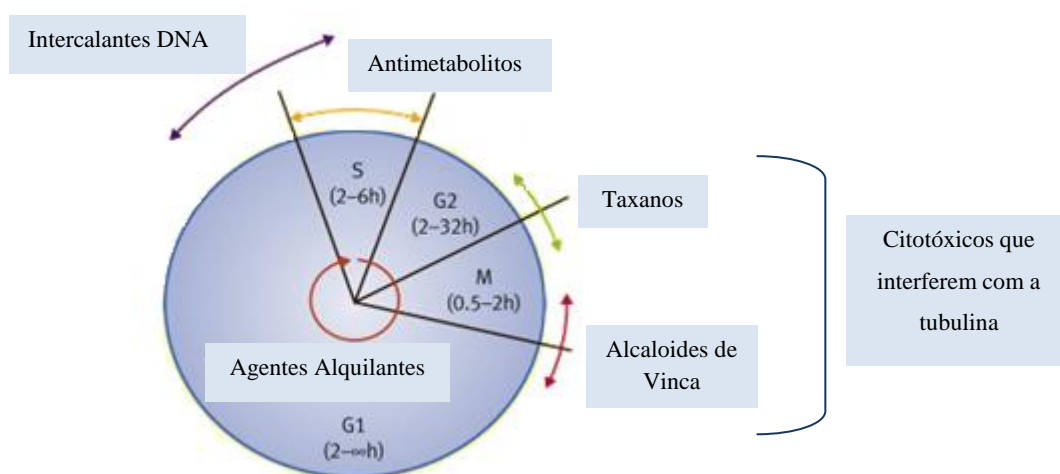
Existem vários fármacos citotóxicos utilizados na quimioterapia. Estes causam a morte celular por apoptose através de dois mecanismos, ou por interferir diretamente com o DNA ou por interferir com as proteínas necessárias à divisão celular. [10]

Os citotóxicos podem ser classificados de duas maneiras, pelas suas propriedades bioquímicas ou pela sua especificidade para o ciclo celular. [10]

Quanto às propriedades bioquímicas, eles são divididos em diferentes classes conforme o seu mecanismo de ação, sendo que os que pertencem à mesma classe têm mecanismos de ação semelhantes. [4, 10] As principais classes são:

- Agentes Alquilantes
- Antimetabolitos
- Inibidores da topoisomerase I e II
- Antibióticos anti-tumorais
- Citotóxicos que interferem com a tubulina

Os antineoplásicos podem ser específicos para o ciclo celular quando têm o seu efeito numa fase particular do mesmo, sendo mais eficazes em tumores com um grande número de células em divisão ou podem ser não específicos, tendo uma maior eficácia contra células em repouso ou em divisão, como indicado na figura 3.1. [9]



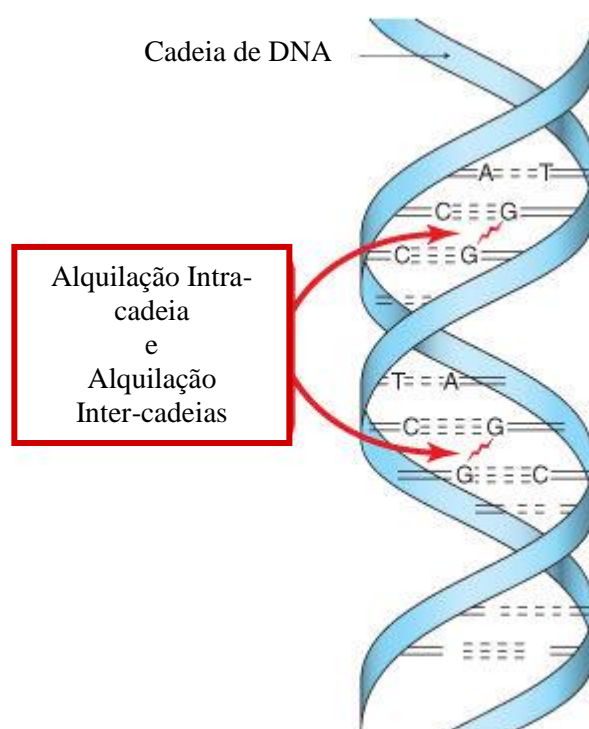
**Figura 3.1:** Ação dos agentes antineoplásicos no ciclo celular. Adaptado de [10]

Esta classificação por especificidade para o ciclo celular é bastante importante pois influencia a escolha dos fármacos e como são combinados para terem um efeito máximo. [9, 10]

### 3.1 Agentes Alquilantes

Os agentes alquilantes são a classe de citotóxicos mais utilizada. Estes fármacos são compostos altamente reativos, com a capacidade de introduzir grupos alquilo em locais nucleófilos das moléculas (aminoácidos, ácidos nucleicos, proteínas), formando ligações covalentes. [30, 31]

Os alquilantes param o crescimento celular através das ligações que fazem com uma cadeia ou com uma ligação cruzada entre as duas cadeias de DNA (Figura 3.2 [32]), impedindo que estas se separem para ocorrer a replicação, provocando assim danos na sua estrutura e função, bem como no ácido ribonucleico (RNA) e em várias enzimas. [9, 31]



**Figura 3.2:** Mecanismo de ação dos agentes alquilantes. Adaptado de [32]

Esta classe de fármacos não é específica para o ciclo celular, no entanto é mais ativa nas fases G1 e S, sendo mais indicada no tratamento de neoplasias com tumores de divisão celular lenta. [9]

Os agentes alquilantes compreendem ainda cinco subgrupos: as mostardas nitrogenadas, as nitrosureias, as metilhidrazinas, os derivados da platina e as triazinas. Cada subgrupo engloba diferentes tipos de compostos, com um mecanismo de ação semelhante. [8, 31, 33]

Na tabela 3.1 estão representados os diferentes subgrupos e os principais compostos que lhes pertencem.

**Tabela 3.1:** Principais compostos dos subgrupos dos agentes alquilantes. Adaptado de [33]

<b>Grupos de agentes alquilantes</b>	<b>Compostos</b>
<b>Mostardas Nitrogenadas</b>	Mecloretamina Clorambucilo Ciclofosfamida Melfalano Ifosfamida
<b>Nitrosureias</b>	Carmustina Lomustina Estreptozocina
<b>Metilhidrazinas</b>	Procarbazina
<b>Derivados da Platina</b>	Cisplatina Carboplatina Oxaliplatina
<b>Triazinas</b>	Bussulfano

As mostardas nitrogenadas são os antineoplásicos mais antigos, tendo sido a mecloretamina o primeiro fármaco a ser utilizado com sucesso no tratamento do cancro. A ciclofosfamida e a ifosfamida são compostos que requerem ativação no fígado pelo citocromo P450 e que são muito utilizados no tratamento de linfomas e leucemias, bem como no cancro da mama, do ovário, do pulmão de pequenas células, entre outros. [27, 34]

As nitrosureias além de atuarem como alquilantes do DNA também alquilam o RNA e inibem a reparação do DNA. O facto de as nitrosureias serem compostos muito lipossolúveis, permite-lhes penetrar no sistema nervoso central (SNC) de forma a conseguirem tratar os tumores cerebrais. [34, 35]

A procarbazina é também um pró-fármaco, que sofre metabolização hepática para dar origem a espécies alquilantes ativas. [34]

Os compostos derivados da platina são utilizados no tratamento de diversos tipos de cancro, tendo o mesmo mecanismo de ação. A carboplatina é mais estável e menos reativa que a cisplatina. [6, 27]

O bussulfano é um fármaco de tratamento da leucemia mieloide crónica, de linfomas, e de outros tumores, sendo utilizado maioritariamente nas crianças. [34]

### **3.2 Antimetabolitos**

Os Antimetabolitos são análogos estruturais de metabolitos naturais que existem no organismo e que são necessários para que a célula realize todas as suas funções. A célula como não consegue diferenciar o fármaco da molécula natural, deixa que a substituição de um pelo outro ocorra, impedindo assim algumas das suas funções. [9, 27]

Estes fármacos têm dois mecanismos de ação gerais: inibição de enzimas chave envolvidas na síntese de DNA ou incorporação nas cadeias de DNA e RNA, de forma a provocar uma rutura na cadeia e terminar a sua síntese prematuramente. [34]

Esta classe de citotóxicos é específica para o ciclo celular, para a fase S (fase em que ocorre a replicação do DNA), sendo mais eficazes nas células em proliferação, em tumores com elevadas taxas de crescimento. [9, 34]

Os Antimetabolitos podem-se dividir em três subgrupos: os antagonistas dos folatos, os análogos das purinas e os análogos das pirimidinas, sendo que os seus mecanismos de ação específicos variam conforme a função com a qual cada fármaco interfere. [9, 33]

### **3.2.1 Antagonistas dos folatos**

Os folatos são cofatores que auxiliam na biossíntese das purinas e pirimidinas, sendo essenciais para a síntese de DNA e RNA. Normalmente, o ácido fólico liga-se à enzima dihidrofólico reductase (DHFR) para dar origem ao tetraidrafolato (THF), a partir do substrato dihidrofolato (DHF), levando assim à síntese de timidina. [34]

Os antagonistas dos folatos são transportados para dentro da célula, competindo com o ácido fólico para o sítio ativo da enzima DHFR. Como a afinidade da enzima é maior para o antagonista do que para o substrato natural, este inibe-a impedindo assim a síntese de timidina e consequentemente de DNA e RNA. [9, 34]

O Metotrexato (MTX) é o antagonista dos folatos mais utilizado, e a escolha para diversos tipos de tumores sólidos e leucemias. [8, 33]

### **3.2.2 Análogos das purinas**

Os análogos das purinas são compostos que interferem com a síntese de ácidos nucleicos e com a replicação ao serem incorporados no DNA e RNA. Estes compostos impedem também a síntese de *novo* dos nucleótidos purínicos, através da inibição da PRPP amidotransferase, uma enzima limitante da síntese das purinas. [9, 36]

Os fármacos pertencentes a este grupo são a Mercaptopurina e a tioguanina. Estes dois fármacos são compostos inativos no seu estado natural, pelo que requerem uma ativação quando entram no organismo. [8, 36]

Estes compostos são razoavelmente bem absorvidos a partir do intestino e por isso são normalmente administrados por via oral. [34]

### **3.2.3 Análogos das pirimidinas**

Os análogos das pirimidinas compreendem vários fármacos que interferem com a síntese da pirimidina. Estes inibem enzimas em diversas vias metabólicas que intervêm com a síntese de timina. [9]

O fármaco Fluoruracilo (5-FU) é metabolizado no meio intracelular para formar monofosfato fluorouridina (FdUMP). Este composto por sua vez liga-se à enzima

timidilato sintase (TS) e a um cofator, levando à inibição da síntese de *ново* de timidina, interferindo na síntese de DNA. [34, 36]

Este antineoplásico é principalmente utilizado no tratamento do cancro da mama e no cancro colo-rectal. [36]

O facto de o 5-FU ter uma baixa biodisponibilidade e ter uma maior eficácia quando é administrado por um prolongado período de tempo levou ao desenvolvimento de vários pró-fármacos, como a capecitabina, que se converte depois no 5-FU, e que tem uma elevada biodisponibilidade oral. [34]

A citarabina (Ara-C) e a gemcitabina são também dois análogos das pirimidinas com atividade antineoplásica. Estes dois compostos inibem a enzima DNA-polimerase, e incorporam-se no DNA, alterando o seu mecanismo normal de síntese. [34, 36]

### **3.3 Inibidores da Topoisomerase I e II**

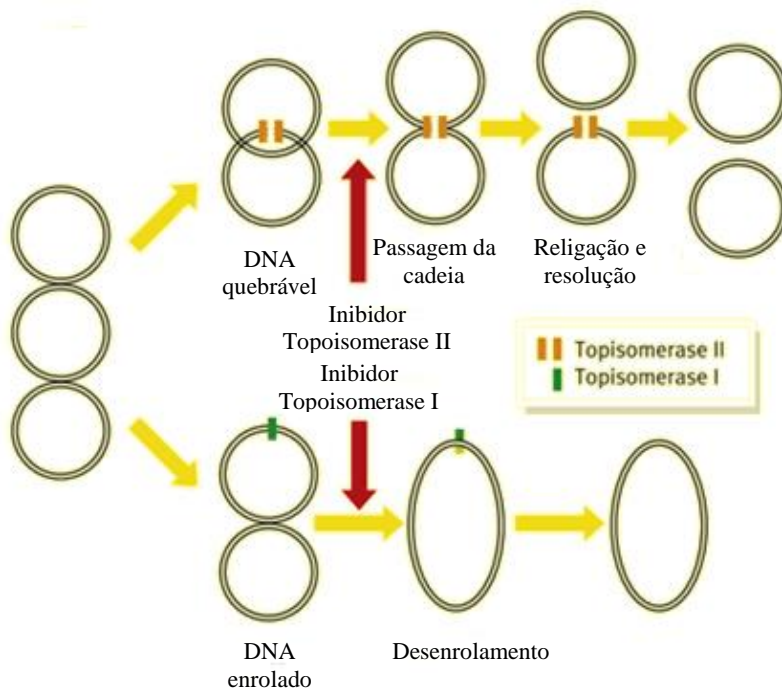
As topoisomerasas são enzimas que controlam a estrutura tridimensional do DNA, sendo responsáveis pelo seu desenrolamento durante a replicação. As topoisomerasas cortam o DNA, libertando a tensão desenrolando-o, para que este seja replicado e depois este volta a ser unido. A topoisomerase I corta apenas uma cadeia de DNA simples enquanto que a topoisomerase II corta as duas cadeias. Estas duas enzimas são detetadas em elevadas concentrações em vários tipos de tumores, pelo que a sua inibição pode evitar o processo de desenvolvimento da célula e induzir a sua morte celular. [10, 34]

Os inibidores das topoisomerasas atuam estabilizando o complexo topoisomerase-DNA, quando este está clivado, impedindo a sua religação e parando a divisão celular. [37]

Os fármacos inibidores da topoisomerase I são o topotecano e o irinotecano, que é um pró-fármaco. Estes são específicos para a fase S do ciclo celular, sendo ativos no tratamento de diversos tumores sólidos como no cancro colo-rectal e no cancro do ovário. [34]

Os fármacos inibidores da topoisomerase II são o etoposido e o teniposido. Estes estabelecem a paragem da divisão celular na fase G2, tendo atividade contra vários tipos de cancro como o cancro do pulmão, do ovário, do testículo, entre outros.

[37]



**Figura 3.3:** Mecanismo de ação dos inibidores das topoisomerases I e II. Adaptado de [34]

### 3.4 Antibióticos anti-tumorais

Esta classe de antineoplásicos engloba diferentes fármacos antibióticos, com diferentes estruturas químicas. Estes citotóxicos interferem na proliferação celular através de vários mecanismos. [38]

Um dos principais grupos constituintes desta classe são as antraciclinas, ao qual pertencem a doxorrubicina, a daunorrubicina, a epirrubicina e a idarrubicina. [31] As antraciclinas produzem a morte celular por vários métodos:

- Interações entre o fármaco e a membrana celular, alterando as suas funções
- Intercalação no DNA, causando quebras nas cadeias simples e duplas
- Formação de radicais livres, provocando stress oxidativo na célula
- Inibição da topoisomerase I e II

Estes compostos são dos mais utilizados para os tratamentos de quimioterapia, não tendo especificidade para nenhuma fase do ciclo celular. [34, 38]

Estes fármacos são utilizados para o tratamento do cancro da mama, sarcomas, leucemias, entre outros. [27]

Atualmente são utilizados também lipossomas que contêm antraciclinas, pois estes conseguem ser distribuídos de forma seletiva para as células malignas, diminuindo a sua exposição em quantidades tão elevadas aos tecidos saudáveis, sendo assim uma vantagem em comparação com as antraciclinas convencionais. [6, 34]

Outros fármacos que também pertencem a esta classe são a actinomicina D, a bleomicina e a mitomicina C. [27]

A actinomicina D tem por base uma ação seletiva de intercalação com o DNA entre pares de bases guanina-citosina. Esta inibe assim a síntese de DNA, bem como a síntese de RNA dependente do DNA. [27]

Quanto à especificidade para uma fase do ciclo celular, a actinomicina D tem uma maior atividade na fase S e é principalmente utilizada no tratamento de neoplasias pediátricas. [35]

A bleomicina, é um antibiótico que se liga ao DNA, provocando quebras nas suas cadeias, nas sequencias guanina-citosina e guanina-timina. [6]

Este fármaco é ciclo-celular específico, possuindo uma maior atividade na fase G<sub>2</sub>, é muitas das vezes utilizado para o tratamento de tumores de células germinativas. [6]

Quanto à mitomicina C, este é um antibiótico que tem de ser metabolizado para se tornar ativo. Os compostos formados têm uma função alquilante para o DNA, impedindo a sua síntese a partir das ligações cruzadas que estabelecem. Além disso, estes compostos levam à formação de radicais livres que provocam stress oxidativo no DNA. [35]

A mitomicina C tem uma maior atividade nas fases G tardia e na fase S. É utilizada no tratamento de vários tumores sólidos, bem como no tratamento de leucemias e linfomas. [35]

### ***3.5 Citotóxicos que interferem com a tubulina***

Os microtúbulos são elementos estruturais importantes para a célula, são essenciais para o desenvolvimento da mitose, da meiose, para o transporte intracelular e

para a manutenção da forma da célula. Estes são formados através da polimerização de duas proteínas, a  $\alpha$ -tubulina e a  $\beta$ -tubulina, que são as suas unidades básicas. [38]

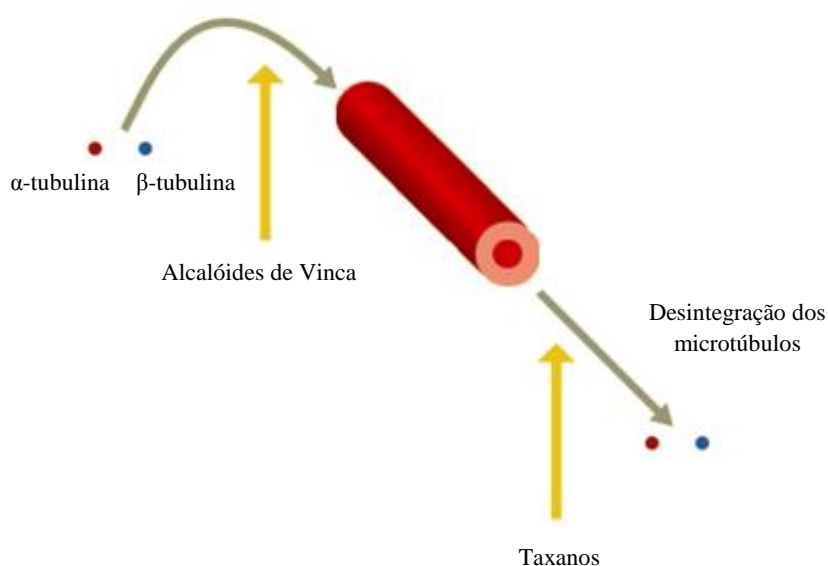
Existem duas classes de fármacos com a capacidade de interferir com a função da tubulina, causando alterações na célula, os alcalóides de vinca e os taxanos. [10]

Os alcalóides de vinca, como a vincristina e a vimblastina ligam-se à tubulina de forma a impedir a sua polimerização e a formação dos microtúbulos, parando a divisão celular na metáfase. [27, 38]

A vincristina é maioritariamente utilizada no tratamento de leucemias, linfomas e cancro do testículo, enquanto que a vimblastina é muito utilizada em linfomas, sarcoma de Kaposi e doença de Hodgkin. [27]

Os taxanos, como o paclitaxel e o docetaxel têm uma função contrária aos alcalóides de vinca. Estes aumentam a polimerização da tubulina, levando à formação de aglomerados de microtúbulos sem capacidade de se separar (Figura 3.4). Assim fica impossibilitada a formação do fuso mitótico, bem como a separação e migração dos cromossomas, impedindo a divisão celular de continuar, são compostos ciclo celular específicos para a fase M. [9, 38]

O paclitaxel é utilizado no tratamento do cancro do ovário, no cancro da mama e no sarcoma de Kaposi. O docetaxel é utilizado no tratamento do cancro da mama, do pulmão, da próstata, entre outros.[38]



**Figura 3.4** Mecanismo de ação dos Alcalóides de Vinca e dos Taxanos. Adaptado de [34]

#### 4 - Efeitos Adversos e Terapêutica Adjuvante da Quimioterapia

Os antineoplásicos têm como objetivo eliminar as células de rápido crescimento. O facto de estes não serem seletivos para as células malignas faz com que estes atinjam também as células saudáveis, levando ao aparecimento dos efeitos adversos.[28, 29]

As células têm diferentes taxas de divisão celular como indicado na tabela 4.1, sendo que as células da medula óssea, da mucosa gástrica e os folículos pilosos são normalmente os mais afetados. [9]

**Tabela 4.1:** Taxa de divisão celular dos vários tecidos. Fonte: [9]

Tecidos com células em divisão rápida	Tecidos com células em divisão moderada	Tecidos com células em divisão lenta
Medula óssea	Mama	Pâncreas
Tecido linfático	Glândulas salivares	Útero
Gónadas	Pele	Cartilagem
Folículos pilosos	Tiróide	Nervos
Mucosa gastrointestinal	Pulmão	

A toxicidade dos citotóxicos varia de acordo com o fármaco em causa, com a dose, com a via de administração, com a regularidade que é administrado e com todos os fatores predisponentes do doente. [10, 28]

O padrão de toxicidade varia entre os diferentes antineoplásicos e entre compostos da mesma classe. [6]

Os doentes sujeitos à quimioterapia podem apresentar vários efeitos secundários ou nenhum, dependendo de como o corpo reage ao tratamento. [29]

A duração destes efeitos secundários é também dependente das condições do tratamento, a maior parte deles desaparece após terminar a quimioterapia, no entanto alguns deles podem durar meses ou anos. Por vezes a quimioterapia pode também provocar efeitos secundários a longo prazo, que são irreversíveis, como problemas no coração, pulmões ou órgãos reprodutivos. [29]

## **4.1 Toxicidade Hematológica**

A medula óssea é um dos sistemas mais complexos do organismo. Este é responsável pela hematopoiese, ou seja, pela formação, desenvolvimento e maturação de todas as células do sangue: os eritrócitos, os leucócitos e as plaquetas, através de uma célula hematopoiética pluripotente. [9, 39]

A toxicidade hematológica ocorre quando o processo da hematopoiese é alterado pela administração dos antineoplásicos. Estes fármacos podem ter um efeito direto ou indireto na medula. O efeito indireto ocorre quando estes têm ação no microambiente medular ou nos reguladores da hematopoiese. O efeito direto resulta numa interação entre o fármaco e as células, ou com as células precursoras que lhes dão origem. [39]

A maioria dos fármacos citotóxicos tem a capacidade de afetar a medula óssea (mielosuppressores), bem como a sua função, sendo a toxicidade hematológica um dos principais efeitos adversos que ocorre como consequência da quimioterapia. [9]

O facto de ocorrer uma supressão da medula óssea leva a que não seja possível uma reposição das células sanguíneas envelhecidas que circulam ou que já morreram. Os eritrócitos têm uma vida média de cento e vinte dias, as plaquetas de oito a doze dias e os leucócitos de seis horas, pelo que as alterações hematológicas surgem com a neutropénia, depois a trombocitopénia e posteriormente a anemia. [9, 40]

Quando um citotóxico é administrado é importante saber o tempo que sucede entre a administração e o aparecimento das alterações hematológicas, embora existam diferenças entre os vários fármacos, de uma maneira geral esse tempo varia entre sete a catorze dias.

### **4.1.1 Neutropénia**

A neutropénia define-se como uma diminuição no número total de glóbulos brancos, maioritariamente uma diminuição no número de neutrófilos, que constituem cerca de 60% dos leucócitos. [9, 39]

Existem vários antineoplásicos que provocam este efeito adverso, principalmente os que não são específicos para uma fase do ciclo celular. As

nitrosureias, o bussulfano e a mitomicina C são algum dos fármacos que mais provocam neutropénia. O rituximab, o trastuzumab e o bevacizumab podem também provocar este efeito. [39, 41]

Um indivíduo adulto saudável possui por norma uma contagem total de neutrófilos num valor de 1500-7000 células/ml. [42]

Segundo os parâmetros de toxicidade do *National Cancer Institute*, estão estabelecidos diferentes graus de severidade de neutropénia, como indicado na tabela 4.2: [43]

**Tabela 4.2** Critérios de avaliação da neutropénia. LLN (Lower limit of normal): Limite abaixo do normal  
Adaptado de [43]

	Grau			
Efeito Adverso	1- Leve	2- Moderado	3- Severo	4- Risco de vida
Neutropénia	<LLN - 1500/mm <sup>3</sup>	<1500 - 1000/mm <sup>3</sup>	<1000 - 500/mm <sup>3</sup>	<500/mm <sup>3</sup>

Os glóbulos brancos, principalmente os neutrófilos são uma defesa do organismo contra as infeções, pelo que níveis graves de neutropénia levam a um aumento do risco de infeção severa, tendo como consequência por vezes a neutropénia febril. Este risco aumenta quando o número de neutrófilos se mantém durante mais de três dias abaixo do seu nível normal. [39, 42]

A neutropénia febril define-se como a ocorrência de uma temperatura de 38,3° C ou de uma temperatura de 38° C, duas vezes num período de doze horas ou com duração superior a uma hora num doente com o valor de neutrófilos abaixo de 1000 células/mm<sup>3</sup>. [42, 44]

A febre durante a neutropénia surge em 10 a 50% dos doentes com tumores sólidos após a quimioterapia, e em mais de 80% dos doentes com cancros hematológicos. [44]

O facto de a neutropénia conduzir ao aparecimento de vários problemas, faz com que seja necessário um certo cuidado com estes doentes. É necessário mantê-los longe de fontes de infeção, avaliar regularmente sinais e sintomas de infeção e efetuar hemogramas periodicamente. [9]

O tratamento da neutropenia pode passar pela administração de fatores de crescimento como um fator estimulante de colônias de granulócitos (G-CSF), como o filgrastim e o lenograstim ou um fator estimulante de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF), como o molgramostim de forma a regular a produção e reposição destas células. [44, 45]

No caso de surgir sinais de febre ou infecção é necessária a realização de várias culturas bacteriológicas e a implementação de um tratamento antimicrobiano empírico que deve abranger as bactérias aeróbias gram-negativas e os cocos gram-positivos. A partir do momento que se isole o agente causador da infecção, deve-se dirigir a antibioterapia para este, ou seja utilizar antibióticos com seletividade para aquele microrganismo. [42, 45]

#### 4.1.2 Trombocitopenia

A trombocitopenia define-se como a diminuição no número total de plaquetas. As plaquetas são partículas celulares anucleares que são libertadas pelos megacariócitos na corrente sanguínea, fazendo parte do processo de coagulação. [39, 46]

Um adulto saudável apresenta uma contagem total de plaquetas superior a 150.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>. [9]

Os diferentes critérios de toxicidade para a trombocitopenia definidos pelo *National Cancer Institute* estão representados na tabela 4.3: [43]

**Tabela 4.3:** Critérios de avaliação da trombocitopenia. LLN (Lower limit of normal): Limite abaixo do normal Adaptado de [43]

Efeito Adverso	Grau			
	1- Leve	2- Moderado	3- Severo	4- Risco de vida
Trombocitopenia	< LLN - 75,000/mm <sup>3</sup>	< 75,000- 50,000/mm <sup>3</sup>	< 50,000- 25,000/mm <sup>3</sup>	< 25,000/mm <sup>3</sup>

Existem vários agentes antineoplásicos que afetam as células precursoras das plaquetas provocando trombocitopenia, como a carboplatina e a gemcitabina. [39]

Estima-se que a trombocitopenia surge em 10 a 36% dos doentes com tumores sólidos e em 75% dos doentes com cancro hematológico. [47]

A trombocitopenia apresenta vários sinais e sintomas como: equimoses, hematomas e sangramentos. Assim, é necessário uma vigilância desses sinais e sintomas e evitar novos traumatismos. [9]

O tratamento da trombocitopenia passa pela realização de uma transfusão de plaquetas ou pela administração de fatores de crescimento. Os fatores de crescimento utilizados são as interleucinas (IL-1, IL-3, IL-6 e IL-11) e a trombopoietina. [40]

As interleucinas estimulam a proliferação das células precursoras das plaquetas, induzindo também a sua maturação de forma a aumentar o número de plaquetas no organismo. A trombopoietina é uma hormona que estimula a produção dos megacariócitos, as células que dão origem às plaquetas. [40, 48]

### 4.1.3 Anemia

A anemia define-se como uma diminuição dos níveis de hemoglobina (Hgb) ou dos eritrócitos no organismo. Os valores normais de hemoglobina em indivíduos saudáveis correspondem entre 13-17 g/dl para o homem e 12-16 g/dl para a mulher. [9, 39]

Os diferentes níveis de toxicidade da anemia estão representados na tabela 4.4: [43]

**Tabela 4.4:** Critérios de avaliação da anemia. LLN (Lower limit of normal): Limite abaixo do normal Adaptado de [43]

Efeito Adverso	Grau		
	1- Leve	2- Moderado	3- Severo
Anemia	Hgb < LLN-10,0 g/dL	Hgb <10,0 -8,0 g/dL	Hb <8,0 g/dL Intervenção com transfusão

Entre os vários fármacos citotóxicos que provocam anemia como efeito adverso, os que têm maior efeito são os compostos com platina e o docetaxel. [39]

Os baixos níveis de hemoglobina e eritrócitos que estes fármacos provocam levam a uma falta de oxigênio nos tecidos, deixando de conseguir responder às necessidades. Isto pode conduzir a situações de dispneia, cansaço, taquicardia, entre outros. [9, 39]

Existem vários tratamentos disponíveis para a anemia. Nos casos extremos em que a hemoglobina se encontra abaixo de 8g/dl e os eritrócitos abaixo de 25-30% dos seus valores normais recorre-se normalmente a uma transfusão de um concentrado de eritrócitos, que é o método mais rápido de restabelecer os valores normais de hemoglobina e eritrócitos. [47, 49]

Outro tratamento disponível é a utilização de estimulantes da eritropoiese, através da produção de novos eritrócitos. Este processo por ser mais demorado não é utilizado em casos mais graves, mas sim para corrigir a anemia leve e moderada e como prevenção da anemia severa. Os estimulantes da eritropoiese que existem são: a epoetina alfa, a epoetina beta e a darbepoetina alfa. [49, 50]

São também utilizados no tratamento da anemia suplementos orais de ferro e ácido fólico, bem como a administração de ferro por via parentérica, como: o complexo ferro-dextrano, gluconato ferroso e ferro-sacarose. [50]

## **4.2 Toxicidade gastrointestinal**

Como já referido anteriormente os antineoplásicos atingem as células de rápida divisão como as células da mucosa do trato gastrointestinal. Assim, estes têm a capacidade de provocar vários problemas ao nível deste sistema como náuseas, vômitos, diarreia, obstipação, mucosite, entre outros. [5, 51]

### **4.2.1 Náuseas e vômitos**

As náuseas e o vômito são dos efeitos adversos mais comuns da quimioterapia, sendo referido pelos doentes como os efeitos mais incómodos e perturbadores. Estes estão associados a um enfraquecimento da condição física, a um desequilíbrio eletrolítico, a alterações do estado nutricional e a uma deterioração na qualidade de

vida, que por vezes leva os doentes a não aderirem ao tratamento ou a uma interrupção ou alteração do mesmo. [52, 53]

As náuseas são um fenómeno subjetivo e desagradável, relacionado com mudanças na motilidade do aparelho digestivo, na orofaringe ou na região epigástrica. Associado às náuseas surgem normalmente outros sintomas como tonturas, hipotensão, taquicardia, sudorese, entre outros. As náuseas podem ou não surgir antes do vômito. [9, 54]

O vômito caracteriza-se pela expulsão oral forçada do conteúdo gástrico, através de uma contração do diafragma, dos músculos abdominais e dos músculos respiratórios. [54, 55]

O centro coordenador do vômito localizado na medula, é ativado por diferentes estímulos aferentes do córtex cerebral, da zona quimiorreceptora e de órgãos do trato gastrointestinal. Na zona quimiorreceptora existem diversos recetores como o da 5 hidroxitriptamina (5-HT<sub>3</sub>), os recetores histamínicos (H<sub>1</sub>), os recetores dopaminérgicos (D<sub>2</sub>), entre outros. [55]

O centro coordenador do vômito envia então impulsos eferentes que vão promover a contração dos músculos respiratórios e abdominais, forçando assim o vômito. [55]

As náuseas e os vômitos são classificados de acordo com a altura em que ocorrem em relação à quimioterapia: náuseas e vômitos agudos, náuseas e vômitos tardios e náuseas e vômitos antecipatórios.

**Náuseas e vômitos agudos** – ocorrem durante as primeiras vinte e quatro horas após a administração da quimioterapia. São principalmente condicionados pela dose, via de administração, e os fármacos utilizados.

**Náuseas e vômitos tardios** – ocorrem após as primeiras vinte e quatro horas da administração da quimioterapia. Estão normalmente associados à administração de doses elevadas ou à administração em vários dias consecutivos de cisplatina, ciclofosfamida, doxorubicina, entre outros, que possuem um potencial emético elevado.

**Náuseas e vômitos antecipatórios** – ocorrem antes de um novo ciclo de quimioterapia como resultado a diferentes estímulos, como o ambiente, cheiros e imagens características associadas ao tratamento. [9, 54]

O risco de náuseas e vômitos é dependente do tipo de quimioterapia administrada, dependente do potencial emético dos antineoplásicos, como indicado na tabela 4.5: [56, 57]

**Tabela 4.5:** Potencial emético dos diferentes agentes antineoplásicos. Adaptado de [56, 57]

Potencial emético	Mínimo (<10%)	Baixo (10–30%)	Moderado (31–90%)	Alto (>90%)
<b>Agentes antineoplásicos</b>	bleomicina	etoposido	carboplatina	cisplatina
	bussulfano	fluoruracilo	ciclofosfamida (<1500 mg/m <sup>2</sup> )	carmustina
	vinblastina	gemcitabina	ifosfamida	ciclofosfamida (≥1500 mg/m <sup>2</sup> )
	vincristina	docetaxel	doxorubicina	mecloretamina
	clorambucilo	paclitaxel	daunorrubicina	estreptozocina
	tioguanina	topotecano	epirubicina	procarbazina
	metotrexato	mitomicina C	idarrubicina	
		mercaptopurina	irinotecano	
		capecitabina	citarabina (>1000 mg/m <sup>2</sup> )	

Alguns anticorpos monoclonais também podem ter como consequência este efeito secundário como: o rituximab, o alemtuzumab e o cetuximab. [41]

A prevenção ou tratamento das náuseas e vômitos passa pela administração de antieméticos que têm uma ação de antagonistas dos recetores existentes na zona quimiorrecetora ou uma ação inibitória das vias aferentes vagais. [56]

### **Antagonistas do recetor 5-HT<sub>3</sub>**

Os agentes antineoplásicos provocam náuseas e vômitos através da libertação de 5HT, serotonina, das células do intestino delgado, isto faz com que os recetores 5HT<sub>3</sub>

localizados nas terminações aferentes estimulem o vômito. Os antagonistas deste recetor têm o seu efeito antiemético ao impedirem que o neurotransmissor 5HT se ligue aos seus recetores e desencadeiem esse processo. [55, 56]

Existem vários fármacos antagonistas do recetor 5-HT<sub>3</sub>, os de primeira geração: ondansetrom, granisetrom, dolasetron e tropisetron e os de segunda geração: o palonosetrom. [55]

Os antagonistas do recetor 5-HT<sub>3</sub> de primeira geração quando utilizados nas doses recomendadas são equivalentes em termos de eficácia e toxicidade, possuindo maior eficácia para as náuseas e vômitos agudos do que para os tardios. O de segunda geração, o palonosetrom demonstra diferenças na interação molecular com o recetor, uma ligação mais forte e duradora. As diferenças nas ligações e uma maior eficácia a inibir a função do recetor, fazem com que este fármaco tenha ação tanto nas náuseas e vômitos agudos como nos tardios. Estes antagonistas apresentam igual eficácia por via parenteral e por via oral. [56]

### **Corticosteroides**

Os corticosteroides são outro grupo de fármacos utilizados na prevenção das náuseas e vômitos. O mecanismo de ação como antiemético destes fármacos ainda não é bem conhecido, no entanto pensa-se que esteja relacionado com o antagonismo de prostaglandinas ou com a libertação de endorfinas. [56]

Os principais constituintes desta classe são a dexametasona e a metilprednisolona. Nos casos de quimioterapia em que se utilizam antineoplásicos com um baixo potencial emético, estes dois compostos podem ser utilizados sozinhos. Nos casos da utilização de antineoplásicos com moderado ou elevado potencial emético, estes são normalmente utilizados em conjunto com antagonistas do recetor 5-HT<sub>3</sub> e com antagonistas dos recetores da neurocinina 1, para a obtenção de uma maior eficácia. [55, 56]

### **Antagonistas dos recetores da neurocinina 1 (NK1)**

A substância P é um neurotransmissor que pode ser libertada através da ação dos antineoplásicos nas células do intestino delgado. Esta liga-se aos recetores da NK1,

ativando a via aferente vagal e ativando assim conseqüentemente o centro coordenador do vômito. Os antagonistas dos recetores da neurocinina 1 bloqueiam então as vias que conduzem este estímulo, inibindo assim as náuseas e vômitos. [55, 58]

Existem vários fármacos que pertencem a esta classe: o aprepitant, o fosaprepitant, o casopitant, entre outros que ainda se encontram em estudos. O mais utilizado é o aprepitant, que normalmente é combinado com a dexametasona e antagonistas de 5-HT<sub>3</sub> de forma a ter uma maior eficácia no controlo das náuseas e vômitos agudos e tardios. [55, 59]

Existem ainda outros fármacos com potencial antiemético:

**Antagonistas dos recetores da dopamina e serotonina** – têm ação na inibição dos recetores destes dois neurotransmissores como a metoclopramida

**Antagonistas dos recetores da dopamina** – inibição dos recetores da dopamina, como o droperidol e o haloperidol

**Canabinóides** – atuam nos recetores CB<sub>1</sub> nas terminações aferentes vagais. São utilizados o dronabinol (delta-9-tetra-hidro) e o nabilone (canabinóide sintético)

**Olanzapina** – corresponde a um antipsicótico que bloqueia diversos neurotransmissores no sistema nervoso central

**Gabapentina** - é um análogo do ácido gama-aminobutírico (GABA). Foi constatado em vários estudos o seu efeito na prevenção e tratamento das náuseas e vômitos, embora não se saiba bem como atua.

**Benzodiazepinas** - são outro grupo de fármacos que atuam como antieméticos, embora apenas possuam uma eficácia moderada. Estes compostos, como o lorazepam, devido às suas propriedades ansiolíticas são muitas vezes associados a outros antieméticos no tratamento das náuseas e vômitos antecipatórios, diminuindo assim a ansiedade dos doentes nestas situações.

Estes fármacos possuem uma menor eficácia em relação aos principais grupos de antieméticos já referidos, além disso estão por vezes associados a diferentes efeitos adversos. [56], [59], [60]

### **4.2.2 Mucosite oral**

A mucosite oral consiste numa inflamação da membrana mucosa que reveste a boca. Esta caracteriza-se por eritema e edema, que podem conduzir a úlceras e a infeções secundárias. [51, 61]

Estas lesões são a maior parte das vezes dolorosas, o que faz com que os doentes não consigam comer, provocando desequilíbrios hídricos e nutricionais, afetando a qualidade de vida. [61, 62]

Os antineoplásicos com maior potencial de provocar mucosite são as antraciclinas, o 5-fluorouracil, a capecitabina, a bleomicina e o metotrexato. A quimioterapia afeta assim os mecanismos de defesa da boca, provocando danos físicos e imunológicos, que podem levar à infeção. A mucosite surge normalmente após 7 a 14 dias da administração da quimioterapia. [63]

De forma a evitar a mucosite oral devem ser tomadas logo medidas de prevenção, como uma avaliação da saúde oral do doente mesmo antes de iniciar a quimioterapia, instituindo logo a realização de uma correta higiene oral. [61]

O tratamento da mucosite baseia-se na prevenção da infeção e no controlo da dor. Isto pode ser feito através de bochechos com uma solução de bicarbonato de sódio e nistatina (antifúngico), o bicarbonato de sódio altera o pH da cavidade oral, diminuindo o aparecimento de bactérias e fungos; da aplicação de gel de lidocaína, um anestésico e da administração de analgésicos conforme a dor apresentada. [9, 62]

Outro tratamento que ainda está em desenvolvimento é a administração de fatores de crescimento de queratinócitos, que têm um elevado potencial na proliferação das células epiteliais, e que podem ajudar na reposição das células da mucosa oral, como a palifermina. [60, 62]

### **4.2.3 Diarreia**

A diarreia define-se como um aumento na frequência das evacuações, sendo que se considera o perfil de diarreia quando o número de evacuações é igual ou superior a três. A este sintoma está normalmente associado um aumento na fluidez das fezes e um

aumento do volume fecal. A diarreia pode originar situações de desidratação, desequilíbrios eletrolíticos, alterações no estado nutricional e perda de peso. [9]

Segundo os critérios de toxicidade do *National Cancer Institute*, os diferentes graus de severidade da diarreia (tabela 4.6) são: [43]

**Tabela 4.6** Critérios de avaliação da diarreia. Adaptado de [43]

Efeito Adverso	Grau			
	1- Leve	2- Moderado	3- Severo	4- Risco de vida
Diarreia	Aumento para <4 evacuações por dia em relação ao valor normal	Aumento para 4-6 evacuações por dia em relação ao valor normal	Aumento de > 7 fezes por dia em relação ao valor normal	Consequências que põem a vida do doente em risco

O terceiro e quarto grau de toxicidade requerem a hospitalização do doente e muitas das vezes a redução ou interrupção do tratamento de quimioterapia. [64]

A quimioterapia ao incidir nas células de rápida divisão do trato gastrointestinal danifica a mucosa intestinal, levando à morte e necrose das mesmas. Isto conduz ao desenvolvimento de uma inflamação na mucosa, que desencadeia uma diminuição da absorção intestinal e consequentemente à diarreia. [65]

A prevalência e a severidade da diarreia como efeito secundário da quimioterapia dependem principalmente dos antineoplásicos utilizados. Os citotóxicos com maior capacidade de provocar diarreia são o irinotecano, o 5-fluouracilo, a capecitabina e o metrotexato. [64, 66]

O tratamento da diarreia passa por medidas não farmacológicas e farmacológicas. As medidas não farmacológicas consistem em evitar alimentos que exacerbem a diarreia, que irrite ou estimulem o peristaltismo, como comidas muito condimentadas, frutas, vegetais, laticínios, entre outros. Além disso, é importante repor a hidratação do organismo pelo que é aconselhável os doentes beberem pelo menos três litros de água por dia. [66]

O tratamento farmacológico baseia-se em diversos fármacos:

**Agonistas opióides** – estes fármacos atuam nos recetores dos opiáceos que se encontram no intestino, tendo uma ação no músculo liso que o constitui. Assim, diminuem a motilidade intestinal, aumentando o trânsito intestinal e a reabsorção. O fármaco mais utilizado desta classe é a loperamida. [64, 66]

A maior utilização da loperamida é nos casos de diarreia leve ou moderada, visto esta não ser tão eficaz nos casos mais severos. [67]

**Octreótido** – o octreótido é um análogo sintético da somatostatina, uma hormona produzida no pâncreas que tem ação sobre outras hormonas, incluindo as gastrointestinais. O octreótido apresenta vários mecanismos para tratar a diarreia: reduz a secreção de várias hormonas pancreáticas e intestinais, prolonga o tempo de trânsito intestinal e aumenta a absorção intestinal de fluidos e eletrólitos. Este fármaco pode ser administrado pela via subcutânea ou por via intravenosa, sendo utilizado maioritariamente em casos de diarreia mais severos. [64, 67]

Existem ainda vários fármacos que podem ser utilizados como profilaxia:

**Budesonida** – este fármaco é um glucocorticoide com funções anti-inflamatórias, este tem a capacidade de restaurar a função da mucosa e promover a absorção de fluidos intestinais. [64, 67]

**Antibióticos** – Os antibióticos são administrados de forma a prevenir infeções, principalmente as fluoroquinolonas como a ciprofloxacina. [64]

**Probióticos** – os probióticos como os *Lactobacillus acidophilus* e o *Bifidobacterium* são microrganismos que inibem a ligação de agentes patogénicos à mucosa, evitando assim perturbações na microflora intestinal. Além disso, os probióticos podem também estimular a síntese de citocinas, ao ativarem o sistema imunitário. [64]

#### 4.2.4 Obstipação

A obstipação define-se como uma situação de dejeções pouco frequentes, durante mais de três dias. A obstipação causa dor abdominal, desconforto, comprometendo a qualidade de vida do doente. [68, 69]

Os antineoplásicos podem provocar obstipação como efeito adverso, sendo que os que têm maior potencial são os alcalóides de vinca. [9]

Os diferentes graus de avaliar a obstipação, segundo o *National Cancer Institute* estão representados na tabela 4.7: [43]

**Tabela 4.7** Critérios de avaliação da obstipação. Adaptado de [43]

Efeito Adverso	Grau			
	1- Leve	2- Moderado	3- Severo	4- Risco de vida
<b>Obstipação</b>	Sintomas intermitentes e ocasionais	Sintomas persistem com uso regular de laxantes ou enemas, atividades diárias limitadas	Obstipação persiste, atividades diárias limitadas Indicação: evacuação manual	Consequências que põem a vida do doente em risco

O tratamento da obstipação consiste numa mudança na alimentação, uma dieta mais rica em fibras e um reforço hídrico, bem como na administração de laxantes e enemas. Nos casos mais severos é necessário por vezes a realização de uma evacuação manual. [9, 70]

### 4.3 Dor

A dor é um dos efeitos adversos mais comuns da quimioterapia, e um dos que mais receio causa aos doentes. Estima-se que 25 a 30% dos doentes sentem dor na fase inicial do tratamento e que 70 a 90% apresentam este sintoma numa fase mais avançada do tratamento. [71]

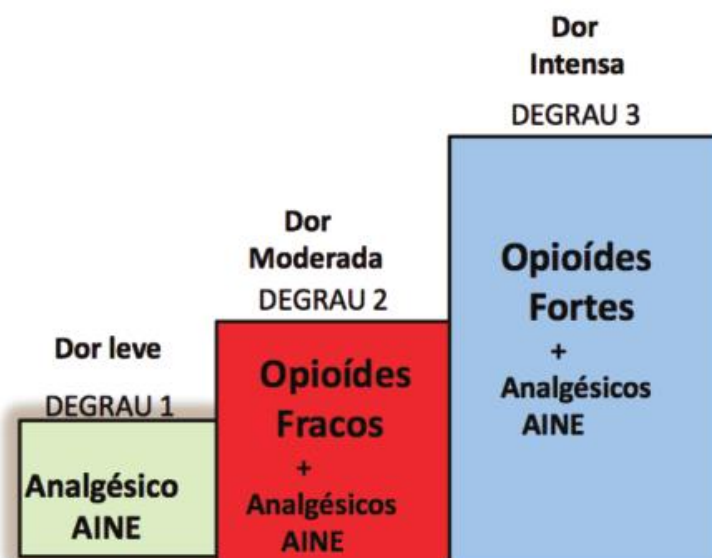
A dor pode ser caracterizada em dor nociceptiva ou em dor não nociceptiva. A dor nociceptiva consiste na estimulação de recetores da dor, incluindo a dor somática que ocorre nos músculos, ossos e articulações e a dor visceral que ocorre num órgão

interno. A dor não nociceptiva, a dor neuropática, consiste numa lesão no sistema nervoso, através de uma deficiência na função do nervo que transmite a dor. [9, 71]

Este sintoma pode então ter diversas causas: compressão de tecidos por parte do tumor, isquemia, inflamação e lesão de tecidos e nervos por parte da quimioterapia. [71, 72]

A escolha do tratamento da dor oncológica passa por um diagnóstico do mecanismo causador implicado, sendo que devem ser feitas várias avaliações para se decidir a terapêutica mais indicada. [71]

O guia de orientação para o tratamento da dor é o definido pela Organização mundial de saúde (OMS). [73] Considerando-se três diferentes graus, como representado na figura 4.1:



**Figura 4.1** Guia para o tratamento dos diversos graus de dor. Adaptado de [71]

**Dor leve** -Utilização de analgésicos, como o paracetamol, e anti-inflamatórios não esteroides (AINES)

**Dor moderada** - Utilização de AINES e de opióides fracos

**Dor severa/intensa** - Utilização de AINES e de opióides fortes

### **Anti-inflamatórios não esteroides**

Estes fármacos têm uma ação anti-inflamatória, antipirética e analgésica, inibindo a liberação de vários mediadores químicos como as prostaglandinas. Assim, ao inibirem as prostaglandinas, impedem que os mecanismos da dor ocorram. Exemplos de AINES são o ibuprofeno, o diclofenac, o naproxeno, o ácido acetilsalicílico, entre outros. [9, 71]

### **Opióides**

Os opióides são fármacos agonistas dos recetores opióides que atuam ao nível do sistema nervoso central, possuindo uma ação analgésica e atuando na dor. [72]

Os opióides fracos são utilizados no tratamento da dor moderada como a codeína e o tramadol. A morfina, a petidina (meperidina), o fentanilo e a buprenorfina são alguns dos opióides fortes mais utilizados, com uma ação analgésica mais elevada que os opióides fracos e que normalmente são utilizados para o tratamento da dor severa. [9, 72]

É importante que qualquer que seja o fármaco ou a via de administração utilizada, que este seja administrado em doses adequadas e intervalos regulares para que o alívio da dor seja constante. [9]

Existem também outros fármacos que atuam como adjuvantes dos analgésicos, potenciando a sua ação, como:

**Antidepressivos tricíclicos** – Estes fármacos além de atuarem no tratamento da depressão têm também efeito sobre vários neurotransmissores, inibem a recaptção da noradrenalina e da serotonina e conseqüentemente os impulsos da dor. Alguns exemplos destes antidepressivos tricíclicos são a amitriptilina, a clomipramina e a imipramina.

**Anticonvulsivantes** – São muitas vezes utilizados na dor neuropática devido à sua ação supressora da atividade elétrica dos nervos afetados. Exemplos: clonazepam, carbamazepina, gabapentina e pregabalina

**Corticosteroides** – Os corticosteroides exercem uma função supressora da inflamação, diminuindo a produção de prostaglandinas, obtendo um efeito analgésico. O fármaco desta classe mais utilizado é a dexametasona.

**Benzodiazepinas** – Estes fármacos apresentam uma ação de relaxantes musculares, atuando na ansiedade e nas insónias que os doentes sentem, como por exemplo o diazepam e o lorazepam. [9, 72]

#### **4.4 Fadiga**

A fadiga define-se como uma sensação persistente de cansaço e desgaste físico e psicológico que interfere com a qualidade de vida do doente, sendo um dos efeitos adversos mais indicados pelos doentes sujeitos à quimioterapia. [29, 74]

As taxas de incidência da fadiga variam consoante o estadio da doença, bem como com os agentes antineoplásicos utilizados, no entanto estima-se que praticamente todos os doentes apresentam este efeito secundário em alguma altura do tratamento, cerca de 80%. [74, 75]

A fadiga pode surgir a partir de vários fatores, estando associada à anemia, a distúrbios eletrolíticos, à desidratação, à dor, à perda de apetite, a co-morbilidades que o doente apresente, à ansiedade, depressão, distúrbios do sono, entre outros. Assim, é importante a identificação de todos os fatores que estão a causar este distúrbio e que são passíveis de ser tratados. [29, 74]

A fadiga de grau leve é normalmente resolvida e controlada pelo descanso do doente. Nos casos mais graves (moderado e severo), o descanso não consegue resolver esta situação, pelo que a terapia passa pelo tratamento dos fatores que a causam, como o tratamento da anemia, da dor, das co-morbilidades, entre outros. [74]

#### **4.5 Cardiotoxicidade**

A cardiotoxicidade é um dos efeitos adversos mais graves da quimioterapia. Vários antineoplásicos podem causar toxicidade cardíaca, no entanto o grupo com maior potencial são as antraciclina e o anticorpo monoclonal trastuzumab, sendo que quando usados em conjunto, a cardiotoxicidade aumenta bastante. [76, 41]

A cardiotoxicidade pode ser classificada como aguda ou crônica. A toxicidade aguda pode ocorrer até duas semanas após o fim do tratamento manifestando-se através de alterações de repolarização, alterações no intervalo QT, arritmias, angina e enfarte do miocárdio. Ocorre com menos frequência e é reversível e corrigida com facilidade. [77, 78]

A toxicidade crônica resulta de doses cumulativas do fármaco, após um uso prolongado do mesmo, ocorrendo com mais frequência e sendo irreversível. Esta pode ser classificada em precoce, que surge até um ano após o fim do tratamento, ou tardia, que surge depois de um ano de ter finalizado o tratamento. Está normalmente associada ao aparecimento de disfunção ventricular, cardiopatia e em último caso, morte. Assim é importante haver um controlo das doses administradas, para que estas doses cumulativas não sejam alcançadas. [77–79]

Existem diversos mecanismos pelos quais as antraciclinas produzem cardiotoxicidade. Um dos mecanismos é a formação de espécies reativas de oxigénio após as antraciclinas se ligarem ao DNA levando à produção de stress oxidativo nas células. [78]

As antraciclinas induzem também vias de sinalização de apoptose levando à morte das células cardíacas e provocam alterações no metabolismo energético e na função das mitocôndrias. A utilização destes fármacos interfere também com as concentrações de cálcio nas células do coração, provocando alterações na sua contração muscular. [80]

Uma das maneiras de prevenir a cardiotoxicidade é a administração das antraciclinas em lipossomas, de forma a que estas tenham maior seletividade para as células malignas e não para as células do coração. [78]

O tratamento da cardiotoxicidade e dos problemas associados passa pela administração de fármacos digitálicos, diuréticos, inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs) e beta-bloqueadores. [9, 80]

Vários compostos cardioprotetores têm sido investigados, no entanto apenas um ainda está disponível, o dexrazoxano, que atua como um quelante e que evita os danos provocados no coração pelas espécies reativas de oxigénio. [78, 80]

## 4.6 Alopecia

A alopecia consiste na queda parcial ou total do cabelo, representando um dos efeitos adversos mais comuns da quimioterapia, e que mais impacto psicológico provocam nos doentes. [81]

Cada folículo piloso tem um total de vinte cinco a trinta ciclos de reprodução ao longo da vida. A fase anágena dura entre um a três anos e é a fase de crescimento do cabelo, em que ocorre uma regeneração do bulbo piloso para produzir o cabelo. A fase catágena dura entre duas a quatro semanas, e caracteriza-se pela conclusão da produção do cabelo. A última fase é a telógena, em que ocorre a queda do cabelo após dois a quatro meses de repouso, dando-se início a uma nova fase anágena, como representado na figura 4.2. [82–84]

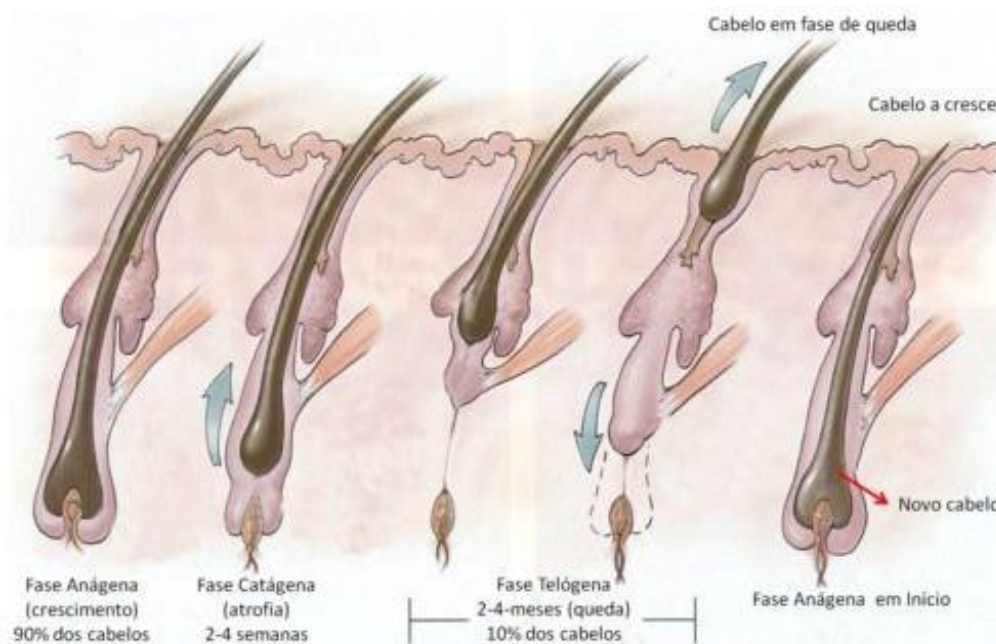


Figura 4.2 Ciclo de vida do cabelo. Fonte: [84]

O facto de os folículos pilosos sofrerem uma rápida divisão faz com que estes também sejam atingidos pela quimioterapia. Os agentes antineoplásicos afetam estas células através da indução da apoptose e da deterioração da sua vascularização e das glândulas sebáceas, comprometendo a sua função. Isto leva ao eflúvio, ou seja, à queda

dos cabelos, principalmente ao eflúvio anágeno, uma vez que nesta fase as células apresentam uma maior taxa de divisão do que as telógenas. [82]

O grau de alopecia que surge depende dos fármacos utilizados bem como da dose administrada. Os principais citotóxicos que provocam alopecia são os inibidores das topoisomerasas, os citotóxicos que interferem com a tubulina, a doxorubicina, a daunorubicina, a ciclofosfamida e a ifosfamida. [82]

A prevenção e tratamento da alopecia consistem atualmente em estudos de administração de minoxidil e amônio tricloro-telurato (AS101), dois modificadores do ciclo de crescimento de cabelo, e de calcitriol, um análogo da vitamina D3 e modificador do ciclo celular. [81, 82]

O minoxidil é de aplicação tópica e atua nas células da matriz, sendo que tem de ser utilizado diariamente a até um ano após a quimioterapia. O AS101 é um imunomodulador sintético, derivado da cisplatina, relacionado com a estimulação da interleucina 1. Quanto ao calcitriol, este inibe a proliferação dos queratinócitos através da inibição de síntese de ADN, levando à interrupção do ciclo celular. Esta ainda é uma área em desenvolvimento, sendo que não existem ainda muitos fármacos disponíveis, mas vários em estudos. [81, 82]

#### **4.7 Alterações sexuais**

A quimioterapia tem a capacidade de provocar várias alterações sexuais, podendo levar até a problemas de fertilidade. Estas alterações manifestam-se de forma diferente na mulher e no homem e de acordo com os fármacos e doses utilizados, podendo ter um carácter irreversível. [23]

Os folículos primordiais são produzidos nos ovários, sendo que a sua concentração vai diminuindo ao longo da vida. Alguns citotóxicos induzem a apoptose dos oócitos e aumentam essa taxa de diminuição dos folículos. Isto leva à sua erradicação e à falência prematura dos ovários. Essa falência dos ovários leva por sua vez à infertilidade e à menopausa precoce. Além disso, estes fármacos provocam também alterações hormonais, alterações menstruais, irritação e secura vaginal. [23, 85]

Os antineoplásicos que revelam maior toxicidade para os ovários são os agentes alquilantes e as antraciclina. [85]

De forma a os doentes manterem a sua função reprodutora existem alguns mecanismos de prevenção como a criopreservação de embriões e oócitos, através de uma estimulação do crescimento folicular, que após o tratamento podem ser utilizados pelo doente para ter filhos. [86]

Além destes existem mais duas terapêuticas experimentais, que consistem na criopreservação do tecido do ovário e a supressão do ovário com um análogo da hormona libertadora de gonadotrofina (GnRH). [85, 86]

A criopreservação do tecido do ovário consiste no armazenamento de tecido, como fragmentos do córtex do ovário ou folículos, que depois são reimplantados com o objetivo de repor a função do ovário. [85]

A GnRH possui uma função reguladora da hormona folículo-estimulante (FSH) e da hormona luteinizante (LH) que estão envolvidas no desenvolvimento dos folículos. A administração durante um longo período de tempo dos agonistas da GnRH, estimula a produção da FSH e da LH. Isto leva a uma sub-regulação dos recetores da GnRH, que vai induzir uma diminuição na produção destas hormonas e uma supressão da função dos ovários. A quimioterapia incide nas células de rápida divisão, pelo que o facto de ocorrer uma inibição dos ovários leva a que estas células não sejam tão expostas aos citotóxicos, e sejam protegidas. [85, 87]

No caso dos homens, a quimioterapia interfere na espermatogénese. Os agentes antineoplásicos atuam de forma global sobre a função dos testículos, estes podem induzir o mecanismo da apoptose nas espermatogónias, causar danos nas células de Sertoli, que têm funções relacionadas com a maturação das células germinativas, bem como levar à azoospermia, uma eliminação ou diminuição da densidade de espermatozoides no sémen. [88, 89]

Os principais citotóxicos que provocam estes efeitos adversos são os agentes alquilantes, que podem reduzir a fertilidade do homem até 50%, bem como os citotóxicos que interferem com a tubulina. [88]

Nos casos em que se utilizam doses muito elevadas destes fármacos, o dano sobre os testículos pode ser muito grave, levando mesmo a uma infertilidade permanente e irreversível. [89]

Um dos métodos ainda experimental de prevenção da fertilidade, baseia-se numa proteção das gónadas, por meio de uma supressão hormonal, uma inibição da gametogénese faz com que estas células não se tornem tão vulneráveis à quimioterapia.

Outro método de prevenir a fertilidade é através da criopreservação do esperma do doente, para que este tenha a garantia que pode ter filhos após o tratamento. Outra alternativa baseia-se na criopreservação do tecido testicular imaturo, que pode depois do tratamento de quimioterapia ser reimplantado e ser funcional. [89]

## 5 - Conclusão

---

O cancro constitui um dos principais problemas de saúde do mundo, afetando milhões de pessoas e estando associado a elevados níveis de morbilidade e mortalidade.

Apesar de o cancro ser uma doença bastante estudada, é importante uma contínua investigação nesta área, de forma a desenvolver novas formas de a prevenir, detetar e tratar.

A quimioterapia é uma das principais terapêuticas utilizadas, consistindo na utilização de fármacos citotóxicos para matar as células cancerígenas, através do seu efeito sistémico.

Embora o seu foco sejam as células malignas, a quimioterapia incide em todas as células do organismo, principalmente as células que se dividem com maior intensidade. O facto de os agentes antineoplásicos não terem seletividade para as células cancerígenas faz com que estes também compreendam as células saudáveis levando ao desenvolvimento dos efeitos adversos do tratamento. Estes efeitos constituem um forte impacto para os doentes, tanto físico como psicológico, comprometendo a sua qualidade de vida.

Assim, cada vez mais se tem recorrido ao tratamento com anticorpos monoclonais, a imunoterapia, pelo facto de estes serem mais seletivos para as células malignas e provocarem poucos efeitos adversos. Recorrendo-se atualmente à associação destes compostos com os fármacos citotóxicos que constituem a quimioterapia tradicional.

Ao longo dos anos têm sido desenvolvidas novas estratégias de forma a aumentar a atividade dos fármacos, limitando os efeitos secundários associados a estes. Algumas dessas estratégias passam pela melhoria dos compostos já existentes, investindo na alteração das características que lhes conferem toxicidade.

Outro progresso na terapia é o desenvolvimento de novas formas de administração, como a utilização de lipossomas para incorporar os fármacos. Isto altera a sua farmacocinética, fazendo com que estes sejam dirigidos para as células tumorais. Este mecanismo já é utilizado em alguns fármacos como a daunorrubicina.

Além disso é necessário um desenvolvimento dos compostos utilizados na terapia adjuvante da quimioterapia, na terapia de suporte, que tem como objetivo tratar ou minimizar os seus efeitos adversos.

Embora todos os fármacos tenham a hipótese de produzir efeitos adversos, é importante a imposição do risco/benefício dos mesmos para que se possa avaliar se a sua utilização é viável ou não.

Vários desenvolvimentos já têm sido feitos também nesta área como a utilização de fatores de crescimento, compostos cardioprotetores, técnicas de prevenção de desenvolvimento dos efeitos adversos, entre outros.

No entanto, existem ainda muitos efeitos secundários provocados pela quimioterapia sem solução, ou sem uma solução suficientemente eficaz em todos os doentes.

Assim, a terapêutica adjuvante da quimioterapia, é ainda uma área em desenvolvimento e estudo em que se deve investir para melhorar os cuidados de saúde e a qualidade de vida dos doentes oncológicos.

## 6 - Bibliografia

---

- [1] National Cancer Institute, “O Cancro,” *Liga Portuguesa Contra o cancro*, 2009. [Em linha]. Disponível na internet: <http://www.ligacontracancro.pt/gca/index.php?id=9>. [Consult.: 06-Mar-2014].
- [2] Ministério da Saúde, “Plano Nacional de Prevenção e Controlo das Doenças Oncológicas 2007/2010,” 2007.
- [3] World Health Organization, “Cancer,” 2014. [Em linha]. Disponível na internet: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/cancer>. [Consult.: 06-Mar-2014].
- [4] R. Hickey, M. Vouche, et al “Cancer concepts and principles: primer for the interventional oncologist-part II.,” *J. Vasc. Interv. Radiol.*, 2013, vol. 24, pp. 1167–88.
- [5] National Cancer Institute, “Métodos de tratamento do cancro disponíveis,” *Liga Portuguesa Contra o cancro*, 2009. [Em linha]. Disponível na internet: <http://www.ligacontracancro.pt/gca/index.php?id=175>. [Consult.: 07-Mar-2014].
- [6] T. A. Greenhalgh and R. P. Symonds, “Principles of chemotherapy and radiotherapy,” *Obstet. Gynaecol. Reprod. Med.*, 2014.
- [7] J. Bhosle and G. Hall, “Principles of cancer treatment by chemotherapy,” *Surg.*, 2009, vol. 27, pp. 173–177.
- [8] INFARMED, “Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos,” 2006.
- [9] C. Costa, H. Magalhães, R. Félix, A. Costa, and S. Cordeiro, *O Cancro e a Qualidade de Vida- A quimioterapia e outros fármacos no combate ao cancro*. 2005, pp. 32,33, 383–407.

- [10] A. Caley and R. Jones, “The principles of cancer treatment by chemotherapy,” *Surg.*, 2012, vol. 30, pp. 186–190.
- [11] World Health Organization, “WHO | Cancer,” 2014. [Em linha]. Disponível na internet: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>. [Consult.: 06-Mar-2014].
- [12] International Agency for Research on Cancer, “Press Release - GLOBOCAN 2012,” 2013.
- [13] World Health Organization, “Cancer,” 2014. [Em linha]. Disponível na internet: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/cancer/cancer>. [Consult.: 06-Mar-2014].
- [14] Direcção-Geral da Saúde, “Portugal - Doenças Oncológicas em Números,” 2013.
- [15] H. Doucas and D. P. Berry, “Basic principles of the molecular biology of cancer I,” *Surg.*, 2006, vol. 24, pp. 43–47.
- [16] J. Luo, N. L. Solimini, and S. J. Elledge, “Principles of cancer therapy: oncogene and non-oncogene addiction,” *Cell*, 2009, vol. 136, pp. 823–37.
- [17] Oncologia CUF, “O Cancro,” 2012. [Em linha]. Disponível na internet: <http://www.oncologiacuf.pt/Content/Doencas/o+que+e+o+cancro>. [Consult.: 27-Abr-2014].
- [18] World Health Organization, “Data and statistics,” 2014. [Em linha]. Disponível na internet: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/cancer/data-and-statistics>. [Consult.: 29-Abr-2014].
- [19] National Cancer Institute, “Fatores de risco,” *Liga Portuguesa Contra o cancro*, 2009. [Em linha]. Disponível na internet: <http://www.ligacontracancro.pt/gca/index.php?id=10>. [Consult.: 06-Mar-2014].

- [20] National Cancer Institute, “História familiar de cancro,” *Liga Portuguesa Contra o cancro*, 2009. [Em linha]. Disponível na internet: <http://www.ligacontracancro.pt/gca/index.php?id=11>. [Consult.: 06-Mar-2014].
- [21] D. Hanahan and R. A. Weinberg, “Hallmarks of cancer: the next generation.,” *Cell*, 2011, vol. 144, pp. 646–74.
- [22] Oncologia CUF, “Tratamentos do cancro,” 2012. [Em linha]. Disponível na internet: <http://www.oncologiacuf.pt/Content/Doencas/Tratamento+do+cancro>. [Consult.: 15-Mar-2014].
- [23] Instituto Portugues de Oncologia Francisco Gentil, “Guia Prático de Quimioterapia,” 2005.
- [24] I. D. DAVIS, “Update on monoclonal antibodies for the treatment of cancer,” *Asia. Pac. J. Clin. Oncol.*, 2011, vol. 7, pp. 20–25.
- [25] C. W. Shuptrine, R. Surana, and L. M. Weiner, “Monoclonal antibodies for the treatment of cancer.,” *Semin. Cancer Biol.*, 2012, vol. 22, pp. 3–13.
- [26] A. Heine, S. A. E. Held, A. Bringmann, T. A. W. Holderried, and P. Brossart, “Immunomodulatory effects of anti-angiogenic drugs.,” *Leukemia*, 2011, vol. 25, no. 6, pp. 899–905.
- [27] G. Makin, “Principles of chemotherapy,” *Paediatr. Child Health (Oxford)*, 2014, vol. 24, pp. 161–165.
- [28] E. Å. Lundqvist, “Principles of chemotherapy.,” *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, 2012, vol. 119 Suppl, pp. S151–4.
- [29] National Cancer Institute, “Chemotherapy and You,” 2011.
- [30] F. Ben Abid, A. Gazzah, A. Ousbane, M. Gutierrez, and E. Brain, “Les alkylants,” *Oncologie*, 2007, vol. 9, pp. 751–757.
- [31] M. Schwab, Ed., *Encyclopedia of Cancer*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2009.

- [32] M. Hidalgo, “Fármacos Antineoplásicos.”
- [33] R. . D. H. Mertelsmann, et al "*Consice Manual of Hematology and Oncology*". 2008, pp. 65–70.
- [34] M. J. Lind, “Principles of cytotoxic chemotherapy,” *Medicine (Baltimore)*., 2011, vol. 39, no. 12, pp. 711–716.
- [35] V. L. de Almeida, A. Leitão, L., et al “Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: uma introdução,” *Quim. Nova*, 2005, vol. 28, no. 1, pp. 118–129.
- [36] W. B. Parker, “Enzymology of Purine and Pyrimidine Antimetabolites Used in the Treatment of Cancer,” *Am. Chem. Soc.*, 2009.
- [37] C. Bailly, “Contemporary Challenges in the Design of Topoisomerase II Inhibitors for Cancer Chemotherapy,” *Am. Chem. Soc.*, 2012.
- [38] H. M. P. and C. H. Smorenburg, “Drugs Affecting Growth of Tumours,” 2006.
- [39] J. N. Barreto, K. B. McCullough, L. L. Ice, and J. A. Smith, “Antineoplastic Agents and the Associated Myelosuppressive Effects: A Review.,” *J. Pharm. Pract.*, 2014.
- [40] S. R. Svetislav Jelic, “Chemotherapy-Associated Thrombocytopenia: Current and Emerging Management,” 2006.
- [41] C. Beltrame, L. Maria, and S. Regina, “Terapia com Anticorpos Monoclonais,” 2007.
- [42] A. Palumbo, J. Bladé, et al “How to manage neutropenia in multiple myeloma.,” *Clin. Lymphoma. Myeloma Leuk.*, 2012, vol. 12, no. 1, pp. 5–11.
- [43] National Cancer Institute, “Common Terminology Criteria for Adverse Events,” 2010.

- [44] W. J. H. F. Weissinger, “Prevention and treatment of febrile neutropenia,” *magazine of european medical oncology*, 2012.
- [45] V. Kouranos, G. Dimopoulos, A. Vassias, and K. N. Syrigos, “Chemotherapy-induced neutropenia in lung cancer patients: the role of antibiotic prophylaxis.,” *Cancer Lett.*, 2011, vol. 313, no. 1, pp. 9–14.
- [46] R. D. Levin, M. Daehler, et al “Dose escalation study of an anti-thrombocytopenic agent in patients with chemotherapy induced thrombocytopenia.,” *BMC Cancer*, 2010, vol. 10, no. 1, p. 565.
- [47] Y. Wu, S. Aravind, G. Ranganathan, A. Martin, and L. Nalysnyk, “Anemia and thrombocytopenia in patients undergoing chemotherapy for solid tumors: a descriptive study of a large outpatient oncology practice database, 2000-2007.,” *Clin. Ther.*, 2009, vol. 31, pp. 2416–32.
- [48] S. S. Shikai Wu, Yang Zhang , et al “Multicenter, randomized study of genetically modified recombinant human interleukin-11 to prevent chemotherapy-induced thrombocytopenia in cancer patients receiving chemotherapy,” 2011. [Em linha]. Disponível na internet: [http://download.springer.com/static/pdf/18/art%3A10.1007%2Fs00520-011-1290-x.pdf?auth66=1410387037\\_e3bb5b9d081d54337824552830ec4be9&ext=.pdf](http://download.springer.com/static/pdf/18/art%3A10.1007%2Fs00520-011-1290-x.pdf?auth66=1410387037_e3bb5b9d081d54337824552830ec4be9&ext=.pdf). [Consult.: 08-Set-2014].
- [49] J. A. Gilreath, D. D. Stenehjem, and G. M. Rodgers, “Diagnosis and treatment of cancer-related anemia.,” *Am. J. Hematol.*, 2014, vol. 89, no. 2, pp. 203–12.
- [50] S. B. Silverstein, J. A. Gilreath, and G. M. Rodgers, “Intravenous Iron Therapy: A Summary of Treatment Options and Review of Guidelines,” *J. Pharm. Pract.*, 2008, vol. 21, no. 6, pp. 431–443.
- [51] E. Schiff and E. Ben-Arye, “Complementary therapies for side effects of chemotherapy and radiotherapy in the upper gastrointestinal system,” *Eur. J. Integr. Med.*, 2011, vol. 3, no. 1, pp. 11–16.

- [52] J. M. Jones, R. Qin, A. Bardia, B. Linqvist, S. Wolf, and C. L. Loprinzi, “Antiemetics for chemotherapy-induced nausea and vomiting occurring despite prophylactic antiemetic therapy.,” *J. Palliat. Med.*, 2011, vol. 14, no. 7, pp. 810–4.
- [53] I. Fraunholz, K. Grau, C. Weiss, and C. Rödel, “Patient- and treatment-related risk factors for nausea and emesis during concurrent chemoradiotherapy.,” *Strahlenther. Onkol.*, 2011, vol. 187, no. 1, pp. 1–6.
- [54] National Cancer Institute, “Nausea and Vomiting,” 2014. [Em linha]. Disponível na internet: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/supportivecare/nausea/HealthProfessional>. [Consult.: 11-Set-2014].
- [55] R. Navari, “Management of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting.,” *Drugs* 2013, 2013, vol. 73, no. 3, pp. 249-262.
- [56] P. J. Hesketh, “Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting,” *new Engl. J. of Med.*, 2008.
- [57] S. M. Grunberg, D. Warr, R. J. Gralla, B. L. Rapoport, P. J. Hesketh, K. Jordan, and B. T. Espersen, “Evaluation of new antiemetic agents and definition of antineoplastic agent emetogenicity--state of the art.,” *Support. Care Cancer*, 2011, vol. 19 Suppl 1, pp. S43–7.
- [58] N. Thompson, “Optimizing Treatment Outcomes in Patients at Risk for Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting,” *Clin. J. Oncol. Nurs.*, 2012.
- [59] F. M. Cruz, D. de Iracema Gomes Cubero, et al “Gabapentin for the prevention of chemotherapy- induced nausea and vomiting: a pilot study.,” *Support. Care Cancer*, 2012, vol. 20, no. 3, pp. 601–6.
- [60] M. A. Raji, “Management of chemotherapy-induced side-effects.,” *Lancet Oncol.*, 2005, vol. 6, no. 6, p. 357.

- [61] R. V Lalla, S. T. Sonis, and D. E. Peterson, “Management of oral mucositis in patients who have cancer.,” *Dent. Clin. North Am.*, 2008, vol. 52, no. 1, pp. 61–77.
- [62] S. Vadhan-Raj, J. Trent, et al “Single-dose palifermin prevents severe oral mucositis during multicycle chemotherapy in patients with cancer: a randomized trial.,” *Ann. Intern. Med.*, 2010, vol. 153, no. 6, pp. 358–67.
- [63] J. J. Napeñas, M. T. Brennan, et al “Relationship between mucositis and changes in oral microflora during cancer chemotherapy.,” *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, 2007, vol. 103, no. 1, pp. 48–59.
- [64] R. Richardson, Gillian<sup>1</sup>, 2Dobish, “Chemotherapy induced diarrhea,” *J. Oncol. Pharm. Pract.*, 2007, vol. 13, no. 4, pp. 181–198.
- [65] L. Shaw, Colleen; Taylor, “Treatment-Related Diarrhea in Patients With Cancer,” *Clin. J. Oncol. Nurs.* 2012.
- [66] A. Stein, W. Voigt, and K. Jordan, “Chemotherapy-induced diarrhea: pathophysiology, frequency and guideline-based management.,” *Ther. Adv. Med. Oncol.*, 2010, vol. 2, no. 1, pp. 51–63.
- [67] C. S. Lee, E. J. Ryan, and G. A. Doherty, “Gastro-intestinal toxicity of chemotherapeutics in colorectal cancer: the role of inflammation.,” *World J. Gastroenterol.*, 2014, vol. 20, no. 14, pp. 3751–61.
- [68] R. J. Gibson and D. M. K. Keefe, “Cancer chemotherapy-induced diarrhoea and constipation: mechanisms of damage and prevention strategies.,” *Support. Care Cancer*, 2006, vol. 14, no. 9, pp. 890–900.
- [69] M. Ishihara, H. Iihara, S. Okayasu, K. Yasuda, K. Matsuura, M. Suzui, and Y. Itoh, “Pharmaceutical interventions facilitate premedication and prevent opioid-induced constipation and emesis in cancer patients.,” *Support. Care Cancer*, 2010, vol. 18, no. 12, pp. 1531–8.

- [70] S. Mercadante, P. Ferrera, and A. Casuccio, “Effectiveness and tolerability of amidotrizoate for the treatment of constipation resistant to laxatives in advanced cancer patients.,” *J. Pain Symptom Manage.*, 2011, vol. 41, no. 2, pp. 421–5.
- [71] R. C. T. Odilea, “Tratamento da dor oncológica em cuidados paliativos,” *Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto*, 2012.
- [72] R. K. Portenoy, “Treatment of cancer pain.,” *Lancet*, 2011, vol. 377, no. 9784, pp. 2236–47.
- [73] World Health Organization, “WHO guidelines on the pharmacological treatment of persisting pain in children with medical illnesses,” 2012.
- [74] R. H. T. Koornstra, M. Peters, S. Donofrio, B. van den Borne, and F. A. de Jong, “Management of fatigue in patients with cancer -- a practical overview.,” *Cancer Treat. Rev.*, 2014, vol. 40, no. 6, pp. 791–9.
- [75] Y. Lou, P. Yates, A. McCarthy, and H. Wang, “Fatigue self-management: a survey of Chinese cancer patients undergoing chemotherapy.,” *J. Clin. Nurs.*, 2013, vol. 22, no. 7–8, pp. 1053–65.
- [76] E. Senkus and J. Jassem, “Cardiovascular effects of systemic cancer treatment.,” *Cancer Treat. Rev.*, 2011, vol. 37, no. 4, pp. 300–11.
- [77] S. Patané, “Cardiotoxicity: Anthracyclines and long term cancer survivors.,” *Int. J. Cardiol.*, Ago. 2014.
- [78] R. Adão, G. de Keulenaer, A. Leite-Moreira, and C. Brás-Silva, “Cardiotoxicity associated with cancer therapy: pathophysiology and prevention strategies.,” *Rev. Port. Cardiol.*, 2013, vol. 32, no. 5, pp. 395–409.
- [79] M. Mazevet, M. Moulin, et al “Complications of chemotherapy, a basic science update.,” *Presse Med.*, 2013, vol. 42, no. 9 Pt 2, pp. 352–61.
- [80] J.-J. Monsuez, J.-C. Charniot, N. Vignat, and J.-Y. Artigou, “Cardiac side-effects of cancer chemotherapy.,” *Int. J. Cardiol.*, 2010, vol. 144, no. 1, pp. 3–15.

- [81] S. Y. Chon, R. W. Champion, E. R. Geddes, and R. M. Rashid, “Chemotherapy-induced alopecia,” *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2012, vol. 67, no. 1, pp. 37–47.
- [82] R. Paus, I. S. Haslam, A. A. Sharov, and V. A. Botchkarev, “Pathobiology of chemotherapy-induced hair loss,” *Lancet Oncol.*, 2013, vol. 14, no. 2, pp. 50–9.
- [83] Y. Al-Nuaimi, M. Goodfellow, R. Paus, and G. Baier, “A prototypic mathematical model of the human hair cycle,” *J. Theor. Biol.*, 2012, vol. 310, pp. 143–59.
- [84] Master Group, “Ciclo biológico do cabelo,” 2012. [Em linha]. Disponível na internet: <http://www.transplantecapilar.pt/calvicie/ciclo-biologico-do-cabelo>. [Consult.: 17-Set-2014].
- [85] N. Tomasi-Cont, M. Lambertini, S. Hulsbosch, A. F. Peccatori, and F. Amant, “Strategies for fertility preservation in young early breast cancer patients,” *Breast*, Jun. 2014.
- [86] M. Kasum, L. Beketić-Orešković, P. F. Peddi, S. Orešković, and R. H. Johnson, “Fertility after breast cancer treatment,” *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2014, vol. 173, pp. 13–8.
- [87] I. Ben-Aharon, A. Gafter-Gvili, L. Leibovici, and S. M. Stemmer, “Pharmacological interventions for fertility preservation during chemotherapy: a systematic review and meta-analysis,” *Breast Cancer Res. Treat.*, 2010, vol. 122, no. 3, pp. 803–11.
- [88] G. M. Colpi, G. F. Contalbi, F. Nerva, P. Sagone, and G. Piediferro, “Testicular function following chemo-radiotherapy,” *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2004, vol. 113 Suppl , pp. 2–6.
- [89] K. Jahnukainen, J. Ehmcke, M. Hou, and S. Schlatt, “Testicular function and fertility preservation in male cancer patients,” *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2011, vol. 25, no. 2, pp. 287–302.