



Universidade do Algarve

Faculdade de Ciências e Tecnologia

Alopecia como efeito colateral dos tratamentos em uso para o Cancro do Colo do Útero: Possíveis terapêuticas preventivas

Beatriz Ferreira Sardinha

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho realizado sob a orientação de
Professora Doutora Maria de Lurdes dos Santos Cristiano

2025



Universidade do Algarve

Faculdade de Ciências e Tecnologia

Alopecia como efeito colateral dos tratamentos em uso para o Cancro do Colo do Útero: Possíveis terapêuticas preventivas

Beatriz Ferreira Sardinha

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho realizado sob a orientação de
Professora Doutora Maria de Lurdes dos Santos Cristiano

Alopecia como efeito colateral dos tratamentos em uso para o Cancro do Colo do Útero: Possíveis terapêuticas preventivas

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.

[Assinatura do aluno Beatriz Ferreira Sardinha]

Copyright© 2023 [Beatriz Ferreira Sardinha]

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar 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.

*“Podem cortar todas as flores mas não podem
impedir chegada da primavera.”*

Pablo Neruda

Agradecimentos

Desde já, quero começar por entregar grande parte do meu agradecimento aos meus pais, Isabel e Nuno e à minha avó Ludovina. Estes 5 anos foram complicados e bastante tensos, tendo estado a pouco de deixar tudo para trás e eles incentivaram-me, ajudaram-me e apoiaram-me sempre que foi preciso e mesmo quando não o era. Por todos as lágrimas, todos os sorrisos, todas as chamadas realizadas para me confortar. Obrigado por tudo, o que alcancei até hoje, sem vocês, não teria sido possível.

Agradeço imenso à minha avó Ludovina por todo o carinho, todas as mensagens de força, por todos os abraços, por todas as ajudas necessárias à conclusão do curso e por todas as viagens que realizou comigo para me fazer companhia, mesmo já tendo uma idade avançada. Amo-te Avó e obrigado por tudo.

Agradeço ao meu namorado, Daniel, por todo o amor e carinho. É uma pessoa excepcional que tanto admiro e apoiou-me todos dos dias.

Quero agradecer à minha melhor amiga Nádia, também por todo o apoio e força que me transmitiu, estando a passar pela mesma fase da vida.

Aos amigos que a faculdade me deu. A ti Mário Rosa, por teres sido o meu melhor amigo e apoio todos os dias. As nossas gargalhadas não têm preço e a tua presença alegrou-me durante estes 5 anos.

A vocês, Catarina Barra, Beatriz Silva, Marta Rodrigues, Jéssica Sofia, Daniela Afonso, Laura Rodrigues, Jaime Nunes e Inês Batista, quero agradecer por terem sido meus amigos e por terem tornado este capítulo mais bonito ainda.

Por fim, agradecer à minha orientadora de tese, a Professora Maria de Lurdes Cristiano, uma excelente professora e profissional, por todas as sugestões, críticas e pela atenção manifestada ao longo do desenvolvimento da dissertação.

Resumo

O cancro do colo do útero é um dos cancros mais comuns em mulheres, tendo sido o quarto cancro mais mortal na Europa e em Portugal, dos 30 aos 64 anos, em 2022. A infeção persistente pelo vírus do papiloma humano (HPV) é o principal fator etiológico da evolução do cancro do colo do útero, sendo este uma das principais causas de morte em países em desenvolvimento. O cancro está associado a um crescimento descontrolado de células, com uma elevada taxa de proliferação e de metastização.

Os tratamentos oncológicos indicados para o cancro do colo do útero em estadiamentos avançados e metastizados são a quimioterapia e radioterapia. A quimioterapia é o principal fator responsável pelo desenvolvimento da alopecia, devido ao mecanismo de ação dos fármacos antineoplásicos. A principal limitação da quimioterapia clássica é a baixa seletividade para alvos de células cancerígenas, daí resultando toxicidade em células saudáveis. As células do folículo capilar apresentam uma elevada taxa de proliferação, semelhante às características do crescimento da massa cancerígena, tornando-se alvos não intencionais dos fármacos antineoplásicos.

Atualmente, a gestão dos efeitos secundários da quimioterapia, nomeadamente da alopecia, permanece um desafio com impacto significativo na qualidade de vida dos doentes, essencialmente em mulheres com cancro do colo do útero. Ao longo da dissertação é relacionado o mecanismo de ação dos principais fármacos incluídos na terapia oncológica do cancro do colo do útero, como o Paclitaxel (Inibidor dos Microtúbulos), a Cisplatina (um agente metalante do ADN), e outros fármacos antitumorais usados na terapêutica do cancro cervical, com o desenvolvimento da alopecia. Adicionalmente, a dissertação investiga métodos de prevenção e de tratamento, analisando o seu potencial e a eficácia com base em estudos pré-clínicos e clínicos disponíveis. A monografia visa fornecer uma análise abrangente da problemática da alopecia em contexto oncológico associado ao cancro do colo do útero, baseada numa revisão cuidada da bibliografia disponível. É destacada a necessidade de mais investigação para otimizar a terapia de suporte ao efeito adverso e é enfatizado o papel fundamental do farmacêutico na prevenção, gestão e acompanhamento da doença, focando-se essencialmente na educação para a saúde e nas necessidades do doente.

Palavra-chave: Cancro do colo do útero, tratamento oncológico, fármaco antineoplásico, alopecia, método de prevenção e tratamento.

Abstract

Cervical cancer is among the most common cancers affecting women and was the fourth leading cause of cancer-related mortality in Europe and Portugal among women aged 30 to 64 in 2022. Persistent infection with the human papillomavirus (HPV) is the primary etiological factor in the development of cervical cancer, which remains one of the leading causes of cancer-related death in developing countries. The disease is characterized by uncontrolled cell growth, with high rates of proliferation and metastasis.

In advanced and metastatic stages of cervical cancer, the recommended oncological treatments include chemotherapy and radiotherapy. Chemotherapy is the main contributor to the development of alopecia, due to the mechanism of action of antineoplastic drugs. A major limitation of chemotherapy is its low target selectivity, resulting in toxicity to healthy cells. Hair follicle cells, which exhibit a high proliferation rate, similar to that of cancer cells, become unintended targets of these drugs.

Currently, managing the side effects of chemotherapy—particularly alopecia—remains a significant challenge, with considerable impact on patients' quality of life, especially among women with cervical cancer. This dissertation explores the of action of key drugs used in cervical cancer treatment, such as Paclitaxel (a microtubule inhibitor), Cisplatin (a DNA-metalating agent), and others, in relation to the development of alopecia. Additionally, it investigates preventive and therapeutic strategies, evaluating their potential and efficacy, based on available pre-clinical and clinical studies.

The objective of this monograph is to provide a comprehensive literature review on the issue of chemotherapy-induced alopecia in the context of cervical cancer. It highlights the need for further research to optimize supportive care strategies and emphasizes the crucial role of the pharmacist in prevention, management, and patient follow-up, with a particular focus on patient education and individual needs.

Keywords: Cervical cancer, oncological treatment, antineoplastic drug, alopecia, prevention and treatment strategy.

Índice

Agradecimentos	v
Resumo.....	vii
Abstract	viii
Índice de Figuras	xi
Índice de tabelas.....	xvi
Lista de abreviaturas e acrónimos	xvii
1 Introdução ao Cancro.....	1
1.1 Definição e Tipos de Cancro	1
1.2 Incidência do Cancro.....	3
1.3 Mortalidade do Cancro	4
1.4 Etiologia: Fatores de Risco.....	6
1.5 Alguns Aspetos da Biologia do Ciclo Celular	7
1.6 Patogénese do Cancro.....	8
1.7 Sintomatologia do Cancro	10
1.8 Estratégias de diagnóstico	11
1.9 Abordagens Terapêuticas	12
2 Cancro do colo do útero	13
2.1 Histologia e anatomia do colo do útero	13
2.2 Funções e biologia do colo do útero	18
2.3 Papel central da infeção pelo HPV na carcinogénese cervical	19
2.3.1 Relação entre infeção pelo HPV e o cancro do colo do útero	19
2.3.2 Estrutura viral do HPV	21
2.3.3 Mecanismo de Infeção	24
2.3.4 Carcinogénese	27
2.4 Epidemiologia	29
3 Rastreio, Vacinação e Estadiamento	37
3.1 Métodos de rastreio	37
3.2 Vacinação	40
3.3 Estadiamento.....	42
4 Abordagens Terapêuticas para o Cancro do Colo do Útero e Efeitos Adversos.....	44
4.1 Cirurgia	44
4.2 Radioterapia e Quimiorradioterapia.....	45
4.3 Braquiterapia.....	47
4.4 Radioterapia de intensidade modulada (IMRT).....	48

4.5	Radioterapia guiada por imagem (IGRT) e Radioterapia de prótons (PBT).....	50
4.6	Quimioterapia e outros fármacos.....	50
4.6.1	Primeira linha (Cisplatina e Paclitaxel)	51
4.6.2	Imunoterapia	53
4.6.3	Outros agentes citotóxicos (Segunda linha / Esquemas alternativos)	56
4.6.4	Fármacos em investigação.....	64
4.7	Protocolos de tratamento.....	66
4.8	Alopecia	68
4.8.1	Impacto psicossocial.....	69
4.8.2	Abordagem da estrutura e ciclo do crescimento capilar	70
4.8.3	Alopecia induzida por Anticancerígenos específicos do cancro do colo do útero	75
5	Estratégias p/ Mitigação da Alopecia Induzida pelo Tratamento Antineoplásico.....	82
5.1	Prevenção da CIA	82
5.1.1	Sistema de Hipotermia de couro cabeludo	82
5.1.2	Vitamina D tópica	86
5.1.3	Injeção de Fator de Crescimento de Queratinócitos (KGF)	87
5.1.4	Epinefrina Tópica	88
5.1.5	Ultrassom de baixa intensidade (LIUS).....	89
5.2	Tratamento de CIA	93
5.2.1	Minoxidil Tópico e Oral	93
5.2.2	Análogos da Prostaglandina F2 α	97
5.2.3	Terapia de fotobiomodulação (PBMT).....	98
5.2.4	Plasma rico em plaquetas (PRP).....	99
5.2.5	Espironolactona	100
5.2.6	Células Estromais Mesenquimais Humanas Enriquecidas c/ Exossomos	101
6	Papel do Farmacêutico na Alopecia induzida pela Quimioterapia	104
6.1	Papel do Farmacêutico Hospitalar	105
6.2	Papel do Farmacêutico Comunitário	106
7	Conclusão	107
8	Perspetivas Futuras.....	109
9	Bibliografia	110

Índice de Figuras

FIGURA 1.1 - PERCENTAGEM DAS CAUSAS PRINCIPAIS DE MORTE NA UNIÃO EUROPEIA EM 2022.....	4
FIGURA 2.1 – EPITÉLIO ESCAMOSO DA VAGINA. ADAPTADO DE [38].....	14
FIGURA 2.2 – HISTOLOGIA DO ECTÓVERTICE, ASSINALADO COM A SETA BRANCA. ADAPTADO DE [38].....	14
FIGURA 2.3 – DESENHO REPRESENTATIVO (ESQUERDO) E IMAGEM HISTOLÓGICA (DIREITO) DO EPITÉLIO COLUNAR DO CANAL ENDOCERVICAL. ADAPTADO DE [38].	15
FIGURA 2.4 – REPRESENTAÇÃO HISTOLÓGICA DA METAPLASIA ESCAMOSA. ADAPTADO DE [38].	16
FIGURA 2.5 – DESENHO REPRESENTATIVO (ESQUERDA) E IMAGEM HISTOLÓGICA (DIREITA) DA JUNÇÃO ESCAMOCOLUNAR (SCJ). ADAPTADO DE [38].	17
FIGURA 2.6 – IMAGENS REPRESENTATIVA DO VÍRUS HPV. A IMAGEM A É UMA REPRESENTAÇÃO 3D DE MÚLTIPLOS VÍRUS DO HPV DISTRIBUÍDOS PELO INTERIOR DO COLO DO ÚTERO, COM DESTAQUE NUMA CÁPSULA PROTEICA. A IMAGEM B, À ESQUERDA REPRESENTA UMA VISTA FRONTAL DA CÁPSULA DO VÍRUS E À DIREITA UM CORTE TRANSVERSAL QUE REVELA O ADN DO HPV. ADAPTADO DE [50,51].....	21
FIGURA 2.7 – IMAGEM REPRESENTATIVA DA ESTRUTURA GENÓMICA DO VÍRUS HPV 16, CONTENDO DOIS SINAIS DE POLIADELINAÇÃO (PAL E PAE), REGIÕES DE GENES PRECOSES (E) COM AS SUAS RESPECTIVAS ORFS (E1, E2, E3, E4, E6 E E7) A VERMELHO E PROTEÍNAS DA CÁPSIDE VIRAL (L1 E L2) NA REGIÃO TARDIA (L), A AZUL. ADAPTADO DE [47].	22
FIGURA 2.8 – REPRESENTAÇÃO GENÓMICA DO VÍRUS HPV, EXEMPLIFICANDO A LOCALIZAÇÃO DAS ORF, DAS PROTEÍNAS DA CÁPSIDE VIRAL E A REGIÃO URR, ENCONTRADA ENTRE A ORF E6 E A PROTEÍNA L1, IDENTIFICANDO A SUA DIMENSÃO EM KILOBASES PAR (KBP). ADAPTADO DE [52].....	23
FIGURA 2.9 – CICLO DE VIDA DO PAPILOMA VÍRUS HUMANO E DESENVOLVIMENTO DA CARCINOGENESE. A IMAGEM A REPRESENTA A ENTRADA DE PARTÍCULAS DO VÍRUS HPV ATRAVÉS DE MICROABRASÕES NA CAMADA MAIS PROFUNDA DO EPITÉLIO, AS CÉLULAS BASAIS. OCORRE A INFEÇÃO NA CAMADA BASAL E, NA CAMADA SUPRARRENAL, OS GENES E6, E7, E1 E E2 SÃO EXPRESSOS PRECOCEMENTE, ESTIMULANDO UMA REPLICAÇÃO DO ADN VIRAL. À MEDIDA QUE O VÍRUS SE MOVE PARA CAMADAS MAIS SUPERFICIAIS, COMO A CAMADA GRANULAR E EPITÉLIO ESCAMOSO CORNIFICADO, OS GENES L1 E L2 SÃO ATIVADOS. COM ESTES GENES ATIVADOS, A CÁPSIDE VIRAL É FORMADA, PERMITINDO A LIBERTAÇÃO DO VIRIÃO, ALASTRANDO A INFEÇÃO. NA IMAGEM B, NO MOMENTO DA INFEÇÃO, AQUANDO DO HPV EPISSOMAL (SOLTO NO NÚCLEO), A EXPRESSÃO DE E6 E E7, INDICADOS PELA SETA PARA BAIXO, INDICA QUE ESTÃO BAIXOS, PERMITINDO QUE A CÉLULA HOSPEDEIRA MANTENHA A SUA FUNÇÃO NORMAL. DURANTE A DISPLASIA, O GENOMA DO HPV JÁ SE ENCONTRA NO ADN DA CÉLULA HOSPEDEIRA (CÍRCULOS VERMELHOS), ORIGINANDO UMA PRODUÇÃO EXCESSIVA DAS PROTEÍNAS E6 E E7 (SETA PARA CIMA) QUE ESTIMULA UMA PROLIFERAÇÃO DESCONTROLADA DAS CÉLULAS. A SUPEREXPRESSÃO DAS PROTEÍNAS MENCIONADAS INIBE DRASTICAMENTE A FUNÇÃO DAS PROTEÍNAS RB, CONHECIDO COMO “TRAVÃO” DA PROGRESSÃO DO CICLO CELULAR E A P53, QUE REPARA O ADN OU ESTIMULA A APOPTOSE. ADAPTADO DE [53].	25

FIGURA 2.10 – DIAGRAMA REPRESENTATIVO DA FUNÇÃO DAS ONCOPROTEÍNAS E6 E E7 NO DESENVOLVIMENTO DO CANCRO DO COLO DO ÚTERO. AS PROTEÍNAS E6 E E7 DO HPV INTERFEREM DIRETAMENTE NA FUNÇÃO DAS PROTEÍNAS SUPRESSORAS DE TUMOR P53 E PRB. A ONCOPROTEÍNA E6, AO INIBIR A P53, IMPEDE-A DE REALIZAR AS SUAS FUNÇÕES NORMAIS. COMO RESULTADO, A CÉLULA FICA DESREGULADA, LEVANDO A VÁRIOS EFEITOS COMO A ESTIMULAÇÃO DA ANGIOGÉNESE, DO CRESCIMENTO (NÃO HÁ PARAGEM ABRUPTA NA FASE G1), INIBIÇÃO DA REPARAÇÃO DO ADN E DA APOPTOSE. A ONCOPROTEÍNA E7 ATUA DIRETAMENTE NA VIA DA PROTEÍNA RB (PROTEÍNA DE RETINOBLASTOMA). A PROTEÍNA RB ATUA COMO TRAVÃO, INATIVANDO OS FATORES DE TRANSCRIÇÃO E2F (ESSENCIAIS PARA A CONTINUAÇÃO DO CICLO CELULAR) E, AS QUINASES DEPENDENTES DE CICLINAS (CDK) QUANDO ATIVADAS, FOSFORILAM A PRB, LIBERTANDO E2F, ESTIMULANDO A DIVISÃO CELULAR. A ONCOPROTEÍNA E7 DESATIVA A FUNÇÃO DA PRB, FORÇANDO A LIBERTAÇÃO DE E2F, QUE FICA EM CONSTANTE ATIVAÇÃO, ESTIMULANDO A DIVISÃO CELULAR. A PRESENÇA DA ONCOPROTEÍNA E7, INDIRETAMENTE, ATIVA DE FORMA EXCESSIVA E CONSTANTE A FUNÇÃO DA CDK. ADAPTADO DE [42].	28
FIGURA 2.11 – TAXA PADRONIZADA POR IDADE (ASR) DE INCIDÊNCIA POR CANCRO DO COLO DO ÚTERO EM MULHERES (15-29 ANOS) POR 100.000 INDIVÍDUOS: COMPARAÇÃO ENTRE PORTUGAL E EUROPA (2022). ADAPTADO DE [7].	31
FIGURA 2.12 – ASR DE INCIDÊNCIA POR CANCRO DO COLO DO ÚTERO EM MULHERES (30-64 ANOS) POR 100.000 INDIVÍDUOS: COMPARAÇÃO ENTRE PORTUGAL E EUROPA (2022). ADAPTADO DE [7].	32
FIGURA 2.13 – ASR DE MORTALIDADE POR CANCRO DO COLO DO ÚTERO EM MULHERES (15-29 ANOS) POR 100.000 INDIVÍDUOS: COMPARAÇÃO ENTRE PORTUGAL E EUROPA (2022). ADAPTADO DE [7].	33
FIGURA 2.14 – ASR DE MORTALIDADE POR CANCRO DO COLO DO ÚTERO EM MULHERES (30-64 ANOS) POR 100.000 INDIVÍDUOS: COMPARAÇÃO ENTRE PORTUGAL E EUROPA (2022). ADAPTADO DE [7].	34
FIGURA 2.15 – ASR DE INCIDÊNCIA POR CANCRO DO COLO DO ÚTERO EM MULHERES (15-29 ANOS) POR 100.000 INDIVÍDUOS(2022). ADAPTADO DE [7].	35
FIGURA 2.16 – TAXA PADRONIZADA POR IDADE (ASR) DE INCIDÊNCIA POR CANCRO DO COLO DO ÚTERO EM MULHERES (30-64 ANOS) POR 100.000 INDIVÍDUOS (2022). ADAPTADO DE [7].	35
FIGURA 2.17 – ASR DE MORTALIDADE POR CANCRO DO COLO DO ÚTERO EM MULHERES (15-29 ANOS) POR 100.000 INDIVÍDUOS (2022). ADAPTADO DE [7].	36
FIGURA 2.18 – ASR DE MORTALIDADE POR CANCRO DO COLO DO ÚTERO EM MULHERES (30-64 ANOS) POR 100.000 INDIVÍDUOS (2022). ADAPTADO DE [7].	36
FIGURA 3.1 – FLUXOGRAMA DO ALGORITMO DE DIAGNÓSTICO DE MULHERES POSITIVAS NO TESTE HPV. ADAPTADO DE [82].	39
FIGURA 3.2 – MECANISMO DE PRODUÇÃO DE VACINAS PROFILÁTICAS. INICIALMENTE OCORRE A IDENTIFICAÇÃO DA SEQUÊNCIA CODIFICANTE DA PROTEÍNA L1 DO VÍRUS, INSERIDO NO ADN RECOMBINANTE. POSTERIORMENTE, PODERÁ SER ADICIONADO A SISTEMA EUCARIÓTICOS OU SISTEMAS PROCARIÓTICOS E, FORMAR-SE-Á MONÓMEROS PROTEICOS QUE ORIGINAM PARTÍCULAS SEMELHANTES AO VÍRUS. ADAPTADO DE [104].	42
FIGURA 4.1- FLUXOGRAMA REPRESENTATIVO DO ALGORITMO DE TRATAMENTO ADEQUADO PARA O CANCRO DO COLO DO ÚTERO, REALIZADO POR ESMO. ADAPTADO DE [112].	46
FIGURA 4.2- ENCADEAMENTO DAS FASES DO PROCESSO ASSOCIADO AO TRATAMENTO EM CADEIA PARA A BRAQUITERAPIA GUIADA POR IMAGEM (IGBT), ATRAVÉS DO USO DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN). IMAGEM ADAPTADA DE [129].	48

FIGURA 4.3 – NA IMAGEM A, CORRESPONDENTE AO PLANEAMENTO 3D CONFORMACIONAL, OBSERVA-SE UMA DISTRIBUIÇÃO MENOS PRECISA DA DOSE DE RADIAÇÃO, COM MAIOR DISPERSÃO PARA OS TECIDOS CIRCUNDANTES. ESTA ABORDAGEM REVELA MENOR SELETIVIDADE NA IRRADIAÇÃO DO VOLUME TUMORAL, IMPLICANDO MAIOR EXPOSIÇÃO DE ESTRUTURAS ADJACENTES, NOMEADAMENTE DO FÊMUR (ASSINALADO PELA SETA PRETA) E O INTESTINO (ASSINALADO PELA SETA BRANCA). EM CONTRASTE, A IMAGEM B, REPRESENTATIVA DA TÉCNICA IMRT, EVIDENCIA UMA APLICAÇÃO MAIS LOCALIZADA E RIGOROSA DA RADIAÇÃO, DIMINUINDO TOXICIDADE EM TECIDOS ADJACENTES. ADAPTADO DE [130].	49
FIGURA 4.4 – REPRESENTAÇÃO DA ESTRUTURA MOLECULAR DO FÁRMACO CISPLATINA.....	52
FIGURA 4.5 – REPRESENTAÇÃO DA ESTRUTURA MOLECULAR DO FÁRMACO PACLITAXEL.....	53
FIGURA 4.6 – REPRESENTAÇÃO DA ESTRUTURA MOLECULAR DO INIBIDOR DA VIA PD1/PD-L1, PEMBROLIZUMAB.	55
FIGURA 4.7 – REPRESENTAÇÃO DA ESTRUTURA MOLECULAR DO FÁRMACO CARBOPLATINA.....	56
FIGURA 4.8 – REPRESENTAÇÃO DA ESTRUTURA MOLECULAR DO FÁRMACO TOPOTECANO.....	58
FIGURA 4.9 – VIAS METABÓLICAS DO IRINOTECANO (CPT-11) 9 AS PRINCIPAIS VIAS METABÓLICAS DO IRINOTECANO (CPT-11), DESTACADAS POR DIFERENTES SETAS QUE REPRESENTAM TRAJETOS ENZIMÁTICOS ESPECÍFICOS. A SETA LARANJA INDICA A CONVERSÃO DO PRÓ-FÁRMACO CPT-11 EM SN-38, METABOLITO ATIVO E TÓXICO, MEDIADA PELA ENZIMA CARBOXILESTERASE (CE), RESPONSÁVEL PELA INIBIÇÃO DA TOPOISOMERASE I . A SETA AZUL REPRESENTA A INATIVAÇÃO DO SN-38 PELA ENZIMA UGT1A1/7, ORIGINANDO O CONJUGADO SN-38-G, ELIMINADO PRINCIPALMENTE PELA BILE E FEZES .A SETA ROXA INDICA A METABOLIZAÇÃO ALTERNATIVA DO CPT-11 PELAS ENZIMAS HEPÁTICAS CYP3A4, FORMANDO OS METABOLITOS INATIVOS APC E NPC, QUE NÃO CONTRIBUEM PARA O EFEITO ANTINEOPLÁSICO. A SETA VERDE ASSINALA A REATIVAÇÃO DO SN-38-G PELA B-GLUCURONIDASE INTESTINAL, QUE REMOVE O GRUPO GLUCURONÍDEO, REGENERANDO O SN-38 ATIVO, QUE NO INTESTINO PROVOCA DIARREIA COLINÉRGICA. POR FIM, A SETA AMARELA INDICA QUE O METABOLITO NPC PODE SER RECONVERTIDO EM SN-38 PELA AÇÃO DA CARBOXILESTERASE, CONTRIBUINDO SECUNDARIAMENTE PARA A ATIVIDADE TERAPÊUTICA. ADAPTADO DE [151].	60
FIGURA 4.10 – REPRESENTAÇÃO DA ESTRUTURA MOLECULAR DO FÁRMACO IRINOTECANO.	60
FIGURA 4.11- METABOLISMO DO FÁRMACO IFOSFAMIDA. COM O CYP3A4, A IFOSFAMIDA É ATIVADA, ORIGINANDO O COMPOSTO 4-HIDROXYIFOSFAMIDA (3), QUE POR SUA VEZ ORIGINA A CORRESPONDENTE ALDOIFOSFAMIDA (5) COM SUBSEQUENTE FORMAÇÃO DA ISOFOSFORAMIDA (7). NA INATIVAÇÃO DO FÁRMACO A METABOLIZADO TAMBÉM É MEDIADA PELO CYP3A4, ORIGINANDO 3-DECLOROETILCICLOFOSFAMIDA E 2-DECLOROETILCICLOFOSFAMIDA (2A E 2B, RESPETIVAMENTE). A METABOLIZAÇÃO DO (3) ORIGINA O COMPOSTO INATIVO 4-CETOIFOSFAMIDA (4) E A METABOLIZAÇÃO DO (5) ORIGINA CARBOXILFOSFAMIDA (6). ADAPTADO DE [152].	62
FIGURA 4.12 – REPRESENTAÇÃO DA ESTRUTURA MOLECULAR DO FÁRMACO BLEOMICINA.	63
FIGURA 4.13 – REPRESENTAÇÃO DA ESTRUTURA MOLECULAR DO FÁRMACO CEDIRANIB.	64
FIGURA 4.14 – REPRESENTAÇÃO DO MECANISMO DE ATIVAÇÃO DE UMA CÉLULA T. A ATIVAÇÃO DA CÉLULA T EXIGE DOIS SINAIS: RECONHECIMENTO ANTIGÊNICO PELO TCR, APRESENTADO POR UMA APC, E COESTIMULAÇÃO VIA CD28, QUE SE LIGA AO B7 NA APC. APÓS ESTA DUPLA SINALIZAÇÃO, A CÉLULA T É ATIVADA. PARA REGULAR ESSA ATIVAÇÃO, A PROTEÍNA CTLA-4 COMPETE COM CD28 PELA LIGAÇÃO AO B7. O FÁRMACO IPILIMUMAB BLOQUEIA CTLA-4, FAVORECENDO A PERSISTÊNCIA DA COESTIMULAÇÃO E INTENSIFICANDO A RESPOSTA IMUNITÁRIA ANTITUMORAL. ADAPTADO DE [165].	65

FIGURA 4.15 – GRÁFICO QUE ILUSTRA A PROGRESSÃO A SOBREVIDA GLOBAL MEDIANA EM MESES (MOS), ENTRE 1981 E 2021, DE ACORDO COM AS ASSOCIAÇÕES QUIMIOTERAPÊUTICAS DE PRIMEIRA LINHA REALIZADOS ATRAVÉS DE ESTUDOS COMO GOG 240 (GYNECOLOGIC ONCOLOGY GROUP) E KEYNOTE-826. (C=CISPLATINA; CT= CISPLATINA-TOPOTECANO; CP=CISPLATINA-PACLITAXEL; CPB=CISPLATINA-PACLITAXEL-BEVACIZUMAB; CPBP= CISPLATINA-PACLITAXEL-BEVACIZUMAB-PEMBROLIZUMAB). ADAPTADO DE [166].	67
FIGURA 4.16 –EXEMPLO DE COURO CABELUDO FEMININO E MASCULINO COM A PRESENÇA DE ALOPECIA AREATA. ADAPTADO DE [262,263].	68
FIGURA 4.17 – IMAGEM DO COURO CABELUDO UM INDIVÍDUO MASCULINO COM ALOPECIA ANDROGENÉTICA. QUEDA DE CABELO NA ÁREA FRONTAL, TEMPORAL E CENTRAL, INDICADA PELAS SETAS A BRANCO. ADAPTADO DE [191].	69
FIGURA 4.18 – ALTERAÇÃO CAPILAR NO COURO CABELUDO DE UMA MULHER APÓS 1 MÊS DE TERAPÊUTICA ONCOLÓGICA COM PACLITAXEL E CARBOPLATINA. NA IMAGEM A, UM COURO CABELUDO SEM CONTACTO COM AGENTES QUIMIOTERÁPICOS E NA IMAGEM B, O EFEITO DE 1 MÊS DE QUIMIOTERAPIA. ADAPTADO DE [192].	69
FIGURA 4.19 – REPRESENTAÇÃO ILUSTRATIVA DE UM CORTE LONGITUDINAL DE FOLÍCULO PILOSO, COM INDICAÇÃO DA SUA COMPOSIÇÃO. ADAPTADO DE [170].	71
FIGURA 4.20 – ILUSTRAÇÃO ESQUEMÁTICA DA MORFOGÊNESE DO FOLÍCULO PILOSO E AS SUAS 3 FASES: INDUÇÃO, ORGANOGÊNESE E CITODIFERENCIAÇÃO. NA FASE DE INDUÇÃO OCORRE A FORMAÇÃO DE PLACOIDES E NA FASE DE ORGANOGÊNESE O PLACOIDE COMEÇA A SER VISÍVEL DEVIDO À CONDENSAÇÃO DE CÉLULAS MESENQUIMAIS , FORMANDO O GERME CAPILAR. NA FASE DE CITODIFERENCIAÇÃO OCORRE A FORMAÇÃO DO BULBO E DA HASTE CAPILAR. ADAPTADO DE [170].	73
FIGURA 5.1 – IMAGENS DEMONSTRATIVAS DO USO DO DIGNICAP®. ADAPTADO DE [200].	83
FIGURA 5.2 – IMAGENS REPRESENTATIVAS DO SISTEMA AUTOMATIZADO PAXMAN SCALP COOLING SYSTEM®. NA IMAGEM A OBSERVA-SE O INTERIOR DO CAPACETE HIPOTÉRMICO E NA IMAGEM B, O SISTEMA GLOBAL DE PAXMAN®. ADAPTADO DE [201,202].	83
FIGURA 5.3 - FLUXOGRAMA REPRESENTATIVOS DOS DIFERENTES TIPOS DE MÉTODOS HIPOTÉRMICOS. ADAPTADO DE [193].	85
FIGURA 5.4 – REPRESENTAÇÃO ILUSTRATIVA DA AÇÃO CITOTÓXICA DO PACLITAXEL E A REAÇÃO DA CÉLULA FACE À EXPOSIÇÃO DO ULTRASSOM DE BAIXA INTENSIDADE. A VIA SUPERIOR DEMONSTRA A ESTABILIZAÇÃO DOS MICROTÚBULOS INDUZIDA PELO FÁRMACO PACLITAXEL, SENDO ESTES POSTERIORMENTE DESTABILIZADOS PELO LIUS E, CONSEQUENTEMENTE SÃO ESTABELECIDAS NOVAS REDES DE MICROTÚBULOS SEM A PRESENÇA DO FÁRMACO. NA VIA INFERIOR, SEM QUALQUER EFEITO ANTICANCERÍGENO, OS MICROTÚBULOS SÃO DESTABILIZADOS PELO LIUS, E POSTERIORMENTE SÃO FORMADOS POR MECANISMOS CELULARES. ADAPTADO DE [216].	91
FIGURA 5.5 – ILUSTRAÇÃO DO POTENCIAL PROJETO DE APLICAÇÃO DE LIUS PARA PREVENIR CIA. ADAPTADO DE [216].	91
FIGURA 5.6 – PROPOSTA DE ADMINISTRAÇÃO DE LIUS DE ACORDO COM A FARMACOCINÉTICA DE PACLITAXEL, APÓS A ADMINISTRAÇÃO DO MESMO. ADAPTADO DE [216].	92
FIGURA 5.7 – REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DA BIOATIVAÇÃO DO PRÓ-FÁRMACO MINOXIDIL REALIZADO PELA ENZIMA SULFOTRANSFERASE, ATRAVÉS DA TRANSFERÊNCIA DE UM GRUPO SULFATO DA MOLÉCULA PAPS. O PRODUTO DA REAÇÃO (METABOLITO ATIVO) ORIGINA SULFATO DE MINOXIDIL. ADAPTADO DE [222].	96
FIGURA 5.8 – IMAGENS ANTES (A) E DEPOIS (B) DE UM COURO CABELUDO DE UM JOVEM DE 14 ANOS APÓS A TOMA DE MINOXIDIL DE BAIXA DOSE DURANTE 12 MESES (0,5	

	MG/DIA DURANTE OS PRIMEIROS 6 MESES COM UM AUMENTO PARA 1 MG/DIA NOS RESTANTES 6 MESES). ADAPTADO DE [230].	97
FIGURA 5.9 -	IMAGENS DO COURO CABELUDO DE MULHER DE 36 ANOS ANTES DO TRATAMENTO PARA A QUEDA DE CABELO PERSISTENTE INDUZIDA POR QUIMIOTERAPIA (PCIA) CÉLULAS ESTROMAIS MESENQUIMAIS HUMANAS ENRIQUECIDAS COM EXOSSOMOS (1 A 4) E 8 MESES APÓS TRATAMENTO (5 A 8). ADAPTADO DE [242].	103

Índice de tabelas

TABELA 2.1 - TABELA DE PROTEÍNAS VIRAIS DO HPV. ADAPTADO DE [42]	22
TABELA 3.1 - DIVERSOS TIPOS DE VACINAS PRÓFILÁTICAS CONTRA O HPV. ADAPTADO DE [109].	41
TABELA 3.2 – SISTEMA DE ESTADIAMENTO FIGO. ADAPTADO DE [114].	43
TABELA 4.1 - PRINCIPAIS MOLÉCULAS ANTINEOPLÁSICAS E A SUA RESPECTIVA PERCENTAGEM ESTIMATIVA DE ORIGINAR ALOPECIA. ADAPTADO DE [167].	76
TABELA 4.2 - REVISÃO GERAL DA SEVERIDADE E DA PERCENTAGEM DE INCIDÊNCIA DA ALOPECIA INDUZIDA POR FÁRMACOS CITOTÓXICOS. ADAPTADO DE [183].	81

Lista de abreviaturas e acrónimos

- 3D -TCR** (*Three-Dimensional Conformal Radiation Therapy*) – Radioterapia Conformacional Tridimensional
- AAHS** (*Amorphous Aluminum Hydroxyphosphate Sulfate*) – Sulfato de Hidroxifosfato de Alumínio Amorfo
- ADN (Deoxyribonucleic Acid)** – Ácido desoxirribonucleico
- AEM** – Agência Europeia do Medicamento
- ANIA** (*Antineoplastic-Induced Alopecia*) – Alopecia Induzida por Antineoplásicos
- AP-1** (*Activator Protein 1*) – Proteína Ativadora 1
- APC** (*7-ethyl-10-[4-(5-aminopentanoic acid)-1-piperidino]carbonyloxycamptothecin*) - 7-etil-10-[4-N-(5-ácido aminopentanóico)-1-piperidino]-carboniloxicamptotecina
- APC** (*Antigen-Presenting Cell*) – Célula Apresentadora de Antígeno
- Ara-C** (*Cytosine Arabinoside*) – Citosina Arabinosídeo
- ARN** (*Ribonucleic Acid*) – Ácido ribonucleico
- ASR** (*Age-Standardized Rate*) – Taxa padronizada por idade
- ATM** – Ataxia-telangiectasia mutada
- ATP** (*Adenosine Triphosphate*) – Adenosina Trifosfato
- BMP** (*Bone Morphogenetic Protein*) – Proteína Morfogénica Óssea
- BP-cSEs** (*Breakpoint-Induced Cell Super Enhancers*) – Super enhancers induzidos por pontos de quebra celulares
- Brd4** (*Bromodomain-containing Protein 4*) – Bromodomínio 4
- CBC** (*Complete Blood Count*) – Contagem sanguínea completa
- CCT** (*Controlled Clinical Trials*) – Ensaio Clínicos Controlados
- CD4** Contagem de células D4
- CDK1** (*Cyclin-dependent kinase 1*) – Quinases de Serina-Treonina Dependentes de Ciclinas 1
- CES** – Carboxilesterase
- cGAS-STING** – *cyclic GMP-AMP synthase–STING pathway*
- CIA** (*Chemotherapy-Induced Alopecia*) – Alopecia Induzida por Quimioterapia
- CIN1** (*Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 1*) – Neoplasia Intraepitelial Cervical Grau 1
- CIN2** (*Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 2*) – Neoplasia Intraepitelial Cervical Grau 2
- CLTA-4** (*Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4*) – Proteína 4 Associada ao Linfócito T Citotóxico
- CRT** (*Chemoradiotherapy*) – Quimiorradioterapia
- CTCAE** (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) – Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos
- CTGF** (*Connective Tissue Growth Factor*) – Fator de Crescimento do Tecido Conjuntivo
- DC** Versão digital

DDR (*DNA Damage Response*) – Vias de resposta ao dano ao ADN

DHT – Di-hidrotestosterona

DHT-RA – Di-hidrotestosterona ligada ao Recetor Androgénico

DO – Densidade Ótica

DVH (*Dose-Volume Histogram*) – Histograma de Dose-Volume

EBRT (*External Beam Radiation Therapy*) – Terapia por Radiação de Feixe Externo

ecADN (*Extrachromosomal DNA*) – ADN extracromossómico

EGF (*Epidermal Growth Factor*) – Fator de Crescimento Epidérmico

EGF (*Epidermal Growth Factor*) – Recetor do Fator de Crescimento Epidérmico

EMT (*Epithelial-Mesenchymal Transition Induction*) – Indução da transição epitelial-mesenquimal

ESMO (*European Society for Medical Oncology*) – Sociedade Europeia de Oncologia Médica

EU – União Europeia

FBXW7 (*F-Box and WD Repeat Domain Containing 7*) – Domínio F-Box e Repetição WD Contido 7

FCP – Folículos Pilosos Capilares

FDA – Food and Drug Administration

FGF (*Fibroblast Growth Factor*) – Fator de Crescimento do Fibroblasto

FIGO – Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia

GMP-AMP – Guanilato Monofosfato–Adenilato Monofosfato

Gy – Gray

HBV (*Hepatitis B virus*) – Vírus da Hepatite B

HCV (*Hepatitis C virus*) – Vírus da Hepatite C

HDR (*High Dose Rate*) – Dose de taxa alta

HIF (*Hypoxia-Inducible Factor*) – Fator Induzível de Hipóxia

HIV (*Human Immunodeficiency Virus*) – Vírus de Imunodeficiência Humana

HLA (*Human Leukocyte Antigen*) – Antígeno leucocitário humano

HPV (*Human papillomavirus*) – Vírus do Papiloma Humano

HSP70 (*Kilodalton Heat Shock Proteins*) – Proteínas de Choque Térmico de 70 Kilodaltons

IFN- γ – Interferão-Gama

Ig – Imunoglobulina

IGBT (*Image-Guided Brachytherapy*) – Braquiterapia Guiada por Imagem

IGF-1 (*Insulin-Like Growth Factor 1*) – Fator de Crescimento Semelhante à Insulina-1

IGRT (*Image-Guided Radiation Therapy*) – Radioterapia Guiada por Imagem

IM – Injeção Intramuscular

IMRT (*Intensity-Modulated Radiation Therapy*) – Radioterapia de Intensidade Modulada

IP Injeção Intrapleural

IRAES (*Immune-Related Adverse Events*) – Eventos Adversos Relacionados ao Sistema Imunológico

IRS (*Inner Root Sheath*) – Bainha Radicular Interna

ITIM (Immunoreceptor Tyrosine-based Inhibitory Motif) – Motivo Inibitório Baseado em Tirosina de Recetor Imunológico

ITSM (Immunoreceptor Tyrosine-based Switch Motif) – Motivo de Comutação Baseado em Tirosina de Recetor Imunológico

ITV (*Internal Target Volume*) – Volume Interno do Alvo

JEC Junção escamocolunar

JNK (*c-Jun N-terminal Kinase*) – Quinases Jun N-Terminais

KGF (*Keratinocyte Growth Factor*) – Injeção de Fator de Crescimento de Queratinócitos

LCR (*Long Control Region*) – Região de Controlo Longo

LDR (*Low Dose Rate*) – Dose de taxa baixa

LEF (*Lymphoid enhancer-binding Factor*) - Ligação ao Linfoide Potenciador

LIUS (*Low-Intensity Ultrasound*) – Ultrassom da Baixa de Intensidade

LLLT (*Low-Level Laser Therapy*) – Terapia a laser de Baixa Intensidade

LN (*Lymph Nodes*) – Gânglios Linfáticos

LVSI (*Lymphovascular Space Invasion*) – Invasão do Espaço Linfovascular

MAPK (*Mitogen-Activated Protein Kinase Pathway*) – Via de Sinalização da Proteína Quinase Ativada por Mitogénio

mARN (*Messenger Ribonucleic Acid*) – Ácido Ribonucleico mensageiro

MHC Complexo principal de histocompatibilidade

microARN – micro Ácido Ribonucleico

MLP (*Monophosphoryl Lipid A*) – Lípido A monofosforilado

MNU – N-nitroso-N-metilureia

mOS (*Median Overall Survival*) – Sobrevida Global Mediana

MSC (*Mesenchymal Stromal Cells*) – Células Estromais Mesenquimais

NFI (*Nuclear Factor 1*) – Fator Nuclear 1

NPC (*7-ethyl-10-[4-amino-1-piperidino]carbonylcamptothecin*) - 7-etil-10-[4-amino-1-piperidino]-carboniloxicamptotecina)

Oct-1 (*Octamer-binding Transcription Factor 1*) Fator de Transcrição Ligado ao Octâmero

OMS – Organização Mundial de Saúde

ORF (*Open Reading Frames*) Quadro de Leitura Aberto

Ori (*Origin of Replication*) – Origem de Replicação

P13K/AKT (*Phosphatidylinositol 3-Kinase/ Protein Kinase B*) – Fosfoinosítídeo 3-quinase/Proteína quinase B

p53 – Proteína 53

pA – Poliadenilação

PA – Pressão Arterial

pAE – Poliadenilação viral precoce

pAL – Poliadenilação viral tardia

PBMT (*Photobiomodulation Therapy*) – Terapia de Fotobiomodulação

PBT (Proton Beam Therapy) – Radioterapia de prótons

pCIA (*Persistent Chemotherapy-Induced Alopecia*) – Alopecia Persistente Induzida por Quimioterapia

PD-1 (*Programmed Cell Death Protein 1 Pathway*) – Via de proteína-1 Morte Programada

PDGF (*Platelet-Derived Growth Factor*) – Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas

PD-L1 (*Programmed Death-Ligand 1*) – Ligando-1 Morte Programada

PDR (*Pulsed Dose Rate*) – Dose de taxa de pulso

PEG – Polietilenoglicol

PET-CT (*Positron Emission Tomography–Computed Tomography*) –

PGD2 – Prostaglandina F2

PML (*Promyelocytic Leukemia Protein*) – Proteína da leucemia promielocítica

pRb – Proteína retinoblastoma

PRP (*Platelet-Rich Plasma*) – Plasma Rico em Plaquetas

PTV (*Planning Target Volume*) – Volume de Alvo de Planeamento

RCT (*Randomized Clinical Trials*) – Ensaios Clínicos Aleatorizados

RM – Ressonância magnética

ROS (*Reactive Oxygen Species*) – Espécies Reativas de Oxigénio

SALT (*Severity of Alopecia Tool*) – Ferramenta de Severidade da Alopecia

SC – Injeção Subcutânea

SP1 (*Specificity Protein 1*) – Proteína de Especificidade 1

SRAA – Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

TC – Tomografia computadorizada

TCF (*T-Cell Factor*) – Célula T

TEF-1 (*Transcriptional Enhancer Factor 1*) – Fator de Potenciação Transcricional 1

TGF- β (*Transforming Growth Factor Beta*) – Fator de Crescimento e Transformação Beta

TGF- β (*Transforming Growth Factor Beta*) – Fator de Crescimento Transformador Beta

TKI (*Tyrosine Kinase Inhibitor*) – Inibidor da Tirosina Quinase

TLR (*Toll-Like Receptor Signaling*) – Sinalização Toll-Like

TZ – Zona de transformação

UGT1A1 (*UDP-glucuronosyltransferase 1A1*) – Uridina-Difosfato glucuronosiltransferase 1A1

URR (*Upstream Regulatory Region*) – Região Regulatória a Montante

UV – Ultravioleta

VDR (*Vitamin D Receptor*) – Recetor de Vitamina D

VE – Vesículas Extracelulares

VEGF-A (*Vascular Endothelial Growth Factor A*) – Fator de Crescimento Endotelial Vascular A

VEGFR - 2 (*Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2*) – Recetor do Fator de Crescimento Endotelial Vascular 2

VEGFR-1 (*Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 1*) – Recetor do Fator de Crescimento Endotelial Vascular 1

VIA – Inspeção Visual com Ácido Acético

VILI – Inspeção Visual com Iodo de Lugol

VLP (*Virus-Like Particles*) – Partículas semelhantes ao vírus

WNT (*Wingless-type MMTV Integration Site Family*) – Família de Integração do Tipo Wingless MMTV

1 Introdução ao Cancro

1.1 Definição e Tipos de Cancro

O cancro é o nome atribuído a um crescimento descontrolado de tecido anormal. Estas massas descontroladas podem ser consideradas tumores malignos, conhecidos como cancro ou neoplasia maligna, o que nos indica que há possibilidade das células dessa mesma massa se espalharem pelo organismo, permitindo a formação de novas massas celulares sem controlo em órgãos vitais, num processo conhecido como metastização. Pelo contrário as neoplasias benignas são massas com menor taxa de crescimento e não apresentam capacidade de se espalhar pelo organismo [1].

Os conceitos de cancro e de neoplasia são assim diferentes. A neoplasia é um crescimento descontrolado de células num organismo, podendo ser cancerígena (maligna) ou benigna. Neste último caso, não há formação de metástases, pelo que após retirada a massa, por exemplo, cirurgicamente, esta não volta a desenvolver-se.

O cancro, sendo resultado de um crescimento maligno, desenvolve-se com formação de metástases, sendo por isso muito mais agressivo para o organismo. A formação de metástases significa que as células cancerígenas conseguem alcançar novos tecidos e órgãos, através do sistema linfático e do sistema sanguíneo [1].

Apesar de as neoplasias benignas serem consideradas mais seguras, a sua localização é algo a ter em atenção. Por exemplo, a sua localização no cérebro pode ser fatal [1].

Segundo o instituto nacional de cancro, existem diversos tipos de cancro, que diferem entre si pelos tecidos de que são formados e pela sua localização. Os mais comuns são: Carcinoma, Sarcoma, Leucemia, Linfoma, Mieloma múltiplo, Melanoma, cancro cerebral, cancro da medula espinal, cancro das células germinativas e cancro neuroendócrino [1].

Os carcinomas são cancros desenvolvidos em células epiteliais, intrínsecas ou extrínsecas. Há uma diversidade deste tipo de células no organismo, e os carcinomas também são diversos, podendo considerar-se subtipos. Um exemplo de células epiteliais, são os tecidos glandulares, que libertam fluidos com ou sem viscosidade. O carcinoma deste tipo de células designa-se por adenocarcinoma. O cancro da mama, do colón e da próstata são alguns exemplos [1].

O maior órgão do organismo humano, a pele, é constituído por epiderme (fase externa), derme e hipoderme (fase mais interna). A epiderme é constituída por células basais, que podem tornar-se cancerígenas, dando origem ao carcinoma basocelular [1].

Os carcinomas epidermóides são células epiteliais que se localizam na parte externa de diversos órgãos, por exemplo, o colo do útero, o estômago, o intestino, a bexiga, etc.

Por fim, o carcinoma de células transicionais designa carcinomas de células que estão em constante movimento, aumento e diminuição de tamanho. Estas células epiteliais situam-se em locais como a bexiga, ureteres, entre outros, em que, no caso da bexiga, há aumento de tamanho com a presença de urina, e diminuição, com a sua ausência [1].

O sarcoma, é um outro tipo de cancro, que se desenvolve em células osteoblásticas, osteoclásticas, osteocíticas (matriz extracelular dos ossos, dando origem a osteossarcoma), em fibras musculares, no sistema circulatório (vasos sanguíneos), na matriz extracelular (vasos linfáticos), em tecido adiposo e em tecido fibroso (tendões e articulações) [1].

Leucemia é o nome atribuído a um cancro do sangue, no entanto este cancro tem início na medula óssea, onde o tecido hematopoiético é formado. Este tipo de cancro não é fisicamente sólido, visto que o que acontece é um aumento anormal e descontrolado de glóbulos brancos, o que faz diminuir a presença de hemácias (glóbulos vermelhos), dificultando a oxigenação de tecidos e órgãos do organismo. Este tipo de cancro não sólido pode ser repartido em múltiplos tipos: agudo, crónico, linfoblástica e mieloide. Os primeiros dois referem-se à forma como o cancro se desenvolve ao longo do tempo. Os agudos apresentam uma forma de desenvolvimento exponencial, enquanto o crónico é mais lento [1].

O cancro linfoblástico e o mieloide, têm início em células do sistema imunológico [1]. Especificamente o cancro linfoblástico tem início em linfócitos, em células B e-ou em células T. Linfócitos são células de combate a agentes exógenos ao organismo, que circulam no sistema linfático (matriz extracelular). As células B e T são formadas e desenvolvidas na medula óssea e a sua função difere, embora sejam ambas dedicadas à defesa do organismo. As células B produzem, principalmente, anticorpos específicos de cada antigénio presente nos microorganismos exógenos, em células infetadas ou anormais. Já as células T, ao entrarem em contacto com o antigénio, multiplicam-se em 3 subtipos: citotóxicas (que aderem aos antigénios das células infetadas ou anormais, como

por exemplo, as cancerígenas), auxiliares (que ajudam na ativação das células B e T) e supressoras (que ajudam na finalização da resposta imunológica) [1,2].

Um linfoma resulta de uma alteração quantitativa e qualitativa dos linfócitos. O aumento de linfócitos, leva à acumulação desorganizada de linfócitos anormais nos gânglios linfáticos [1].

A leucemia mieloide, ou mieloma múltiplo, como é conhecido, assim como os linfomas, consiste na formação de cancros não sólidos em células do sistema imunológico. Embora este cancro tenha início em células plasmáticas, tornando-as anormais (células do mieloma), o seu aumento quantitativo, origina acumulação na medula óssea [1].

O melanoma resulta do desenvolvimento de cancro em células que produzem melanina, a proteína que confere cor à superfície da pele, quando exposta a raios UV, como resposta à defesa da pele contra a radiação. A melanina é produzida pelos melanócitos e é nas células precursoras dos melanócitos que se desenvolve o cancro. Este tipo de cancro também ocorre em globo ocular [1].

Os cancros nas células germinativas iniciam o seu desenvolvimento em células que, tardiamente levarão ao aparecimento de células reprodutoras, como espermatozóides e óvulos. Os cancros neuroendócrinos desenvolvem-se a partir de células neuroendócrinas. Estas células, que estão dispersas pelo organismo, produzem e libertam hormonas ou neurotransmissores. Estes dois últimos tipos de cancro são raros e desenvolvem-se lentamente [1,3].

A quantidade e a variedade de cancros existente exige ao ser humano cuidados com os estilos de vida e atenção a possíveis sintomas indicativos do surgimento destas patologias.

1.2 Incidência do Cancro

A incidência do cancro é definida como o número de novos casos de cancro que surgem numa determinada população, durante um período específico [4].

De acordo com os dados da Liga Portuguesa Contra o Cancro, em 2022 a incidência rondava os 70 mil novos casos, para ambos os géneros, sendo superior para o sexo masculino, com uma diferença de cerca 9 mil casos relativamente ao sexo feminino. O cancro da próstata e colorretal são os mais incidentes no género masculino, sendo o último mais mortal [5].

A incidência no género feminino, em 2022 foi de 31,702 novos casos e o cancro da mama foi o que apresentou maior incidência, seguido do cancro [5].

Em termos globais, a Oceânia é o continente com maior incidência de cancros, em geral e para ambos os géneros, até aos 85 anos, seguida da América do Norte e da Europa [4].

Na Europa, relativamente à incidência do cancro, Portugal encontrava-se em 2022 em 12º lugar. No entanto, na faixa entre os 15 aos 54 anos, Portugal situava-se entre os primeiros 3 países europeus com maior incidência do cancro, para ambos os géneros. Já na faixa dos 54 a mais de 85 anos, a incidência em Portugal era bastante baixa, em comparação com outros países da Europa [4].

Nas mulheres, o cancro da mama é o mais incidente na faixa etária mais problemática entre 15 aos 54 anos, com uma diferença de 44% relativamente ao cancro da tiroide (2º lugar), a que se segue o cancro do colo do útero (3º lugar). No género masculino, ainda dentro desta faixa etária, observa-se uma maior incidência em todos os tipos de cancro, em comparação com o género feminino. Nos homens, os mais incidentes são o cancro colorretal, o cancro dos testículos e o linfoma não-Hodgkin [4].

Para evitar estágios mais avançados da doença é necessário que haja uma maior preocupação pela saúde, tanto em termos de comportamentos individuais saudáveis, como na realização periódica de múltiplos exames, de forma a avaliar o estado geral da saúde e a diagnosticar precocemente determinadas doenças, como é o caso do cancro.

1.3 Mortalidade do Cancro

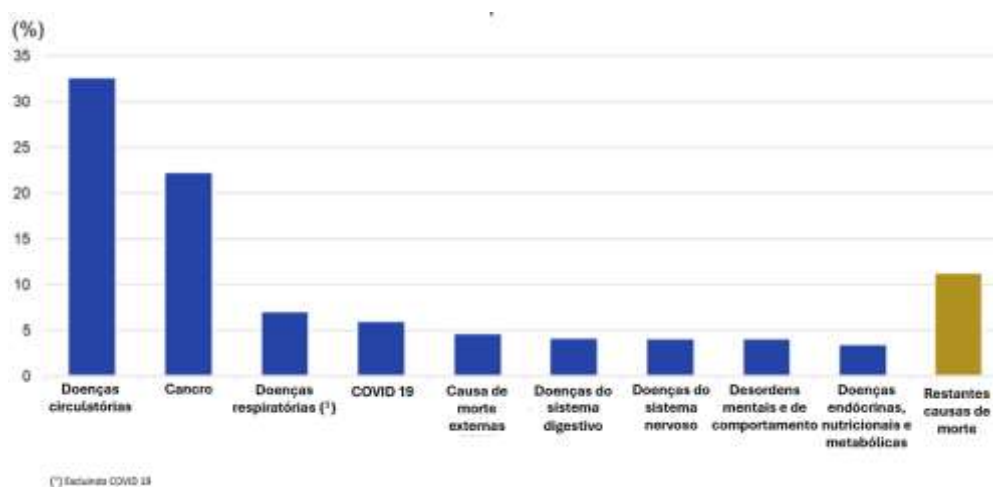


Figura 1.1 - Percentagem das causas principais de morte na União Europeia em 2022.

A mortalidade por cancro é o número de mortes causadas por cancro, que ocorrem numa determinada população, durante um período específico. A nível global, a Europa é o continente que apresenta maior mortalidade por cancro, seguida da Oceânia e de África [6,7]. Na Europa, o cancro era a 2ª principal causa de morte, em 2022, após as doenças do sistema circulatório [7]. Em 2022, a mortalidade por cancro no género feminino era de 42,2%, um valor inferior ao do género masculino, que representava 57,8% [8].

Considerando a faixa etária entre os 15 e os 85 anos, em 2022, a taxa de mortalidade padronizada por idade (ASR) numa taxa de 100 000 habitantes, para todos os tipos de cancro em Portugal e na Europa, separando dados do sexo feminino e do masculino, concluiu-se que as taxas de mortalidade por cancro em Portugal são consistentemente inferiores em comparação com a média europeia, apenas para o sexo feminino. Relativamente ao sexo masculino, em Portugal, a taxa de mortalidade é de 194.1 por 100 000 habitantes, enquanto na média europeia a taxa é de 178.7 em cada 100 000 habitantes. Assim, é correto afirmar que morrem cerca de 15 homens a mais por qualquer tipo de cancro em Portugal do que na média europeia. Já no sexo feminino, a taxa de mortalidade por 100 000 habitantes, em Portugal é de 99,9, sendo na média europeia 112.6 mortes por cada 100 000 habitantes, revelando uma diferença de 13 mulheres a menos em Portugal, por 100 000 habitantes [7].

Conclui-se que a taxa de mortalidade por cancro na média europeia é superior nas mulheres em comparação com os valores de Portugal, no entanto, a taxa de mortalidade masculina por cancro em Portugal é bastante superior à da média europeia [9].

Em 2022, considerando a faixa etária entre os 15 e mais de 85 anos, o cancro que originou mais mortalidade em Portugal, foi o cancro da mama, seguido do cancro colorretal. Ainda na mesma faixa etária, no género masculino, os cancros com maior taxa de mortalidade são os do pulmão, da traqueia e dos brônquios, embora se encontrem na 3ª posição relativamente à incidência. Em termos de taxa de mortalidade, estes cancros são seguidos pelo cancro colorretal e pelo cancro da próstata [8].

Alterando para a faixa etária dos 15 aos 54 anos, o cancro com maior taxa de mortalidade, no género masculino, em 2022, foi o cancro de pulmão com uma diferença dispar relativamente os seguintes cancros em alta taxa de mortalidade, o colorretal e o do fígado. Ainda na mesma faixa etária, no género feminino, o cancro com maior taxa de

mortalidade foi o da mama, seguido do cancro do pulmão e do cancro do colo do útero [7].

Em Portugal, entre 2011 e 2021, a taxa de mortalidade por cancro diminuiu 8%, ficando abaixo da média da união europeia, principalmente para cancros como o da bexiga, colo do útero e da próstata. Esta descida de mortalidade foi relativamente mais rápida em Portugal do que na união europeia (EU) [9].

1.4 Etiologia: Fatores de Risco

Existe uma elevada complexidade na iniciação dos tumores e, essa iniciação é normalmente estimulada por fatores extrínsecos, amplamente variáveis como: alguns agentes infecciosos como o vírus do papiloma humano (*human papiloma virus - HPV*) que estimula a carcinogénese cervical, da cabeça e do pescoço, o vírus da hepatite B (*hepatitis B virus – HBV*) e o vírus da hepatite C (*hepatitis C virus – HCV*) associados ao cancro do fígado, as infeções pela bactéria *helicobacter pylori* associados ao cancro gástrico, entre outros agentes patogénicos [10].

Os estilos de vida com práticas de alimentação processada, consumo excessivo de álcool, sedentarismo, obesidade, tabagismo, exposições a radiação ultravioleta, raio-X, raio Gama, a compostos químicos, etc, também contribuem para a iniciação de tumores. Como fatores intrínsecos, há a considerar as características individuais do indivíduo, nomeadamente os fatores extrínsecos e intrínsecos às células [10]. As características imunológicas, hormonais e a microbiota individual são classificados com fatores extrínsecos à célula. Já o ADN inerente, erros de replicação no ciclo celular, erros na reparação do ADN e erros de transcrição são classificados como fatores intrínsecos à célula [10].

Ao longo da vida celular surgem diversas vezes mutações oncogénicas, a frequência pode aumentar pela elevada exposição aos fatores de risco exógenos ao indivíduo. A formação de cancro associada a estas mutações apresenta uma probabilidade bastante baixa em comparação com a incidência das mutações oncogénicas em tecidos saudáveis [10].

Em 2023, estimou-se que 44% dos cancros são atribuíveis a fatores de risco comportamentais, e/ou ambientais [10]. O envelhecimento é também um fator bastante relevante na progressão de tumores [11].

A incidência de alguns tipos de cancro aumenta com a idade. A instabilidade genómica, alterações epigenéticas, a inflamação crónica e a disbiose (desequilíbrio da flora intestinal) são características associadas ao aumento da idade que se assemelham a determinantes estimulantes do desenvolvimento do cancro. Estes determinantes são, por exemplo, instabilidade genómica, inflamação, reprogramação epigenética não mutacional (alteração dos genes reguladas exclusivamente por fatores epigenéticos) e microbiomas polimórficos [12].

É crucial que haja um cuidado específico contra os fatores modificáveis, evitando-os ou diminuir a exposição a estes, para prevenção do aparecimento de neoplasias associadas aos mesmos. Com o envelhecimento é importante redobrar a atenção ao organismo realizando avaliações médicas com maior frequência.

1.5 Alguns Aspectos da Biologia do Ciclo Celular

A divisão de células eucariotas, incluindo as presentes em mamíferos e no organismo humano, depende intrinsecamente de diversos processos moleculares organizados de forma sequencial e regulada, a que se dá o nome de ciclo celular. O ciclo tem como objetivo primordial produzir 2 novas células-filha geneticamente idênticas, através da duplicação do ADN. O ciclo celular ocorre ao longo de várias fases designadas por G₀, G₁, S, G₂ e M. As fases G, da palavra “gap” apresentam intensa atividade metabólica, no entanto não ocorrem processos moleculares diretamente relacionados com a replicação de ADN ou com a divisão nuclear [13].

A fase G₁ é caracterizada por uma intensa atividade bioquímica, com o crescimento gradual da célula, aumento do número de organelos e síntese de ARN (ácido ribonucleico). A fase S, de “síntese”, é caracterizado pela replicação do ADN, na qual essas moléculas se associam a histonas, formando cromossomas. Na fase G₂, assim como na G₁, ocorre alguma atividade bioquímica. É nesta fase que surgem proteínas e estruturas essenciais à produção das novas células resultantes do ciclo celular [14].

A maioria das células adultas diferenciadas entram num estado de quiescência, que representa a fase G₀, ou permanecem na fase G₁, onde não se dividem. A fase M engloba a mitose e a citocinese. A mitose é regulada por diversas proteínas, e inicia precisamente quando as ciclinas mitóticas, especificamente as ciclinas A e B, que aumentam progressivamente em número desde as fases S e G₂, atingem o pico de concentração no

citoplasma da célula, ativando uma proteína específica denominada por fator promotor da mitose (MPF) [14,15].

As ciclinas mencionadas interagem com as quinases dependentes de ciclina, CDK1 (cyclin-dependent kinase-CDK) de forma a desencadear a fase mitótica. Uma vez ativado, o complexo aciona a condensação dos cromossomas e a sequenciação dos processos da prófase, metáfase, anáfase e a telófase, originando duas células-filhas idênticas. A degradação de ambas as ciclinas é um requisito necessário para que a célula se liberte posteriormente à mitose. As CDK e as ciclinas são maioritariamente responsáveis pelas transições entre fases, durante o ciclo celular [14,15].

A divisão celular depende fortemente da ativação de um grupo de quinases de serina-treonina dependentes de ciclinas (CDK). Especificamente, os CDK4/6-ciclina D e CDK2-ciclina E promovem essencialmente a entrada no ciclo celular após a célula se encontrar em quiescência, estimulando a progressão para a fase G1 e da fase G1 para S. As CDK indicadas anteriormente estão dependentes da taxa de fosforilação e inativação da proteína supressora de tumor retinoblastoma (pRb) [16].

A proteína RB do retinoblastoma assim como o fator de transcrição p53 (proteína 53) desempenham papéis fundamentais na regulação do ciclo da divisão celular. A pRb forma complexos com a família E2F (fatores de transcrição), em que os genes alvo codificam reguladores do ciclo celular. A ativação do p53 regula positivamente a p21, o que faz aumentar os níveis da mesma, formando o complexo RB-E2F e originando uma regulação negativa de maior parte do número de genes do ciclo celular, ou seja, estimulando a inibição celular. As CDK, as proteínas 53, 21 e a proteína Rb do retinoblastoma são essenciais à regulação do ciclo celular [17].

Existem ciclinas específicas para cada fase do ciclo celular. Qualquer mutação nas proteínas, ou na sua produção, causada por lesões no ADN, origina uma desregulação do ciclo da célula e, por consequente, o desenvolvimento de eventos oncogénicos [18].

1.6 Patogénese do Cancro

No contexto fisiológico normal de um ser humano, a proliferação celular é um processo molecular bastante controlado, conhecido como a divisão celular. No decorrer deste processo, há um envolvimento de diversas proteínas que regulam a sequência genómica e a proliferação, assegurando que apenas células saudáveis se dividam [19].

Se ocorrer uma falência no mecanismo de controlo do ciclo celular, esta pode resultar num crescimento celular descontrolado e desregulado. Foi referido anteriormente que as neoplasias benignas (não cancerígenas) não possuem a capacidade de se disseminarem por órgãos vizinhos, havendo um maior controlo na sua divisão celular. Pelo contrário, os cancros ou neoplasias malignas, para além de formarem metástases e de se espalharem por tecidos subjacentes, apresentam uma velocidade de multiplicação celular muito superior e menos controlada em comparação com a neoplasia benigna [20].

Cerca de 90% das mortes associadas ao cancro, estão relacionadas com a formação de metástases, que podem ocorrer tanto em cancros em estado avançado, como a partir do início da doença neoplásica cancerígena [20].

O cancro ou as neoplasias benignas são considerados doenças genéticas, caracterizadas por mutações sequenciais no ácido desoxirribonucleico (ADN) que levam a alterações no genoma. O ADN é um polímero presente em todas as células do organismo e contém toda a informação genética [20]. A acumulação de diversas alterações genéticas e epigenéticas, originadas pelas excessivas desordens cromossómicas ou moleculares, conduz à instabilidade genética [21].

Os proto-oncogenes são genes específicos que regulam as funções normais e os processos biológicos que fazem parte do ciclo celular. Exemplos proeminentes de proto-oncogenes são o gene MYC, que se encontra localizado na zona do núcleo celular, e é responsável pela transcrição genética (amplificação de genes, translocação cromossomal, regulação da progressão do ciclo celular) e o gene Ras, um gene conhecido pelo seu papel na transdução de sinal, visto ser um componente essencial das vias de sinalização de proteínas através de cascatas de fosforilação. Estas vias de sinalização irão promover a ação de proteínas recetoras transmembranares, em que os recetores se encontram à superfície das células, promovem a divisão celular [22,23].

Embora ambos os genes sejam independentes e distintos, estes cooperam entre si para controlar diversas vias biológicas, desde a proliferação à apoptose. Desta forma, garantem o crescimento celular saudável e a prevenção de cancros [22,23].

A presença de mutações genéticas, veio explicar a origem das células cancerígenas. Os proto-oncogenes são ativados originando oncogenes que, impulsionam a multiplicação celular e, assumem um papel essencial na patogénese do cancro. Em 2020, a comunidade científica já havia descoberto 50 a 60 oncogenes. No entanto, as modificações hereditárias que explicam a ativação dos respetivos proto-oncogenes permanecem desconhecidas até aos dias de hoje.

As presenças dos oncogenes Ras e MYC aumenta em 100% a probabilidade do desenvolvimento de neoplasias benignas e malignas, num curto espaço de tempo, ao contrário da atuação de apenas um dos oncogenes [24].

As mutações Glicina 12 e Glutamina 61 são exemplos de alterações genéticas que estimulam a ativação contínua do oncogene Ras. Assim, a divisão celular tonar-se-á descontrolada e diversas vias de sinalização são recorrentemente estimuladas, sendo uma delas a via P13K/AKT (Fosfoinosítideo 3 – quinase/Proteína quinase B), promovendo a inibição da apoptose [25].

O oncogene MYC é ativado a partir de múltiplos mecanismos, como a aberração genética (amplificações genómicas, translocações cromossómicas), alteração nas vias de regulação e nas modificações pós-transcricionais da proteína MYC (promover a fosforilação do resíduo de lisina 62 em comparação com o resíduo de treonina 58). Estes mecanismos permitem aumentar a ativação o gene MYC, culminando numa proliferação celular descontrolada e contínua, na estimulação acentuada de produção de proteínas e outros complementos celulares essenciais ao crescimento, num aumento do metabolismo do tecido cancerígeno, na supressão de apoptose e num aumento da instabilidade genómica (erros no ADN) [26,27].

Em meio cancerígeno, a proteína FBXW7 (F-Box and WD Repeat Domain Containing 7) supressora de tumor instituída de controlar a degradação de diversas proteínas (MYC, por exemplo), é frequentemente inativa em múltiplos cancros, com uma percentagem de acerca de 13% no cancro do colo do útero [27].

Com a mutação, também ocorre a inativação de genes supressores de tumores, como a proteína de retinoblastoma 1 (RB1) e a proteína 53 (P53), impossibilitando o processo de apoptose, causando a proliferação de células com mutação [24,25].

1.7 Sintomatologia do Cancro

As patologias oncológicas podem manifestar-se clinicamente de forma variável, desde ausência de sintomas até quadros graves, dependendo da localização tumoral, estadiamento e grau de invasão tecidual. A deteção precoce de sinais e sintomas é essencial para uma intervenção eficaz, sendo que manifestações à distância podem indicar metástases [28,29].

A linfonodomegalia, observada em regiões como o colo do útero, axilar, para-aórtica e inguinal, constitui um sinal clínico relevante, resultante da resposta inflamatória

do sistema linfático à presença de células neoplásicas [28,29]. Outros sintomas inespecíficos incluem alterações ponderais inexplicadas, fadiga intensa, pirexia, sudorese noturna, tosse persistente, disfonia e episódios hemorrágicos ou equimóticos [29].

Sinais neurológicos como convulsões, alterações sensoriais e paresia facial, bem como manifestações cutâneas e mamárias atípicas, requerem atenção clínica rigorosa. Sintomas urinários (disúria, hematúria) e gastrointestinais (melena, alterações do trânsito intestinal) também são indicativos de possível envolvimento neoplásico. No sistema digestivo, sinais como disfagia, dor abdominal, náuseas, anorexia e alterações orais pigmentadas ou ulcerativas devem ser prontamente avaliados [28].

1.8 Estratégias de diagnóstico

O cancro, como referido anteriormente, constitui uma patologia de alta relevância clínica, em muitos casos com potencial de progressão para um desfecho fatal. A deteção precoce, através de diversos métodos de diagnóstico, é crucial para uma maior eficácia terapêutica e para a preservação da qualidade de vida do indivíduo. Atualmente o diagnóstico oncológico integra múltiplos métodos, como os testes laboratoriais, exames imagiológicos ou biópsia da massa cancerígena [30].

Os testes laboratoriais consistem na análise de amostras dos fluidos corporais, sendo normalmente recolhidas amostras do fluido sanguíneo e de urina. Estes testes quantificam diversas substâncias como proteínas, glicose, enzimas, eletrólitos e o hemograma completo (CBC), onde há uma quantificação dos componentes celulares do sangue. Ambos os testes são quantitativos para avaliar se há alguma mudança significativa em algum dos componentes que seja indicativa de irregularidades no organismo [30].

Os testes de marcadores tumorais representam outra ferramenta diagnóstica relevante. Estes ensaios quantificam substâncias como as proteínas recetoras, enzimas e hormonas, produzidas em níveis elevados pelas células neoplásicas ou pelo organismo hospedeiro em resposta à presença do tumor. No entanto, é de extrema relevância mencionar que valores altos destes indicadores podem não indicar a presença exata de cancro. A sua monitorização é útil no auxílio ao diagnóstico, dado que a sua especificidade varia consoante o tipo de cancro e o fluido biológico analisado [30,31].

A contrário dos testes anteriormente referidos, a análise citogenética foca-se na avaliação qualitativa de anomalias cromossómicas, assim como o exame de imunofenotipagem, que identifica células a partir dos anticorpos analisados [30].

Por outro lado, os exames de imagem revelam representações visuais das estruturas internas do organismo, auxiliando na localização, na disseminação e no tamanho do tumor. Exemplos destes exames são a tomografia computadorizada (TC), a ressonância magnética (RM), a cintilografia nuclear (utilização de material radioativo, que é acumulado em zonas com atividade metabólica superior), ecografia e radiografia [30].

Por fim, a biópsia baseia-se na análise de uma amostra do tecido tumoral, removida por agulhas por endoscopia ou até por cirurgia, podendo haver remoção parcial ou total da massa neoplásica. Estes testes são os mais conclusivos na determinação do tipo de cancro (benigno ou maligno) [30,31].

1.9 Abordagens Terapêuticas

A crescente diversidade de neoplasias tem impulsionado avanços multidisciplinares na investigação oncológica, promovendo o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais individualizadas e seletivas, sustentadas por progressos tecnológicos e por um conhecimento aprofundado da biologia tumoral. Esta evolução tem permitido otimizar tratamentos existentes e melhorar significativamente a qualidade de vida dos doentes oncológicos [32].

O cancro é atualmente percecionado como uma patologia crónica potencialmente curável, dependendo do estágio e da agressividade tumoral. As principais abordagens terapêuticas incluem cirurgia, quimioterapia, radioterapia, imunoterapia, terapia hormonal e terapia direcionada [32]. A cirurgia é indicada para tumores localizados, sendo contraindicada em neoplasias hematológicas metastáticas. A quimioterapia, por sua vez, utiliza agentes antineoplásicos cuja eficácia depende do tipo tumoral, localização e tolerância individual. A sua limitação reside na toxicidade inespecífica, afetando células saudáveis. A quimioterapia de combinação, que associa fármacos com diferentes mecanismos de ação, aumenta a eficácia terapêutica e reduz o risco de resistência celular [32,33].

Entre os agentes utilizados destacam-se os agentes alquilantes como a Ciclofosfamida, o Bussulfano, a Cisplatina, que interferem na replicação do ADN, os

antimetabolitos como o Metotrexato e o 5-fluorouracilo, que inibem a síntese de nucleótidos, os antibióticos antitumorais como a Doxorrubicina e a Mitomicina C, que atuam por intercalação ou alquilação do ADN e os inibidores mitóticos, como a Vincristina e a Vimblastina, que bloqueiam a metáfase [32,33].

A radioterapia utiliza radiação ionizante para induzir clivagem do ADN tumoral e é frequentemente associada à cirurgia, embora contraindicada em casos metastáticos avançados e em pediatria. A dose é ajustada conforme o tipo tumoral e localização, visando minimizar danos aos tecidos saudáveis [32,33].

A imunoterapia potencia a resposta imune através de anticorpos monoclonais que bloqueiam proteínas específicas nas células tumorais, podendo ser combinada com terapias direcionadas. A terapia hormonal regula os níveis hormonais em neoplasias hormono-dependentes, como os cânceros da mama, próstata e sistema reprodutor [32,33].

Por fim, a terapia direcionada atua sobre proteínas específicas envolvidas na proliferação celular, utilizando moléculas pequenas ou anticorpos monoclonais como agentes terapêuticos [32,33].

2 Câncer do colo do útero

2.1 Histologia e anatomia do colo do útero

O colo do útero é um órgão exclusivo feminino, que conecta a cavidade uterina ao exterior do órgão sexual feminino, a vagina. É um órgão fibromuscular com 4 centímetros (cm) de comprimento e 3 cm de largura. Apresenta um tamanho superior no período reprodutivo da mulher em comparação com o período pós-menopausa [34].

O colo do útero apresenta diversos tipos de revestimento epitelial, sendo os principais o epitélio escamoso estratificado não queratinizado e o epitélio colunar. Grande parte do ectocérvice e do órgão reprodutivo feminino são revestidos pelo epitélio escamoso estratificado liso. O ectocérvice apresenta uma aparência rosada. Durante o processo de gravidez, devido ao aumento de vascularização, pode assumir uma coloração azulada [34].

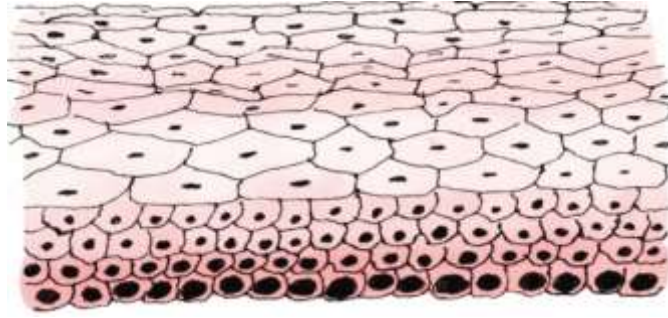


Figura 2.1 – Epitélio escamoso da vagina. Adaptado de [38].

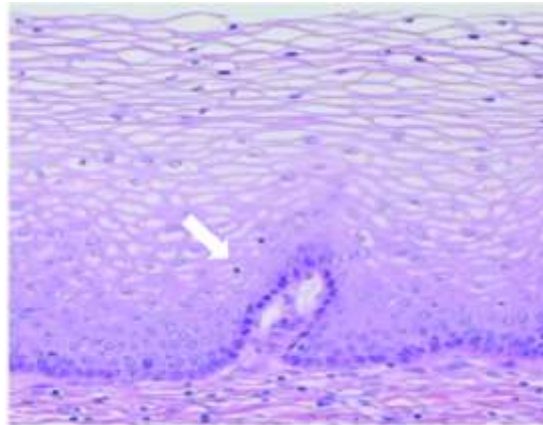


Figura 2.2 – Histologia do ectóvertice, assinalado com a seta branca. Adaptado de [38].

O canal endocervical é revestido por epitélio colunar, também denominado por epitélio glandular. Este canal é composto por uma camada única de células colunares altas constituídas por núcleos de tom escuro, bastante próximo à membrana basal. Este canal por apresentar apenas uma camada de células, é mais fino do que as paredes do colo do útero. A observação macroscópica revela uma coloração avermelhada por permitir uma maior visualização da vascularização do estroma subjacente. O estroma do colo do útero é composto por fibras musculares densas, que permitem a presença de vasos linfáticos, sanguíneos e nervosos, que acabam por formar complexos [34].

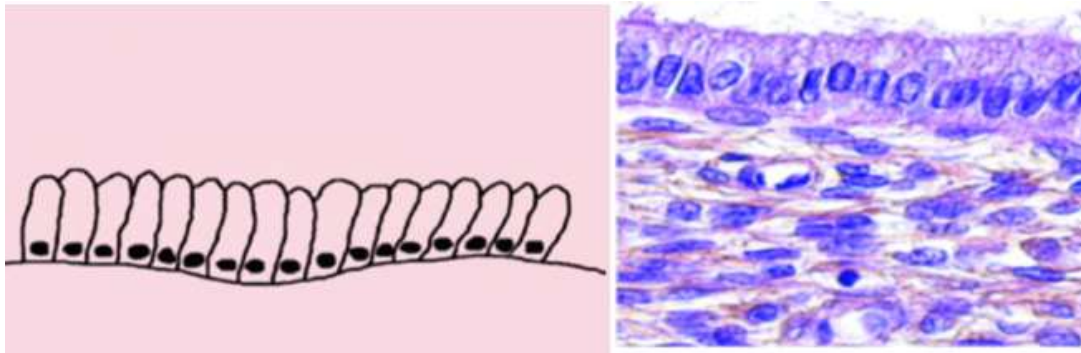


Figura 2.3 – Desenho representativo (esquerdo) e imagem histológica (direito) do epitélio colunar do canal endocervical. Adaptado de [38].

O canal cervical vai permitir a fusão entre dois tipos de revestimento. No limite superior, o epitélio colunar funde-se com o epitélio endometrial (localizado na porção inferior ao corpo do útero) e no seu limite inferior, encontra-se com o epitélio escamoso [34].

A junção entre os tecidos epiteliais escamosos e colunares, denomina-se junção escamocolunar (JEC). Esta junção é visivelmente observável devido à diferença de espessura das camadas dos dois tecidos. Fisicamente, a JEC não tem uma localização exata no organismo da mulher. No entanto, antes da puberdade, esta encontra-se muito perto do orifício externo, sendo que após a puberdade a sua localização varia de acordo com múltiplos fatores por exemplo idade, estado hormonal, gravidez, parto, traumas ou uso de anticoncepcionais [34].

Esta alteração está relacionada com os níveis da hormona estrogénio, que influencia o desenvolvimento dos órgãos femininos, nomeadamente o do útero e do canal endocervical [34]. O aumento e alongamento do canal endocervical leva à eversão do epitélio colunar, um processo também conhecido por ectopia. Visivelmente, apresenta um tom avermelhado, originado da eversão do epitélio que ocorre na parte inferior do canal endocervical em direção ao ectovértice. ImproPRIAMENTE é denominado por úlcera ou erosão cervical [34].

O tecido colunar, sob influência de fatores ambientais, pode sofrer de um processo designado por metaplasia escamosa. Este processo consiste numa substituição fisiológica nos tecidos, originando um epitélio escamoso metaplásico. A metaplasia escamosa é particularmente comum quando a mulher inicia a vida reprodutiva, pois o ambiente vaginal torna-se mais ácido, o que pode irritar o epitélio colunar. Primeiramente formam-

se células de reserva subcolunares, que ao proliferarem, estimulam uma hiperplasia das células de reserva, dando origem a um epitélio escamoso metaplásico [34].

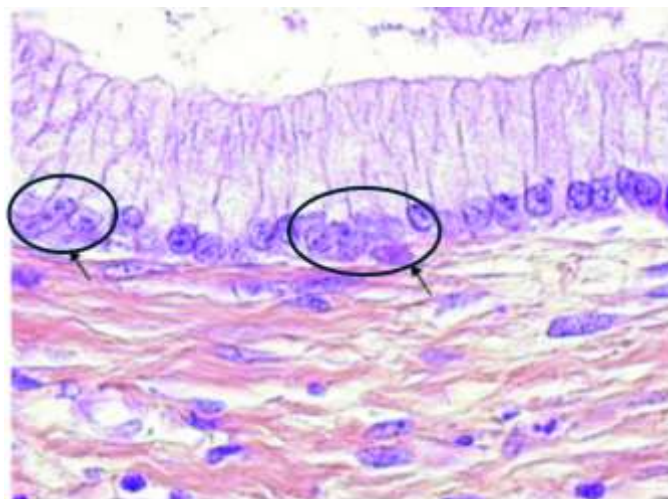


Figura 2.4 – Representação histológica da metaplasia escamosa. Adaptado de [38].

Histologicamente, o principal indicador do fenómeno da metaplasia escamosa é o aparecimento de pequenas células com formato redondo e com coloração escura, indicadas com a seta na figura acima. Estas células, conhecidas como células de reserva, formam apenas uma camada em paralelo com os núcleos das células colunares, e proliferam. Com o processo gradual metaplásico, estas diferenciam-se originando um epitélio multicelular de células escamosas imaturas sem estratificação.

A metaplasia escamosa é considerada um processo irreversível. As células colunares não têm capacidade de se transformarem em células escamosas, mas têm a possibilidade de serem substituídas pelas células de reserva subcolunares que se encontram subjacentes às mesmas. A evolução do epitélio multicelular de células escamosas imaturas apresenta dois tipos de trajetória possível. Considerando o percurso comum, ocorre a maturação formando-se um epitélio metaplásico escamoso maduro, muito semelhante ao epitélio escamoso antes da metaplasia. Na minoria dos casos, o epitélio imaturo pode progredir para um fenótipo displásico atípico, caracterizado pela proliferação celular e expansão clonal desregulada. Dada a capacidade dos agentes patogénicos virais do HPV de infetar células basais desse mesmo epitélio, essa infeção pode induzir a transformação de células pré-neoplásicas [34].

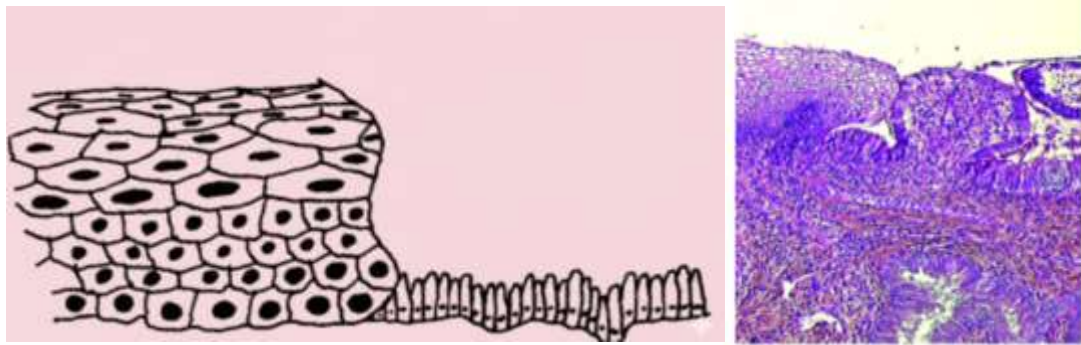


Figura 2.5 – Desenho representativo (esquerda) e imagem histológica (direita) da junção escamocolunar (SCJ). Adaptado de [38].

O local entre o epitélio colunar original, não afetado pelo ácido vaginal no canal endocervical e o epitélio escamoso derivado da metaplasia, é conhecido como zona de transformação (ZT), ou junção escamocolunar [34,35]. A formação da ZT, resultante da metaplasia escamosa, é um processo dinâmico. Embora a metaplasia escamosa seja uma adaptação protetora para os tecidos cervicais em resposta ao ambiente vaginal, a ZT é reconhecida como a área mais suscetível à infeção pelo vírus do Papiloma Humano (HPV), afetando as camadas basais desse epitélio e, conseqüentemente, desenvolver uma massa oncogénica [34].

Embora todas as mulheres que iniciam a vida sexual tenham contacto com diversas infeções por HPV, a maior parte não sofre quaisquer conseqüências graves, pois a eliminação será eficaz [34,35]. A eliminação da infeção por HPV ocorre baseada em respostas imunológicas inatas e adaptativas. A resposta imunológica inata consiste na ação mecânica de neutrófilos, eosinófilos e células dendríticas que, através dos seus recetores de reconhecimento de padrões, identificam a presença da infeção por HPV. As células de Langerhans, um tipo de células dendríticas e os macrófagos são cruciais no processo de eliminação pois conectam a resposta imune à adaptativa. Sendo que as células dendríticas são as únicas células capazes de capturar as proteínas do HPV das células epiteliais da camada superficial. Os macrófagos também contribuem pois produzem fatores de necrose tumoral alfa e mecanismos de óxido nítrico. A resposta adaptativa é outra linha de defesa à infeção por HPV na qual são ativados linfócitos T auxiliares (CD4) e são produzidos anticorpos pelas células B (para a prevenção da reinfeção) [36,37].

A maior parte dos cancros que se desenvolvem no ectóvertice têm origem nas células escamosas e 75% das mesmas, fazem parte dos cancros cervicais invasivos. Os que se desenvolvem no endovértice são considerados adenocarcinomas [35].

2.2 Funções e biologia do colo do útero

O colo do útero, conhecido por *cérvix*, constitui uma estrutura anatómica essencial ao sistema reprodutor feminino, sendo conhecido como a sua porta de entrada. O colo do útero é considerado uma barreira face a todos os organismos exógenos ao ecossistema vaginal, provenientes do lúmen vaginal para o trato genital superior. Em termos defensivos, o *cérvix* impede a ascensão de agente patogénicos para o útero, permitindo que este mantenha as condições necessárias à reprodução. Em termos reprodutivos, facilita a passagem dos espermatozoides através do muco cervical, até ao local da sua fixação nas trompas de falópio [39].

O colo do útero, como referido anteriormente, é constituído por diferentes tipos de epitélios. O epitélio colunar no canal endocervical é composto por uma simples e única camada de células secretoras de mucinas (células glandulares). Mucinas são moléculas glicoproteicas poliméricas com elevado peso molecular, que contribuem para a viscosidade e consistência do muco cervical. Ao longo do ciclo menstrual da mulher, a produção do tipo de mucinas varia, sendo a mucina 5B considerada a principal e com maior expressão no período periovulatório. As flutuações hormonais, nomeadamente de estrogénio e progesterona, regulam a expressão e proporção quantitativa de diferentes tipos de mucinas, havendo até 16 diferentes tipos de mucina [39].

A quantificação das duas hormonas principais no ciclo reprodutor da mulher varia consoante as fases do mesmo. Antes da ovulação ocorre uma maior libertação da hormona estrogénio, o que influencia numa maior secreção de muco cervical aquoso. Esta consistência auxilia na deslocação dos espermatozoides em direção ao útero. Após a ovulação, há uma maior secreção de progesterona (influenciado pelo corpo lúteo), tornando o muco cervical numa consistência mais espessa, menos fluida, mais viscosa e em menor quantidade [39].

No interior da vagina, devido à metabolização anaeróbia de glicogénio vaginal em ácido acético e láctico realizada por bactérias anaeróbias facultativas, como os lactobacilos (*Lactobacillus gasseri*, *L. crispatus*, *L. vaginalis*, *L. jensenii*, *L. iners* e *L. sp*), o pH vaginal encontra-se, em situações consideradas saudáveis, entre 3,8 e 4,5. Este ecossistema impede a proliferação de bactérias inoportunas e é tóxico para os espermatozoides [39].

Em contraste com o pH do ambiente vaginal, o muco cervical exhibe um pH neutro (pH de 7). Este valor é notavelmente semelhante com o pH do sémen, garantindo-lhes

viabilidade, sobrevivência e funcionalidade. Conforme delineado, a regulação hormonal ideal, que é responsável pela consistência do muco, em conjunto com o pH neutro do muco cervical, influenciam a fertilidade feminina, otimizando condições necessárias à concepção. O muco cervical também contém componentes imunológicos como imunoglobulinas, péptidos antimicrobianos, células de langerhans e linfócitos, impedindo a proliferação e passagem de agente patogénicos exógenos, que possam afetar o feto [39].

Na gravidez, o colo do útero desempenha um papel essencial à proteção do feto em crescimento no músculo a que se encontra ligado, o útero. Uma das suas funções é exercer uma força física para manter o feto no interior do útero, superando o peso do saco amniótico, do feto em si, e da pressão intrauterina. A contração que exerce sobre si mesmo deve-se particularmente à disposição das fibras musculares lisas dispostas em círculos, influenciada por sinais endócrinos como estrogénio, progesterona e ocitocina. Para além da força exercida, o colo do útero forma uma camada grossa de muco, atuando como barreira física e antimicrobiana para proteger o feto de possíveis infeções.

No final da gestação, o colo do útero torna-se maleável e diminui o seu comprimento, facilitando a passagem da criança. O seu encurtamento deve-se à remodelação disfuncional da matriz extracelular do estroma cervical causada pela diminuição de ligações cruzadas de colagénio. Já a sua dilatação é causada pelo relaxamento das fibras musculares circunferenciais, também influenciada pela ocitocina [40,41].

Falhas na sua função protetora, especificamente na rigidez face a todo o peso que suporta, origina o parto prematuro espontâneo (PPE), conhecido por ser uma das principais causas de mortalidade infantil global [40].

2.3 Papel central da infeção pelo HPV na carcinogénese cervical

2.3.1 Relação entre infeção pelo HPV e o cancro do colo do útero

A carcinogénese do cancro do colo do útero é um processo complexo e é influenciado por uma infeção persistente por certos tipos dos genótipos do vírus do papiloma humano (HPV), sendo este o seu principal fator etiológico. Foi referido anteriormente que todas as mulheres com vida sexual iniciada, estarão continuamente expostas a múltiplas infeções pelo HPV originando lesões epiteliais. No entanto, não são

todas as infecções que culminam em lesões malignas, devido à capacidade do sistema imunitário de eliminar o agente patogénico responsável pela infeção [42,43].

A infeção pelo HPV pode culminar num vasto espetro de manifestações clínicas, abrangendo desde lesões dermatológicas a mucosas benignas até neoplasias malignas. A diversidade de manifestações está intrinsecamente ligada ao tipo de HPV, dada a existência de genótipos com características diferentes. As verrugas cutâneas (manifestação nas mãos e pés), nódulos na cavidade oral com consequências possivelmente fatais, desenvolvimento de carcinoma cutâneo e neoplasias malignas do colo do útero, são exemplos de possíveis manifestações clínicas resultantes de infeção por diversas estirpes de HPV [43].

O HPV é uma doença sexualmente transmissível. O contacto sexual é a principal via de transmissão deste vírus. Homens e mulheres que tenham mantido contacto direto na região púbica com fluidos, mucosas, lesões abertas que propiciem contacto direto com fluidos sanguíneos, mesmo sem que haja penetração ou sem libertação de sémen, e contacto entre região púbica e anal, apresentam um aumento significativo de obter infeção por HPV. O risco é acentuado se o início da vida sexual ocorre em idade precoce.

Outro fator de risco é o número de parceiros sexuais durante toda a vida sexual do indivíduo, pelo maior risco de múltiplas infeções [44].

A infeção por este vírus pode também ocorrer no decurso do parto. O recém-nascido durante o nascimento poderá entrar em contacto com as mucosas infetadas na passagem pelo canal vaginal, sendo infetado. A papilomatose respiratória, conhecida como doença da laringe, é muito comum em crianças com idades entre 1 e 4 anos, embora também possa ocorrer em adultos [45].

Apesar de o risco ser significativamente menor, é também possível que haja infeção pelos fluidos sanguíneos e tecidos no interior do útero [43].

Para o diagnóstico da infeção, o ADN do vírus do papiloma humano pode ser detetado no colo do útero, vagina e vulva da mulher. Já no homem, pode ser detetado na pele do pénis e nos testículos. Nas zonas das virilhas e anal também é possível deteção do ADN do HPV em comum em ambos os indivíduos. A persistência e gravidade da infeção por HPV são determinados por características do agente patogénico e do hospedeiro. Como referido anteriormente, existem tipos de HPV de alto risco, que se tornam muito persistentes, dificultando e agravando os processos de cura. A carga viral é também um fator essencial, uma vez que o risco de progressão de lesões cervicais de baixo risco para alto risco, levando à proliferação de uma neoplasia maligna [44]. Em

99,7% dos cânceros no colo do útero, é detetada a presença de ADN de HPV de alto risco [46].

2.3.2 Estrutura viral do HPV

O vírus do papiloma humano é estruturalmente pequeno e apresenta ADN não envelopado com uma fita dupla circular de tamanho 8kb, um diâmetro com 52 a 55 nanômetros e um capsídeo icosaédrico regular [42,47].

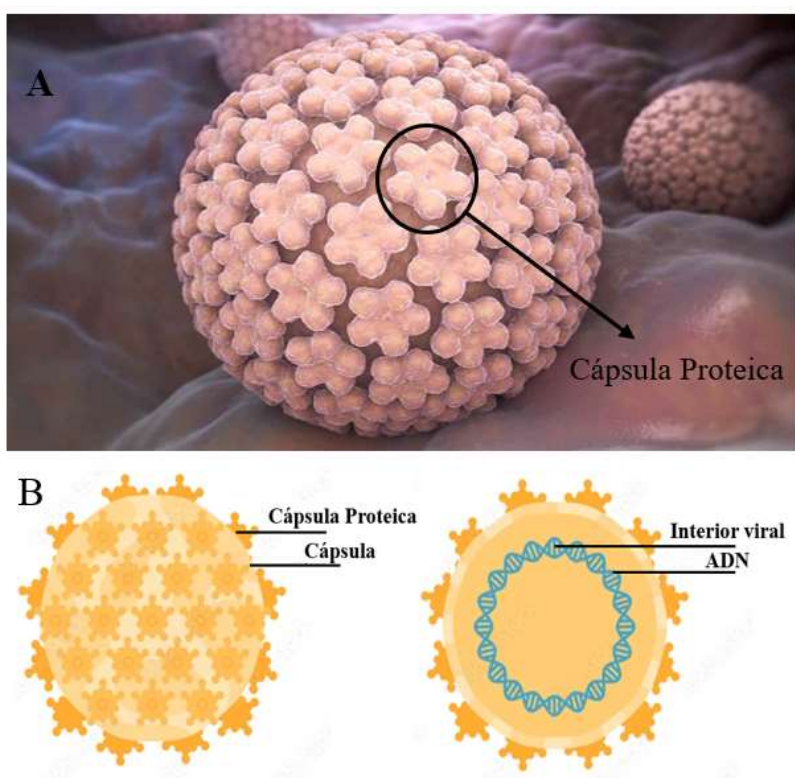


Figura 2.6 – Imagens representativa do vírus HPV. A imagem A é uma representação 3D de múltiplos vírus do HPV distribuídos pelo interior do colo do útero, com destaque numa cápsula proteica. A imagem B, à esquerda representa uma vista frontal da cápsula do vírus e à direita um corte transversal que revela o ADN do HPV. Adaptado de [50,51].

O capsídeo é composto por 72 capsómeros, que contêm pelo menos duas proteínas do capsídeo, L1 e L2. Cada capsómero é um pentâmero da proteína principal do capsídeo, L1. Atualmente são conhecidos cerca de 200 genótipos de HPV, que podem ser divididos em HPV mucosos e cutâneos. Os HPV de baixo risco estão associados normalmente a lesões cutâneas e os de alto risco a infeções em mucosas. O genoma do HPV codifica apenas 8 proteínas, sendo que cada uma é responsável por uma ação fundamental no ciclo de vida do HPV e em transformação da célula do hospedeiro [42].

Tabela 2.1 - Tabela de Proteínas Virais do HPV. Adaptado de [42].

Proteína Viral	Funções da Proteína
E1	Replicação e transcrição do ADN viral
E2	Replicação do ADN viral, apoptose, repressão da transcrição de E6/E7
E4	Replicação do ADN viral
E5	Reconhecimento imunitário (complexo principal de histocompatibilidade, MHC)
E6	Degradação da p53, alteração da regulação do ciclo celular, resistência à apoptose
E7	Degradação da proteína retinoblastoma (pRb), reentrada na fase S do ciclo celular, sobre-expressão de p16
L1	Principal proteína capsídica viral
L2	Proteína capsídica viral menor

O genoma deste vírus pode ser diferenciado por dois sinais de poliadenilação (pA) que diferem entre si: viral precoce (pAE) e viral tardio (pAL), sendo possível distinguir a partir do local da poliadenilação: região regulatória a montante (URR), região de gene precoce (E) e região de gene tardia (L) [1]. A região precoce (E) estende-se para mais de 50% do genoma viral e codifica 6 ORFs (Open Reading Frames) E1, E2, E3, E4, E6 e E7. Ao contrário da região tardia (L) que compõem até 40% codificando as proteínas da cápside (L1 e L2). No interior do conteúdo genético existem 360 cópias de L1, cada uma definida por 75 pentâmeros com 1 cópia da proteína L2 no seu interior [48].

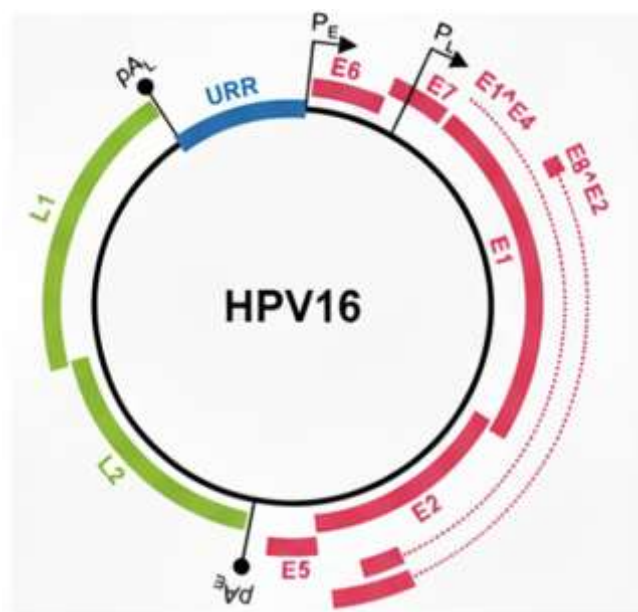


Figura 2.7 – Imagem representativa da estrutura genómica do vírus HPV 16, contendo dois sinais de poliadenilação (pAL e pAE), regiões de genes precoces (E) com as suas respetivas ORFs (E1, E2, E3, E4, E6 e E7) a vermelho e proteínas da cápside viral (L1 e L2) na região tardia (L), a azul. Adaptado de [47].

A região URR, também conhecida por região de controle longo (LCR), não codifica nenhuma proteína e contém locais específicos de ligação para proteínas virais E1 e E2, o que permite a replicação do HPV [48].

O papiloma vírus humano não dispõe de ARN polimerase, por isso este procura fatores de transcrição no hospedeiro para permitir a continuação desse mesmo processo. Exemplos desses fatores do hospedeiro são por exemplo o NFI (Nuclear Factor 1), Oct-1 (Octamer-binding transcription Factor 1), AP-1 (Activator Protein 1), TEF-1 (Transcriptional Enhancer Factor1) e SP1 (Specificity Protein 1) [48].

Além disso, o vírus do HPV contém uma origem de replicação (Ori) no seu genoma, conhecido pelo local de ADN viral onde a replicação do genoma inicia. Cada genoma de HPV, apenas contém 1 único Ori. Este local de replicação encontra-se dentro da URR (Upstream Regulatory Region), uma região regulatória do genoma viral do HPV, que se localiza entre o gene do capsídeo L1 e a ORF E6. Trata-se de uma região não codificadora que contém múltiplos fatores de transcrição celulares e virais e, que controlam a transcrição de genes virais como o E6 e E7 e onde controlam a ativação de promotores virais [47,48].

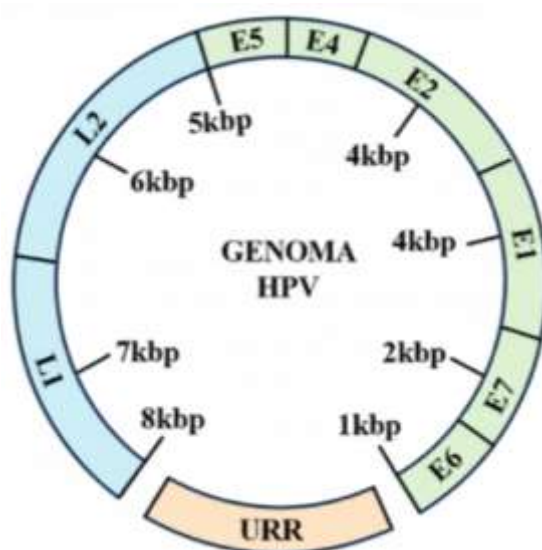


Figura 2.8 – Representação genômica do vírus HPV, exemplificando a localização das ORF, das proteínas da cápside viral e a região URR, encontrada entre a ORF E6 e a proteína L1, identificando a sua dimensão em Kilobases par (Kbp). Adaptado de [52].

A transcrição de genes virais é influenciada pela série de ligações relacionadas com a E2. A proteína E2 recruta a helicase E1 para a origem da replicação, que dá origem

a um desdobramento da dupla cadeia de ADN. O desdobramento permite a chegada de diversas enzimas, como ADN polimerase e primase, iniciando o processo de replicação do ADN viral. A proteína E4 impulsiona a ligação do ADN do hospedeiro ao fuso mitótico durante a divisão celular, auxiliando a sua proliferação. A E4 é produzida como uma proteína de fusão E1/E4, codificado na região inicial viral, sendo, no entanto, uma proteína tardia que se expressa apenas no final do estágio da infeção. A E1/E4 conecta-se à queratina, desorganizando o citoesqueleto, permitindo uma maior libertação das proteínas virais. A proteína E5 é catalisadora da ativação do recetor do fator de crescimento epidérmico (EGF) e regula de forma negativa o complexo principal de histocompatibilidade/ antígeno leucocitário humano (MHC/HLA), o que impede a exposição dos péptidos às células T citotóxicas [42,49]. As proteínas E6 e E7 são essenciais para manter a camada de células basais a sintetizar o ADN, mesmo em situações de diferenciação terminal [42]. Os alvos da E6 e E7 são proteínas com alta importância na defesa da célula. A proteína viral E6 degrada a proteína 53 (p53), impedindo a apoptose de células infetadas ou danificadas com agentes patogénicos e a proteína viral E7 inativa a proteína retinoblastoma (pRb), permitindo uma proliferação e crescimento sem controlo. Estas duas proteínas são as principais proteínas oncogénicas [42,49].

As proteínas do capsídeo, L1 e L2 são codificadas na zona tardia do genoma do vírus e são específicas a células epiteliais parcial ou totalmente diferenciadas. As proteínas L1 e L2 são expressas nas camadas mais superficiais e diferenciadas do epitélio, onde um grande número de partículas virais serão libertadas [46,47]. O HPV necessita de infetar células basais para que a infeção prolifere, uma vez que este tipo de células são as únicas capazes de se dividir no epitélio escamoso estratificado [46].

2.3.3 Mecanismo de infeção

A infeção é iniciada após o vírus penetrar a camada basal do epitélio do colo do útero. A entrada é facultada por microfissuras na camada mais externa do órgão, originárias de uma potencial fricção durante o ato sexual. No entanto não é propriamente necessário que haja fissuras, apenas o processo de transição entre o epitélio colunar do endovértice para o epitélio escamoso estratificado do ectovértice já permite o estabelecimento da infeção [48,53]. De modo a otimizar a sua interação com as células hospedeiras, as partículas do vírus estabelecem ligações com recetores e proteoglicanos

de sulfato de heparano, localizadas nas paredes das células com a funcionalidade de facilitar conexões com outras moléculas, suporte, angiogénese, etc [48].

Após o contacto com a célula hospedeira, o genoma do vírus inicia diversas alterações no seu genoma. As proteínas da cápside viral separam-se, permitindo que a proteína L2 realize uma vesícula juntamente com o genoma do vírus e formem um complexo, sendo transportado até à parte mais externa do complexo de Golgi, mais distante do retículo endoplasmático. A vesícula fica localizada nesse local aguardando que a célula hospedeira, durante o ciclo celular, alcance a mitose. Nessa fase do ciclo celular, a membrana que envolve o núcleo desfaz-se, visando um maior contacto entre o núcleo e o complexo [53].

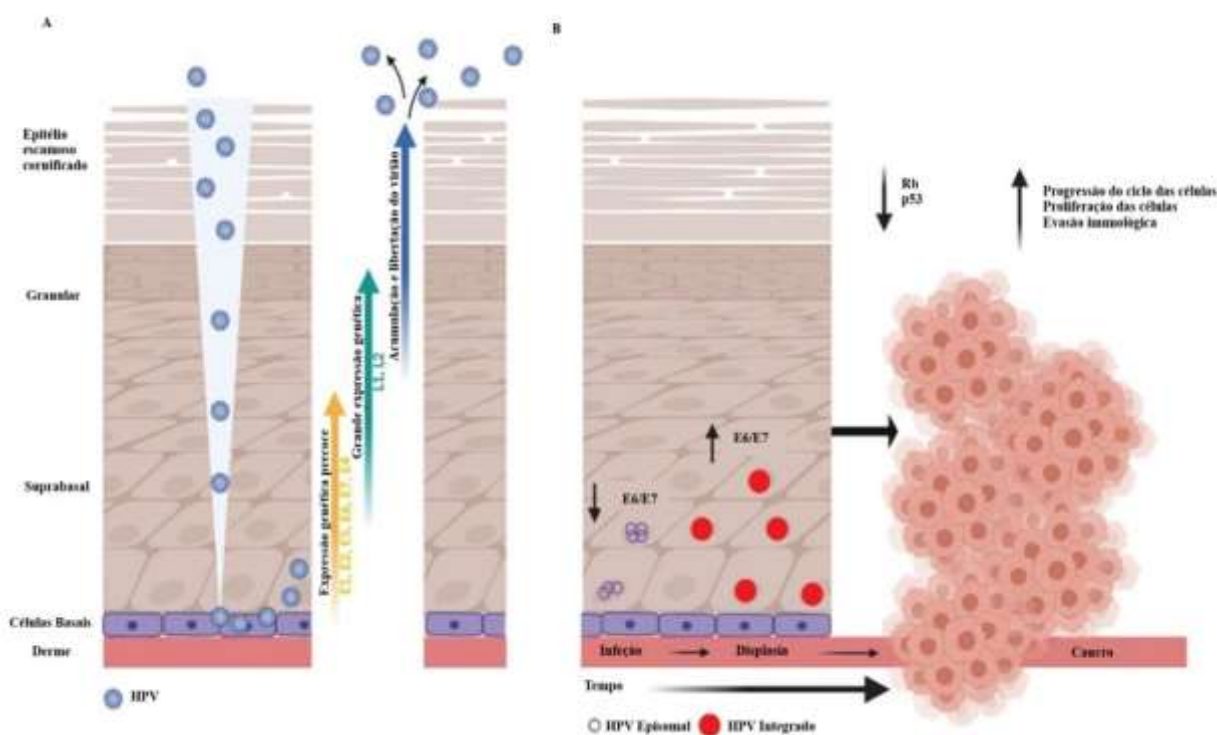


Figura 2.9 – Ciclo de vida do Papiloma Vírus Humano e desenvolvimento da carcinogénese. A imagem A representa a entrada de partículas do vírus HPV através de microabrasões na camada mais profunda do epitélio, as células basais. Ocorre a infeção na camada basal e, na camada suprabasal, os genes E6, E7, E1 e E2 são expressos precocemente, estimulando uma replicação do ADN viral. À medida que o vírus se move para camadas mais superficiais, como a camada granular e epitélio escamoso cornificado, os genes L1 e L2 são ativados. Com estes genes ativados, a cápside viral é formada, permitindo a libertação do virião, alastrando a infeção. Na imagem B, no momento da infeção, quando do HPV episossomal (solto no núcleo), a expressão de E6 e E7, indicados pela seta para baixo, indica que estão baixos, permitindo que a célula hospedeira mantenha a sua função normal. Durante a displasia, o genoma do HPV já se encontra no ADN da célula hospedeira (círculos vermelhos), originando uma produção excessiva das proteínas E6 e E7 (seta para cima) que estimula uma proliferação descontrolada das células. A sobreexpressão das proteínas mencionadas inibe drasticamente a função das proteínas Rb, conhecido como “travão” da progressão do ciclo celular e a p53, que repara o ADN ou estimula a apoptose. Adaptado de [53].

Durante este processo, o vírus sequestra a proteína da leucemia promielocítica (PML), que se localiza no núcleo da célula, utilizando-a como “camuflagem” na célula

hospedeira, conferindo maior proteção e transporte para o núcleo. A junção entre o vírus e a PML origina um complexo vesicular [53].

As proteínas PML funcionam como centros organizacionais de corpos nucleares no interior da célula e regulam diversos processos biológicos através do seu mecanismo. As proteínas PML regulam processos celulares essenciais e, embora inicialmente associadas à proteção contra neoplasias, também podem favorecer a progressão tumoral. Este efeito ocorre pela inibição de moléculas supressoras de migração e pela indução da transição epitelial-mesenquimal (EMT), mediada pelo TGF- β , facilitando a invasão celular [53].

O HPV replica-se discretamente em vesículas associadas à proteína PML, mantendo entre 50 e 200 cópias genómicas por célula [54]. No núcleo, as proteínas E1 e E2 são as primeiras a serem produzidas, iniciando a replicação viral estabelecendo uma infecção persistente nas células basais sem integração no genoma do hospedeiro [53]. O vírus ativa vias de resposta ao dano no ADN (DDR), como a ataxia-telangiectasia mutada (ATM) e Rad3 (proteína necessária ao DDR e ATM), facilitando a replicação em regiões cromossómicas permissivas [55,56]. As proteínas E6 e E7 sustentam a replicação em fases posteriores, promovendo a libertação viral [56].

O HPV integra-se ao genoma do hospedeiro por dois mecanismos: no tipo 1, uma única cópia viral é integrada com elevada metilação na região promotora p97, inibindo a proteína E2 e favorecendo a expressão de E6/E7; no tipo 2, múltiplas cópias ligam-se à proteína Brd4 (Bromodomínio 4), promovendo a transcrição oncogénica e instabilidade genómica [57].

A integração viral culmina na ativação das vias DDR, modificação epigenética e favorece a replicação em regiões de cromatina aberta, gerando transcrições de fusão e ADN extracromossómico (ecADN), que preserva a expressão de E6/E7 e impulsiona a evolução clonal [53,58,59]. Pontos de quebra (BP-cSEs) induzem enhancers, conhecidos por potencializadores de células que desregulam genes, promovem rearranjos genómicos e inibem a função da p53 por ação da E6 [53].

O HPV desenvolveu múltiplas estratégias para combater respostas imunológicas do hospedeiro, através da inibição das vias sintase de GMP-AMP cíclico estimulador de genes de interferão (cGAS-STING) e sinalização Toll-Like (TLR), bloqueando interferões e reduzindo a expressão de antígeno leucocitários humanos (HLA), tornando-

se menos detetável. A libertação de tenascina C (hexâmero) pelas células infetadas suprime a ativação de células T, favorecendo a evasão tumoral [60-62].

2.3.4 Carcinogénese

As proteínas E6 e E7 pertencentes ao genoma viral, são essenciais para o processo de carcinogénese. Estas conferem vantagem na proliferação das células de HPV, na transformação de células normais para pré-cancerígenas e eventualmente, vantagem na manutenção de um fenótipo maligno. Anteriormente foi referido que estas oncoproteínas apresentam um mecanismo de ação predominantemente no núcleo da célula hospedeira, como o objetivo de multiplicar o genoma do vírus, no entanto ambas as proteínas exercem funções no citoplasma da célula hospedeira. A proteína E7 apresenta uma maior potência nas suas propriedades de transformação, em comparação com a proteína E6, de forma isolada, e a sinergia entre estas duas proteínas beneficiam o processo de carcinogénese [48,49].

A proteína E7 atua na estimulação da inativação ou degradação das proteínas supressoras de tumor, como por exemplo a proteína do retinoblastoma (pRb) e outras proteínas semelhantes (p107 e p130). A inativação destas proteínas impede que haja uma repressão nos fatores de transcrição da família E2F, o que permite a transição da célula para a fase S do ciclo celular e, conseqüentemente uma maior transcrição de genes virais. A interação entre a oncoproteína e inibidores de quinases dependentes de ciclinas p21 e p27, potencializa a atividade do CDK2, promovendo a entrada da célula hospedeira na fase G1-S, do ciclo celular. A inativação da pRb eleva a expressão de um supressor tumoral que atua essencialmente em quinases dependentes de ciclinas (CDK4/6) sendo conhecidas por p16INK4A (CDKN2A). Este aumento de expressão impede que ocorra a fosforilação da Rb e a transcrição de genes alvo de E2F, retardando a progressão da fase G1 para a fase S do ciclo celular do hospedeiro. Assim, a proliferação de células virais torna-se num processo muito mais rápido, uma vez que a célula do hospedeiro está impedida de prosseguir com processos do crescimento celular [48,49].

A oncoproteína E6 estabelece uma ligação com a proteína ubiquitina, formando um complexo (E6AP) e permitindo a degradação da proteína p53. A sua degradação beneficia a replicação viral e estimula o aparecimento de diversas aberrações a nível genético, culminando por vezes em tecido pré-maligno e, conseqüentemente em neoplasias malignas. Esta oncoproteína também é responsável pela ativação da

transcriptase reversa da telomerase, enzima essencial para o processo contínuo de proliferação [48,49].

Ao contrário das E6 de outros HPV de baixo risco, a oncoproteína E6 dos tipos de alto risco (como HPV-16 e HPV-18) liga-se à proteína p53 da célula hospedeira, resultando na sua degradação (de p53). Adicionalmente, a oncoproteína E7 nestes mesmos HPV de alto risco demonstra uma maior afinidade de ligação pela proteína retinoblastoma, o que contribui decisivamente para uma progressão tumoral superior em comparação com a dos HPV de baixo risco [48,49].

Assim, é possível entender que o HPV-16 e HPV-18 apresentam características que os permitem estabelecer uma infeção persistente, classificando-os como HPV de alto risco.

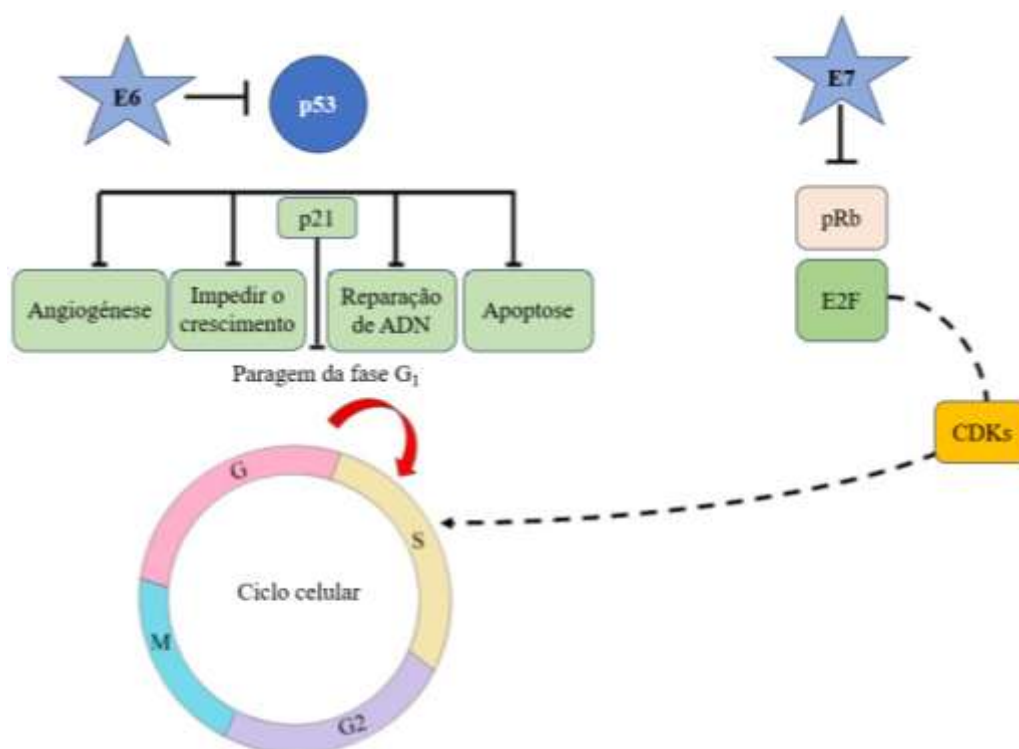


Figura 2.10 – Diagrama representativo da função das oncoproteínas E6 e E7 no desenvolvimento do cancro do colo do útero. As proteínas E6 e E7 do HPV interferem diretamente na função das proteínas supressoras de tumor p53 e pRb. A oncoproteína E6, ao inibir a p53, impede-a de realizar as suas funções normais. Como resultado, a célula fica desregulada, levando a vários efeitos como a estimulação da angiogénese, do crescimento (não há paragem abrupta na fase G₁), inibição da reparação do ADN e da apoptose. A oncoproteína E7 atua diretamente na via da proteína Rb (proteína de retinoblastoma). A proteína Rb atua como travão, inativando os fatores de transcrição E2F (essenciais para a continuação do ciclo celular) e, as quinases dependentes de ciclina (CDK) quando ativadas, fosforilam a pRb, libertando E2F, estimulando a divisão celular. A oncoproteína E7 desativa a função da pRb, forçando a libertação de E2F, que fica em constante ativação, estimulando a divisão celular. A presença da oncoproteína E7, indiretamente, ativa de forma excessiva e constante a função da CDK. Adaptado de [42].

Após a infeção pelo HPV, as oncoproteínas E6 e E7 interferem em mecanismos reguladores essenciais da célula. A E6 inativa a proteína p53, comprometendo a reparação

do ADN, a apoptose e o controlo do ciclo celular. Paralelamente, a E7 neutraliza a proteína pRb, libertando o fator E2F e ativando cinases dependentes de ciclina (CDK), o que promove a transição desregulada para a fase S e favorece a proliferação celular oncogénica [42].

2.4 Epidemiologia

Indivíduos que sejam portadores de infeção pelo Vírus de Imunodeficiência Humana (HIV), por apresentarem um sistema imunológico mais fragilizado estão também associados a grupos sociais de elevada prevalência. Outros fatores relacionados com a progressão da infeção pelo HPV são o uso prolongado de contraceptivos orais, o número de partos, o tabagismo e a coinfeção com outros vírus, nomeadamente *Chlamydia trachomatis* e Herpes Simplex Vírus tipo 2 [63].

No início da vida sexual a prevalência de infeções por HPV alcança até 40% da população feminina mundial, com uma taxa anual de infeção de 10 a 15%. A partir dos 30 anos a prevalência diminui em 30 a 35%. Os HPV de alto risco apresentam um tempo estimado de meia vida de 8 a 10 meses, enquanto que nos de baixo risco, o tempo estimado é cerca de metade. O HPV-16 e o HPV-18 estão associados a infeção persistente, apresentando o HPV-16 uma persistência média de 16 meses, superior à do HPV-18 [64,65].

O cancro cervical é uma preocupação global de saúde pública, sendo o segundo cancro mais diagnosticado e a terceira causa de morte por cancro em mulheres em países menos desenvolvidos. Em 2012 registaram-se globalmente 527.600 novos casos e 265.700 mortes, sendo que 90% das mortes ocorreram em regiões do mundo em desenvolvimento. A disparidade geográfica reflete diferenças na disponibilidade de rastreio e na prevalência de infeção por HPV. Mesmo em países desenvolvidos, como os da Europa, há registos de mais de 58.000 novos casos e 24.000 mortes anuais, com uma sobrevivência a 5 anos de 62% (variando significativamente por região e idade ao diagnóstico), embora tenha melhorado ao longo do tempo [7].

Com base em dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) relativos a 2022 (não foi encontrada informação robusta e confiável em anos mais recentes), a incidência e a mortalidade por cancro do colo do útero em mulheres apresentam padrões relativamente distintos em diferentes faixas etárias e regiões geográficas [7].

Em Portugal, a incidência do cancro do colo do útero é preocupante. Na faixa etária mais jovem, dos 15 aos 29 anos (período de início de atividade sexual), os indicadores apontam para uma incidência de 5,8 casos por 100.000 pessoas em 2022, posicionando-o como o terceiro cancro mais incidente nesta faixa etária [7].

Contudo, a incidência aumenta significativamente em mulheres na faixa etária dos 30 aos 64 anos, alcançando 22,4 casos por 100 000 pessoas, anualmente, posicionando-o em quarto lugar na lista de incidência de cancros em Portugal, para este grupo etário [7].

No contexto europeu, os valores de incidência são ligeiramente diferentes. Para a faixa etária dos 15 aos 29 anos observaram-se 4,5 casos por 100 000 pessoas, ocupando o terceiro lugar entre os cancros mais incidentes na Europa, em linha com o observado em Portugal. Na faixa etária entre os 30 e os 64 anos a incidência na Europa foi de 21.9 casos por 100.000 pessoas, posicionando-se em quinto lugar na incidência a nível europeu [7].

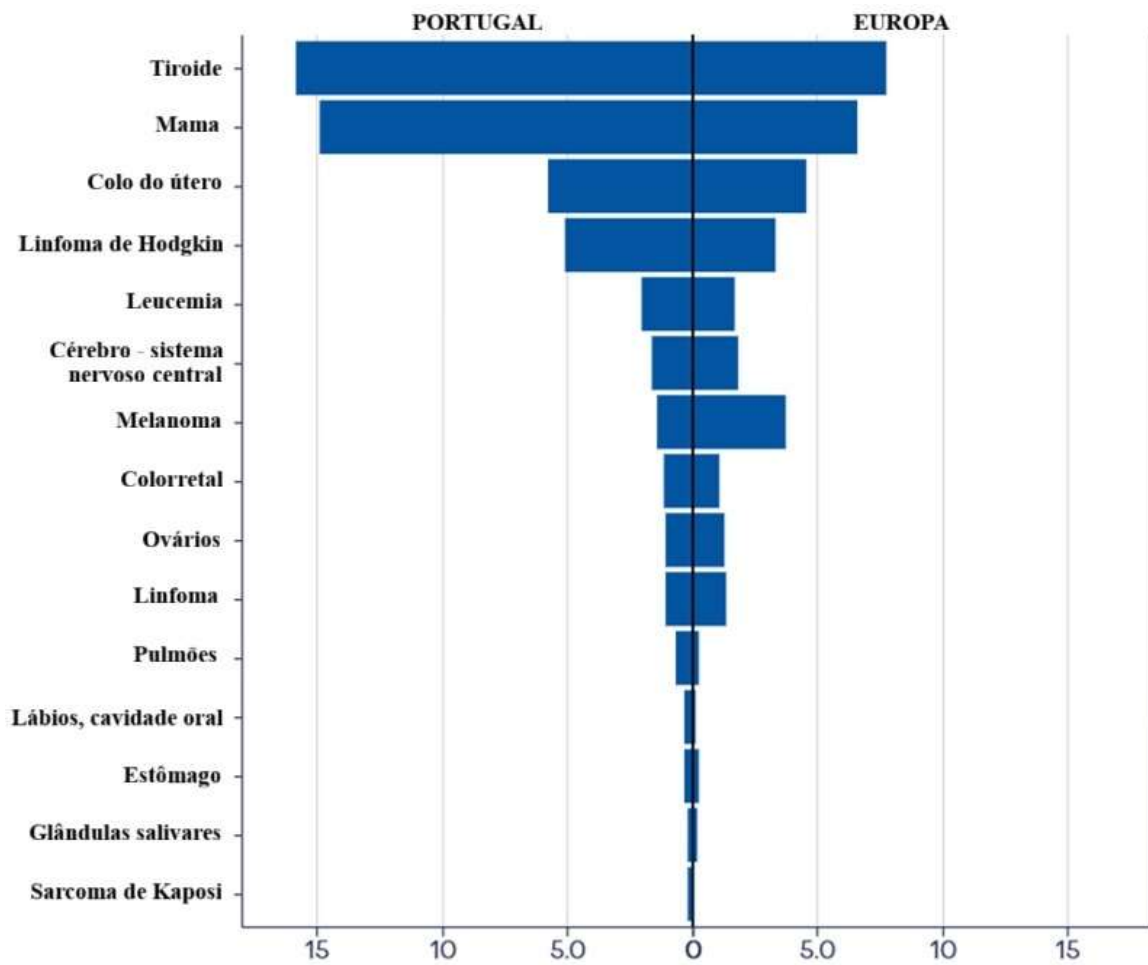


Figura 2.11 – Taxa Padronizada por Idade (ASR) de Incidência por Cancro do Colo do Útero em Mulheres (15-29 anos) por 100.000 Indivíduos: Comparação entre Portugal e Europa (2022). Adaptado de [7].

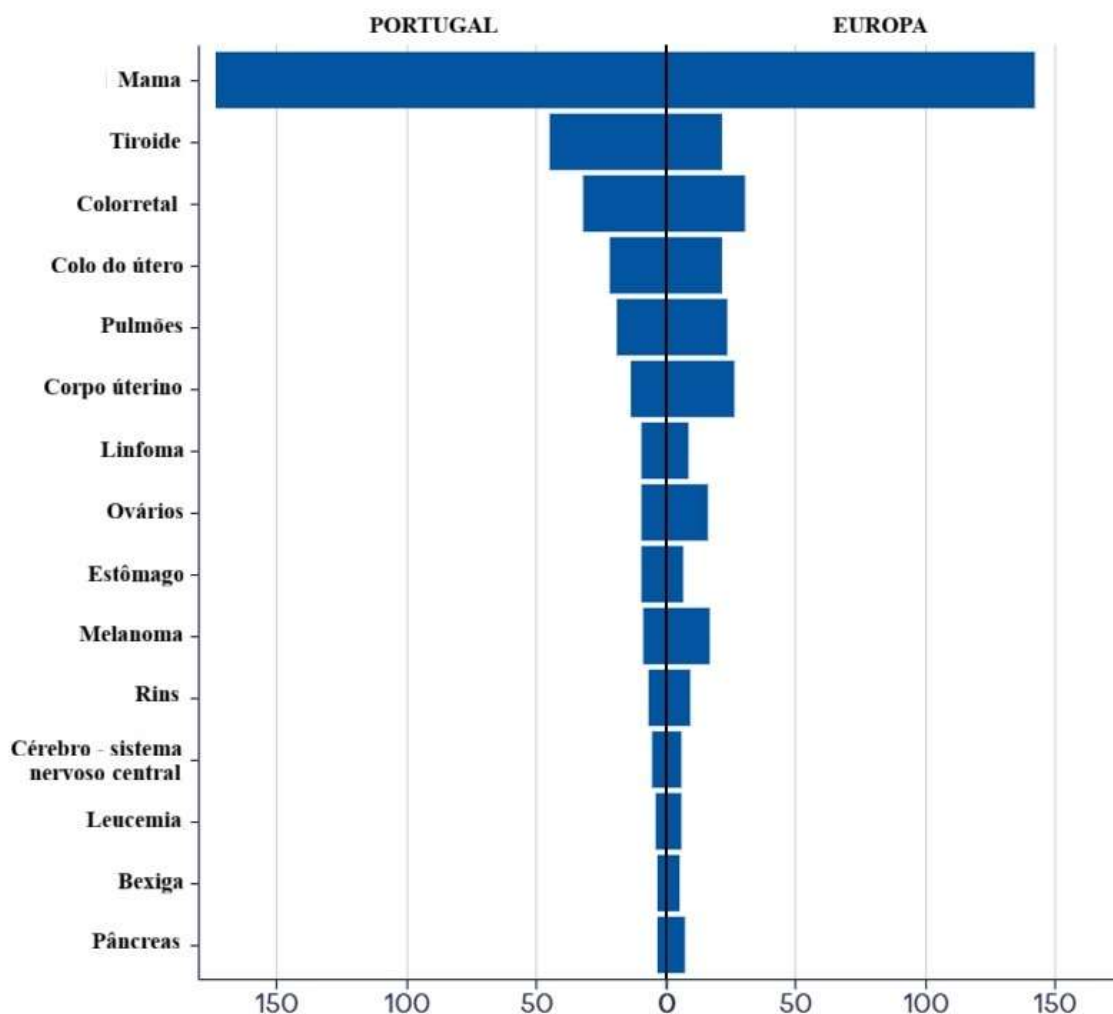


Figura 2.12 – ASR de Incidência por Cancro do Colo do Útero em Mulheres (30-64 anos) por 100.000 Indivíduos: Comparação entre Portugal e Europa (2022). Adaptado de [7].

Em Portugal, em 2022, o cancro do colo do útero, na faixa etária dos 15 aos 29 anos, ocupou o segundo lugar entre os cancros mais mortais em indivíduos do sexo feminino. Na Europa, na mesma faixa etária, o cancro do colo do útero ocupou o terceiro lugar entre os cancros mais mortais. Para a faixa etária, entre os 30 e 64 anos, em Portugal e na Europa, o cancro do colo do útero foi considerado o quarto cancro mais mortal, em 2022. Nesta faixa etária, a Europa registou uma taxa de mortalidade de 7,6 casos por 100.000 pessoas, anualmente, enquanto Portugal apresentou uma taxa ligeiramente inferior, de 6,1 casos por 100.000 [7].

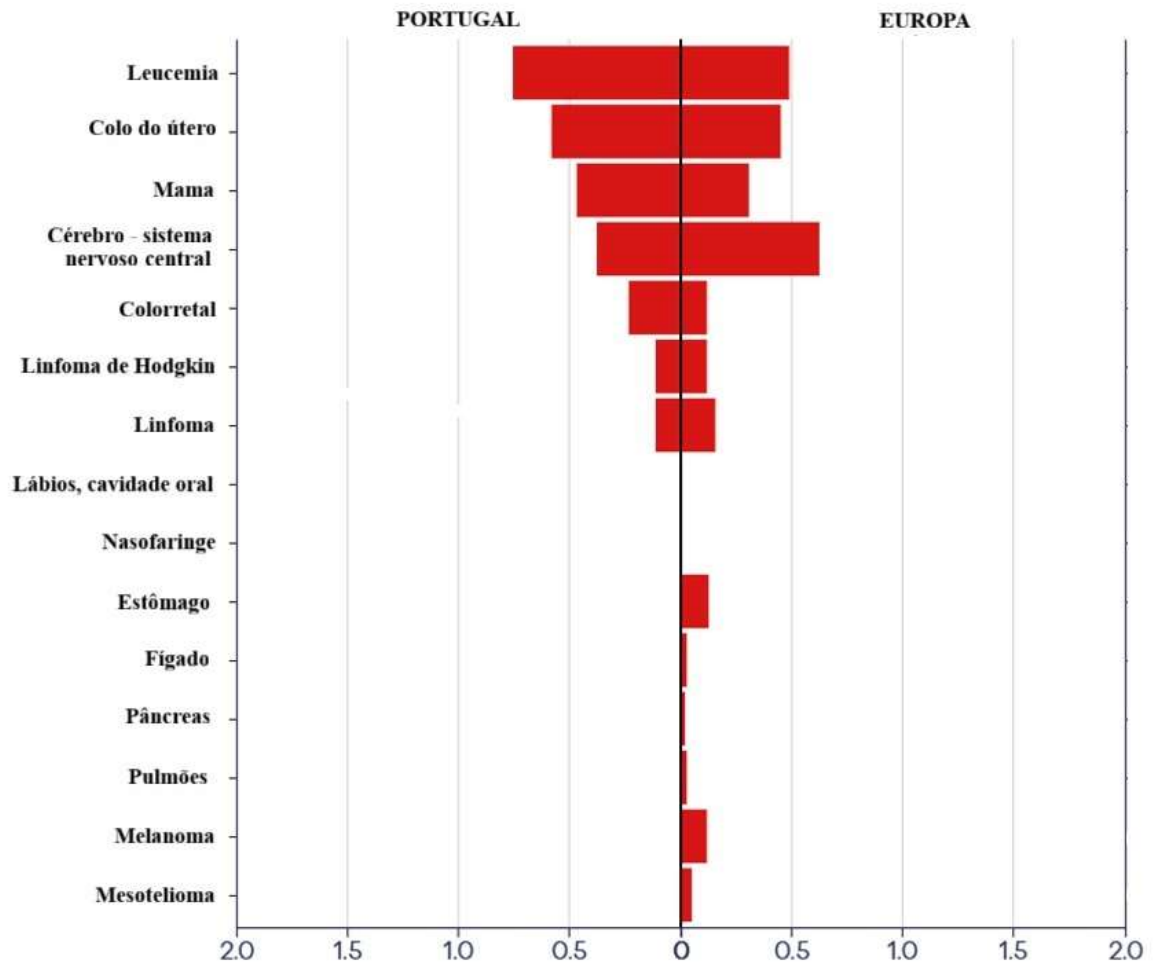


Figura 2.13 – ASR de Mortalidade por Cancro do Colo do Útero em Mulheres (15-29 anos) por 100.000 Indivíduos: Comparação entre Portugal e Europa (2022). Adaptado de [7].

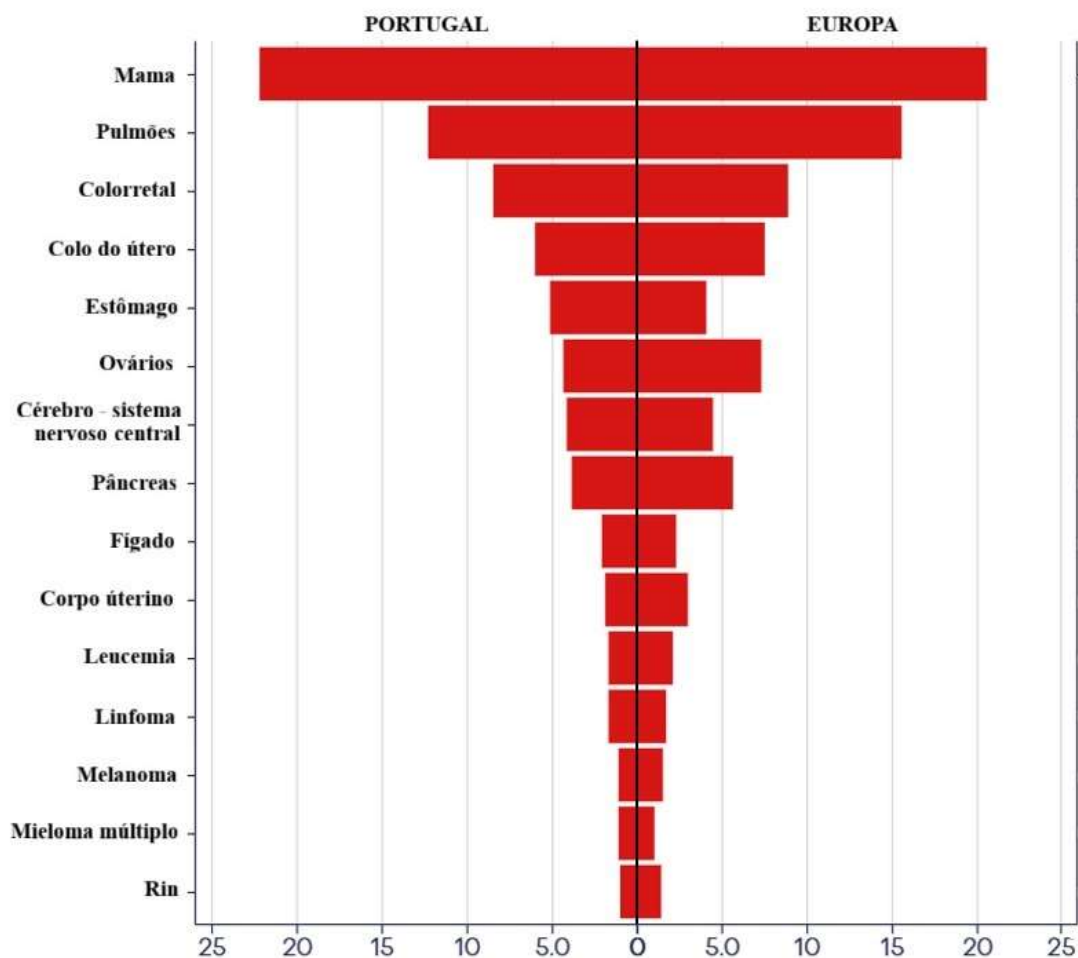


Figura 2.14 – ASR de Mortalidade por Cancro do Colo do Útero em Mulheres (30-64 anos) por 100.000 Indivíduos: Comparação entre Portugal e Europa (2022). Adaptado de [7].

A incidência do cancro do colo do útero no mundo está fortemente associada à faixa etária. Em 2022, em regiões em desenvolvimento como a América do Sul (Argentina, Bolívia, Paraguai, Peru, Venezuela), a África meridional e ocidental, a região sudeste do continente asiático, e alguns países desenvolvidos, como a Federação Russa e alguns países nórdicos (Suécia e Noruega) apresentavam as maiores taxas de incidência do cancro do colo do útero para a faixa etária de 15 a 29 anos. A região da África meridional apresentava os valores mais elevados da taxa de incidência, com 15,6 e 19,2 casos por cada 100 000 pessoas, em Moçambique e no Malawi, respetivamente. A África Ocidental e Meridional são as zonas geográficas com taxas de incidência mais elevadas. O Malawi apresentava uma taxa padronizada por idade de 152,5 casos por cada 100 000 pessoas, seguido de Zimbabwe com 127,3 casos e Zâmbia com 125,3 casos [7].

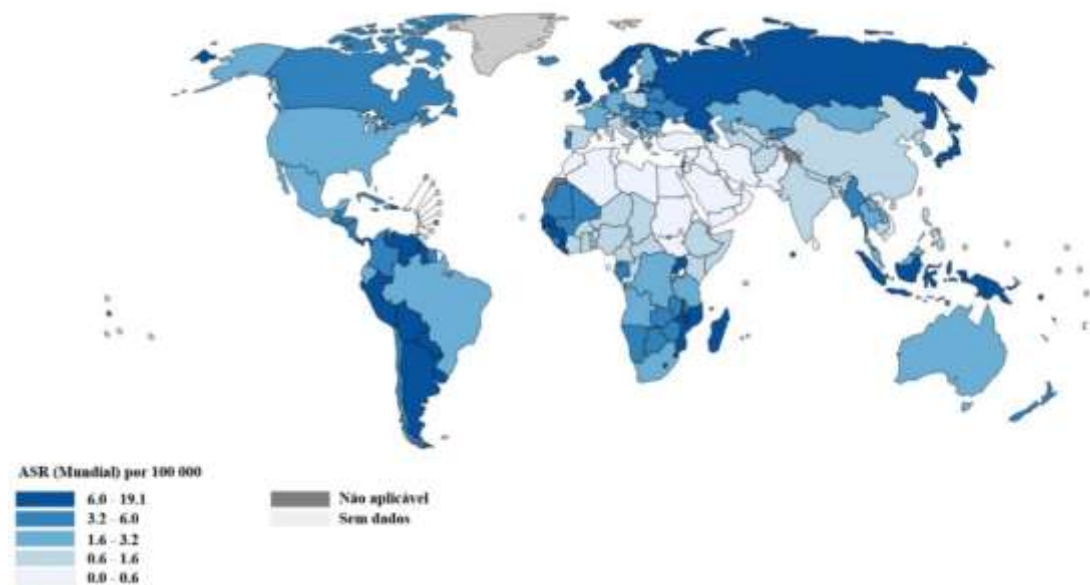


Figura 2.15 – ASR de Incidência por Cancro do Colo do Útero em Mulheres (15-29 anos) por 100.000 Indivíduos (2022). Adaptado de [7].

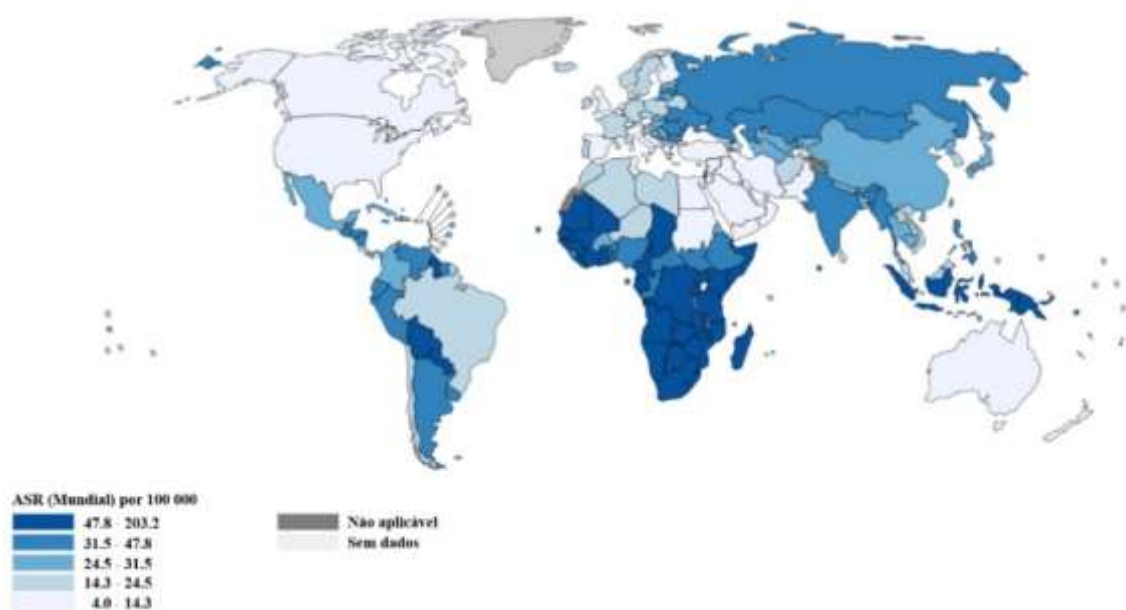


Figura 2.16 – Taxa Padronizada por Idade (ASR) de Incidência por Cancro do Colo do Útero em Mulheres (30-64 anos) por 100.000 Indivíduos (2022). Adaptado de [7].

Na faixa etária dos 15 aos 29 anos, a mortalidade associada a este tipo de cancro no ano de 2022, era muito elevada em países em desenvolvimento, principalmente as zonas da África ocidental (Senegal, Mali, Serra leoa, etc) e meridional (Uganda, Zâmbia, Malawi, Moçambique, Madagáscar, etc), América do Sul (Venezuela, Paraguai, Argentina), Sudeste Asiático e a Federação Russa. Já na faixa etária entre os 30 e os 64

anos, a mortalidade é muito mais acentuada no continente africano (África meridional, ocidental, central e oriental) [7].

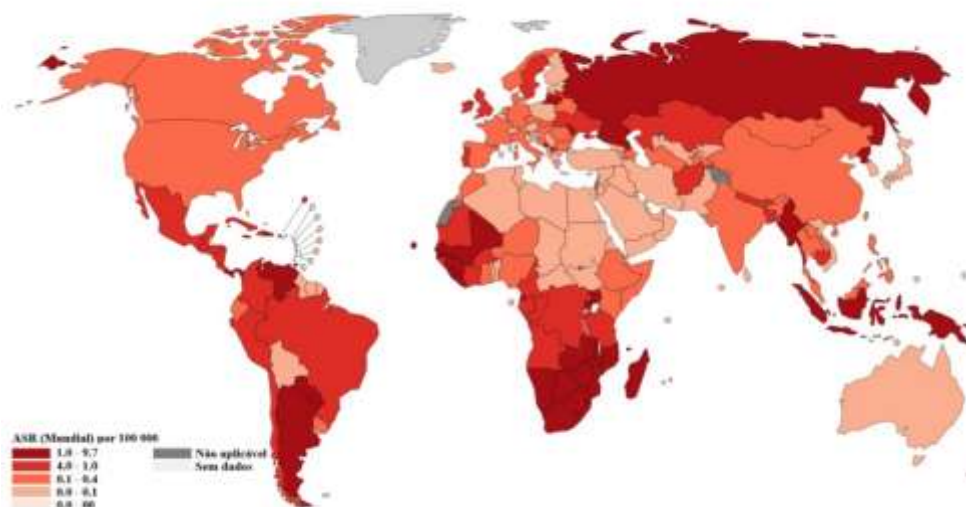


Figura 2.17 – ASR de Mortalidade por Cancro do Colo do Útero em Mulheres (15-29 anos) por 100.000 Indivíduos (2022). Adaptado de [7].

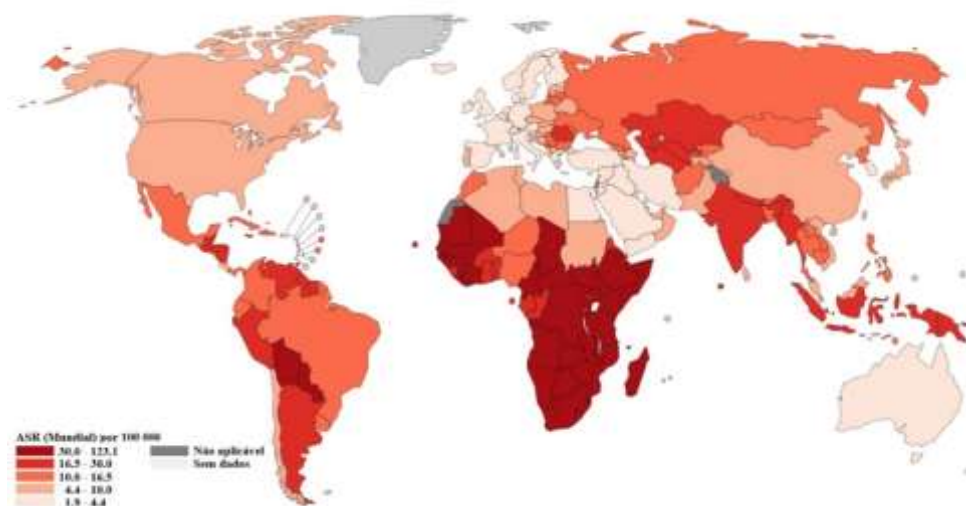


Figura 2.18 – ASR de Mortalidade por Cancro do Colo do Útero em Mulheres (30-64 anos) por 100.000 Indivíduos (2022). Adaptado de [7].

A ligação entre os valores de incidência e a mortalidade associada a este tipo de cancro e as regiões a que tais valores estão associados mostra que nas zonas em que as taxas são mais elevadas as fragilidades no desenvolvimento socioeconómico são determinantes, pois dificultam o acesso adequado a serviços de saúde, métodos de diagnóstico e programas de rastreio. Por outro lado, nestas regiões os tratamentos são frequentemente inacessíveis ou inadequados, dando origem a que as taxas elevadas de incidência resultem em elevadas taxas de mortalidade.

3 Rastreio, Vacinação e Estadiamento

3.1 Métodos de rastreio

Foram desenvolvidas tecnologias que permitem o rastreio do cancro do colo do útero de forma mais acessível e prática, e relativamente económica. Atualmente, os métodos de rastreio e deteção deste cancro são o teste de Triagem Cervical Papanicolau, Teste do HPV, Colposcopia, Métodos de Visualização como Rastreamento Primário do Cancro Cervical [66].

O método de rastreio conhecido como Papanicolau foi inicialmente desenvolvido pelo Dr. George Papanicolau, sendo um método economicamente acessível, prático e eficaz.

Permitiu que, através de esfregaços nos tecidos cervicais contendo secreções vaginais, e visualizados em seguida em lâminas microscópicas, fosse possível a distinção entre tecidos saudáveis e malignos [67].

O exame de Papanicolau é muito fiável ($\approx 98\%$) e contribuiu para a redução da mortalidade por cancro do colo do útero em países com rastreios regulares e sistema de saúde associado, com valores de redução superiores a 70% [66,68–71]. Em regiões com menor desenvolvimento, limitações estruturais e sociais, como falta de recursos, baixa literacia e barreiras culturais, comprometem a sua eficácia, com uma sensibilidade de 11% e especificidade de 14%. [72–74]. A desigualdade na integração dos serviços de citologia e ausência de programas sustentados explicam a disparidade na incidência e mortalidade em países desenvolvidos e em desenvolvimento [75–77]. Além de que, inflamações cervicais dificultam a leitura citológica, aumentando os falsos negativos, essencialmente em países em desenvolvimento [78].

O teste ADN-HPV de captura híbrida II, conhecido por teste do HPV, aprovado pela FDA em 2023, deteta genótipos de alto risco do vírus e apresenta elevada sensibilidade ($>95\%$ para CIN1, Neoplasia Intraepitelial Cervical Grau 1 e $>90\%$ para CIN2, Neoplasia Intraepitelial Cervical Grau 2), embora com menor especificidade que a citologia (Papanicolau), podendo gerar falsos positivos [79,80]. Este teste baseia-se na deteção do ADN ou mRNA (ácido ribonucleico mensageiro) de duas oncoproteínas do HPV, E6 e E7, em amostras de células cervicais, após exame pélvico. Em comparação com o teste do Papanicolau, o teste do HPV é mais sensível à presença do vírus mas menos específico em relação às alterações celulares provenientes da infeção do HPV. A combinação de

ambos os rastreios pode aumentar a sensibilidade de 50% para cerca de pelo menos 85% [80,81].

Estudos na Índia e na Europa demonstraram que o rastreio baseado em HPV pode reduzir a incidência do cancro avançado e a consequente mortalidade em mais de 50%. Devido à sua sensibilidade, o teste permite intervalos de rastreio mais longos, de 5 a 10 anos, para mulheres com resultado negativo, representando um avanço significativo na prevenção global do cancro cervical, especialmente em países com recursos limitados [82].

Em contextos de elevada incidência, recomenda-se citologia reflexa ou genotipagem para HPV16/18, visando otimizar a triagem e evitar sobrecarga dos serviços [83,84]. Em países com recursos limitados, o rastreio VIA (Inspeção Visual com Ácido Acético), com sensibilidade de até 80%, constitui uma alternativa viável, baseado na observação de zonas acetobranças após aplicação de ácido acético. O método VILI (Inspeção Visual com Iodo de Lugol), semelhante à VIA, utiliza iodo de lugol para identificar manchas amarelas em células anormais [85,86]. Resultados negativos nestes testes indicam menor risco de progressão para cancro, embora inflamações cervicais possam gerar falsos positivos [87,88].

Um resultado positivo num teste do HPV requer uma avaliação adicional por colposcopia, método de diagnóstico que permite ampliação de até 30 vezes da zona de transformação e junção escamocolunar (potencial zona pré-cancerígena), facilitando a identificação de lesões através da reação acetobranca ou VILI [89]. A versão digital (DC) oferece imagens de alta resolução e maior precisão na distinção entre lesões CIN1 e CIN2, sendo esta última associada a maior risco de progressão neoplásica [90,91].

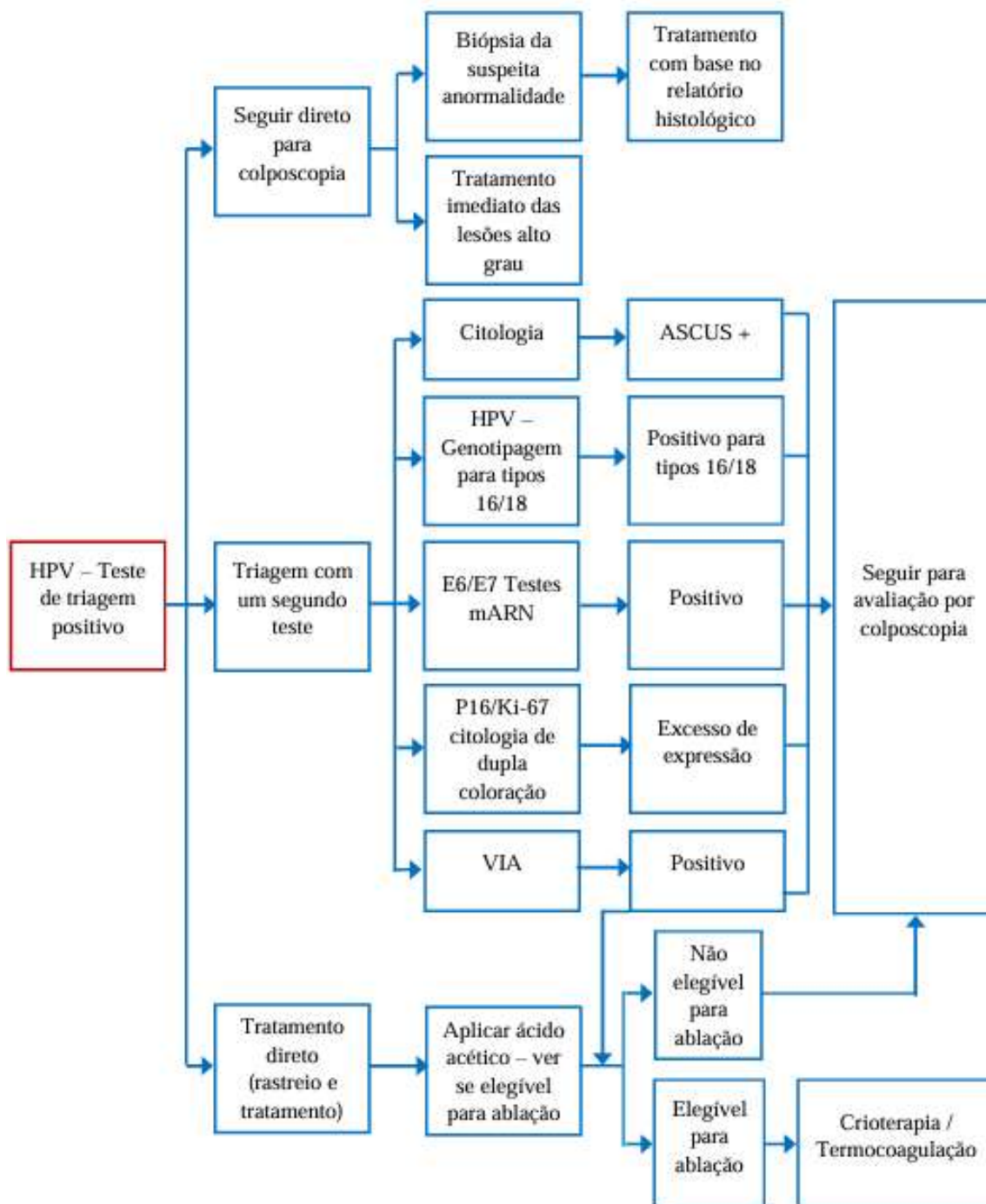


Figura 3.1 – Fluxograma do algoritmo de diagnóstico de mulheres positivas no teste HPV. Adaptado de [82].

3.2 Vacinação

Nos países desenvolvidos, os programas de saúde pública incluem a vacinação profilática contra o vírus do papiloma humano (HPV), visando prevenir infecções oncogénicas. Estas vacinas induzem respostas imunitárias rápidas e eficazes, mediadas por anticorpos IgG (Imunoglobulina G) e células T CD8⁺ [92-94]. Paralelamente, investiga-se o desenvolvimento de vacinas terapêuticas direcionadas às oncoproteínas virais E6 e E7, utilizando plataformas baseadas em péptidos, proteínas ou ácidos nucleicos. Em 2022, foram destacadas duas formulações promissoras em fase III de ensaios clínicos: ADXS11-001 (vetor bacteriano) e VGX3100 (vacina de ADN) [95].

As regiões onde a vacinação contra o HPV está estabelecida no sistema nacional de saúde, revelam uma redução de prevalência e incidência do vírus (verrugas genitais, lesões cervicais, etc), incluindo a indivíduos não vacinados, indicando um crescimento de imunidade da população [96].

Atualmente, encontram-se disponíveis três vacinas profiláticas contra o HPV, aprovadas para prevenção de infecções por genótipos de alto risco em diversos países. Estas vacinas são a Gardasil (quadrivalente), a Cervarix (bivalente) e a Gardasil-9 (nonavalente), tendo sido desenvolvidas por tecnologia de ADN recombinante, utilizando proteínas L1 do capsídeo viral para formar partículas semelhantes ao vírus (VLP), desprovidas de ADN viral e, portanto, não infecciosas nem oncogénicas [97,98].

A Gardasil, aprovada em 2006, inclui VLP dos genótipos HPV6, 11, 16 e 18, enquanto a Cervarix, aprovada em 2009, contém apenas os de alto risco HPV16 e 18, demonstrando maior imunogenicidade comparativa [99,100]. Em 2024, foi aprovada a Gardasil-9, uma versão expandida da quadrivalente, abrangendo nove genótipos (HPV6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58). Tanto Gardasil como Gardasil-9 foram produzidas em *Saccharomyces cerevisiae* e formuladas com adjuvante AAHS (Sulfato de Hidroxifosfato de Alumínio Amorfo) [101,102].

A vacinação profilática contra o HPV é recomendada, preferencialmente, para indivíduos do sexo feminino entre os 11 e 12 anos [103,104]. As partículas semelhantes ao vírus (VLP), ao serem administradas, induzem a produção de anticorpos de memória específicos contra o HPV [105]. Estes envolvem três categorias: linfócitos T de memória, que atuam na imunidade celular por reconhecimento antigénico, linfócitos B de memória, principais efetores da imunidade humoral e células Natural Killer de memória [106].

Tabela 3.1 - Diversos tipos de vacinas profiláticas contra o HPV. Adaptado de [109].

Vacinas HPV	Cervarix	Gardasil	Gardasil 9	Cecolin
Produtor	GlaxoSmithKline	Merck & Co	Merck & Co	Xiamen Innovax Biotech
FDA (EUA) - Aprovação	2009	2006	2014	Nenhum
AEM (Europa) - Aprovação	2007	2006	2015	Nenhum
Tipos de partículas semelhantes a vírus	16, 18	6, 11, 16, 18	6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58	16, 18
Sistema de expressão	Baculovírus	Levedura	Levedura	Escherichia coli
Adjuvante	50 µg MPL adsorvido em 500 µg de hidróxido de alumínio (AS04)	225 µg hidroxifosfato de alumínio e sulfato	500 µg hidroxifosfato de alumínio e sulfato	208 µg hidróxido de alumínio
Dose	0,5 mL/dose	0,5 mL/dose	0,5 mL/dose	0,5 mL/dose
FDA (Food and Drug Administration); AEM (Agência Europeia do Medicamento); MPL (Lípido A monofosforilado)				

A imunogenicidade depende do tipo de vacina, idade, sexo e presença de adjuvantes, sendo mais elevada em mulheres entre os 9 e 15 anos [104]. Estudos demonstram que os anticorpos contra HPV16 permanecem elevados até 10 anos após a vacinação, enquanto os de HPV18 diminuem com o tempo, embora ambos sejam detetáveis até 30 anos após vacinação [107,108].

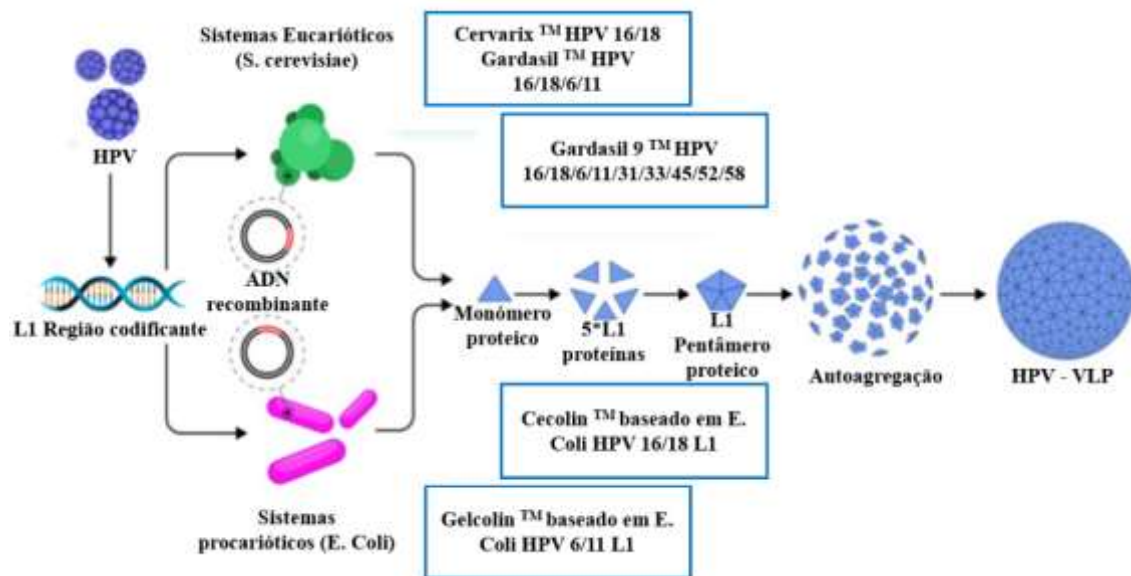


Figura 3.2 – Mecanismo de produção de vacinas profiláticas. Inicialmente ocorre a identificação da sequência codificante da proteína L1 do vírus, inserido no ADN recombinante. Posteriormente, poderá ser adicionado a sistema eucarióticos ou sistemas procarióticos e, formar-se-á monómeros proteicos que originam partículas semelhantes ao vírus. Adaptado de [104].

O processo biotecnológico de produção de partículas semelhantes ao vírus (VLP), representado na Figura 3.2, inicia-se com a identificação da sequência codificante da proteína L1 do HPV, posteriormente inserida em ADN recombinante. Este é introduzido em sistemas de expressão eucarióticos ou procarióticos, promovendo a síntese de monómeros de L1 que se organizam em estruturas pentaméricas. A agregação destes pentâmeros origina VLP, que mimetizam a estrutura viral sem conter material genético, sendo, portanto, seguras para uso vacinal. As vacinas Cervarix e Gardasil-9 são produzidas em sistemas eucarióticos, enquanto Cecolin e Gelcolin utilizam sistemas procarióticos.

3.3 Estadiamento

O estadiamento do cancro do colo do útero é fundamental para caracterizar o tipo, extensão, evolução e gravidade da doença, orientando o plano terapêutico. Embora anteriormente se baseasse apenas em exames clínicos e métodos diagnósticos limitados, a revisão da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetria (FIGO) em 2018 introduziu critérios imagiológicos para aumentar a precisão. A Tabela 3.2 apresenta a classificação completa segundo o sistema FIGO [110, 112].

Tabela 3.2 – Sistema de estadiamento FIGO. Adaptado de [114].

Estágio*	Descrição
I	Carcinoma confinado ao colo do útero (deve-se desconsiderar a extensão em relação ao corpo uterino)
IA	Carcinoma diagnosticado apenas por microscopia, com profundidade máxima de invasão ≤ 5 mm*
IA1	Invasão mensurada de estroma ≤ 3 mm de profundidade
IA2	Invasão mensurada de estroma > 3 mm e ≤ 5 mm de profundidade
IB†	Invasão mais profunda medida de > 5 mm (isto é, mais profunda do que o estágio IA) com lesão limitada ao colo do útero†
IB1	Lesão > 5 mm de profundidade e ≤ 2 cm na maior dimensão
IB2	Lesões > 2 e ≤ 4 cm na maior dimensão
IB3	Lesão > 4 cm na maior dimensão
II	Extensão além do útero, mas não até a parede pélvica ou até o terço inferior da vagina
IIA	Limitado a 2/3 superiores da vagina sem envolvimento parametrial
IIA1	Lesão ≤ 4 cm na maior dimensão
IIA2	Lesão > 4 cm na maior dimensão
IIB	Envolvimento parametrial, mas não até a parede pélvica
III	Extensão até a parede pélvica e/ou envolvimento do terço inferior da vagina, e/ou causa hidronefrose ou rim não funcional, e/ou envolve linfonodos pélvicos e/ou para-aórticos
IIIA	Extensão até o terço inferior da vagina, mas não até a parede pélvica
IIIB	Extensão até a parede pélvica e/ou causa hidronefrose ou rim não funcional (a menos que se saiba que é devido a outra causa)
IIIC‡	Envolve os linfonodos pélvicos e/ou para-aórticos, independentemente do tamanho e extensão do tumor (com as notações r e p)‡
IIIC1	Apenas metástases nos linfonodos pélvicos
IIIC2	Metástases nos linfonodos para-aórticos
IV	Extensão para além da pelve verdadeira, ou envolvimento comprovado por biópsia da bexiga ou mucosa retal
IVA	Disseminação em órgãos pélvicos adjacentes
IVB	Disseminação para órgãos distantes

Os sistemas anteriores apresentavam limitações significativas, com subestadiamento em 20–40% dos casos IB–IIIB, sobrestadiamento até 64% nos casos IIIB e ausência de consideração das metástases ganglionares [110].

A inclusão dos gânglios linfáticos (LN) no estadiamento FIGO (estágio IIIC) foi uma das primeiras mudanças significativas no sistema FIGO e permitiu uma abordagem terapêutica mais precisa, independentemente do tumor primário. Metástases ganglionares

ou em para-aórticos são atualmente designados como estágio IIIC, e exigem automaticamente quimiorradioterapia específica, evitando tratamentos desnecessários. Esta atualização, apoiada por especialistas, reforça o papel do PET-CT como método preferencial para deteção de metástases linfáticas e sistémicas [113,114].

4 Abordagens Terapêuticas para o Cancro do Colo do Útero e Efeitos Adversos

As abordagens terapêuticas para o cancro do colo do útero estão em constante evolução, e cada tratamento é estritamente individualizado devido a múltiplos fatores, como o estágio da doença, a idade, o estado de saúde do paciente e no desejo de preservar a sua fertilidade.

4.1 Cirurgia

O tratamento cirúrgico primário para estágios iniciais do cancro do colo do útero é orientado pelo sistema de estadiamento FIGO. No estágio IA1, sem invasão do espaço linfovascular (LVSI), são recomendadas a conização cervical ou a traquelectomia radical, esta última com o benefício adicional de preservar a fertilidade em mulheres em idade reprodutiva, embora associada a riscos obstétricos, como aborto espontâneo e parto prematuro [112,113].

Para estágios IA2 a IIA1, a abordagem preferencial é a histerectomia radical com linfadenectomia pélvica bilateral, envolvendo a remoção do colo do útero, corpo uterino, tecido parametrial e segmento superior da vagina, com o objetivo de eliminar possíveis células neoplásicas residuais. A linfadenectomia permite a avaliação patológica dos gânglios linfáticos, essencial para o estadiamento preciso da doença [112,114].

4.2 Radioterapia e Quimiorradioterapia

A radioterapia, baseada na aplicação de radiação ionizante, induz danos no ADN das células tumorais, impedindo a sua replicação e promovendo destruição celular. No tratamento do cancro do colo do útero, é frequentemente combinada com quimioterapia, originando a quimiorradioterapia (CRT), considerada padrão para estágios localmente avançados (IB2–IVA), segundo o sistema FIGO [112].

A CRT associa a radioterapia externa (EBRT), com dose pélvica de 45 Gray (Gy), à administração de Cisplatina (40 mg/m² semanal ou tri-semanal), seguida de braquiterapia guiada por imagem (IGBT), garantindo distribuição tridimensional da dose [115,116]. A quimioterapia atua como sensibilizador, aumentando a vulnerabilidade das células tumorais à radiação, o que potencia o efeito terapêutico [112,116].

Este protocolo demonstra elevada eficácia, com melhor controlo locorregional e maior sobrevivência comparativamente à radioterapia isolada. A interrupção do tratamento compromete os resultados, aumentando o risco de falência terapêutica [115]. A CRT é também indicada como neoadjuvante em estágios iniciais (\geq IA2) e como tratamento principal em estágios avançados [117].

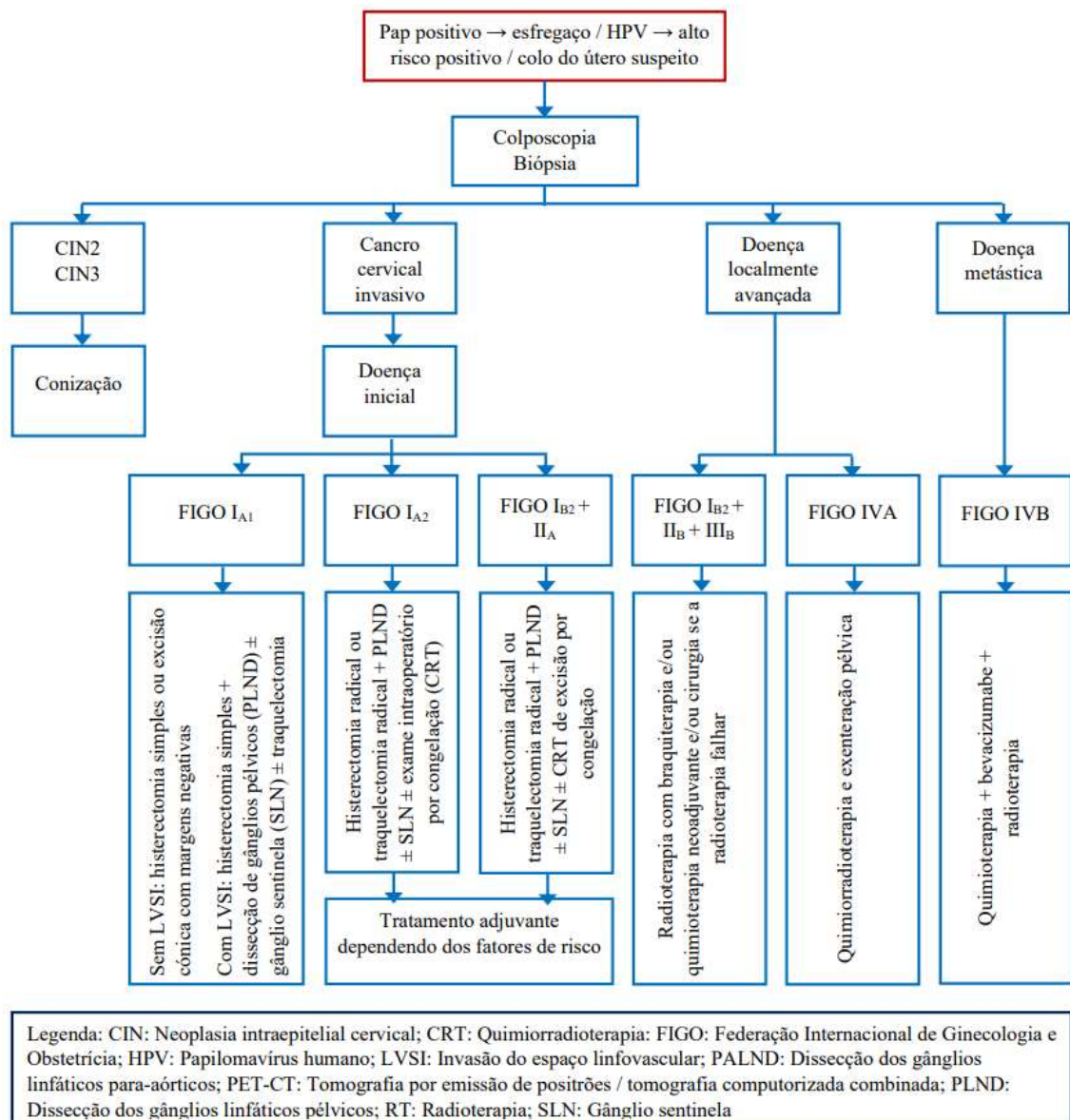


Figura 4.1- Fluxograma representativo do algoritmo de tratamento adequado para o cancro do colo do útero, realizado por ESMO. Adaptado de [112].

Segundo o algoritmo terapêutico da ESMO esquematizado no fluxograma representado na Figura 4.1, o tratamento do cancro do colo do útero é definido pelo estadiamento patológico pós-colposcopia. Lesões intraepiteliais de alto grau (CIN2/3) são tratadas por conização. Nos estágios iniciais (IA1–IIA), a abordagem varia conforme a extensão tumoral e a invasão linfocelular (LVSI), sendo indicada histerectomia simples ou radical, podendo ser substituída por traquelectomia em mulheres que desejam preservar a fertilidade, associada à linfadenectomia pélvica ou de nódulo sentinela.

Nos estágios IA2–IIA, recomenda-se histerectomia radical com linfadenectomia e, frequentemente, quimioterapia neoadjuvante. Em casos localmente avançados (IB2–IVA), a quimiorradioterapia (CRT)  o tratamento padrão, guiado por exames como RM, TC e PET-CT. No estágio IVA, pode considerar-se exenteração pelvica. Para doença metastática (FIGO IVB), a terapêutica baseia-se em quimioterapia combinada com o anticorpo monoclonal Bevacizumab, e radioterapia.

4.3 Braquiterapia

A braquiterapia guiada por imagem (IGBT)  uma modalidade terapêutica padrão no tratamento do cancro do colo do útero localmente avançado, caracterizada pela administração localizada de radiação ionizante, o que permite elevada eficácia na destruição tumoral com mínima lesão dos tecidos adjacentes. O prefixo “braqui”, proveniente da língua grega, significa “curto”, caracterizando a curta distância que a dose percorre até  área do tecido cancerígeno. A IGBT é indicada como radioterapia definitiva, adjuvante ps-cirúrgica ou paliativa em metástases sintomáticas [118,119].

A técnica envolve a implantação de fontes radioativas diretamente no tumor (intersticial) ou em proximidade (plesioterapia), exigindo coordenação multidisciplinar, sobretudo em casos de difícil acesso por endoscopia [119]. Existem três modalidades de administração, a baixa taxa de dose (LDR), com emissão contínua por sementes de iodo-125 ou paládio-103, a alta taxa de dose (HDR), com Iridium-192 administrado por “afterloader” (alojamento blindado inserido através de cateteres com o auxílio de métodos imagiológicos), ou em sessões breves e controladas e taxa de pulso (PDR), que combina os princípios de LDR e HDR, emitindo radiação pulsada por até 48 horas, no interior do “afterloader” [120-122].

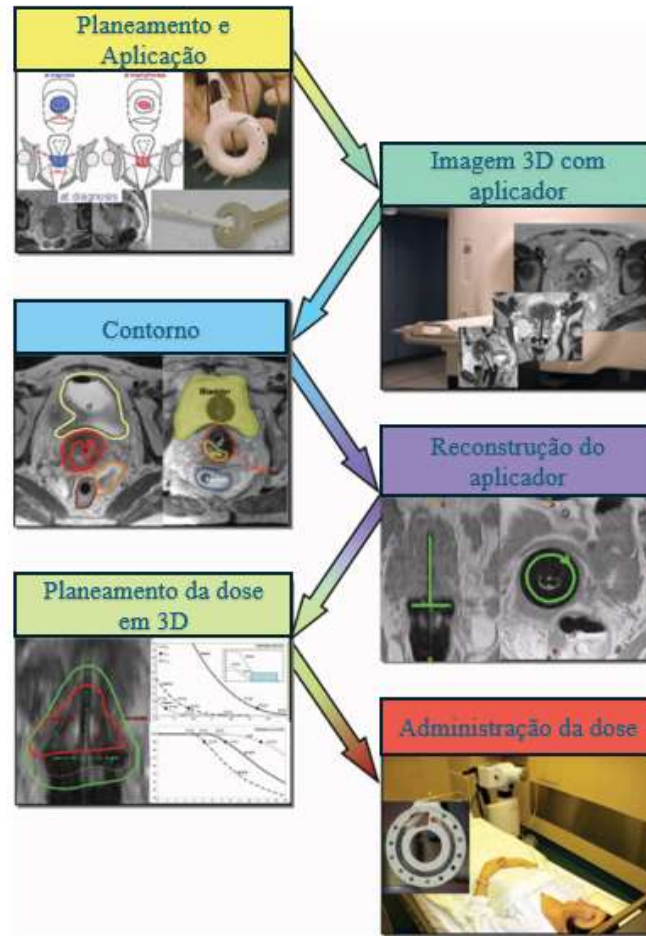


Figura 4.2- Encadeamento das fases do processo associado ao tratamento em cadeia para a braquiterapia guiada por imagem (IGBT), através do uso de ressonância magnética nuclear (RMN). Imagem adaptada de [129].

4.4 Radioterapia de intensidade modulada (IMRT)

A radioterapia de intensidade modulada (IMRT) é uma modalidade de radioterapia de feixe externo e muito sofisticada. Distingue-se de outras modalidades radioterapêuticas graças à sua capacidade de esculpir a distribuição da dose de radiação, com o objetivo de se adaptar essencialmente ao formato e localização do tecido cancerígeno, resultando numa maior precisão e maior capacidade de proteção de tecidos saudáveis. Esta capacidade exclusiva depende do método imagiológico CT, que permite uma maior e mais completa visualização do tecido cancerígeno e da periferia saudável. Assim, através de um software de planeamento do tratamento, a dose de radiação e a direção da mesma são otimizadas. O principal objetivo é atingir, na região de tecido cancerígeno, uma dose de radiação elevada e uniforme, minimizando a dose que atinge tecidos saudáveis adjacentes. Com o histograma de dose-volume (DVH) é determinada a quantidade de radiação a que cada órgão é exposto [123,124]. A IMRT é raramente

utilizada de forma isolada na terapêutica oncológica do cancro do colo do útero e é indicada devido à baixa toxicidade gastrointestinal aguda e crónica, baixa neutropenia, sendo usada como adjuvante em múltiplos tratamentos específicos de remoção de gânglios linfáticos e aórticos, quando estes se encontram comprometidos [125].

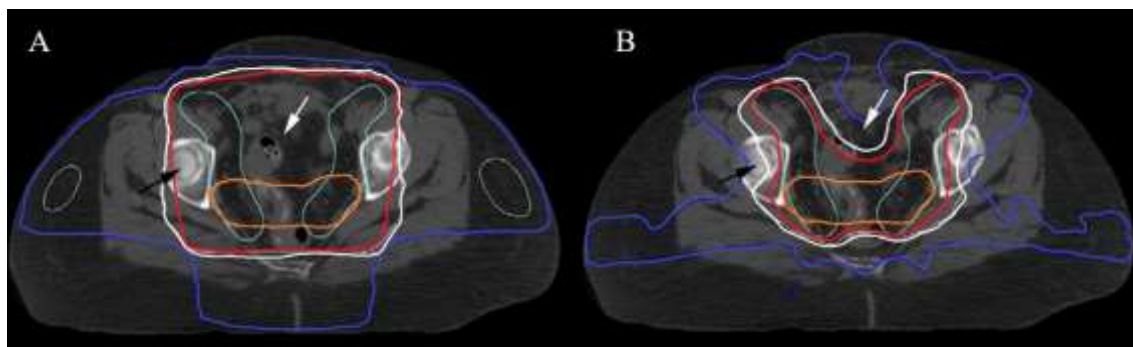


Figura 4.3 – Na imagem A, correspondente ao planeamento 3D conformacional, observa-se uma distribuição menos precisa da dose de radiação, com maior dispersão para os tecidos circundantes. Esta abordagem revela menor seletividade na irradiação do volume tumoral, implicando maior exposição de estruturas adjacentes, nomeadamente do fémur (assinalado pela seta preta) e o intestino (assinalado pela seta branca). Em contraste, a imagem B, representativa da técnica IMRT, evidencia uma aplicação mais localizada e rigorosa da radiação, diminuindo toxicidade em tecidos adjacentes. Adaptado de [130].

A Figura 4.3 ilustra a diferença entre radioterapia conformacional tridimensional (3D-TCR) e radioterapia de intensidade modulada (IMRT) na distribuição da dose de radiação para o tratamento do cancro do colo do útero. O volume azul representa o PTV (Volume de Alvo de Planeamento) e o laranja o ITV (Volume Alvo Interno). As linhas vermelha, branca e azul indicam as áreas de incidência de 90%, 80% e 40% da dose, respetivamente [130].

Na 3D-TCR, observa-se uma dispersão menos precisa da radiação, envolvendo estruturas saudáveis como o intestino e o fémur. Em contraste, a IMRT permite uma delimitação mais rigorosa, direcionando a radiação ao tumor e poupando tecidos adjacentes, como evidenciado pela menor exposição das estruturas anatómicas referidas. Esta precisão terapêutica da IMRT traduz-se numa redução dos efeitos adversos e numa maior preservação funcional dos órgãos saudáveis [130].

Normalmente, a modalidade IMRT é utilizada em conjunto com radioterapia guiada por imagem (IGRT) para tratamentos oncológicos indicados para o cancro do colo do útero essencialmente aquando do comprometimento de gânglios linfáticos [125].

4.5 Radioterapia guiada por imagem (IGRT) e Radioterapia de protões (PBT)

A radioterapia guiada por imagem (IGRT) baseia-se na exposição do tecido cancerígeno à radiação, a partir da tomografia computadorizada (CT), como referido anteriormente. O organismo humano apresenta órgãos que não são 100% estáveis em termos da sua forma, como os órgãos pélvicos e os órgãos do sistema urinário e, havendo uma massa cancerígena adjacente a esses órgãos, o seu formato ou tamanho após cada tratamento oncológico poderá sofrer alterações. Assim, a tomografia antes de cada sessão é crucial, otimizando a precisão do plano de tratamento, dada a possibilidade de localização precisa da massa cancerígena. Assim, a dose de radiação é estabelecida exatamente para aqueles ângulos indicados pela CT. Uma das suas vantagens é a diminuição da incidência de toxicidade gastrointestinal aguda e tardia [122,124].

Outra modalidade de tratamento oncológico é a radioterapia de protões (PBT), usando radiação externa com partículas subatómicas pesadas (protões) em vez de fótons (utilizado nas terapias mencionadas acima). As propriedades físicas dos protões permitem uma distribuição de dose de radiação muito superior, em comparação com a radioterapia convencional. O mecanismo, conhecido como mecanismo Pico de Bragg (Bragg Peak, é bastante relevante para o próprio método terapêutico, pois os protões depositam a maior parte da sua energia num ponto específico no final do seu percurso, o Pico de Bragg, a que se segue uma paragem abrupta da radiação. O PBT permite canalizar e concentrar toda a radiação com precisão para um local específico do tecido cancerígeno, não afetando qualquer tecido adjacente. Esta é uma vantagem muito importante no quadro do tratamento do cancro do colo do útero, dado que este cancro se situa numa região complexa e densa em órgãos vitais, e com esta particularidade a radiação atinge apenas o tecido cancerígeno, diminuindo a toxicidade gastrointestinal, urinária (bexiga, rins, ureteres) e na medula óssea [125-128].

4.6 Quimioterapia e outros fármacos

A quimioterapia é uma modalidade terapêutica oncológica que utiliza fármacos antineoplásicos para destruir células cancerígenas e, no caso da terapia do cancro do colo do útero, esta pode ser utilizada como terapia padrão, como auxílio (adjuvante) ou em

concomitância com radioterapia (CRT) [131]. Em seguida serão elencados os fármacos mais usados na terapêutica do cancro do colo do útero.

4.6.1 Primeira linha (Cisplatina e Paclitaxel)

O fármaco mais utilizado em terapias oncológicas é a **Cisplatina** ou *cis diaminodicloroplatina* II, um complexo de platina em que o metal está rodeado por dois grupos amina e dois átomos de cloro na posição *cis*, como representado da Figura 4.4 [117,132]. A Cisplatina entra na célula por dois mecanismos principais: difusão passiva, através da membrana plasmática, e transporte ativo pela proteína de transporte de cobre 1, conhecida por CTR1. No citoplasma, onde a concentração de cloreto é bastante inferior em comparação com a concentração no exterior da célula, os cloretos da cisplatina são sequencialmente substituídos por molécula de água (H_2O), através de uma reação denominada por aquação, com formação inicial de um complexo reativo *monoaquacisplatina* [$Pt(NH_3)_2(Cl)(H_2O)^+$], que mais tarde origina *diaquacisplastina* [$Pt(NH_3)_2(H_2O)_2]^{2+}$], sendo ambos compostos eletrófilos potentes, que reagem com o ADN. Esta substituição permite ao fármaco adquirir afinidade por com grupos tiol em proteínas e também por átomos de nitrogénio que se encontram presentes em ácidos nucleicos. Foi estabelecida a formação de ligações covalentes com o átomo N7 nos anéis de purínicos, formando adutos com o ADN (mono ou bifuncionais, conduzindo a reticulação inter- ou intrastrand). Os adutos com reticulação intrastrand são mais citotóxicos, pois originam distorções físicas e desenrolamentos da dupla hélice do ADN, bloqueiam a ação das enzimas ADN polimerase e ARN polimerase, impedindo a proliferação celular, e ativam as vias de sinalização de danos no ADN (DDR) originando a produção de proteínas indutoras da apoptose e inibidores do ciclo celular, como por exemplo a proteína 53 e a proteína 21, respetivamente [132].

A apoptose consiste na autodestruição celular induzido por enzimas conhecidas como Caspases (Proteases), sendo as principais as caspases-8 e o 9. A proteína p53 é comumente ativada após a intervenção da Cisplatina nas cadeias de ADN, induzindo a paragem forçada da divisão celular para reparo ou, normalmente, para a apoptose através da ativação de proteínas como as do grupo Bcl-2. Outras quinases são também ativadas, como a via MAPK (proteína 38 e JNK, Quinases Jun N-terminais) e a c-Abl (Tirosina Quinase) que são responsáveis pelo transporte de informação do dano ao ADN, originando uma resposta que culmina na apoptose [133].

A Cisplatina induz também o estresse oxidativo, causando um aumento significativo de níveis de espécies reativas de oxigénio (ROS), o que compromete proteínas integrais, fosfolípidos e ADN e contribui também para a formação de células cancerígenas, mas níveis elevados de ROS podem causar apoptose ou necrose em células não saudáveis [134].

A dose de Cisplatina utilizada em tratamentos oncológicos para o cancro do colo do útero varia consoante múltiplos fatores, como o estadiamento da patologia, o peso, a altura e fatores bioquímicos da mulher, bem como o regime terapêutico, ou seja, se a administração é em monoterapia ou em combinação com outros fármacos [132].

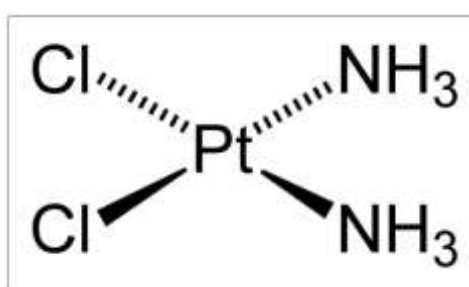


Figura 4.4 – Representação da estrutura molecular do fármaco Cisplatina.

O fármaco **Paclitaxel** (C₄₇H₅₁NO₁₄) é comumente associado a análogos de platina (Cisplatina), sendo considerado adequado para estágios localmente avançados (FIGO Ib2-Iva). Trata-se de um composto orgânico diterpenoide derivado de metabolitos naturais extraídos da casca e agulhas de *Taxus brevifolia*, uma árvore abundante na costa do Pacífico, ou de *Taxus baccata*, aprovado para uso clínico em 1993 [135].

O Paclitaxel pertence à família dos Taxanos. É um agente antimitótico, inibidor da formação do fuso mitótico. O seu modo de ação baseia-se na supressão da dinâmica do fuso microtubular, essencial para a estrutura e divisão celular. O fármaco estabelece ligação com 31 aminoácidos N-terminais da subunidade Y-tubulina no microtúbulo, com o objetivo de aumentar a sua estabilização, interferindo com a polimerização, o que bloqueia transições do ciclo celular (Metáfase-Anáfase), impedindo a divisão celular. Assim, a célula fica impedida de realizar a mitose, sendo induzida a apoptose [136]. O Paclitaxel apresenta um modelo farmacocinético dividido entre distribuição central e periférica. A central reflete o primeiro contacto que o fármaco tem com o organismo, apresentando maior concentração no sangue e em órgãos muito vascularizados, como

coração, pulmões, rins e fígado. Esta concentração diminui à medida que o fármaco se distribui pelo corpo. O Paclitaxel alcança alguns compartimentos periféricos lentamente, como músculos e tecido adiposo, devido à pouca vascularização nos órgãos. Com uma meia-vida terminal média de até 50 horas, quando administrado por IV, o Paclitaxel apresenta 89% a 98% de adesão às proteínas plasmáticas, sendo metabolizado essencialmente pelo fígado (Citocromo 2C8 e citocromo 3A4). A sua via de eliminação varia entre extensas depurações não renais, evidenciadas pela presença do fármaco inalterado na urina, e hepáticas, evidenciadas pela presença de metabolitos do fármaco na bile [135,136].

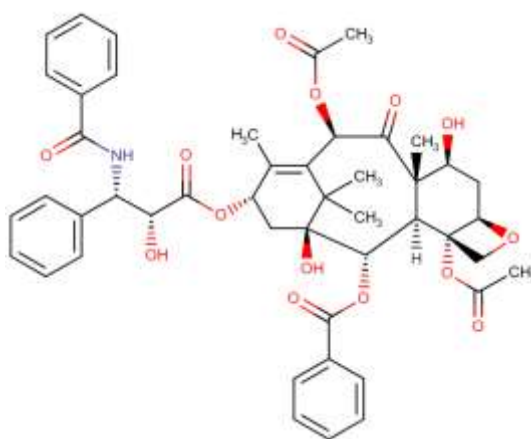


Figura 4.5 – Representação da estrutura molecular do fármaco Paclitaxel.

4.6.2 Imunoterapia

Uma modalidade de tratamento bastante diferente da radioterapia e quimioterapia consiste na utilização em terapêutica oncológica de agentes antiangiogênicos. Esta categoria inclui fármacos de diferentes classes que têm como finalidade inibir a estimulação da angiogênese, dificultando o desenvolvimento e proliferação das células cancerígenas. Um exemplo é o fármaco Bevacizumab [137].

O anticorpo monoclonal **Bevacizumab** é recombinante da classe IgG1 e o seu principal alvo é o fator de crescimento endotelial vascular A (VEGF-A), uma proteína produzida em elevadas quantidades pelas células cancerígenas, principalmente em situações orgânicas de hipoxia. Essa proteína estabelece uma ligação com os seus recetores, VEGFR-1 e VEGFR-2, que se encontram na superfície de células endoteliais dos vasos sanguíneos, originando uma série de sinalizações em cascata que

eventualmente neutralizam o VEGF, proteína essencial para o processo de angiogénese [137-139].

O ensaio clínico GOG 240, um marco histórico na terapia oncológica, demonstrou e validou o Bevacizumab, em concomitância com quimioterapia (Paclitaxel e Cisplatina, ou Topotecano), melhorando a sobrevivência global média em 3.7 meses, em indivíduos com cancro do colo do útero em estado avançado, persistente e recorrente [137-139].

A imunoterapia representa um avanço notável nas terapias convencionais oncológicas para o cancro do colo do útero. Esta modalidade desenvolveu-se com o propósito de utilizar o próprio sistema imunitário (SI) do indivíduo para combater as doenças oncológicas, através de respostas imunes adaptativas contra células cancerígenas. Especificamente incluído na terapia do cancro do colo do útero estão dois anticorpos monoclonais: Ipilimumab (Inibidor do Antígeno 4 de Linfócitos T Citotóxicos) embora o seu uso seja menos frequente) e Pembrolizumab (Inibidor do Recetor de Morte Programada 1).

O **Pembrolizumab** é um anticorpo monoclonal utilizado atualmente como parte da terapêutica oncológica para este tipo de cancro. A via da proteína-1 morte programada, PD-1, semelhante à proteína CLTA-4, confere um equilíbrio imunitário, evitando autoimunidade, ataques a células do próprio organismo e controla via PD-L1, ligando-1 de morte programada (conhecida como CD274, e produzida pelo gene CD274) [137].

A via PD-1/PD-L1 baseia-se num mecanismo de checkpoint imunitário que evita a autoimunidade, limitando as respostas de células T a tecidos periféricos após uma resposta inflamatória. O PD-1 é um recetor inibitório na superfície de linfócitos T quando ativado, que se encontra em células B e mielóides. A sua expressão é estimulada pela ativação do recetor TCR e por citocinas, como o interferão-gama (IFN- γ). O PD-L1 é considerado um ligando do PD-1, expresso na superfície de células apresentadoras de antígenos, células dendríticas e macrófagos e, a sua expressão é essencialmente ativada quando as células cancerígenas estimulam a libertação do INF- γ pelas células T, em prol do ataque das células não saudáveis [138,139]

O processo imunitário consiste na ligação do PD-1 à célula T e a ligação do PD-L1 à célula cancerígena, originando uma cascata de sinalização inibitória dentro da célula T. No interior da proteína PD-1 humana, codificada pelo gene PDCD1, estão presentes duas sequências de aminoácidos (aa), contendo na totalidade 288 aminoácidos, sendo as

mesmas a ITIM (Immunoreceptor Tyrosine-based Inhibitory Motif) e ITSM (Immunoreceptor Tyrosine-based Switch Motif). Quando recetores celulares expressam a ITIM e estes estabelecem ligação com os seus respetivos compostos celulares, a tirosina presente na sequência de aminoácidos é fosforilada, permitindo a criação de um local de ligação para as proteínas fosfatases, como por exemplo SHP (Fosfatase que contém domínio SH2) e SHIP (Inositol 5-fosfatase que contém domínio SH2) [138,139]

Com as fosfatases interligadas ao ITIM, ocorre a desfosforilação de proteínas ativadoras de células imunitárias, como proteínas da via de sinalização TCR e de coestimuladores como o CD28, resultando na supressão de respostas imunitárias. A presença da ITIM em células T impede a sua proliferação e produção de citocinas, direcionando o organismo para uma anergia funcional ou apoptose [138,139].

O anticorpo monoclonal Pembrolizumab liga-se automaticamente ao recetor PD-1 nas células T, impedindo que estabeleça uma ligação com o PD-L1 e PD-L2, e consequentemente o fármaco silencia o sinal inibitório que o PD-1 enviaria para a célula T. Assim, a célula T recupera novamente a sua função primária de imunidade, permitindo reconhecer as células não saudáveis do organismo, combatendo-as, através da proteína PD-L1 expressa na superfície dessas células. De forma geral, este processo reverte a anergia funcional das células T no microambiente cancerígeno, potenciando a resposta anticancerígena [140, 141].

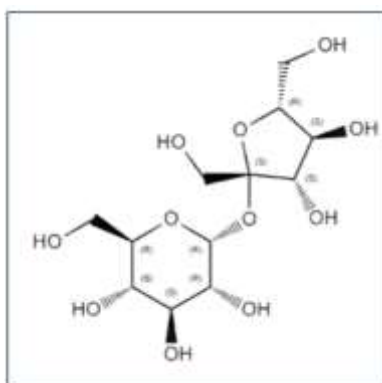


Figura 4.6 – Representação da estrutura molecular do inibidor da via PD1/PD-L1, Pembrolizumab.

Apesar do Pembrolizumab ter sido aprovado pela FDA em 2014, apenas em 2018 foi aprovado para o tratamento do cancro do colo do útero avançado. A dose do fármaco por IV normalmente é de 200 mg no dia 1 de 3 em 3 semanas, por 30 minutos, no entanto a dose depende da indicação médica, idade, peso e estadiamento da doença [142].

O Pembrolizumab é utilizado em concomitância com outros fármacos para o cancro do colo do útero persistente, recorrente ou metastático ou em monoterapia, para estados recorrentes ou metastáticos em que o paciente expressa PD-L1 após ou durante a quimioterapia ou em combinação com quimiorradioterapia [143].

A imunoterapia tem sido uma modalidade terapêutica oncológica de alto reconhecimento pois modula o corpo do paciente a combater as células cancerígenas, sendo que a inibição da via PD-1/PD-L1 mostrou-se particularmente promissora no cancro do colo do útero, essencialmente em casos persistentes, recorrentes ou metastáticos [137].

4.6.3 Outros agentes citotóxicos (Segunda linha / Esquemas alternativos)

A **Carboplatina** (1,1-ciclobutildicarboxilato de diaminoplatina) é um derivado do fármaco Cisplatina aprovado pela FDA em 1980 e administrado em diversas terapêuticas oncológicas, sendo o cancro do colo do útero um exemplo. O seu mecanismo de ação não difere do da Cisplatina, no entanto apresenta uma estrutura e toxicidade diferentes [144].

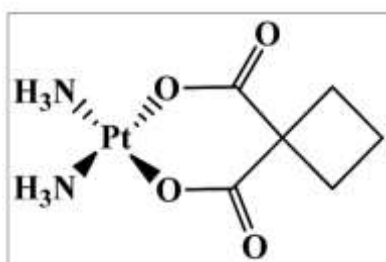


Figura 4.7 – Representação da estrutura molecular do fármaco Carboplatina.

Devido à sua farmacodinâmica, a Carboplatina tem menos efeitos adversos, apresentando menor toxicidade renal, gastrointestinal e neurológica. Contudo apresenta também menor potência, em comparação com o seu precursor, devido a diferenças na taxa de formação de adutos com o ADN. A estrutura da Carboplatina substitui os cloretos, que estão presentes na estrutura da Cisplatina, por um anel de ácido dicarboxílico (ciclobutano-1,1-dicarboxilato), como ilustrado na Figura 4.7. Este anel garante mais estabilidade e hidrofobicidade, resultando em menor reatividade, o que também explica a redução da nefrotoxicidade. Apesar de melhor tolerada em doentes com função renal comprometida, a toxicidade da Carboplatina é elevada na medula óssea, causando

mielosupressão como efeito adverso principal, anemia, leucopenia e trombocitopenia [145].

Esta toxicidade ocorre devido à afinidade que a Carboplatina demonstra para tecidos com elevada taxa de proliferação, como a medula óssea, devido à sua baixa seletividade nestes tecidos e à ligação às proteínas plasmáticas. Esta ligação às proteínas funciona como reservatório do fármaco, mantendo-o por longos períodos no organismo e originando uma maior exposição à medula óssea [144,145].

A concentração da Carboplatina no sangue após a infusão IV, livre ou total, apresenta uma redução bifásica de acordo com uma cinética de primeira ordem. A meia vida do fármaco na fase de distribuição (Carboplatina livre) é de 1 a 2 horas e, na fase da eliminação passa para 3 a 6 horas. Todavia, ao longo da sua distribuição o fármaco estabelece ligação com proteínas plasmáticas, e assim a sua meia vida final, que inclui a eliminação do fármaco ligado às proteínas, é de 24 horas [144,145].

A ligação às proteínas é considerada um “escudo” à função renal, visto que a eliminação da Carboplatina é realizada pelos rins, de forma gradual, sem que grandes concentrações de Carboplatina alcancem os rins. Por outro lado, aumenta o contacto prolongado do fármaco a células hematopoiéticas e à medula óssea [146].

O fármaco **Topotecano** é um derivado sintético do alcaloide pentacíclico camptotecina, isolado da espécie *Camptotheca acuminata*. É um inibidor potente da topoisomerase I utilizado como anticancerígeno. Outros fármacos como Irinotecano e 9-aminocaptotecina, são igualmente incluídos na família das aminocaptotecinas. Durante a replicação do ADN, em situações saudáveis, a dupla cadeia de ADN desenrola-se através do mecanismo de ação da topoisomerase I. Esta enzima realiza um corte temporário numa das fitas, sendo este um processo reversível e não letal para a célula. O Topotecano, por atuar aquando da ação da Topoisomerase I, apenas exerce o seu efeito citotóxico na célula durante a fase S. A sua ação converte o corte mediado pela Topoisomerase I num processo irreversível, resultando na inibição da transcrição do RNA e na morte celular, pois leva à ativação de mecanismos de apoptose da célula [147,148].

Recentemente foi também descoberto que o fármaco Topotecano possui a capacidade de inibir o fator induzível de hipóxia (HIF) [149]. Cancros como o do colo do útero apresentam ambientes cancerígenos com baixa oxigenação (hipóxia), e a HIF, uma proteína que atua como fator de transcrição, é ativada, instruindo a célula cancerígena a

ativar genes que auxiliem na sobrevivência e proliferação. Esses genes controlam a produção de enzimas glicolíticas, VEGF (estimulador de angiogénese) e da eritropoietina, que beneficiam no fornecimento de oxigénio ao tumor. Com a presença do fármaco, tanto a oxigenação quanto a angiogénese são inibidas, culminando na morte celular de células cancerígenas [147,148].

A dose de Topotecano IV administrada pode variar de acordo com o histórico oncológico do paciente. Se este não tiver sido exposto a quimioterapia citotóxica prévia, e apenas a agentes quimiossensibilizadores, como o ácido folínico e o fármaco Bevacizumab, em conjunto com radioterapia, a dose indicada é de 1,5 mg/m² por dia, durante 5 dias consecutivos, a cada 4 semanas. Caso o paciente tenha sido exposto a radioterapia prévia e a sua função renal apresente sinais de estar comprometida, recomenda-se a redução de dose para 1,25 mg/m². O esquema ideal de administração não é definitivo, no entanto estudos de fase I/II mostraram que é mais vantajoso clinicamente uma terapia oncológica individual por 5 dias, do que por 21 [147,148].

Tal como a Carboplatina, o Topotecano apresenta como principal efeito adverso a mielosupressão, devido ao seu mecanismo de inibição da topoisomerase I, impedindo sobretudo a proliferação de células com elevada taxa de proliferação, como as da medula óssea e dos folículos capilares [147].

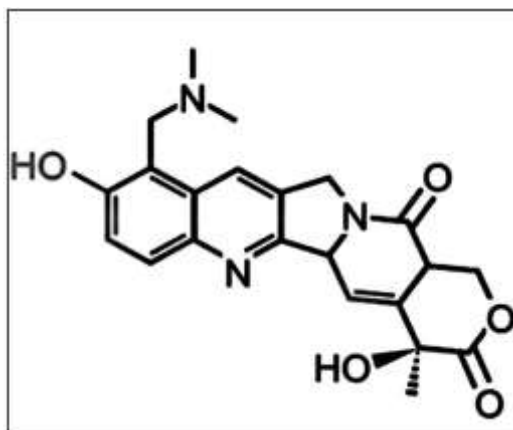


Figura 4.8 – Representação da estrutura molecular do fármaco Topotecano.

O **Irinotecano** representado na Figura 4.10 (CPT-11), assim como o Topotecano, é um inibidor da topoisomerase I. É um pró-fármaco, o que requer um processo de bioativação no organismo do hospedeiro. É administrado por via intravenosa e, através

da corrente sanguínea, alcança o fígado, onde é bioativado pela enzima carboxilesterase (CES), originando o composto SN-38, considerado a forma ativa do pró-fármaco [150].

Após ativação, o SN-38 sofre outro mecanismo, conhecido por conjugação, em que interage com a enzima uridina-difosfato glucuronosiltransferase 1A1 (UGT1A1) formando um composto inativo e mais solúvel em água, SN-38G (SN-38-glucuronídeo), como demonstrado na Figura 4.9. Este processo é fundamental para a eliminação do fármaco pelo organismo, principalmente pela bile. A presença quantitativa desta enzima é crucial para a monitorização das toxicidades desenvolvidas pelo Irinotecano, pois caso o paciente apresente evidências de pouca atividade da enzima, maiores concentrações de SN-38G alcançam o intestino, causando diarreia colinérgica e outros efeitos adversos, como supressão da medula óssea. Assim, a genética do paciente em causa é de extrema importância para um bom prognóstico, e redução de efeitos tóxicos [150] .

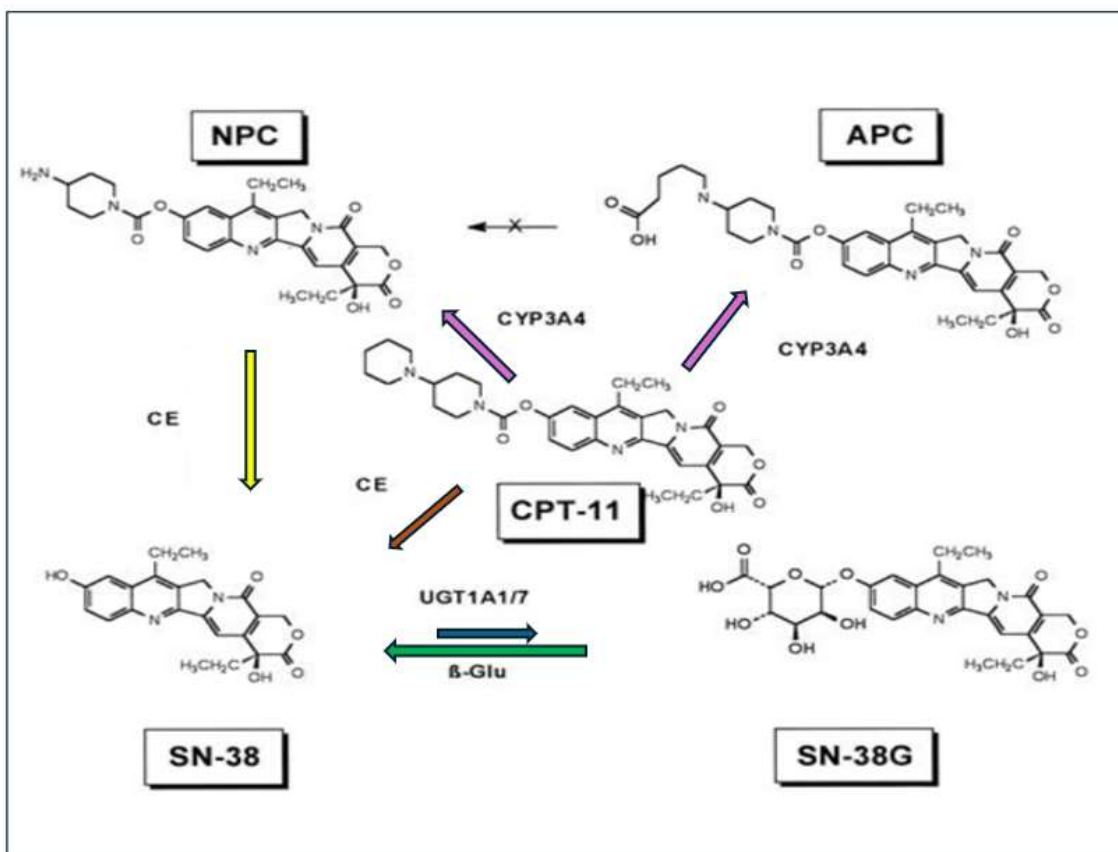


Figura 4.9 – Vias metabólicas do Irinotecano (CPT-11) 9 as principais vias metabólicas do Irinotecano (CPT-11), destacadas por diferentes setas que representam trajetos enzimáticos específicos. A seta laranja indica a conversão do pró-fármaco CPT-11 em SN-38, metabolito ativo e tóxico, mediada pela enzima carboxilesterase (CE), responsável pela inibição da topoisomerase I. A seta azul representa a inativação do SN-38 pela enzima UGT1A1/7, originando o conjugado SN-38-G, eliminado principalmente pela bile e fezes. A seta roxa indica a metabolização alternativa do CPT-11 pelas enzimas hepáticas CYP3A4, formando os metabolitos inativos APC e NPC, que não contribuem para o efeito antineoplásico. A seta verde assinala a reativação do SN-38-G pela β -glucuronidase intestinal, que remove o grupo glucuronídeo, regenerando o SN-38 ativo, que no intestino provoca diarreia colinérgica. Por fim, a seta amarela indica que o metabolito NPC pode ser reconvertido em SN-38 pela ação da carboxilesterase, contribuindo secundariamente para a atividade terapêutica. Adaptado de [151].

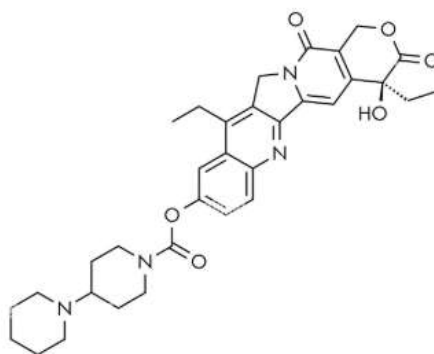


Figura 4.10 – Representação da estrutura molecular do fármaco Irinotecano.

A Figura 4.9 ilustra as principais vias metabólicas do Irinotecano (CPT-11), destacadas por diferentes setas que representam trajetos enzimáticos específicos. A seta laranja indica a conversão do pró-fármaco CPT-11 em SN-38, metabolito ativo e tóxico, mediada pela enzima carboxilesterase (CE), responsável pela inibição da topoisomerase I. A seta azul representa a inativação do SN-38 pela enzima UGT1A1/7, originando o conjugado SN-38-G, eliminado principalmente pela bile e fezes [150]. A seta roxa indica a metabolização alternativa do CPT-11 pelas enzimas hepáticas CYP3A4, formando os metabolitos inativos APC e NPC, que não contribuem para o efeito antineoplásico [150]. A seta verde assinala a reativação do SN-38-G pela β -glucuronidase intestinal, que remove o grupo glucuronídeo, regenerando o SN-38 ativo, que no intestino provoca diarreia colinérgica [151]. Por fim, a seta amarela indica que o metabolito NPC pode ser reconvertido em SN-38 pela ação da carboxilesterase, contribuindo secundariamente para a atividade terapêutica [150,151].

A **Ifosfamida** é um agente alquilante da classe das oxazafosforinas, análogo da Ciclofosfamida e, como estrutura farmacofórica semelhante. Este fármaco é considerado um pró-fármaco, requerendo biotransformação por enzimas hepáticas pertencentes à família citocromo 450 (CYP3A4 e CYP3A5). O mecanismo de ação da Ifosfamida baseia-se na alquilação do ADN pois após a sua ativação, o metabolito ativo estabelece ligação com estruturas moleculares intracelulares, nomeadamente ácidos nucleicos. A alquilação preferencial é realizada no átomo N-7 do grupo guanina resultando em reticulações intra- ou intercadeia do ADN, impedindo a replicação e a transcrição [152,153].

Diversos estudos relatam a elevada eficácia da Ifosfamida em concomitância com outros fármacos citotóxicos, como a Cisplatina, para diversos cancros. No entanto, apesar de ser administrada como terapêutica oncológica do cancro do colo do útero, a sua eficácia e atividade farmacológica é limitada. Em comparação metabólica, a Ifosfamida apresenta uma elevada taxa de desativação por reações de decloroetilação, responsável por redução de dose até 50% e por consequente redução do efeito terapêutico [152,153].

A Ifosfamida é comumente administrada com MESNA (2-mercaptoetanosulfonato de sódio), um agente protetor urinário que impede o desenvolvimento de cistites hemorrágicas, que são normalmente causadas por subprodutos metabólicos de mecanismos que envolvem ataques de grupos nucleofílicos aos eletrófilos acroleína e cloroacetaldeído. A administração do fármaco está associada a

pequenas elevações transitórias das enzimas séricas, originando casos de lesão hepática aguda, incluindo hepatite colestática aguda e doença veno-oclusiva [152,154].

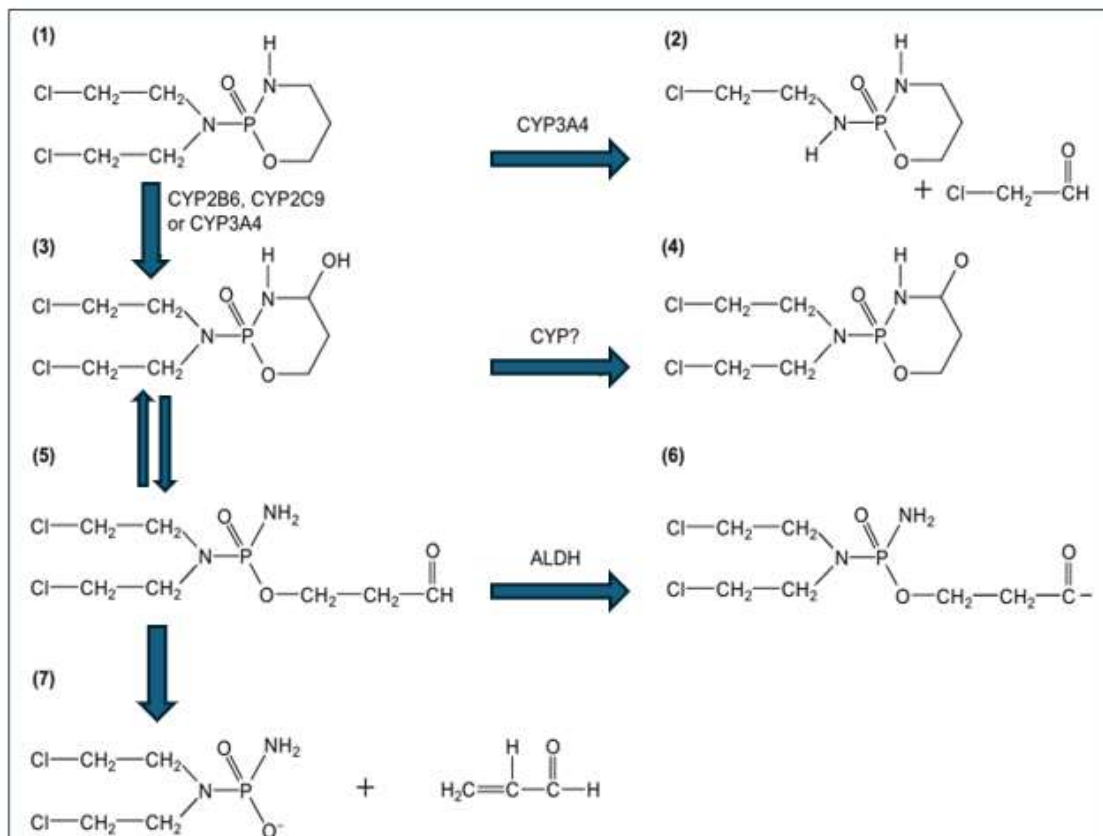


Figura 4.11- Metabolismo do fármaco Ifosfamida. Com o CYP3A4, a Ifosfamida é ativada, originando o composto 4-hidroxiifosfamida (3), que por sua vez origina a correspondente aldoifosfamida (5) com subsequente formação da isofosforamida (7). Na inativação do fármaco a metabolizado também é mediada pelo CYP3A4, originando 3-decloroetilciclofosfamida e 2-decloroetilciclofosfamida (2a e 2b, respetivamente). A metabolização do (3) origina o composto inativo 4-cetiofosfamida (4) e a metabolização do (5) origina carboxilfosfamida (6). Adaptado de [152].

A metabolização da Ifosfamida é consideravelmente mais lenta que da Ciclofosfamida, apesar das semelhanças estruturais, permitindo que o fármaco permaneça por um período extenso no organismo. Esta característica é a principal causa de toxicidade do fármaco, causando mielosupressão. A alopecia é também um efeito secundário considerado “quase universal”, após a administração deste fármaco [152,153].

A Ifosfamida, quando administrada por IV, apresenta uma semi-vida de 4 a 6 horas, sendo a adesão às proteínas plasmáticas é bastante baixa. A maior parte do fármaco é eliminado por metabolização, com menos de 20% sendo excretado inalterado na urina. O metabolismo é induzido pelas características químicas do próprio fármaco, indicando que em doses repetidas, o organismo tende a eliminá-lo de forma rápida e, apesar do

Relativamente à eliminação, a Bleomicina apresenta uma cinética de primeira ordem e diversos estudos mostraram que a sua velocidade de eliminação interliga diretamente com a depuração da creatinina, evidenciando a necessidade acrescida de avaliar a função renal do paciente antes da administração do fármaco [159].

Um dos efeitos adversos mais relevantes da Bleomicina é a exposição pulmonar a células inflamatórias, estimulando a fibrose pulmonar. Acresce que com a presença do fármaco a expressão de mediadores fibrógenicos (TGF- β) aumenta, prejudicando a patologia [160].

4.6.4 Fármacos em investigação

Diversos agentes terapêuticos encontram-se em fase de investigação clínica para o tratamento de neoplasias malignas, e alguns com indicação para o tratamento do cancro do colo do útero. Contudo, a sua aplicação clínica permanece restrita a situações específicas e criteriosamente selecionadas, o que justifica a sua utilização pouco frequente na prática oncológica corrente. Alguns destes fármacos inibem vias de sinalização celular.

O **Cediranib** é um inibidor do tipo I de cinases tirosínicas (TKI). Atua nos recetores de VEGF (VEGFR1-3), que estão envolvidos no processo de angiogénese. As cinases tirosínicas são enzimas que atuam em cascatas de sinalização dentro de células, promovendo a proliferação celular, sobrevivência e, principalmente, a angiogénese. O fármaco Cediranib encaixa no sítio ativo da enzima, no local de ligação da adenosina trifosfato (ATP é a molécula que garante a energia celular) e assim compete diretamente pelo mesmo local de ligação. As tirosinas cinases requerem ATP para prosseguir com a fosforilação de proteínas e, eventualmente, desencadear vias de sinalização que promovem a angiogénese, e crescimento do cancro. O fármaco Cediranib interrompe a cascata de sinalização e, por consequência, a estimulação da angiogénese [161].

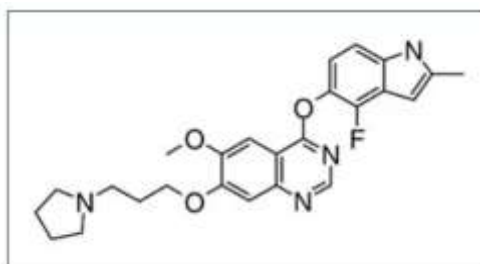


Figura 4.13 – Representação da estrutura molecular do fármaco Cediranib.

O anticorpo monoclonal **Ipilimumab**, mencionado acima, atua na interação do inibidor de antígeno 4 de linfócitos T citotóxicos (CTLA-4), sendo este um receptor co-inibitório expresso na superfície de células T cuja função é regular negativamente as respostas das células T após a sua ativação, de forma a manter a homeostase imune e prevenir o ataque do SI ao próprio organismo (Doenças Autoimunes) [137].

A ativação das células T depende de dois sinais: o reconhecimento antigénico, expresso por uma molécula do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) na superfície de uma célula apresentadora de antígenos (APC), pelo receptor da células (TCR), e um sinal co-estimulatório entre CD28 (Cluster of Differentiation 28) e B7 (CD80/CD86). A molécula CTLA-4, com maior afinidade por B7, compete com CD28 e inibe a ativação das células T ao recrutar fosfatases intracelulares da proteína 2A (PP2A) e SHP-2, reduzindo a produção de interleucina 2 (IL-2). Este mecanismo regula a resposta imune, sendo bloqueado pelo Ipilimumab para potenciar a ação antitumoral [162-164].

A principal função da CLTA-4 é proteger o organismo de possíveis ataques imunes com origem nas células do próprio sistema imunitário e, com a presença do fármaco Ipilimumab, inibidor da CLTA-4, o próprio sistema imunitário tem a capacidade de combater as células do seu organismo, incluindo células cancerígenas [165].

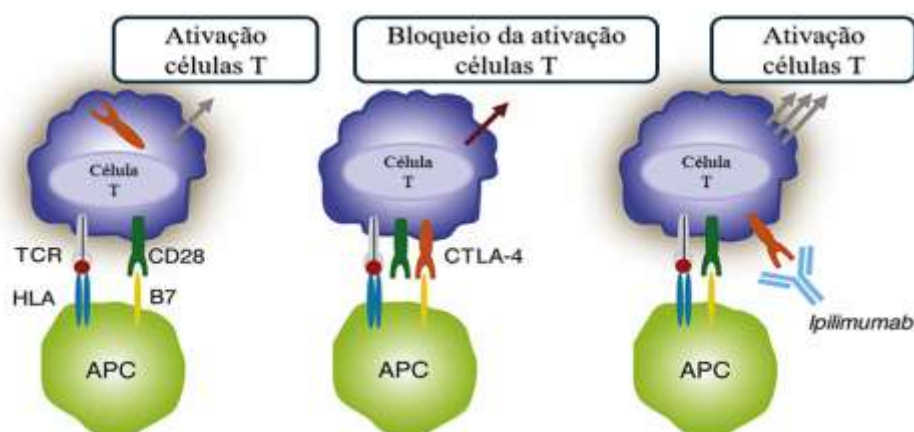


Figura 4.14 – Representação do mecanismo de ativação de uma célula T. A ativação da célula T exige dois sinais: reconhecimento antigénico pelo TCR, apresentado por uma APC, e coestimulação via CD28, que se liga ao B7 na APC. Após esta dupla sinalização, a célula T é ativada. Para regular essa ativação, a proteína CTLA-4 compete com CD28 pela ligação ao B7. O fármaco Ipilimumab bloqueia CTLA-4, favorecendo a persistência da coestimulação e intensificando a resposta imunitária antitumoral. Adaptado de [165].

A Figura 4.14 ilustra um mecanismo de ativação completo de uma célula do sistema imunitário, célula T. Um dos sinais baseia-se no recetor de célula T (TCR) que expõe um antigénio da célula cancerígena, sendo exibida por uma célula de apoio APC. De seguida, requer outro sinal para que garanta a confirmação da presença de uma célula que necessita de ser eliminada. Esse sinal provém do recetor CD28, que interage com um segundo recetor na APC, denominado de B7. Após estas duas confirmações, a célula T é ativada, iniciando o seu “ataque”. Para evitar que este “ataque” se prolongue por um período desnecessário, é estabelecido um controlo por parte da própria célula T, a CTLA-4. Esta proteína, como mencionada acima, compete com a CD28. O fármaco Ipilimumab liga-se à proteína CTLA-4, impedindo que esta se conecte com B7. Assim, há uma contínua ligação entre CD28 e B7, permitindo uma melhor resposta imunitária face ao combate de células cancerígenas [165].

4.7 Protocolos de tratamento

Os tratamentos do cancro do colo do útero requerem estadiamento clínico por forma a que as decisões terapêuticas sejam as mais adequadas para maximizar a sua eficácia. Inicialmente a radioterapia ou cirurgia eram consideradas as modalidades de tratamento, podendo ser usadas isoladamente ou em combinação, para estágios iniciais e localmente avançados. No entanto, a partir de 1990 a quimioterapia foi integrada em protocolos de tratamento, sendo usada concomitantemente com radioterapia (quimiorradioterapia) como padrão de tratamento definitivo para casos localmente avançados, e como tratamento adjuvante após cirurgia, em casos de extrema incidência de recidivas. Ambas as formas de tratamento demonstraram uma melhoria significativa na sobrevida e no controlo da doença. Para doentes em estágios avançados, por vezes nem a radioterapia nem cirurgia são eficazes, sendo necessário recorrer à quimioterapia sistémica [166].

Como terapia de primeira linha, segundo a ESMO, a Cisplatina foi estabelecida como o padrão de tratamento em 1981, apesar de nunca ter sido formalmente comparada ao melhor tratamento em ensaios clínicos randomizados, com uma sobrevida global mediana (mOS) de 6,5 meses, em monoterapia. Com o passar dos anos e com diversos avanços estabelecidos no ramo da oncologia, surgiu em 2005 a combinação de Cisplatina-Topotecano, que demonstrou superioridade sobre Cisplatina (em monoterapia), aumentando o valor de mOS para 9,4 meses. Após 4 anos (GOG 204), em 2009, o regime

terapêutico baseado na combinação Cisplatina-Paclitaxel superou outras associações baseadas em Cisplatina (Cisplatina-Vinorelbina, Cisplatina-Topotecano, Cisplatina-Gencitabina), alcançando uma mOS de 12,8 meses e sendo considerado a partir desse momento o tratamento padrão. Em 2014 (GOG 240), a adição do Bevacizumab à quimioterapia combinada de anos anteriores, demonstrou aumento de eficácia, elevando o mOS para 17 meses. Um estudo denominado como KEYNOTE-826, reconhecido pela indústria farmacêutica e pela Sociedade Europeia de Oncologia Médica (ESMO), demonstrou que a administração de Pembrolizumab em concomitância com a quimioterapia padrão (com ou sem Bevacizumab), melhoraria os resultados, em comparação com a quimioterapia com placebo [166].

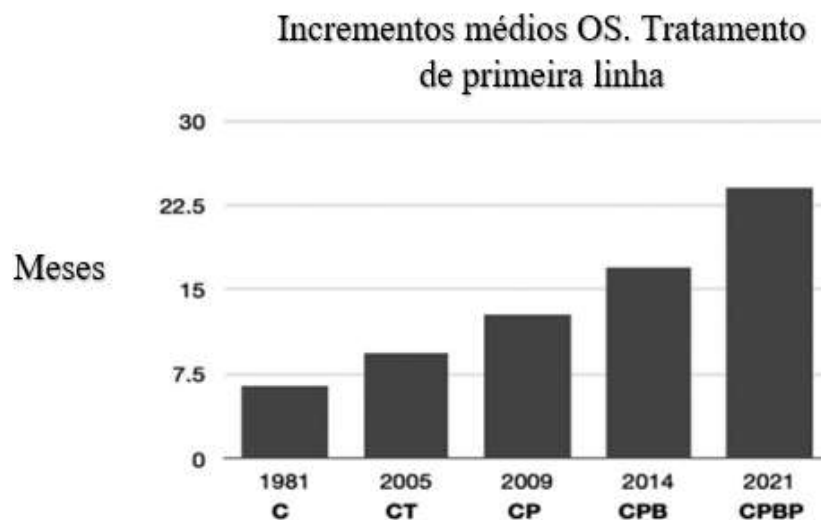


Figura 4.15 – Gráfico que ilustra a progressão a sobrevida global mediana em meses (mOS), entre 1981 e 2021, de acordo com as associações quimioterapêuticas de primeira linha realizados através de estudos como GOG 240 (Gynecologic Oncology Group) e KEYNOTE-826. (C = Cisplatina; CT = Cisplatina-Topotecano; CP = Cisplatina-Paclitaxel; CPB = Cisplatina-Paclitaxel-Bevacizumab; CPBP = Cisplatina-Paclitaxel-Bevacizumab-Pembrolizumab). Adaptado de [166].

A sinergia criada com os fármacos de tratamento padrão, sejam eles Cisplatina, Paclitaxel, Bevacizumab ou Pembrolizumab, demonstrada na Figura 4.15, revela uma alta eficácia terapêutica para o cancro do colo do útero, dada a diversidade e sinergia dos vários mecanismos de ação. A associação composta pela Cisplatina e pelo Paclitaxel atua principalmente ao nível das próprias células cancerígenas, enquanto o anticorpo Bevacizumab priva o cancro do suprimento sanguíneo e o Pembrolizumab fortalece uma resposta imunitária do próprio corpo contra as células não saudáveis.

Como mencionado anteriormente, existem vários esquemas de tratamento para o cancro do colo do útero e, de forma geral, todos dependem de fatores intrínsecos do paciente.

4.8 Alopecia

A alopecia é uma condição médica que se manifesta pela perda de cabelo ou de pelo em qualquer parte do corpo, embora seja mais comum no couro cabeludo. Ao contrário da queda comum de cabelo diário, a alopecia é um distúrbio que pode ser temporário ou persistente e, a sua causa varia dependendo de diversos fatores [167].

Este fenómeno é particularmente comum em processos de quimioterapia, que tem como alvas células com uma elevada velocidade de divisão, como é o caso de células cancerígenas. As células de matriz capilar, responsáveis pelo crescimento do cabelo, também apresentam como característica uma divisão celular acentuada e acelerada, tornando-se alvos não intencionais dos agentes citotóxicos. Quimioterapia com agentes citotóxicos, terapias moleculares direcionadas, imunoterapias e radioterapia podem originar diversos distúrbios capilares, hirsutismo, hipertricose e alterações de pigmentação na pele. Os mecanismos causadores destes problemas clínicos continuam a ser alvo de pesquisa e não são conhecidos na totalidade aos dias de hoje, dificultando processos de prevenção e de tratamento [167].

As alterações capilares originárias de terapias antineoplásicas, ocorrem em 65% dos doentes tratados com terapias citotóxicas, em 15% com terapias direcionadas, em 2% com imunoterapias e em até 100%, em áreas tratadas com radioterapia [167].



Figura 4.16 –Exemplo de couro cabeludo feminino e masculino com a presença de alopecia areata. Adaptado de [262,263].



Figura 4.17 – Imagem do couro cabeludo um indivíduo masculino com alopecia androgenética. Queda de cabelo na área frontal, temporal e central, indicada pelas setas a branco. Adaptado de [191].



Figura 4.18 – Alteração capilar no couro cabeludo de uma mulher após 1 mês de terapêutica oncológica com Paclitaxel e Carboplatina. Na imagem A, um couro cabeludo sem contacto com agentes quimioterápicos e na imagem B, o efeito de 1 mês de quimioterapia. Adaptado de [192].

4.8.1 Impacto psicossocial

O cabelo é um elemento de beleza com alto poder de modelação da autoestima e, exatamente por esse motivo, tem impacto na qualidade de vida dos indivíduos que dão valor à presença de cabelo. As alterações físicas durante e após a terapêutica oncológica, como o enfraquecimento capilar seguido da queda de cabelo, e outras toxicidades cutâneas, afetam progressivamente a imagem corporal do doente, originando um desconforto psicossocial de elevada relevância. A alopecia foi considerada o efeito secundário mais angustiante no tratamento oncológico, para cerca de metade (46,6%) dos doentes expostos a este tipo de terapias [168]. O desconforto psicossocial e a diminuição da autoestima contribuem para o desenvolvimento de perturbações, como stress, ansiedade e depressão. Por esse motivo, a alopecia deve ser abordada pelos profissionais

de saúde, fornecendo o devido apoio ao doente, para que se sinta reconfortado na busca do seu bem-estar físico [168].

Num estudo com 179 indivíduos de ambos os sexos que desenvolveram CIA (alopecia induzida por quimioterapia), 101 indivíduos (56,4%) referiram a alopecia como sendo o pior efeito colateral da quimioterapia, 129 (72%) indicaram que a alopecia afetou a sua vida social e 37 (20,6%), afirmaram utilizar acessórios para camuflar a perda de cabelo [169].

4.8.2 Abordagem da estrutura e ciclo do crescimento capilar

O pelo é uma característica importante da pele, possuindo uma diversidade de funções, como a regulação térmica, proteção física e imunológica, proteção contra radiação UV (ultravioleta), micróbios e percepção sensorial, sendo produzido por milhões de pequenos órgãos chamados folículos pilosos (FCP) que se invaginam da epiderme para o tecido subcutâneo. Ao longo da vida do indivíduo, os FCP autorrenovam-se durante todo o ciclo capilar [170].

De forma geral, as fibras capilares constituídas por folículos pilosos apresentam todas os mesmos componentes estruturais, no entanto diferem em tamanho e forma, estando estes fatores dependentes da sua localização, da genética, de hormonas e da idade. Todo o seu processo de crescimento requer células estaminais foliculares, células epiteliais, mesenquimais e neuroectodérmicas [170].

O folículo piloso estende-se verticalmente até à base (derme), sendo composto por dois compartimentos longitudinais: Segmento superior permanente e Segmento inferior cíclico. O Segmento superior permanente não se altera durante todo o ciclo do pelo e pode ser dividido em infundíbulo, que se estende do óstio (abertura da superfície da pele) do folículo piloso até ao local de abertura do ducto da glândula sebácea, e istmo, localizado abaixo do infundíbulo até à inserção do músculo piloerector (entre a bainha radicular interna cornificada e a primeira célula não cornificada da camada de Huxley). O segmento inferior cíclico, ao contrário do permanente, sofre alterações durante todo o ciclo capilar, regredindo durante a fase catagénes e sendo reconstituída na fase anágena. Este segmento é constituído pela região suprabulbar e pelo bulbo do folículo piloso. A região bulbar é composta por células da matriz altamente proliferativas, conhecidas por células

progenitoras da matriz, sendo intercaladas por melanócitos (responsáveis pela pigmentação). As células da matriz rodeiam a papila dérmica (aglomerado de fibroblastos, capilares sanguíneos e matriz extracelular), considerada fundamental para a sinalização que impulsiona o crescimento capilar [170].

A haste do folículo é composta pelo córtex, considerada a camada mais espessa, responsável pela tensão e sustentação do cabelo, sendo composto maioritariamente por tricócitos, células epiteliais especializadas em queratinas e proteínas, garantindo resistência. É também constituída pela cutícula, parte exterior ao córtex e é composta por células achatadas e alongadas, representando um efeito de escama de peixe. Por fim, ainda na constituição da haste do folículo, a camada mais interna conhecida como medula, permite a distribuição homogénea de minerais e nutrientes até ao fim do folículo, visto ser o único elemento capilar que se encontra em contacto com o bulbo capilar, evidenciando que esta camada não se encontra presente em todos os tipos de cabelo [170].

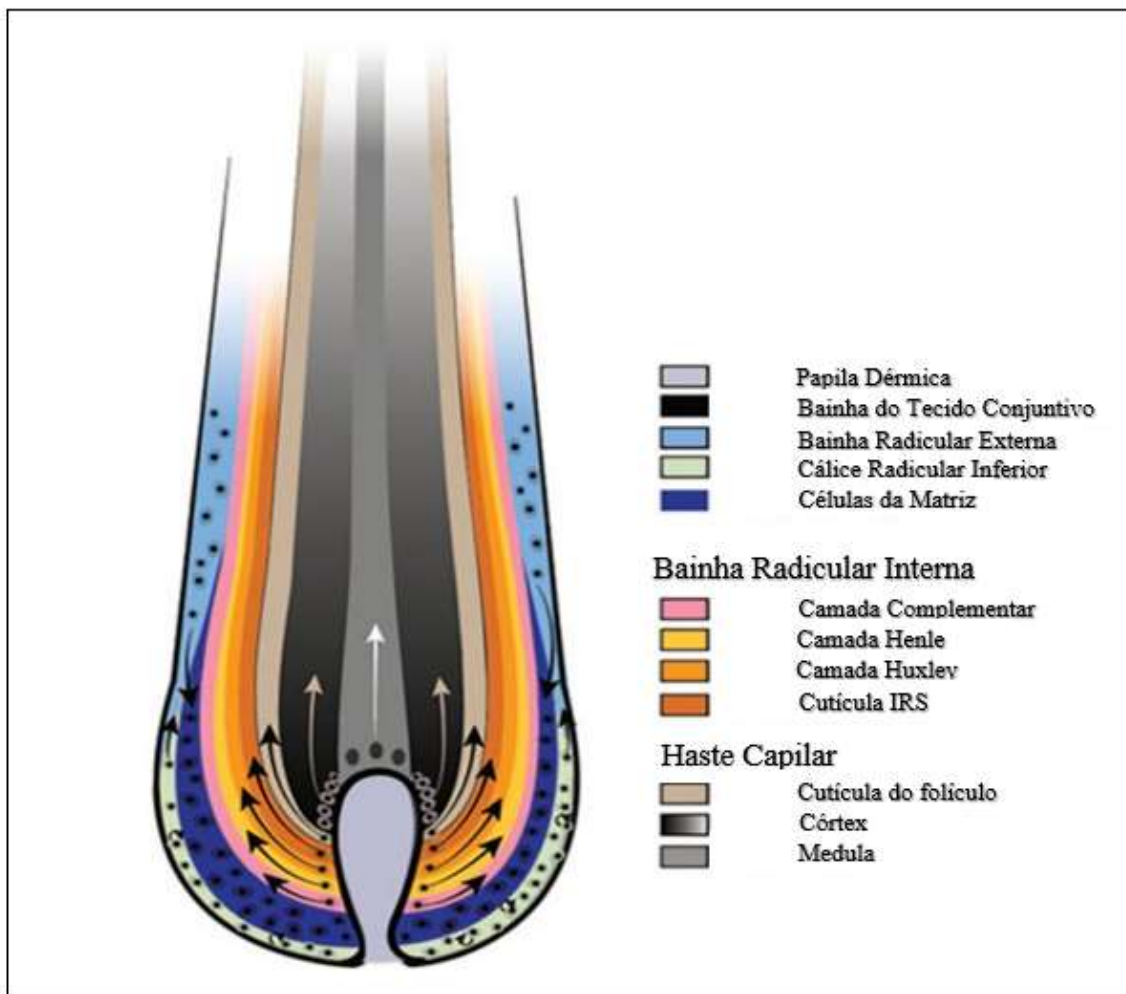


Figura 4.19 – Representação ilustrativa de um corte longitudinal de folículo piloso, com indicação da sua composição. Adaptado de [170].

A Figura 4.19 retrata ilustrativamente um corte longitudinal do folículo piloso, onde é possível observar o bulbo capilar composto por diversas células, a papila dérmica (primeiro contacto com os vasos sanguíneos), o córtex (garante sustentação e resistência), e pela medula (distribuição homogénea de nutrientes).

A morfogénese folicular corresponde ao conjunto de processos celulares que regulam o desenvolvimento e o ciclo de vida do folículo piloso, sendo fundamental para aplicações clínicas, nomeadamente no tratamento de patologias como a alopecia. Este processo divide-se em três etapas principais: indução, organogénese e citodiferenciação [174,175].

Na fase de indução, a interação entre células epiteliais, mesenquimais e neuroectodérmicas promove o espessamento celular, formando o placóide epitelial. Este evento é desencadeado pela via de sinalização WNT (Wingless-type MMTV *integration site family*), através da acumulação de β -catenina no citoplasma e posterior translocação para o núcleo. Este mecanismo ativa fatores de transcrição de proteínas da família TCF/LEF (*T-Cell Factor/Lymphoid enhancer-binding*), induzindo a expressão de genes como c-Myc, ciclina D e Wnt5a [170,171]. O gene Wnt5a atua como modulador negativo da via β -catenina, contribuindo para a regulação da taxa de crescimento e diferenciação celular [172,173]. Por sua vez, c-Myc e ciclina D são determinantes na progressão do ciclo celular, especialmente em células da matriz folicular [174,175].

A organogénese inicia-se com a invaginação das células epiteliais na epiderme, formando o germe capilar, que se alonga até à derme, conhecido por pino capilar. A aproximação à condensação dérmica culmina na formação do bulbo capilar. Durante a fase de citodiferenciação, ocorre a especialização das células epiteliais e mesenquimais, originando a papila dérmica e as camadas da haste capilar, que emergem à superfície cutânea [174,175].

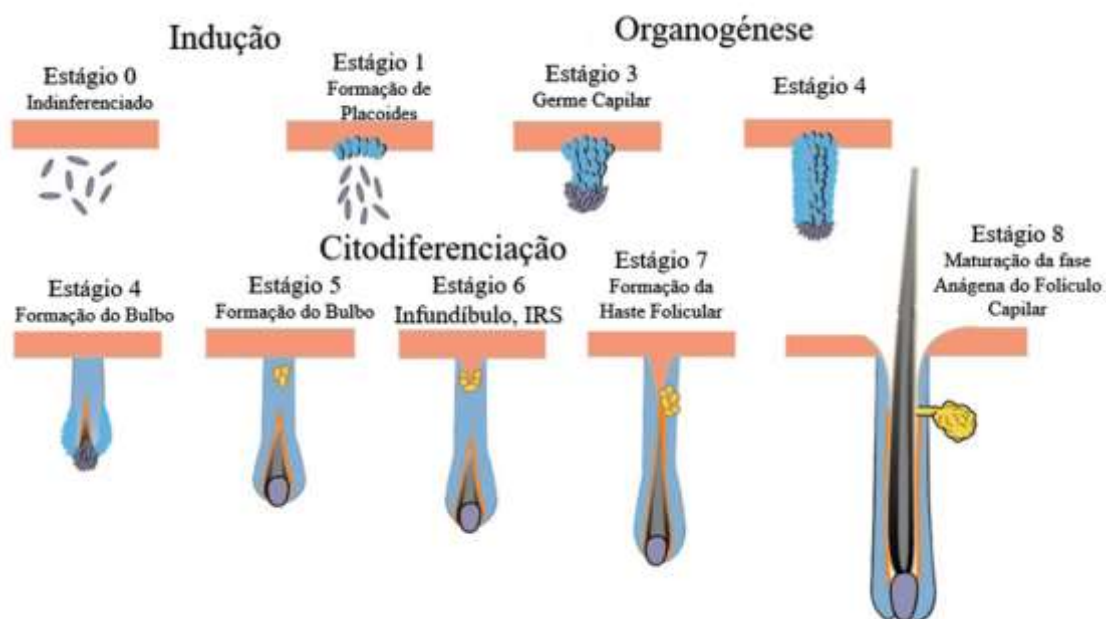


Figura 4.20 – Ilustração esquemática da morfogênese do folículo piloso e as suas 3 fases: Indução, Organogênese e Citodiferenciação. Na fase de indução ocorre a formação de placoides e na fase de organogênese o placóide começa a ser visível devido à condensação de células mesenquimais, formando o germe capilar. Na fase de citodiferenciação ocorre a formação do bulbo e da haste capilar. Adaptado de [170].

Observando a Figura 4.20, conclui-se que na fase de indução ocorre um espessamento multifocal do epitélio resultando na formação de placoides. Na fase de organogênese a condensação de células mesenquimais sob a placóide começa a ser visível, implicando o crescimento descendente de células epiteliais e a formação do germe capilar. A fase da citodiferenciação inicia quando o crescimento descendente atingem o seu comprimento final, após a invaginação mais profunda na derme (estágio 4 e 5). Durante a última fase (estágios 5 a 8), o condensado mesenquimal começa a ser cada vez mais notório, formando a papila dérmica. Sinais químicos da papila dérmica para as células epiteliais adjacentes induzem a sua diferenciação na bainha radicular interna, estimulando a haste capilar e a sua projeção através da epiderme.

4.8.2.1 Ciclo Capilar

Cada fio de cabelo presente no couro cabeludo é sujeito a processos dinâmicos e rigorosos conhecidos como ciclo capilar, caracterizado por um processo biológico fundamental que determina a vida de cada folículo. O ciclo capilar é dividido em 4 fases principais: Anágena (fase de crescimento), Catágena (fase de transição), Telógena (fase de repouso) e Exógena (fase de queda). A duração e sincronização das fases são influenciadas por uma complexa rede de fatores genéticos, ambientais, hormonais e até mesmo, terapêuticos (antineoplásicos) [170].

Na fase Anágena, o folículo piloso encontra-se totalmente desenvolvido, o segmento inferior (porção capilar que sofre alterações cíclicas) está reconstituído e a haste capilar é produzida ativamente. Esta fase é impulsionada pela comunicação entre a papila dérmica (PD) e as células da matriz. As células da matriz são altamente proliferativas e cercam a PD, originando a produção de diversas células diferentes que compõem a haste capilar e as células da matriz. As vias de sinalização como a WNT, são cruciais à ativação e proliferação de células estaminais do folículo. A característica da haste capilar depende da genética em si, o que pode variar na espessura, no formato, no comprimento, na densidade ou na localização corporal [170].

A fase Catágena apenas se inicia quando ocorre a ativação das vias de sinalização BMP (*Bone Morphogenetic Protein*) e TGF- β (*Transforming Growth Factor Beta*). Ambas as vias são inibitórias da proliferação celular e promovem a diferenciação terminal ou a morte celular. Uma das proteínas indutoras de regressão é a proteína FGF5 (*Fibroblast Growth Factor 5*), expressa pelas células do cabelo e age como sinal para a porção inferior do folículo. Além disso, as células da matriz e outras células do bulbo capilar recebem um sinal de apoptose, sendo o principal mecanismo que causa regressão da porção inferior do folículo, provocando o encurtamento epitelial do folículo à medida que as células na base morrem e são, comumente absorvidas. A papila dérmica também sofre alterações nesta fase, diminuindo de tamanho e alterando a sua forma, mantendo sempre a ligação ao folículo (em estado de regressão). A base do pelo endurece formando uma forma de “escova” ou “bastão”, conhecido como *Club Hair*. O folículo é ancorado à bainha radicular externa e prepara-se para a fase Telógena [170, 176, 177].

Na fase de repouso, conhecida por fase Telógena, a porção inferior do folículo já regrediu completamente e a bainha radicular interna já não se encontra presente na estrutura pilosa. O *club hair* está ancorado ao longo de todo o istmo pela queratina tricolemal. Dentro desta fase é possível dividir em duas subfases: Telógena refratária e Telógena competente [49,50]. Na subfase Telógena refratária, o folículo permanece em quiescência devido à elevada expressão da proteína BMP, que inibe as vias WNT e SHH. Na subfase Telógena competente, a supressão da sinalização da proteína BMP pela PD em concomitância com a ativação da via WNT, promovem a reativação transcricional das células estaminais, preparando o folículo para um novo ciclo de crescimento, a fase Anágena [170, 176,177].

Por fim, durante a fase Exógena ocorre uma queda ativa e controlada do folículo. Esta fase assegura que a queda do cabelo não é prematura, permitindo que um novo ciclo de inicie posteriormente [176,177].

4.8.3 Alopecia induzida por Anticancerígenos específicos do cancro do colo do útero

A alopecia induzida por quimioterapia (CIA) é uma das manifestações mais visíveis e angustiantes durante e após o tratamento oncológico. Esta manifestação consiste num resultado direto entre o mecanismo de ação dos fármacos em células com uma elevada taxa de divisão celular, sendo as células da matriz capilar um alvo dos fármacos anticancerígenos. A transição da fase Anágena para as seguintes fases (Catágena e Telógena) requer um controlo rigoroso dos mecanismos celulares e, com a presença dos fármacos citotóxicos projetados para combater a proliferação descontrolada das células cancerígenas, as células da matriz do folículo piloso sofrem uma interrupção abrupta do crescimento, provocando uma queda massiva. A esta condição é atribuído o nome de alopecia Anágena [167].

A alopecia induzida por antineoplásicos (ANIA) pode ser dividida em 3 categorias: destruição folicular (quimioterapia ou radioterapia), miniaturização folicular (terapias endócrinas e direcionadas) e bloqueio do ciclo celular (imunoterapia). Ao compreender exatamente o mecanismo de ação dos fármacos, é possível ajustar o tratamento ao futuro desenvolvimento da alopecia [167].

A alopecia é classificada através de relatos do paciente face ao tratamento oncológico ou quando a perda de densidade capilar começa a ser visível (superior a 50% do couro cabeludo). Além destes diagnósticos mencionados, existe a possibilidade de realizar um exame macroscópico com dermatoscopia, conhecido como tricoscopia. O tricograma permite a uma melhor visualização da densidade capilar, de espessura e, de anomalias na haste capilar, auxiliando ainda na quantificação de fios anágenos e telógenos, sendo relevante para o diagnóstico da ANIA. A alopecia é avaliada através da classificação dos Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos (CTCAE) e pela pontuação da Ferramenta de Severidade da Alopecia (SALT) [167].

Pela quimioterapia, a alopecia induzida surge de forma subaguda, rapidamente após o início de tratamento oncológico, atingindo o pico em poucas semanas. Após 3 meses do fim de tratamento, o couro cabeludo demonstra os primeiros sinais de crescimento capilar. A alopecia induzida pela quimioterapia depende de alguns fatores, sendo um deles a classe terapêutica dos fármacos envolvidos. Agentes alquilantes, antraciclina e taxanos são as classes de fármacos que mais efeitos exerce no crescimento do folículo piloso. Embora a classe terapêutica seja um fator essencial, o regime e a dose da mesma também são fatores relevantes [167].

Tabela 4.1 - Principais moléculas antineoplásicas e a sua respetiva percentagem estimativa de originar alopecia. Adaptado de [167].

Molécula (Classe)	Frequência estimada de alopecia (%)
Daunorrubicina, Doxorrubicina, Epirubicina (Inibidores da Topoisomerase II)	≈80–100%
Docetaxel, Paclitaxel (Taxanos)	≈80–100%
Ciclofosfamida, Ifosfamida (Agente alquilante) em doses elevadas	≈80–100%
Etopósido, Idarrubicina (Inibidores da Topoisomerase II)	≈40–60%
Topotecano intravenoso, Irinotecano (Inibidores da Topoisomerase I)	≈40–60%
Bleomicina (Antibiótico citostático - CA)	≈10–30%
Vinblastina, Vincristina, Vinorelbina (Alcaloides da Pervinca - PA)	
5-Fluorouracilo, Gemcitabina, Metotrexato (Antimetabolitos - AM)	
Capecitabina (Antimetabolito - AM)	<10%
Carboplatina, Cisplatina, Oxaliplatina (Sais de Platina - PS)	
Nota: As frequências apresentadas referem-se a tratamentos em monoterapia e podem variar consoante o protocolo de quimioterapia utilizado. Protocolos de poliquimioterapia tendem a apresentar frequências mais elevadas de alopecia.	

Uma forma mais complexa da alopecia é designada por alopecia persistente induzida por quimioterapia (pCIA), caracterizada pela manutenção de perda capilar por um período de, no mínimo, 6 meses após o fim do tratamento oncológico. Esta condição resulta da destruição de células estaminais do folículo piloso. É comumente associada a tratamentos com taxanos, nomeadamente Paclitaxel [178].

O fármaco Paclitaxel é extraído da casca de uma árvore do pacífico, conhecida como “yew tree” (*Taxus brevifolia*) e foi comercializado em 1992. O fármaco apresenta múltiplos efeitos adversos sistêmicos e também dermatológicos. A alopecia aguda reversível induzida por este taxano origina o eflúvio anágeno distrófico, uma queda abrupta de folículos capilares durante a fase anágena e, inicia-se após o primeiro ciclo de tratamento. Em doses altas e tratamentos prolongados, o couro cabeludo é afetado em pelo menos 60% dos doentes, assim como outras zonas que apresentam pelos como sobrancelha, pestanas, barba, axilas e região púbica. Em situações agudas, o cabelo reestabelece o ciclo de crescimento ao fim de 3 a 6 meses após o fim de tratamento oncológico, embora um terço dos doentes presenciem uma mudança física no cabelo, como a textura e formato (com sendo mais grosso, fino e liso ou encaracolado) e na cor (grisalha ou mais escura). Infelizmente, o tratamento com estes fármacos pode culminar numa perda persistente ou irreversível, conhecida como alopecia persistente. Isto verifica-se após 6 meses de tratamento com o taxano, por exemplo. O mecanismo de ação do Paclitaxel consiste, como referido anteriormente, na estabilização dos microtúbulos, que impede, eventualmente, a sua proliferação e o seu crescimento celular. Sem a produção de proteínas como as responsáveis pela produção de queratina, a forma do cabelo e a haste capilar perdem força e partem-se [179].

Segundo a Tabela 4.1 é possível concluir que o fármaco Paclitaxel estimula até 100% a alopecia, assim como o fármaco Ciclofosfamida. No entanto, apenas a Ifosfamida, análogo sintético da Ciclofosfamida, é utilizada em esquemas alternativos para a terapia oncológica do cancro do colo do útero. A alopecia induzida pela Ifosfamida em concomitância com MESNA, em monoterapia ou com outros fármacos antineoplásicos, alcança até 100% em doentes sujeitos à terapêutica. A elevada percentagem está relacionada com os metabolitos alquilantes da Ifosfamida, produzidos após a ativação pelas enzimas hepáticas [180,181].

A Cisplatina, agente metalante do ADN, está fortemente associada a diversos efeitos adversos decorrentes da sua limitada seletividade entre células cancerígenas e tecidos saudáveis. Esta característica contribui para a toxicidade sistémica observada durante o tratamento oncológico, afetando tecidos não cancerígenos, como membranas, garganta, estômago e folículos capilares, que apresentam similaridades como elevadas necessidades nutricionais [182,183]. Os compostos análogos de platina, como a Cisplatina, em monoterapia apresenta uma incidência de alopecia que varia de 2 a 25%

Em combinação com outros compostos, como o Paclitaxel, a incidência aumenta para 34,2 a 90%. A Cisplatina induz significativamente menos perda capilar que o Paclitaxel, além de que, tem como alvas células com elevada taxa de proliferação e, por vezes, a distinção entre as células cancerígenas e células saudáveis, é quase nula. Com a presença do fármaco no fluxo sanguíneo, as células da matriz do folículo piloso não se dividem e assim, a célula induz-se à apoptose comprometendo a síntese de queratina e a formação da haste. O risco de alopecia de alto grau ou persistente, induzido por este fármaco, é relativamente baixo, como indicado também na Tabela 4.1 e na Tabela 4.2 [183-187].

A Carboplatina, sendo também um composto análogo de platina, em monoterapia apresenta taxas mais baixas de alopecia grave mas, assim como Cisplatina, em junção com outros fármacos quimioterapêuticos como o Paclitaxel, a incidência e a gravidade da alopecia aumentam significativamente, como demonstrado na Figura 4.2. Um estudo denominado ICON3, concluiu que tratamentos oncológicos em monoterapia com Carboplatina (AUC =5), a incidência da alopecia foi de 4%, enquanto em combinação com o Paclitaxel, a incidência foi entre 73 e 80%. Em outros estudos clínicos, indicado na Tabela 4.2, a Carboplatina em monoterapia apresenta uma incidência de 2,3 a 25%, embora sendo considerada alopecia grave a severa. Em combinação com o Paclitaxel, a sua incidência é igual à da combinação referida acima (Cisplatina e Paclitaxel), rondando valores entre 34,2 e 90%, como indicados na Tabela 4.2 [183,188].

O Topotecano, através do seu mecanismo de ação de inibição da topoisomerase I, afeta diretamente as células do folículo capilar em fase de crescimento ativo (fase anágena). Ao estabilizar a enzima topoisomerase I, as cadeias de ADN não se desenrolam temporariamente impedindo a replicação do ADN, resultando em ruturas irreversíveis e indução de apoptose, essencialmente em células que se encontrem em fase S do ciclo celular. Na Tabela 4.2, conclui-se que fármaco em monoterapia induzia alopecia moderada a grave, com uma incidência que varia entre 49 e 53%. Alopecia severa é relatada em apenas 6% dos doentes expostos à administração do Topotecano [183, 189,190].

A alopecia induzida por inibidores do ponto de controle imunológico (AII) é o nome atribuído à queda de cabelo como efeito colateral das terapias de imunoterapia. Embora o seu objetivo principal seja atacar células cancerígenas, os fármacos de imunoterapia oncológica podem originar uma série de toxicidades conhecidas como eventos adversos relacionados ao sistema imunológico (IRAES). Embora não expresse

uma elevada percentagem, as incidências diferem do fármaco utilizado sendo a do fármaco Pembrolizumab um valor de 3,4% [189].

Existem dois tipos de AII: AII-primário e AII-secundário. O AII- primário (AII-P) remete à queda de cabelo associada diretamente com o mecanismo de ação do fármaco. A ativação das células T provoca uma infiltração de linfócitos no folículo capilar, originando uma ação autoimune. A AII-secundária (AII-S) indica que a causa principal da queda de cabelo é resultado da consequência de IRAES, como por exemplo, consequências da disfunção da tiroide [189].

O anticorpo monoclonal Pembrolizumab tem uma alta responsabilidade na indução da alopecia areata (doença autoimune). Os folículos capilares na fase anágena estão normalmente protegidos por um fenómeno autoimune, conhecido como privilégio imune dos folículos capilares. Assim, os fármacos que controlam o poder imunológico do organismo, impactam diretamente com o fenómeno autoimune mencionado. Os antígenos do folículo capilar passam a ser reconhecidos pelo organismo e são atacados pelas células T citotóxicas. Este tipo de alopecia é considerado uma doença autoimune causada por infiltrações linfocíticas ao redor do folículo capilar, assim como de anticorpos G (IgG). Nas camadas inferiores da pele, o bulbo capilar é circundado de células T auxiliares, células T citotóxicas, células natural Killer e anticorpos, precisamente na fase anágena, causando o colapso do privilégio imunológico. As células T citotóxicas são recrutados inicialmente, tanto que se acredita que sejam o tipo principal de células que iniciam a alopecia areata. De forma geral, as restantes células imunológicas são denominadas como autoreativas, que estimulam a produção do interferão gama (IFN- γ). O IFN- γ perturba o folículo piloso e causa interrupção do ciclo do crescimento capilar, queda prematura do cabelo e inibição do seu crescimento. Assim, o folículo não é destruído originando queda de cabelo sem cicatriz [191].

Apesar deste tipo de alopecia ser induzida pelo anticorpo monoclonal usado em tratamento oncológico, não é considerada CIA e sim, por alopecia areata imediata. São ambas alopecias que afetam o ciclo de crescimento do folículo piloso, mas por mecanismos diferentes.

O anticorpo monoclonal Bevacizumab, ao contrário do mencionado anteriormente, não apresenta estudos que demonstrem influência na indução de qualquer tipo de alopecia. O fármaco Bevacizumab não interage com o sistema imunológico, uma

vez sendo inibidor da angiogénese, apenas suprime a vascularização essencialmente das células cancerígenas e, infelizmente na nutrição do folículo piloso. Assim, a chegada de nutrientes ao bulbo capilar pode ser afetado, enfraquecendo o couro cabeludo, no entanto este fármaco não origina clinicamente a patologia alopecia [191,192].

Tabela 4.2 - Revisão geral da severidade e da percentagem de incidência da alopecia induzida por fármacos citotóxicos. Adaptado de [183].

Classe de Fármaco	Tipo de Terapia	Agente Principal	Incidência (%)	Severidade Grau	Mecanismo de Alopecia
Compostos de Platina	Monoterapia	Carboplatina	2,3–25%	2–4	Ligação cruzada do ADN, objetivo fase S
		Cisplatina	2–25%	1–4	
	Combinação	Carboplatina / Cisplatina + Ciclofosfamida	18,4–79%	1–4	
		Cisplatina + Ciclofosfamida + Adriamicina	76%	3–4	
		Carboplatina / Cisplatina + Paclitaxel	34,2–90%	1–4	
		Cisplatina + Paclitaxel + Lonidamina	94%	3	
Taxanos	Monoterapia	Paclitaxel	62,8–79%	3	Estabilização dos microtúbulos, bloqueio mitótico
		Docetaxel	100%	1–2	
	Combinação	Paclitaxel + Bevacizumab	76,7%	3	
		Docetaxel + Carboplatina	100%	1–2	
		Docetaxel + Oxaliplatin	44,2%	1–2	
Inibidores da Topoisomerase	Monoterapia	Topotecano	49–53%	1–4	Danos no ADN por inibição enzimática
	Combinação	Topotecano + Sorafenib	55%	1–2	
Antimetabolitos	Combinação	Gemcitabina + Carboplatina / Cisplatina	14,3–21,4%	2–3	Inibição da síntese de ADN e da terminação da cadeia devido à inibição enzimática
		Gemcitabina + Cisplatina + Paclitaxel	43,5%	3	
		Gemcitabina + Oxaliplatina	24%	2	
Antraciclina	Monoterapia	Doxorrubicina Lipossomal Peguilada	16%	1–4	Administração direcionada reduz a toxicidade sistémica
	Combinação	Doxorrubicina Lipossomal Peguilada + Carboplatina	7–34%	1–4	

5 Estratégias p/ Mitigação da Alopecia Induzida pelo Tratamento Antineoplásico

Atualmente existem diversas estratégias de tratamento disponíveis para a prevenção e tratamento da alopecia induzida pelos fármacos anticancerígenos, utilizados especificamente no cancro do colo do útero. As opções terapêuticas variam entre fármacos absorvidos de forma sistémica (orais), cuidados exteriores como métodos preventivos e terapias tópicas diretamente aplicadas no couro cabeludo.

Num artigo de 2023, é mencionado que a CIA origina afinamento e perda de cabelo em 65% dos doentes expostos a tratamento oncológico, no entanto as opções de intervenção têm sido limitadas. Em 2025, a FDA apenas aprova o uso de sistemas de hipotermia do couro cabeludo para CIA, todavia os seus custos nem sempre são cobertos pelo seguro de saúde do local (fator dependente da região) impedindo o seu uso contínuo e rigoroso. Todavia, além do sistema de hipotermia, existem outras intervenções terapêuticas que demonstraram eficácia em estudos clínicos e, ou estão em curso ou não são aprovadas pela FDA, sendo usadas off-label [169].

Aos dias de hoje, o leque terapêutico para a CIA está em constante evolução, com uma vasta gama de intervenções promissoras que se encontram em diversas fases de estudo [169].

5.1 Prevenção da CIA

5.1.1 Sistema de Hipotermia de couro cabeludo

O sistema de hipotermia do couro cabeludo, conhecido por *scalp cooling*, aprovado pela FDA, tem sido utilizado desde o final do século XX. Com a Figura 5.3, é possível observar que o método *scalp cooling* pode ser dividido em automático, consistindo nos sistemas *DigniCap* e *Paxman Scalp Cooling System* e, não automático como os sistemas *Penguin* e *Chemo Caps* [169,193,194].

O sistema *DigniCap*[®] foi o primeiro sistema de hipotermia do couro cabeludo aprovado pela FDA em 2015 para a prevenção da CIA, para doentes com cancro da mama. No entanto, este método é atualmente utilizado como prevenção da CIA,

independentemente do tipo de cancro. Além desse sistema, o sistema Paxman Scalp Cooling System[®] também foi aprovado em 2017 pela FDA, para diversos tipos de cancro sólidos. Infelizmente, os outros tipos de hipotermia do couro cabeludo não automáticos ainda não tiveram a aprovação pela FDA, embora sejam utilizados em alguns centros de tratamento [169,193,194].



Figura 5.1 – Imagens demonstrativas do uso do Dignicap[®]. Adaptado de [200].



Figura 5.2 – Imagens representativas do sistema automatizado Paxman Scalp Cooling System[®]. Na imagem A observa-se o interior do capacete hipotérmico e na imagem B, o sistema global de Paxman[®]. Adaptado de [201,202].

Em dezasseis estudos originais, onde 10 são ensaios clínicos controlados (CCT) e 8 são ensaios clínicos aleatorizados (RCT), foram alvo de revisão para a demonstração da relevância do uso do sistema de hipotermia do couro cabeludo. Nos ensaios CCT, na qual incluíram 1107 indivíduos, 702 deles foram expostos a este método preventivo e apenas 28% (195 indivíduos) sofreram com CIA. Assim, concluiu-se que indivíduos expostos a este método apresentaram uma probabilidade 2,7 vezes menor de ter CIA em CCT. A diferença foi estatisticamente significativa em quase todos os estudos [193].

Relativamente aos ensaios clínicos aleatorizados (RCT), 217 indivíduos num total de 375, foram expostos a sistema de hipotermia do couro cabeludo e 52% (113 indivíduos) tiveram o seu cabelo preservado. Já 158 indivíduos (de um total de 375) que não foram expostos ao sistema de hipotermia do couro cabeludo, apenas 9,5% (15 indivíduos) preservaram o seu cabelo. Estes valores dos RCT permitiram concluir que indivíduos expostos ao tratamento preventivo apresentaram uma probabilidade de 5,5 vezes maior de preservar o cabelo. A diferença entre os grupos foi estatisticamente significativa em 7 dos 8 estudos, com um valor de probabilidade inferior a 0,001 [193].

Noutra perspetiva, foi realizada uma comparação com os resultados dos sistemas de hipotermia do couro cabeludo em 5 diferentes estudos, com um total de 1702 indivíduos expostos a diferentes tipos de terapêutica anticancerígena. Com os resultados, foi possível observar diferenças notáveis na ocorrência da alopecia entre grupos que receberam diferentes tipos de quimioterapias, sendo que ,de forma geral, os resultados foram inconsistentes, comprovando que a eficácia destes sistemas pode variar dependendo do tipo de classe terapêutica do fármaco utilizado. Assim, apesar do forte suporte estatístico em estudos clínicos, a eficácia destes sistemas depende inteiramente do tipo de fármacos administrados em quimioterapia [193].

O mecanismo de ação que envolve os sistemas de hipotermia do couro cabeludo, baseia-se na redução da temperatura do couro cabeludo usando o ar frio (não aprovada pela FDA), pacotes de gel (não aprovada pela FDA), tampas eletrónicas com temperaturas baixas (aprovada por FDA) ou tampas refrigeradas por gelo ou ar frio sem regulação eletrónica (não aprovada pelo FDA) originando um mecanismo de vasoconstrição local, que reduz o contacto da papila dérmica ao fluxo sanguíneo com o fármaco anticancerígeno. Deste modo, a chegada do fármaco aos folículos pilosos e os seus efeitos adversos (alopecia) são reduzidos [169,195].

Adicionalmente, a baixa temperatura no couro cabeludo tem um impacto direto na redução dos próprios mecanismos celulares dos folículos capilares. Ao desacelerar o metabolismo através de uma paragem temporária, especificamente entre a fase G0 e G1 na célula folicular, a quimioterapia que tem como principal alvo células de rápida divisão, não terá tanto impacto nas células do folículo, tornando-os menos suscetíveis aos efeitos tóxicos [169,193].

A hipotermia também está ligada ao aumento da produção da proteína HSP70 (Kilodalton heat shock proteins), que permite proteger as células dos folículos contra stresses como o calor, frio ou presença de toxinas como fármacos antineoplásicos [169,193]. Existem evidências que a hipotermia reduz a apoptose celular, um dos principais mecanismos de ação das células induzido pela quimioterapia [169,193,196].

Os sistemas de hipotermia utilizados para o arrefecimento do couro cabeludo podem consistir, ou não, em unidades móveis que promovem a circulação de líquido refrigerante de forma controlada. As tampas térmicas, por sua vez, empregam geralmente entre três e oito unidades contendo géis refrigerantes, permitindo a regulação precisa da temperatura. Nos sistemas automatizados, o controlo térmico é efetuado por meio de programação computacional, enquanto nas tampas convencionais, a monitorização da temperatura é realizada manualmente, através da substituição sequencial de unidades refrigerantes. Importa salientar que os dispositivos aprovados pela FDA apresentam maior probabilidade de serem abrangidos por planos de cobertura financeira, o que contribui para a sua acessibilidade económica. Todavia, os métodos não aprovados por esta entidade reguladora, tendem a ser economicamente menos acessíveis, limitando o seu acesso por parte dos doentes [169].

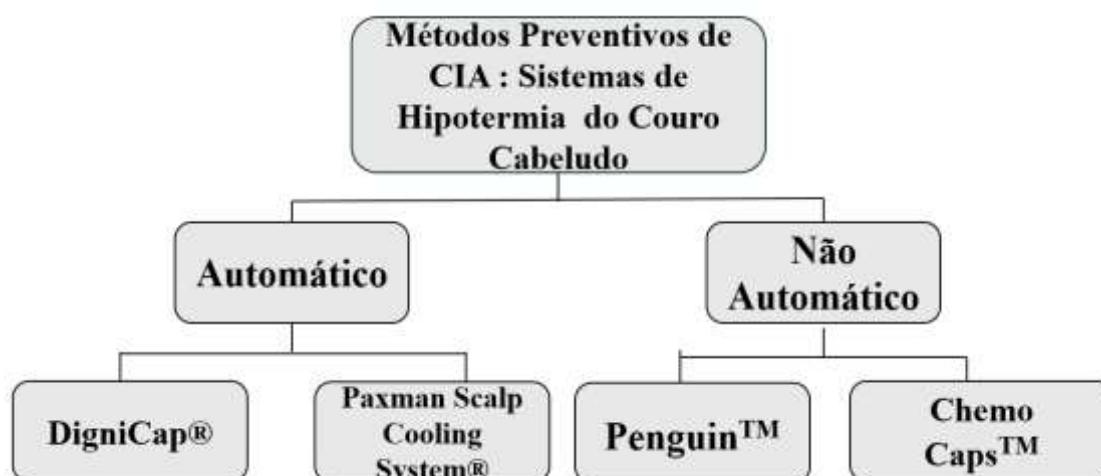


Figura 5.3 - Fluxograma representativo dos diferentes tipos de métodos hipotérmicos. Adaptado de [193].

A temperatura deste tipo de instrumentos preventivos varia entre 22° Celsius (subcutâneo) o que equivale a uma temperatura epicutânea de 19°, durante um período de 30 minutos antes da sessão, durante e após a quimioterapia. O “após” depende do fármaco e dos parâmetros farmacocinéticos, assim como da dose administrada, podendo prolongar

ou não o seu período de utilização, alcançando entre 60 e 180 minutos. No final, a touca de hipotermia permanece no couro cabeludo por uns breves minutos até retornar à temperatura ambiente [195,197].

A taxa de prevenção da CIA com o método de hipotermia varia entre \approx 50 e 80%, sendo mais eficaz para fármacos da família do taxanos, como o Paclitaxel. Os seus efeitos adversos consistem em desconforto no pescoço e ombros, assim como dores de cabeça, na testa, náuseas e tonturas. Infelizmente, embora aprovado pela FDA, é contraindicado para doentes expostos a anticancerígenos análogos de platina, como a Cisplatina, doentes com cancros hematológicos, com patologia de aglutinina fria, crioglobulinemia e lesão pós-traumática pelo frio [194,198,199].

Visto que uma das terapias administradas para estadiamentos mais avançados no cancro do colo do útero baseia-se na junção farmacoterapêutica Cisplatina-Paclitaxel-Bevacizumab-Pembrolizumab, esta terapia preventiva acaba por ser descartada ou, pelo menos, tornar-se limitada na presença de agentes metalante do ADN.

5.1.2 Vitamina D tópica

A aplicação de vitamina D tópica, hormona esteróide sintetizada nos queratinócitos ou adquirido em dietas, para a CIA é um dos tratamento preventivos não reconhecidos pela FDA. A vitamina D, também denominado de Calcitriol, tem sido abordada como terapia preventiva oncológica dado o seu papel relevante na dermatologia, devido às suas propriedades anti-inflamatórias e imunomoduladoras [169].

A deficiência de vitamina está relacionada com o desenvolvimento de patologias como o cancro e diversos tipos de alopecia, como alopecia areata, alopecia androgenética, alopecia cicatricial, tricotilomania e eflúvio telógeno (induzida por fármacos). Recentemente em estudos epigenéticos, de transcrição e proteómicos, revelaram que a vitamina D apresenta um papel importante nos mecanismos essenciais à célula, como de autorrenovação, diferenciação, proliferação e estimulação da morte das células cancerígenas [203,204]. É também conhecida como reguladora do sistema imunitário pois modula a imunidade cutânea inata (atividade antimicrobiana e apresentação de antigénios) e a adaptativa (atividade linfocítica T e B), permitindo uma gestão anti-inflamatória [169, 203].

Em 2020, um estudo realizado com o objetivo de encontrar um tratamento que protegesse os folículos capilares e prevenisse a CIA, concluiu que a aplicação tópica de Calcitriol (BPM31543) em doses até 80 µg/ml é segura e bem tolerada e, em 8 indivíduos de 14, apresentaram uma diminuição de alopecia até 50% na sétima semana de tratamento. Os autores defendem que, devido à segurança e resultados promissores, embora preliminares, o tratamento com BPM31543 justifica investigações futuras [205].

Adicionalmente, outros estudos direcionados à função da vitamina D, defendem que o recetor de vitamina D (VDR) é crucial para o ciclo capilar e que análogos da vitamina D estimulam o crescimento capilar em modelos murinos. Todavia, os ensaios clínicos em seres humanos revelam resultados negativos, reforçando a necessidade de mais estudos que relatem o verdadeiro mecanismo da vitamina D e do VDR em relação à mitigação da alopecia [206]. Outro estudo publicado, defende que o VDR, independente de vitamina D, é necessário para iniciar o ciclo de crescimento capilar e, a ausência do mesmo impede o crescimento de novos folículos [207].

Pode-se concluir que, apesar da vitamina D tópica ser utilizada em casos dermatológicos como a psoríase, a aplicação desta em situações de alopecia induzida pela quimioterapia, além de não ser aprovada pela FDA, encontra-se neste momento em fases clínicas de teste em seres humanos como método preventivo.

5.1.3 Injeção de Fator de Crescimento de Queratinócitos (KGF)

Outra modalidade de tratamento preventivo da CIA não aprovada pela FDA, é a utilização do Fator de Crescimento de Queratinócitos, também conhecido como fator de crescimento de fibroblastos 7 (FGF7), um mitógeno potente que estimula a célula a iniciar a divisão celular (o termo grego “mitos” que se refere à mitose e “geno” que se refere gerador). Em situações de stress, como a presença de fármacos anticancerígenos, este mitógeno atua como citoprotetor, protegendo células de danos exteriores [208]. Atualmente são conhecidas injeções intradérmicas capilares que incluem múltiplos fatores de crescimento, sendo um deles o KGF. Estas injeções são aplicadas no couro cabeludo durante 8 sessões, 1 vez em cada 3 semanas e, apresentam resultados significativos na redução de cabelo e aumento do diâmetro de haste [209]. Em dois estudos separados, em que o KGF é utilizado de forma individual, concluíram que o mesmo altera de forma significativa a redução da alopecia. Um dos estudos realizados em

modelos murinos submetidos a alopecia induzida por Citarabina, conhecida por citosina arabinosídeo (Ara-C), um fármaco antineoplásico pertencente à classe farmacoterapêutica de antimetabolitos, foi submetido a um pré-tratamento com KGF, resultando numa redução de até 50% da alopecia [210]. Um outro estudo realizado numa cultura de órgãos do couro cabeludo humano, o pré-tratamento com KGF inibiu de forma significativa a apoptose e distrofia dos folículos capilares, induzidas por um metabolito resultante do metabolismo da Ciclofosfamida [211]. A relação entre o tratamento de KGF com a alopecia induzida pela ativação da Ciclofosfamida, permite enquadrá-lo numa situação de tratamento preventivo para o cancro do colo do útero, visto que a Ifosfamida é utilizada em alguns esquemas de tratamento do cancro do colo do útero e pertence à mesma família terapêutica, apresentando uma estrutura semelhante, da Ciclofosfamida.

Dada a sua alta eficácia em mamíferos como o murinos e, em culturas de órgãos do couro cabeludo, ambiciona-se um avanço científico e clínico em seres humanos, com recurso a outros fármacos indutores de alopecia massiva. Sendo KGF bastante promissor como método preventivo da alopecia induzida pela quimioterapia, espera-se resultados positivos e, eventualmente uma aprovação pela FDA.

5.1.4 Epinefrina Tópica

A Epinefrina, também conhecida como adrenalina, é uma catecolamina, e neurotransmissor, derivada da tirosina. Este composto atua como agonista nos recetores adrenérgicos (α e β), que são proteínas da membrana acopladas à proteína G e, ao serem ativados é desencadeada uma cascata de sinalização intracelular mediada por segundos mensageiros, como o AMPcíclico. Uma das consequências dessa ativação é a vasoconstrição, como por exemplo no órgão da pele, que inclui o couro cabeludo [212].

Este fármaco utilizado de forma tópica tem revelado eficácia na proteção contra a CIA, mas infelizmente apenas em animais. Num estudo realizado em modelos murinos com alopecia induzida por N-nitroso-N-metilureia (MNU, agente químico usado para testar substâncias vasoconstritoras), após a aplicação da Epinefrina tópica foi observada uma retenção de 95% da camada capilar, revelando-se muito eficiente [169].

Em análises histológicas, confirmou-se que em áreas tratadas com a catecolamina tópica, a densidade normal dos folículos pilosos na fase Anágena foi mantida, ao contrário de áreas não tratadas, que apresentaram folículos distróficos e perde de cabelo por

completo. Já para a alopecia induzida pelo fármaco Ciclofosfamida (apresenta uma meia-vida 8 a 10 vezes superior ao MNU), a Epinefrina tópica apenas permitiu a retenção de 16%, indicando uma diminuição significativa da eficácia do vasoconstritor [213]. A elevada eficácia com o MNU permite que haja interesse na procura por mais estudos clínicos num futuro próximo, no entanto, a fraca eficácia com um fármaco comumente associado a tratamentos oncológicos do cancro do colo do útero, é desmotivadora.

A aplicação tópica do vasoconstritor apresenta benefícios em comparação com os sistemas de hipotermia do couro cabeludo, como a aplicação regular e ilimitada, permitindo uma proteção contínua dos folículos, é vista como uma opção de prevenção caso o doente esteja impossibilitado de usar o método hipotérmico. Já o sistema de hipotermia do couro cabeludo embora possa apresentar um longo período de proteção antes, durante e após a infusão anticancerígena, diversos fármacos cancerígenos apresentam meia vida bastante prolongada, superior ao tempo de infusão e, por isso os efeitos tóxicos prolongam-se após a utilização do método de arrefecimento, tornando-o ineficaz [169].

Visto que a Epinefrina tópica apenas permitiu uma retenção capilar de 16% com a exposição do fármaco Ciclofosfamida, poderá não ser um possível método de prevenção à quimioterapia do colo do útero que inclua o fármaco Ifosfamida. Felizmente, este método preventivo encontra-se em fases de estudo com outros fármacos.

5.1.5 Ultrassom de baixa intensidade (LIUS)

Com múltiplos estudos realizados recentemente, o ultrassom de baixa intensidade (LIUS), tem se revelado como uma estratégia promissora no futuro da prevenção de CIA. Este tem a capacidade de reverter o dano citotóxico causado pelo fármaco Paclitaxel aos microtúbulos celulares através da quebra temporariamente dos mesmos [169].

O mecanismo de ação de LIUS traduz-se na criação de uma vibração mecânica capaz de destabilizar os microtúbulos, impedidos de serem estabilizados pelo fármaco anticancerígeno. Como já referido, o Paclitaxel estabiliza os microtúbulos no interior da célula, impedindo a divisão celular e estimulando a morte de células cancerígenas. Em contrapartida, outras células com uma elevada taxa de proliferação, como os folículos capilares, são alvos não intencionais deste mecanismo de ação. Com LIUS, a divisão

celular torna-se mais estável prevenindo a morte celular das células do couro cabeludo [214].

O LIUS pode parecer controversa uma vez que permite a proliferação celular, independentemente do tipo de célula, pois destabiliza os microtúbulos, permitindo que células não sejam afetadas pelo fármaco, incluindo as células cancerígenas. Contudo, a chave principal de LIUS é a aplicação controlada e direcionada apenas para o couro cabeludo, onde se encontram os folículos capilares. Assim, o objetivo é criar uma janela terapêutica temporária e localizada, mantendo a terapia sistêmica no corpo eficaz, e tornando as células do folículo menos suscetíveis aos efeitos do fármaco Paclitaxel [214].

O mecanismo do ultrassom é muito conhecido para métodos de diagnóstico, incluído alguns de diagnóstico do cancro do colo do útero, no entanto, dependente da sua intensidade e frequência, este pode variar entre funções como diagnosticar e tratar [215]. Em casos de diagnóstico, o ultrassom normalmente apresenta uma intensidade muito baixa (variação entre 1 e 50 mW (miliWatts) /cm²) e uma frequência considerada elevada (50 Hertz). Em métodos de tratamento, os valores de intensidade variam entre 1 e 8 Watts/cm², podendo alcançar valores superiores a 8 Watts e, para a frequência os valores podem variar entre 20 e 60 Kilohertz. Em estudos clínicos, conclui-se que ultrassom em baixa frequência, entre 20 e 100 Hertz produz impacto forte sem produzir danos celulares ou em tecidos orgânicos, tornando-se num método adequado a vários procedimentos médicos [216]. Um estudo realizado em células cultivadas, permitiu concluir que com uma exposição ao ultrassom de baixa intensidade, como 1 Watts por cm² por 10 minutos, a citotoxicidade do Paclitaxel em células cancerígenas reverte-se [216].

Uma exposição de ultrassom com as características referidas acima, permite romper o citoesqueleto dos microtúbulos, sem haver um impacto na sobrevivência celular [217, 218]. Os microtúbulos expostos ao fármaco Paclitaxel e após a exposição, mantiveram a sua morfologia, semelhante a células sem exposição ao fármaco [217].

Em suma, as ondas de choque ultrassónicas destroem temporariamente os microtúbulos, impedindo a sua estabilização induzida pelo fármaco Paclitaxel. Os pedaços resultantes do impacto do ultrassom são enviados para os lisossomas, onde são degradados e, de maneira eficiente, a própria célula produz novas proteínas, conhecidas como tubulinas, essenciais para a reconstrução de uma rede extensa e nova de microtúbulos sem a presença do fármaco, demonstrado na Figura 5.4 [217].

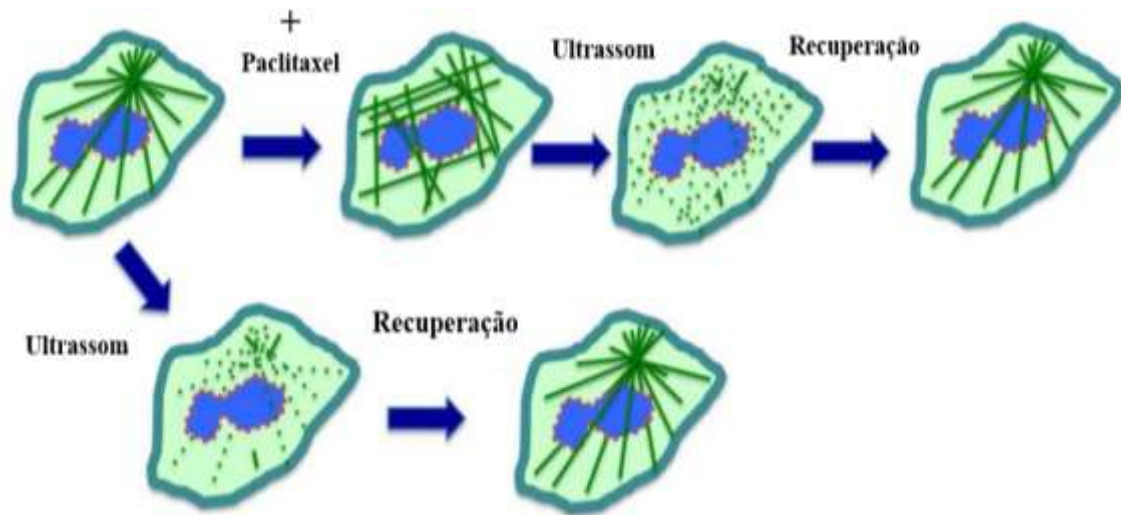


Figura 5.4 – Representação ilustrativa da ação citotóxica do Paclitaxel e a reação da célula face à exposição do ultrassom de baixa intensidade. A via superior demonstra a estabilização dos microtúbulos induzida pelo fármaco Paclitaxel, sendo estes posteriormente destabilizados pelo LIUS e, conseqüentemente, são estabelecidas novas redes de microtúbulos sem a presença do fármaco. Na via inferior, sem qualquer efeito anticancerígeno, os microtúbulos são destabilizados pelo LIUS, e posteriormente são formados por mecanismos celulares. Adaptado de [216].

Sendo o Paclitaxel um fármaco bastante utilizado em tratamentos para estadiamentos do colo do útero localizados, avançados e metastizados, esta terapia preventiva seria uma boa opção a explorar. E, além de que, apresentando eficácia com um fármaco com elevada taxa de incidência de alopecia, demonstra ser um método preventivo muito vantajoso.

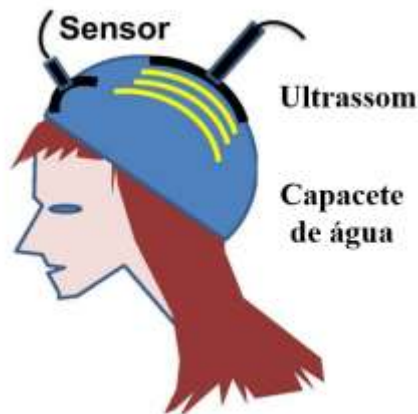


Figura 5.5 – Ilustração do potencial projeto de aplicação de LIUS para prevenir CIA. Adaptado de [216].

Na Figura 5.5, é demonstrado a aplicação do método LIUS. A aplicação deste método consiste num capacete com a presença de água para humidificar os folículos capilares, com acoplação de transferência de energia ultrassom de baixa intensidade aos folículos epidérmicos e pilosos húmidos. A intensidade do ultrassom é regulada por um

sensor de hidrofone embutido. A necessidade de humificar o cabelo é explicada pelo aumento da condutividade do ultrassom, visto que a água é usada como meio condutor, diminui a reflexão das ondas e ajuda na dissipação do calor gerado pelo ultrassom [216, 217].

Para infusões de Paclitaxel com duração entre 3 e 6 horas, é proposto sessões curtas de ultrassom a baixa intensidade (1 Watts/cm^2) por 5 minutos, podendo ser eficaz se aplicada 4 a 10 horas após a quimioterapia. Apesar de ser ideal, visto esse é o tempo de eliminação de fármaco livre do organismo, os microtúbulos ainda permanecem estabilizados, sendo preciso outra sessão 24 horas da quimioterapia. A Administração de LIUS encontra-se demonstrado na Figura 5.6.

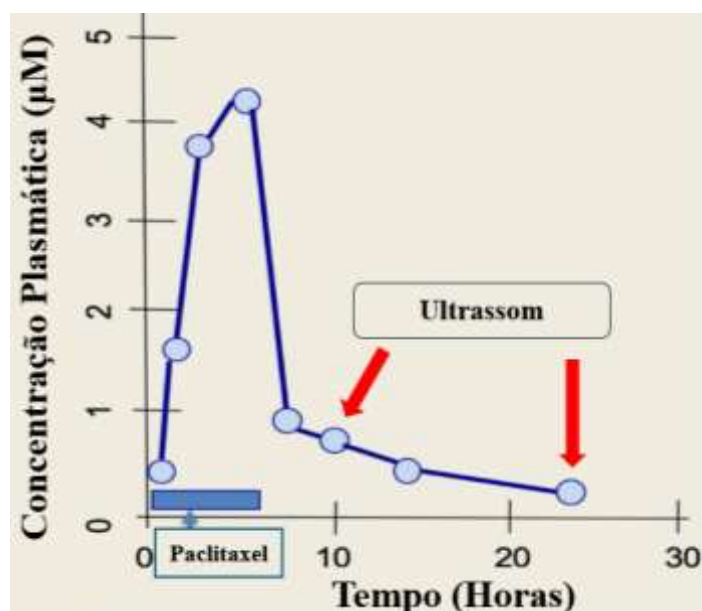


Figura 5.6 – Proposta de administração de LIUS de acordo com a farmacocinética de Paclitaxel, após a administração do mesmo. Adaptado de [216].

Em suma, a eficácia da prevenção da CIA é altamente dependente dos fármacos utilizados na quimioterapia, do método em si e de como é aplicado. Infelizmente, em 2025, apenas um método preventivo é aprovado pela FDA, sendo que todos os outros métodos mencionados acima, encontram-se em fases de estudo com outros fármacos e, alguns ainda não foram realizados em humanos.

Com imensos avanços tecnológicos na ciência e na medicina, os escassos métodos preventivos realçam a falta de foco da comunidade científica na busca de soluções para

um efeito colateral que, embora não seja fatal, tem um aprofundo impacto físico e psicológico em doentes oncológicos.

5.2 Tratamento de CIA

Os tratamentos atualmente existentes para a alopecia induzida pela quimioterapia são métodos apenas procurados quando o doente não se encontra exposto a medicação anticancerígena, isto é, após o término do tratamento oncológico. Muitos dos tratamentos mencionados a seguir são aplicados a múltiplos tipos de alopecia, incluído CIA.

5.2.1 Minoxidil Tópico e Oral

O Minoxidil, também denominado como 2,4-pirimidiodiamina, 6-(1-piperidinil),3-óxido, é um fármaco que foi outrora desenvolvido como um potente agente vasodilatador periférico, utilizado no tratamento da hipertensão refratária grave, nos finais do século 20. No entanto, devido às suas características químicas, os efeitos adversos provenientes do seu uso oral, eram significativos e por isso, a sua administração passou apenas para casos de última linha, como para doentes com hipertensão resistente e que não respondem à terapia de dose máxima de 3 medicamentos anti-hipertensivos diferentes [219].

O seu mecanismo de ação anti-hipertensivo consiste na abertura dos canais de potássio sensíveis ao trifosfato de adenosina (ATP) nas células musculares lisas, reduzindo assim a resistência periférica e por sua vez, diminuindo os níveis de pressão arterial (PA). O organismo para compensar a queda da PA, ativa o sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA). A fraca pressão sanguínea nos rins ativa, através das células justoglomerulares, a libertação de renina na corrente sanguínea. A renina é uma enzima que converte o angiotensinogénio, proteína produzida pelo fígado, em angiotensina I, sendo esta convertida eventualmente em angiotensina II, um dos vasoconstritores mais potentes produzido pelo organismo humano. Uma das características da angiotensina II é a estimulação das glândulas suprarrenais na libertação de uma hormona conhecida por aldosterona. Estas hormonas permitem que o rim absorva maiores quantidades de água e sódio, estabelecendo um equilíbrio arterial. Comumente, associados à administração do Minoxidil oral estão betabloqueadores e diuréticos, de forma a mitigar os efeitos adversos provenientes do Minoxidil [219-221].

O Minoxidil para além de ser utilizado para situações anti-hipertensivas, foi recentemente indicado off-label em baixas doses, variando de 0,5 a 5 mg por dia, para tratar diversas formas de alopecia. É considerada uma opção de tratamento segura e viável, visto não ser considerada uma dose elevada que induz efeitos adversos e, exatamente por isso, melhora a adesão e desencadeia uma resposta clínica positiva [219, 222].

Relativamente à absorção do Minoxidil, este é absorvido por via oral pelo trato gastrointestinal a uma taxa de 95%, atingindo o pico de concentração máxima uma hora após a sua administração, não tendo qualquer afinidade com proteínas plasmáticas. Topicamente (off-label para a alopecia), apenas 1,4% do fármaco é absorvido pela pele. O fármaco apresenta uma ampla distribuição que varia de 2,8 a 3,3L/Kg e o seu metabolismo varia consoante o método de administração. Por via oral, o Minoxidil sofre reações de conjugação, sulfatação e hidroxilação, sendo que os metabolitos resultantes apresentam uma menor atividade terapêutica. Já o Minoxidil tópico é metabolizado pelos folículos pilosos, através da enzima sulfotransferase, originando um composto denominado como sulfato de Minoxidil [222].

Embora a FDA não aprove a formulação oral de Minoxidil para o tratamento da queda de cabelo em doentes, existem diversos estudos e ensaios clínicos que demonstraram uma alta eficácia para o tratamento da alopecia para concentrações que variam entre 0,25 e 2,5 mg por dia ou duas vezes ao dia. Assim, o Minoxidil é utilizado off-label para alopecia areata, induzida por quimioterapia, transplantes capilares, cicatricial, hereditária e andrógena. Para o tratamento da hipertensão resistente estão indicadas e estabelecidas outras doses podendo chegar até a 100 mg por dia [219, 222].

O Minoxidil oral é parcialmente metabolizado pela sulfotransferase hepática no fígado, convertendo num metabolito mais ativo, denominado de sulfato de Minoxidil. No entanto, esta enzima sulfotransferase também está presente na bainha inferior do folículo piloso e pode variar de concentração de pessoa para pessoa, influenciando na quantidade de metabolito formada e na ação terapêutica exercida. A concentração desta enzima nos folículos é medida através da densidade ótica (DO), sendo considerado uma baixa atividade desta enzima, quando $DO < 0,4$. A sulfotransferase hepática também pode prever a resposta do indivíduo ao tratamento oral do Minoxidil. Segundo estudos e ensaios clínicos, foi revelado que indivíduos com $DO < 0,254$ não responderam ao tratamento com o fármaco [219, 222]. Assim, a enzima sulfotransferase torna-se fundamental para prever

a resposta ao Minoxidil, sendo ele tópico ou oral. Considerado um biomarcador essencial à resposta positiva do fármaco.

O Minoxidil tópico está atualmente disponível em solução a 2%, 5%, espuma a 5% e spray aerossol a 5%. A solução farmacêutica de Minoxidil contém normalmente polietilenoglicol (PEG), tornando a solubilidade do fármaco muito superior podendo também causar maior irritação em peles mais sensíveis. Já a espuma, não apresenta o PEG, elevando a sua tolerância. A eficácia da solução de Minoxidil não está dependente da concentração em percentagem do fármaco. Num ensaio clínico aleatorizado, foi constatado que a solução de Minoxidil a 10% é menos eficaz que a de 5%, além de que os de 10%, por ter maior concentração de PEG, causou mais irritação e queda do couro cabeludo [224].

A espuma de Minoxidil a 5% uma vez ao dia, tem demonstrado melhores resultados em comparação com as indicações de grande parte dos fabricantes (duas vezes ao dia). A aplicação uma vez ao dia resultou numa maior adesão à terapêutica e diminuiu a probabilidade de risco de dermatite de contacto [224].

O Minoxidil tópico apresenta um efeito de até 72 horas apesar da sua meia vida ser consideravelmente curta e, não é necessária a massagem no couro cabeludo uma vez que a absorção do fármaco é aproximadamente 50% em apenas 1 hora e de 75% após 4 horas. Atualmente diversos profissionais acreditam que o microagulhamento ou até mesmo a massagem capilar são relevantes na absorção e no aumento da eficácia do fármaco, no entanto são necessários mais estudos para que seja comprovado a sua importância [219,225-227].

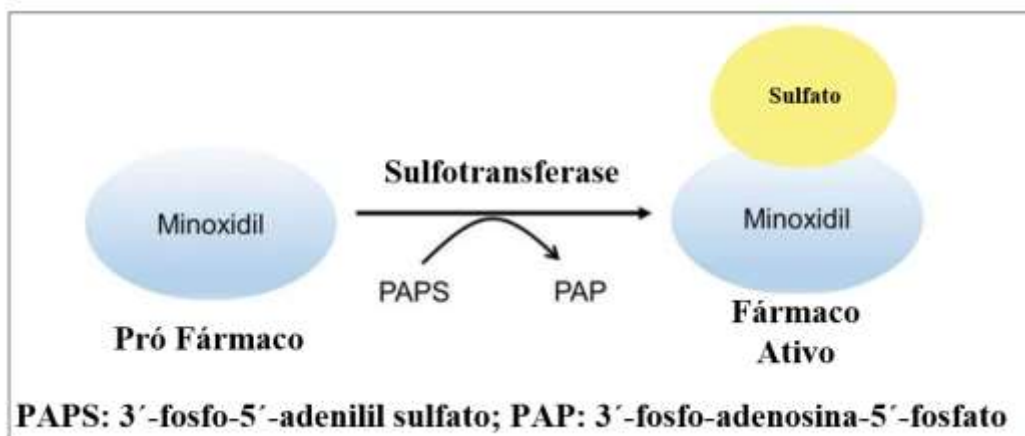


Figura 5.7 – Representação esquemática da bioativação do pró-fármaco Minoxidil realizado pela enzima sulfotransferase, através da transferência de um grupo sulfato da molécula PAPS. O produto da reação (metabolito ativo) origina sulfato de Minoxidil. Adaptado de [222].

O mecanismo do Minoxidil, quando administrado para patologias como a alopecia, baseia-se no aumento do fluxo sanguíneo cutâneo (ação vasodilatadora) e ativação dos canais de potássio. A ação vasodilatadora permite um maior fluxo de sangue no bulbo capilar e, por consequência uma maior concentração de nutrientes e oxigênio em contacto com os folículos capilares [228,229].

As ativações dos canais de potássio são bastante importantes para o controle do ciclo celular, visto que após a abertura dos mesmos, o fluxo de íons de potássio altera, originando uma mudança no equilíbrio iônico. Essa mudança estimula um efeito cascata na célula, pois aumenta a proliferação celular, dada a estimulação através do fator de crescimento vascular, às células da matriz. De igual modo, prolonga a fase Anágena devido ao acesso a maior concentração de nutrientes e assim, permite que o folículo capilar cresça antes de entrar na fase Telógena [228, 229].

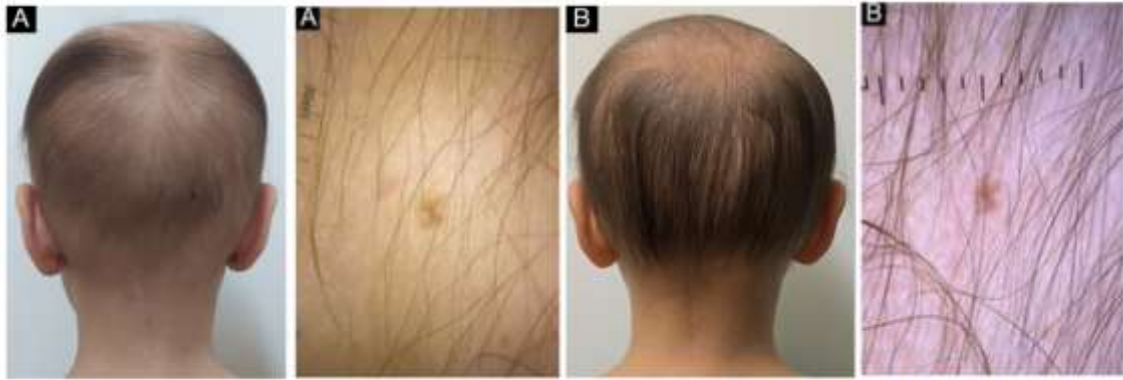


Figura 5.8 – Imagens antes (A) e depois (B) de um couro cabeludo de um jovem de 14 anos após a toma de Minoxidil de baixa dose durante 12 meses (0,5 mg/dia durante os primeiros 6 meses com um aumento para 1 mg/dia nos restantes 6 meses). Adaptado de [230].

Uma doente do sexo feminino diagnosticada com um determinado cancro aos 4 anos, foi sujeita a um tratamento oncológico que envolveu múltiplos fármacos anticancerígenos, por um período de 18 meses, como Vincristina, Cisplatina, Doxorrubicina, Ciclofosfamida, Etoposídeo, Temozolomida e Actinomicina D, juntamente com radioterapia. Após finalizar a quimioterapia, desenvolveu alopecia persistente à quimioterapia (pCIA) e à radioterapia. Aos nove anos, a perda capilar tornou-se uma preocupação estética, tendo iniciado Minoxidil tópico a 0,5% por 6 meses, não obtendo resposta. Aos quatorze anos, iniciou uma terapia oral de Minoxidil com 0,5 mg/dia e após 6 meses aumentou para 1 mg/dia. Como é possível observar na Figura 5.8, o Minoxidil oral mostrou-se bastante eficaz, principalmente para uma alopecia resistente, induzida por múltiplos fármacos anticancerígenos e, outras terapias oncológicas, como a radioterapia [230].

5.2.2 Análogos da Prostaglandina F₂ α

Prostaglandinas são compostos lipídicos (eicosanóides) derivados enzimaticamente de ácidos gordos insaturados de 20 carbonos, como o ácido araquidónico, sendo consideradas moléculas sinalizadoras que atuam como mensageiros químicos. A sua função baseia-se na regulação uma variedade de mecanismos bioquímicos do organismo, como inflamação e controle da pressão arterial. Esta regulação acontece devido à sua ligação a recetores da membrana, que estimulam uma resposta em cadeia de mecanismos celulares. Existem dois tipos de prostaglandinas, as

inibitórias que inibem o crescimento capilar (níveis elevados de PGD_2) e as estimulantes que induzem o crescimento capilar ($PGF_{2\alpha}$ e PGE_2) [231].

Um dos métodos de tratamento baseia-se na administração de gel com o fármaco Bimatoprost, análogo da prostaglandina $F2\alpha$. Bimatoprost, aprovado pelo FDA, a uma concentração de 0,03% uma vez ao dia, tem sido usada para tratar hipotricose e alopecia nas pestanas (induzida por quimioterapia), culminando num crescimento mais rápido e aumento da densidade das pestanas. Um estudo realizado no Japão, confirmou que a Bimatoprost aumentou significativamente o comprimento, espessura e a cor nas pestanas em 4 meses e, outro estudo realizado com indivíduos caucasianos, também confirmou uma melhora significativa no crescimento das pestanas, apresentando uma melhoria do 4º para o 6º mês, com valores em percentagem de 37,5% para 46,9% [232, 233].

O mecanismo do fármaco atua prolongando a fase Anágena (crescimento), permitindo um crescimento por um longo período e além disso, múltiplos estudos apontam para que o fármaco também seja responsável pelo aumento de folículos na fase Anágena, tornando as pestanas mais longas, espessas e escuras [234].

O fármaco Latanoprost, outro análogo da prostaglandina $F2\alpha$, estimula também o crescimento das pestanas e o crescimento de cabelo em casos de alopecia androgénica. No entanto a estimulação de crescimento de cabelo após CIA não está inteiramente concluída e definida [235, 236].

Assim, a Bimatoprost embora aprovada pela FDA para o tratamento da alopecia em pestanas, impulsiona a comunidade científica na procura de respostas da aplicação do análogo da prostaglandina no couro cabeludo.

5.2.3 Terapia de fotobiomodulação (PBMT)

A terapia de fotobiomodulação (PBMT) é utilizada como forma de tratamento para estimular, curar, regenerar e proteger tecidos degenerados ou destruídos. Esta terapia tem emergido como método terapêutico promissor para o tratamento da alopecia. É também conhecida como terapia a laser de baixa intensidade (LLLT) e, o seu mecanismo de ação reside na capacidade de fotões (luz vermelha a comprimentos entre 630-655 nanómetros) de penetrar na pele e serem absorvidos pelas mitocôndrias das células, através da fotodissociação do óxido nítrico inibitório [169, 237, 238].

A absorção de luz nas células aumenta a produção de ATP e de espécies reativas de oxigénio (ROS) que, conseqüentemente emitem um sinal à célula que tem energia para continuar os mecanismos celulares como o ciclo celular. Já os ROS, em concentrações baixas e controladas, ativam enzimas e fatores de transcrição que promovem a proliferação celular. Além de que, a luz azul (453 nm) apesar de ainda se encontrar em múltiplos estudos clínicos, recentemente foi concluído a existência de efeitos positivos nas células, através de ativação de cromóforos adicionais, presentes nos folículos capilares [169, 237, 238].

O PBMT historicamente é realizado em situações essencialmente de cicatrização, mas no séc. XXI ganhou relevância no campo da alopecia. O laser a baixa intensidade revelou-se significativo na indução de folículos capilares para a fase de crescimento (Anágena). Mas assim como outras terapias mencionadas acima, apesar deste método ser considerado eficaz para a alopecia areata e androgénica, o seu potencial para CIA ainda está em estudo [169, 237].

5.2.4 Plasma rico em plaquetas (PRP)

O plasma rico em plaquetas (PRP) é um soro autólogo, contendo elevadas concentrações de plaquetas e fatores de crescimento, sendo conhecido por um aglomerado de proteínas plasmáticas essencialmente com elevadas concentrações de plaquetas [169].

O PRP torna-se funcionalmente ativo quando as plaquetas presentes libertam os seus grânulos alfa, ricos em fatores de crescimento e citocinas imunomoduladoras. A presença destes mediadores bioativos estimula a cicatrização, modulam a inflamação, a proliferação celular e promovem a regeneração tecidual. A ativação pode ocorrer naturalmente através do colagénio da pele ou da trombina (coagulador), no entanto para garantir que este seja ativo quando aplicado, recorre-se a substâncias como o gluconato de cálcio, cloreto de cálcio ou trombina “sintética”, originando o PRP ativado (AA-PRP) [169, 239].

Após a aplicação do AA-PRP, fatores de crescimento como o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), o fator de crescimento transformador (TGF), o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), o fator de crescimento epidérmico (EGF), o fator de crescimento de fibroblastos (FGF), o fator de crescimento do tecido conjuntivo (CTGF) e o fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1), promovem uma extensa

proliferação celular e formação de novos tecidos e, citocinas anti-inflamatórias como as interleucinas 10, 4 e 13 (IL-10, IL-4, IL-13) e interferão- γ , ajudam a reduzir inflamações locais, como no couro cabeludo [239].

Um estudo realizado em murinos, em que foram utilizados compostos como Ara-C (citosina arabinosídeo) e Ciclofosfamida, não demonstrou uma proteção significativa na alopecia induzida por quimioterapia. Concluindo-se que são necessários mais estudos sobre esta aplicação rica em plaquetas em couros cabeludos com alopecia [239].

5.2.5 Espironolactona

A Espironolactona, um fármaco antagonista dos recetores de aldosterona, apresenta atividade antiandrogénica e é normalmente administrada off-label em diversas dermatoses associadas a excessos de androgénico. O seu mecanismo de ação baseia-se na antagonização dos recetores androgénicos, bloqueando a ação do metabolito dihidrotestosterona (DHT). O DHT é um androgénio potente que se conecta com o recetor androgénico, proteína presente no citoplasma e assim, o complexo DHT-RA muda de conformação e é deslocado para núcleo da célula. Já no núcleo, este complexo liga-se a sequências específicas do ADN (elementos de resposta androgénica), recrutando proteínas e desencadeando a transcrição de genes-alvo [169, 240].

Apesar de estes métodos mencionados serem específicos para utilização por mulheres, dada a quimioterapia adequada ao cancro do colo do útero, é de extrema importância indicar que este fármaco, por bloquear a atividade androgénica, não é indicado para qualquer tipo de alopecia em homens, por causar efeitos adversos, como ginecomastia, redução da libido e disfunção erétil, assim como a perda de massa muscular e de pelos faciais e corporais. Em mulheres, a espironolactona é administrada em casos de acne persistente, hirsutismo, alopecia de padrão feminina, etc [169, 240].

A espironolactona tem sido alvo de pesquisas, essencialmente em doentes femininas com alopecia persistente induzida por quimioterapia (pCIA), induzida por fármacos da família dos taxanos, como o Paclitaxel. Num estudo que envolveu 54 mulheres com histórico de cancro da mama, 66% desenvolveram uma melhoria capilar significativa com a toma de Espironolactona oral, com uma dose de 200mg/dia em associação com Minoxidil tópico, evidenciando a elevada eficácia do fármaco na promoção do crescimento capilar [241].

5.2.6 Células Estromais Mesenquimais Humanas Enriquecidas com Exossomos

As vesículas extracelulares (VE), como os exossomos, têm emergido como elementos cruciais na comunicação intercelular, desempenhando papéis regulatórios nos processos fisiológicos e patológicos. As células estromais mesenquimais (MSC) são células multipotentes encontradas em diversos tipos do corpo humano, como medula óssea, tecido adiposo e cordão umbilical e, têm propriedades imunomoduladoras e anti-inflamatórias, possuindo um papel fundamental na regeneração e reparo tecidual. Estas células libertam uma secreção denominada de paracrina que, atua como forma de comunicação celular libertando substâncias como fatores de crescimento, citocinas e exossomos (pequenas vesículas extracelulares) [242, 243].

As pequenas vesículas extracelulares contêm no seu interior proteínas (enzimas, recetores), lípidos e ARN funcional, como microARN e mARN. Com estes compostos bioquímicos os exossomos atuam como mediadores de respostas de sinalização, influenciando o microambiente celular, ativando respostas imunológicas e regenerativas [242, 243].

Em recentes dados clínicos, concluiu-se que as MSC, quando utilizadas na prática clínica, não têm revelado efeitos adversos significativos e que, quando enriquecidas com exossomos, são atualmente utilizadas numa vasta e ampla extensão de doenças [243-246]. Como referido anteriormente, os exossomos apresentam uma elevada capacidade de regeneração e de ação imunológica, tendo sido indicados precisamente para tratamentos dermatológicos, como a indução do crescimento e desenvolvimento de folículos capilares em modelos *in vitro* [246 - 249].

Uma mulher de 36 anos com alopecia crónica persistente induzida por quimioterapia foi exposta a uma terapia com células estromais mesenquimais enriquecidas com exossomos, derivadas da placenta humana, com o intuito de induzir o crescimento e desenvolvimento capilar através das características regenerativas dos exossomos. O histórico da mulher indicava um episódio de carcinoma ductal invasivo na mama esquerda. Fora realizada uma lumpectomia na localização esquerda da mama e dissecação de linfonodos axilares, juntamente com 6 ciclos de quimioterapia com Paclitaxel e Adriamicina, em concomitância com sessões de radioterapia. No momento da procura por uma solução capilar, visto ser considerada uma alopecia persistente, esta

encontrava-se sob medicação de Tamoxifeno e suplementação de vitaminas B, C e D, zinco e selênio. A doente já teria anteriormente tentado múltiplos tratamentos como PRP e Minoxidil tópico, sem obter resultado [242].

O tratamento com MSC foi realizado em 3 sessões, com 140 a 160 µg de células mesenquimais estromais enriquecidas em exossomos, extraídas de placenta humana [242]. A suspensão enriquecida foi injetada por via subcutânea em 12 áreas do couro cabeludo durante um período de dois meses, distribuído por 3 administrações. Ao fim de 3 meses foi possível observar um crescimento generalizado por completo no couro cabeludo, e ao fim de 10 meses foi observado um crescimento de 8 a 9 centímetros de cabelo, ilustrado na Figura 5.9. O mais interessante e revolucionário neste estudo foi a inexistência de qualquer efeito adverso [242].

Este estudo foi realizado apenas com 1 indivíduo, esperando-se que seja promotor para muitos outros estudos clínicos e, eventualmente, esteja disponível pela FDA. Trata-se de um estudo bastante promissor e vantajoso, além de não desencadear efeitos adversos e ser uma opção de alternativa caso outros tratamentos mais comuns, não sejam eficazes. Visto que o tratamento foi realizado numa mulher que fora exposta ao fármaco Paclitaxel e a radioterapia, uma combinação utilizada com muita frequência em esquemas de tratamento para o cancro do colo do útero, este método de tratamento demonstra ser bastante promissor quanto à alopecia induzida por quimioterapia associada ao cancro do colo do útero.



Figura 5.9 - Imagens do couro cabeludo de mulher de 36 anos antes do tratamento para a queda de cabelo persistente induzida por quimioterapia (pCIA) células estromais mesenquimais humanas enriquecidas com exossomos (1 a 4) e 8 meses após tratamento (5 a 8). Adaptado de [242].

Com base nas informações apresentadas, podemos concluir que o tratamento da alopecia, especialmente para a pCIA, é complexo e multifacetado. Embora o Minoxidil continue a ser uma opção de tratamento principal, com a eficácia dependente da atividade da enzima sulfotransferase do paciente, há outras abordagens igualmente importantes.

A pesquisa e o desenvolvimento de terapias para a alopecia estão a evoluir, com novas e promissoras opções. Os análogos da prostaglandina $F2\alpha$, como a Bimatoprost, e a terapia de fotobiomodulação (PBMT) revelam potencial, embora ainda sejam necessárias mais pesquisas para a CIA. A Espironolactona emerge como uma solução eficaz para mulheres, principalmente em combinação com o Minoxidil.

Por fim, a terapia com células estromais mesenquimais enriquecidas com exossomos representa uma abordagem de ponta e promissora, que pode oferecer uma alternativa segura e eficaz quando os tratamentos convencionais não funcionam.

6 Papel do Farmacêutico na Alopecia induzida pela Quimioterapia

Como referido ao longo desta dissertação, o cancro do colo do útero é uma das neoplasias ginecológicas mais prevalentes e com maior número de mortes associadas, principalmente em países em desenvolvimento. O tratamento oncológico varia de acordo com o estadiamento do cancro definido pela FIGO e, pode englobar cirurgia, radioterapia e quimioterapia, sendo que a quimioterapia é frequentemente associada a efeitos adversos significativos, como a alopecia. A alopecia induzida pela quimioterapia é um dos efeitos mais angustiantes e visíveis ao longo do tratamento oncológico, sendo comum em esquemas terapêuticos específicos do cancro do colo do útero. Embora a alopecia não represente um risco direto à saúde da mulher, representa um grande impacto emocional, podendo afetar a autoestima, a sua identidade pessoal e, influenciar negativamente na adesão à terapêutica.

O farmacêutico, enquanto profissional de saúde especializado na farmacoterapia, desempenha um papel fundamental durante todo o processo farmacêutico oncológico. O seu papel na sociedade abrange diferentes contextos, desde a intervenção na saúde pública como a promoção de rastreios e vacinação do HPV com possível diagnóstico, em contexto comunitário com acompanhamentos e aconselhamentos personalizados em concomitância com a partilha de informação adequada, a intervenção em ambiente hospitalar como a monitorização e gestão de regimes terapêuticos complexos apropriados à patologia, até aos tratamentos dermatológicos indicados para a alopecia [250,251].

Sem a presença do farmacêutico, haveria uma menor adesão à vacinação de HPV, por falta de conhecimento e informação, falta de campanhas informativas sobre o vírus e a sua relação com desenvolvimento do cancro do colo do útero, assim como escassos rastreios. Em contexto hospitalar, poderia resultar em possíveis erros de prescrição e de dose, pouco conhecimento de reconciliação farmacológica e de possíveis casos adversos, e eficácia inconsistente nas medidas de tratamento e prevenção para a CIA. Existiria uma maior desinformação sobre a reversibilidade da alopecia e da variedade de cuidados capilares possíveis [250, 251].

6.1 Papel do Farmacêutico Hospitalar

A Intervenção do farmacêutico hospitalar, essencialmente ao longo desta dissertação, baseia-se no estabelecimento de um equilíbrio entre o tratamento oncológico mais adequado e a qualidade de vida do doente. São realizadas análises aos esquemas terapêuticos e, de acordo com os fármacos requisitados, é identificado o risco de alopecia associado, visto que a Cisplatina associada com Paclitaxel origina uma queda massiva capilar, assim como outros fármacos como Ifosfamida e Topotecano. É aplicado o conhecimento sobre os métodos preventivos e de tratamento para a CIA em relação às características patológicas do doente, pois existem sistemas como o DigniCap[®], que embora seja dos únicos métodos preventivos para a CIA aprovado pela FDA atualmente, é contraindicado em diversas patologias e para doentes expostos a fármacos como a Cisplatina.

A intervenção do farmacêutico na implementação de estratégias preventivas para a CIA requer conhecimento científico, logístico e farmacológico. Atualmente, sistemas *Paxman Scalp Cooling Systems* encontram-se distribuídos por diversos hospitais em Portugal (sem conhecimento sobre o financiamento pelo Sistema Nacional de Saúde), podendo fazer parte métodos preventivos recomendados pelo farmacêutico. Em Portugal, o sistema terá de ser certificado pelo Regulamento (UE) 2017/745 como dispositivo médico e requer uma avaliação pela Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) [252, 253].

O farmacêutico está presente em todas as fases do circuito do medicamento em termos hospitalar, desde a receção até à sua dispensa. Múltiplos estudos defendem que intervenção farmacêutica em tratamentos oncológicos garantem a segurança medicamentosa, a prevenção de erros na administração, um aconselhamento farmacológico e uma reconciliação medicamentosa adequada, de acordo com o histórico farmacológico do doente. Este cuidado é relevante na oncologia devido à fragilidade dos doentes, ao seu prognóstico delicado e à elevada toxicidade dos medicamentos [254, 256].

6.2 Papel do Farmacêutico Comunitário

A intervenção do farmacêutico comunitário é por vezes o único contacto direto entre informação e o cuidado, promovendo a literacia em saúde. Em países em desenvolvimento, o papel do farmacêutico comunitário é importante e crucial na área da saúde pública pois contribui na promoção de rastreios e vacinação, partilhando informação sobre a saúde e, de acordo com a informação referida ao longo desta dissertação, a partilha sobre informação do vírus do HPV, sobre os planos de rastreamento e vacinação que podem contribuir para uma diminuição significativa da incidência e a prevalência da infeção do HPV, e, conseqüentemente, um menor número de mortes associadas ao desenvolvimento do cancro do colo do útero.

Com o Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, farmácias comunitárias adquiriram a possibilidade de prestarem serviços de promoção de saúde e bem-estar de doente, sendo que um dos serviços consiste na administração de vacinas, como a do HPV [257,258]. A Deliberação n.º 139/CD/2010, a 21 de outubro dispõe requisitos necessários à prestação do serviço de vacinação pelo farmacêutico e, a vacinação deve ser executada por farmacêuticos comunitários com formação adequada pela Ordem dos Farmacêuticos (OF), sendo essa competência atribuída pela mesma [259-261].

Na farmácia comunitária, relativamente a casos da alopecia, incluído CIA, o farmacêutico com o vasto conhecimento académico desempenha um papel crucial no aconselhamento e educação da patologia, assim como no suporte emocional do paciente, oferecendo um ambiente de apoio. Além disso, pode também recomendar produtos capilares e fármacos não sujeitos a receita médica que possam beneficiar no crescimento.

7 Conclusão

O cancro do colo do útero é um dos cancros mais comuns em mulheres, tendo sido o quarto cancro mais mortal na Europa e em Portugal, em 2022, na gama etária dos 30 aos 64 anos. O seu principal fator etiológico é a infeção persistente por determinados tipos de genótipos do vírus do papiloma humano (HPV), uma doença sexualmente transmissível. O cancro do colo do útero é o segundo cancro mais diagnosticado e a terceira causa de morte em mulheres em países menos desenvolvidos, com cerca de 90% das mortes associadas a este cancro a ocorrerem em regiões em desenvolvimento.

O estadiamento do cancro do colo do útero é crucial para uma terapia oncológica mais eficaz e específica. Em estágios mais avançados e/ou metastizados, os tratamentos indicados baseiam-se principalmente na quimioterapia e radioterapia. Porém, os fármacos administrados para este tipo de tratamento são, com alguma incidência, indutores de alopecia, condição caracterizada pela perda massiva de cabelo e de pelos corporais.

A alopecia induzida pela quimioterapia é, em alguns casos, um efeito adverso inevitável, induz um afinamento do cabelo, e 65% dos doentes expostos a quimioterapia relatam perda total de cabelo. Muitos dos fármacos indicados para o tratamento do cancro do colo do útero induzem elevadas percentagens de alopecia, como o Paclitaxel (Taxano) e o Topotecano, com percentagens estimadas entre 80% e 100%, e entre 40 e 60%, respetivamente. Atualmente, em protocolos de tratamento definidos pela ESMO, a combinação farmacológica de Cisplatina-Paclitaxel-Bevacizumab-Pembrolizumab é indicada para casos avançados e metastizados no cancro do colo do útero. A principal função bioquímica de fármacos antineoplásicos em qualquer cancro é o impedimento da proliferação celular em células com elevada taxa de crescimento, como as células cancerígenas, e também como as dos folículos capilares. Assim, o couro cabeludo é afetado, pois as células dos folículos são consideradas alvo não intencionais dos fármacos antineoplásicos.

Atualmente, os tratamentos disponíveis de prevenção da alopecia são escassos, apesar da variedade existente. Os sistemas automáticos de hipotermia do couro cabeludo, conhecidos como *Scalp Cooling*, são os únicos aprovados pela Food and Drug Administration (FDA). O DigniCap® e Paxman Scalp Cooling System® são sistemas que diminuem a temperatura capilar, reduzindo o diâmetro dos vasos sanguíneos, diminuindo o contacto do fluxo sanguíneo com o fármaco anticancerígeno às células

capilares. Estes sistemas desaceleram a velocidade de crescimento dos folículos, pela paragem temporária entre as fases de crescimento dos mesmos, deixando de ser um alvo competente dos fármacos. Outros métodos de prevenção, como aplicação tópica de vitamina D, injeção do Fator de Crescimento de Queratinócitos (KGF), Epinefrina tópica e Ultrassom de baixa intensidade (LIUS), encontram-se em fases de estudos clínicos, e os seus resultados têm-se revelado bastante promissores relativamente à sua eficácia para a CIA, essencialmente para alopecia induzida por fármacos indicados para o cancro do colo do útero.

Em métodos de tratamento da CIA ou pCIA, após a remissão dos tratamentos oncológicos, um dos fármacos utilizados atualmente, embora não aprovado pela FDA como tratamento indicado para a CIA, é o Minoxidil tópico e oral. O mecanismo do fármaco foi comprovado como eficaz para a queda de cabelo, mas é, aos dias de hoje, administrado off-label. O Minoxidil apresenta uma ação vasodilatadora permitindo um maior fluxo de nutrientes e de oxigénio no bulbo capilar. Adicionalmente, este aciona uma alteração no equilíbrio iónico, culminando na estimulação da proliferação celular. Os restantes métodos referenciados também não são aprovados pela FDA, encontrando-se em fases de estudo.

Em suma, embora os avanços na terapia oncológica tenham melhorado o prognóstico do cancro do colo do útero, a gestão dos seus efeitos adversos, como a alopecia induzida pela quimioterapia, continua a ser um desafio significativo. Atualmente, o *Scalp Cooling* é o único método de prevenção da CIA aprovado pela FDA, o que sublinha uma urgente necessidade de mais investigação para se poder expandir o leque de opções. Além disso, o aprofundamento da compreensão entre os mecanismos de ação de fármacos antineoplásicos e o desenvolvimento da alopecia poderá culminar numa terapêutica oncológica eficaz com menos dano capilar, levando à criação de terapias direcionadas à prevenção da CIA.

8 Perspetivas Futuras

A realização deste trabalho permitiu uma análise aprofundada dos métodos preventivos que requerem um avanço em termos futuros. A grande maioria dos estudos mencionados apenas foram realizados em animais ou *in vitro*, o que futuramente implica que se avance para estudos clínicos controlados e aleatorizados. Estes estudos são essenciais para determinar a dose ideal, a segurança, a eficácia, para posterior aprovação e integração em protocolos de prevenção e tratamento.

Relativamente à Epinefrina, surge a necessidade de realizar novos estudos com outros fármacos que induzem a alopecia, ou de investigar a possibilidade de combinar com outros métodos. Já o LIUS, a sua elevada eficácia em reverter o mecanismo do Paclitaxel abre caminho para investigação da sua aplicabilidade com outros agentes antineoplásicos.

9 Bibliografia

1. National Cancer Institute. What Is Cancer? - National Cancer Institute [Internet]. www.cancer.gov. 2021, [Acedido a 5 de outubro de 2024]. Disponível em: <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer#definition>.
2. Imunidade adquirida - Doenças imunológicas - Manual MSD Versão Saúde para a Família. (n.d.). [Internet] [Acedido a 5 de junho de 2025]. Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/pt/casa/doen%C3%A7as-imunol%C3%B3gicas/biologia-do-sistema-imunol%C3%B3gico/imunidade-adquirida>.
3. Cancro Neuroendócrino: o que é, sintomas e tratamento | CUF. (n.d.) [Internet] . [Acedido a 10 de junho de 2025]. Disponível em: <https://www.cuf.pt/saude-a-z/cancro-neuroendocrino>.
4. *Check Up #3 - Incidência e prevalência: o que significam, o que medem e para que servem?* | Champalimaud Foundation. [Internet] (n.d.). [Acedido a 10 de junho de 2025]. Disponível em: <https://www.fchampalimaud.org/pt-pt/news/check-up-3-incidencia-prevalencia-o-que-significam-o-que-medem-para-que-servem>.
5. Incidência e mortalidade por cancro: Liga Portuguesa Contra o Cancro. (n.d.). [Internet]. [Acedido a 14 de março de 2025]. Disponível em: <https://www.ligacontracancro.pt/incidenciamortalidade/>
6. Estatísticas sobre causas de morte - Explicação de estatísticas - Eurostat. (n.d.). [Internet]. [Acedido a 14 de março de 2025]. Disponível em: https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?oldid=657562#Source_data_for_tables_and_graphs.
7. Cancer Today. (n.d.). [Internet]. [Acedido a 14 de março de 2025]. Disponível em: https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/bars?mode=population&group_cancers=0&multiple_cancers=0&cancers=39&populations=903_904_905_908_909_935&age_end=17&multiple_populations=1&sexes=0&nb_items=1&group_populations=0&sort_by=value0&types=0.
8. Incidência e mortalidade por cancro: Liga Portuguesa Contra o Cancro. (n.d.). [Internet]. [Acedido a 14 de março de 2025]. Disponível em: <https://www.ligacontracancro.pt/incidenciamortalidade/>.
9. OECD/European Commission (2025), EU Country Cancer Profile: Portugal 2025, EU Country Cancer Profiles, OECD Publishing.
10. Weeden, C. E., Hill, W., Lim, E. L., Grö, E., & Swanton, C. (2023). Leading Edge Impact of risk factors on early cancer evolution.
11. Factores de Risco : Liga Portuguesa Contra o Cancro. (n.d.) [Internet]. [Acedido a 14 de março de 2025]. Disponível em: <https://www.ligacontracancro.pt/factores-de-risco/>.
12. Ló Pez-Otín, C., Pietrocola, F., Roiz-Valle, D., Galluzzi, L., & Kroemer, G. (2023). Meta-hallmarks of aging and cancer.
13. Wang, Z. (2022). Cell Cycle Progression and Synchronization: An Overview. *Methods in Molecular Biology*, 2579
14. Moreira, C. (2014). REVISTA DE CIÊNCIA ELEMENTAR Ciclo Celular.
15. Viallard, J. F., Lacombe, F., Belloc, F., Pellegrin, J. L., & Reiffers, J. (2001). Mécanismes moléculaires contrôlant le cycle cellulaire : aspects fondamentaux et implications en cancérologie. *Cancer/Radiothérapie*, 5(2), 109–129.
16. Santamaria, D., & Ortega, S. (2006). Cyclins and CDKS in development and cancer: lessons from genetically modified mice. *Frontiers in Bioscience : A Journal and Virtual Library*, 11(1 P.889-1198), 1164–1188.

17. Engeland, K. (2022). Cell cycle regulation: p53-p21-RB signaling. *Cell Death and Differentiation*, 29(5), 946–960.
18. Cordon-Cardo, C. (1995). Review Mutation of Cell Cycle Regulators Biological and Clinical Implications for Human Neoplasia. *American Journal Of Pathology*, 147(3).
19. Andrade-Tomaz, M., de Souza, I., Rocha, C. R. R., & Gomes, L. R. (2020). The Role of Chaperone-Mediated Autophagy in Cell Cycle Control and Its Implications in Cancer. *Cells*, 9(9), 1–15.
20. Piña-Sánchez, P., Chávez-González, A., Ruiz-Tachiquín, M., Vadillo, E., Monroy-García, A., Montesinos, J. J., Grajales, R., Gutiérrez de la Barrera, M., & Mayani, H. (2021). Cancer Biology, Epidemiology, and Treatment in the 21st Century: Current Status and Future Challenges From a Biomedical Perspective. *Cancer Control : Journal of the Moffitt Cancer Center*, 28.
21. Lewandowska, A. M., Rudzki, M., Rudzki, S., Lewandowski, T., & Laskowska, B. (2019). Environmental risk factors for cancer - review paper. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine : AAEM*, 26(1), 1–7.
22. Wadie D. Mahauad-Fernandez. The Myc and Ras Partnership in Cancer: Indistinguishable Alliance or Contextual Relationship?
23. Yuliya Pylayeva-Gupta. RAS oncogenes: weaving a tumorigenic web. 11.
24. EMMANUEL N. KONTOMANOLIS. Role of Oncogenes and Tumor-suppressor Genes in Carcinogenesis: A Review.
25. Proto-oncogenes explicados: como as mutações alimentam o crescimento do cancro. (n.d.). [Acedido a 2 de maio de 2025]. Disponível em: <https://cancerbiologyresearch.com/proto-oncogenes-explained-how-mutations-fuel-cancer-growth/>.
26. Der et al., "Ras-mediated signal transduction in cancer" (2000), *Trends in Biochemical Sciences*.
27. Dhanasekaran, R., Deutzmann, A., Mahauad-Fernandez, W. D., Hansen, A. S., Gouw, A. M., & Felsher, D. W. (2021). The MYC oncogene — the grand orchestrator of cancer growth and immune evasion. *Nature Reviews. Clinical Oncology*, 19(1), 23.
28. Signs and Symptoms of Cancer | Do I Have Cancer? | American Cancer Society. (n.d.). [Internet]. [Acedido a 19 de junho de 2025]. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/diagnosis-staging/signs-and-symptoms-of-cancer.html>.
29. Symptoms of Cancer - NCI. (n.d.). [Internet]. [Acedido a 19 de junho de 2025]. Disponível em: <https://www.cancer.gov/about-cancer/diagnosis-staging/symptoms>.
30. Tests and Procedures Used to Diagnose Cancer - NCI. (n.d.). [Internet]. [Acedido a 18 de junho de 2025]. Disponível em: <https://www.cancer.gov/about-cancer/diagnosis-staging/diagnosis>.
31. Tumor Marker Tests in Common Use - NCI. (n.d.). [Internet]. [Acedido a 18 junho de 2025]. Disponível em: <https://www.cancer.gov/about-cancer/diagnosis-staging/diagnosis/tumor-markers-list>.
32. Wang, J.-J., Lei, K.-F., & Han, F. (n.d.). Tumor microenvironment: recent advances in various cancer treatments.
33. Terapia direcionada para cancro - NCI. (n.d.). [Internet]. [Acedido a 20 de março de 2025]. Disponível em: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/targeted-therapies>.
34. Prendiville, W., & Sankaranarayanan, R. (2017). Anatomy of the uterine cervix and the transformation zone.

35. Small, W., Bacon, M. A., Bajaj, A., Chuang, L. T., Fisher, B. J., Harkenrider, M. M., Jhingran, A., Kitchener, H. C., Mileskin, L. R., Viswanathan, A. N., & Gaffney, D. K. (2017). Cervical cancer: A global health crisis. *Cancer*, 123(13), 2404–2412.
36. Doorbar, J., Quint, W., Banks, L., Bravo, I. G., Stoler, M., Broker, T. R., et al. (2012). A Biologia e o Ciclo de Vida dos Papilomavírus Humanos. *Vacina*, 30(Supl 5), F55–F70.
37. Ntuli, L., Mtshali, A., Mzobe, G., Liebenberg, L. J. P., & Ngcapu, S. (2022). Role of Immunity and Vaginal Microbiome in Clearance and Persistence of Human Papillomavirus Infection. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 12, 927131.
38. Sellors JW, Sankaranarayanan R (2003). Coloscopia e tratamento de neoplasia intraepitelial cervical: um manual iniciante para iniciantes. [Internet]. Lyon: IARC. [Acedido a 20 de junho de 2025]. Disponível em: <http://publications.iarc.fr/402>.
39. Martyn, F., McAuliffe, F. M., & Wingfield, M. (2014). The role of the cervix in fertility: Is it time for a reappraisal? *Human Reproduction*, 29(10), 2092–2098.
40. Myers, K. M., Feltovich, H., Mazza, E., Vink, J., Bajka, M., Wapner, R. J., Hall, T. J., & House, M. (2015). The mechanical role of the cervix in pregnancy. *Journal of Biomechanics*, 48(9), 1511–1523.
41. Tantengco, O. A. G., & Menon, R. (2020). Contractile function of the cervix plays a role in normal and pathological pregnancy and parturition. *Medical Hypotheses*, 145.
42. Balasubramaniam, S. D., Balakrishnan, V., Oon, C. E., & Kaur, G. (2019). Key molecular events in cervical cancer development. *Medicina (Lithuania)*, 55(7).
43. Burd, E. M. (2003). Human Papillomavirus and Cervical Cancer. *Clinical Microbiology Reviews*, 16(1), 1.
44. Castellsagué, X. (2008). Natural history and epidemiology of HPV infection and cervical cancer. *Gynecologic Oncology*, 110(3 SUPPL.2).
45. Derkay, C. S., & Bluher, A. E. (2019). Update on Recurrent Respiratory Papillomatosis. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 52(4), 669–679.
46. Yugawa, T., & Kiyono, T. (2008). Molecular basis of cervical carcinogenesis by high-risk human papillomaviruses. *Uirusu. Journal of Virology*, 58(2), 141–154.
47. Yu, L., Majerciak, V., & Zheng, Z. M. (2022). HPV16 and HPV18 Genome Structure, Expression, and Post-Transcriptional Regulation. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(9), 4943.
48. Cospér, P. F., Bradley, S., Luo, L., & Kimple, R. J. (2021). Biology of HPV Mediated Carcinogenesis and Tumor Progression. *Seminars in Radiation Oncology*, 31(4), 265–273.
49. Nelson, C. W., & Mirabello, L. (2023). Human papillomavirus genomics: Understanding carcinogenicity. *Tumour Virus Research*, 15.
50. HPV (papilomavírus humano) - Portal Drauzio Varella. (n.d.). [Internet]. [Acedido a 22 de junho de 2025]. Disponível em: <https://drauziovarella.uol.com.br/mulher/hpv-papilomavirus-humano/>.
51. Vetor do Stock Human papillomavirus. Enlarged HPV schematic structure. Sexually | Adobe Stock. (n.d.). [Acedido a 22 de junho de 2025]. Disponível em: <https://stock.adobe.com/pt/images/human-papillomavirus-enlarged-hpv-schematic-structure-sexually/545936186>.
52. Mammas, I. N., Sourvinos, G., & Spandidos, D. A. (2014). The paediatric story of human papillomavirus (Review). *Oncology Letters*, 8(2), 502–506.

53. Zhang, Y., Qiu, K., Ren, J., Zhao, Y., & Cheng, P. (2025]. Roles of human papillomavirus in cancers: oncogenic mechanisms and clinical use. *Signal Transduction and Targeted Therapy* 2025 10:1, 10(1), 1–22.
54. MG Frattini, HB Lim, LA Laimins, Síntese in vitro de células humanas oncogênicas. Papilomavírus requerem genomas episomais para expressão tardia dependente de diferenciação, *Proc. EUA* 93 (1996) 3062–3067,
55. Warburton, A., Della Fera, AN & McBride, AA Ligações perigosas: replicação de longo prazo com um genoma extracromossômico do HPV. *Viruses* 13, 1846 (2021).
56. Graham, SV O ciclo de replicação do papilomavírus humano e suas ligações com a progressão do cancro: uma revisão abrangente. *Clin. Sci.* 131, 2201–2221 (2017).
57. Catalán-Castorena, O. et al. O papel da integração HR-HPV na progressão de lesões pré-malignas para diferentes tipos de cancro. *Heliyon* 10, e34999 (2024].
58. Liu, H., Liang, H., Li, D., Wang, M. & Li, Y. Associação entre disbiose cervical, expressão do oncogene HPV e progressão da lesão cervical. *Microbiol. Spectr.* 10, e0015122 (2022).
59. Johnson, DE et al. Carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço. *Rev. Nat. Dis. Prim.* 6, 92 (2020).
60. Lo Cigno, I., Calati, F., Girone, C., Catozzo, M. & Gariglio, M. Oncoproteínas E6 e E7 do HPV de alto risco e sua interação com a resposta imune inata: descobrindo mecanismos de evasão imune e perspectivas terapêuticas. *J. Med. Virol.* 96, e29685 (2024].
61. Moody, CA Regulação da resposta imune inata durante o ciclo de vida do papilomavírus humano. *Viruses* 14, 1797 (2022).
62. Fan, J. et al. Multiomic characterization of silent and productive HPV integration in cervical cancer. *Cell Genomics.* 3, 100211 (2023).
63. Castellsagué, X. (2008). Natural history and epidemiology of HPV infection and cervical cancer. *Gynecologic Oncology*, 110(3), S4–S7.~
64. WoodmanCB, Collins S, Winter H, Bailey A, Ellis J, Prior P, et al. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. *Lancet* 2001;357(9271):1831–6.
65. Marth, C., Landoni, F., Mahner, S., McCormack, M., Gonzalez-Martin, A., & Colombo, N. (2017). Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 28, iv72–iv83.
66. Bedell, S. L., Goldstein, L. S., Goldstein, A. R., & Goldstein, A. T. (2020). Cervical Cancer Screening: Past, Present, and Future. *Sexual Medicine Reviews*, 8(1), 28–37.
67. Tan SY, Tatsumura Y. George Papanicolaou (1883-1962): Descobridor do exame de Papanicolaou. *Singapore Med J* 2015; 56:586-587.
68. Cuzick J, Myers O, Hunt WC, Robertson M, Joste NE, Castle PE, et al. Uma avaliação de base populacional do rastreamento cervical nos Estados Unidos: 2008-2011. *Biomarcadores de Epidemiol de Cancro Prev.* 2014; 23:765–73.
69. Yim EK, Park JS. The Role of HPV E6 and E7 oncoproteins in HPV-associated cervical carcinogenesis. *Cancer Res Treat* 2005;37:319-324.
70. Shingleton HM, Patrick RL, Johnston WW, et al. The current status of the Papanicolaou smear. *CA Cancer J Clin* 1995; 45:305-320.
71. Safaeian M, Solomon D, Castle PE. Cervical cancer prevention cervical screening: Science in evolution. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2007;34:739-760.
72. Fahey MT, Irwig L, Macaskill P. Meta-analysis of Pap test accuracy. *Am J Epidemiol* 1995;141:680-689.

73. Nanda K, McCrory DC, Myers ER, et al. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: A systematic review. *Ann Intern Med* 2000;132:810-819.
74. Bradford L, Goodman A. Cervical cancer screening and prevention in low-resource settings. *Clin Obstet Gynecol* 2013; 56:76-87.
75. IARC . Vol. 10. Lyon, França: Rastreamento do cancro do colo do útero IARC; 2005. Manuais de Prevenção do Cancro da IARC.
76. Murillo R, Almonte M, Pereira A, Ferrer E, Gamboa OA, Jerónimo J, Lazcano-Ponce E. Programas de rastreamento do cancro do colo do útero na América Latina e no Caribe. *Vacina* 26. 2008; (Supl 11): L37-48.
77. Nayar R, Wilbur DC. O teste de Papanicolau e Bethesda 2014. *Acta Cytol.* 2015; 59:121–32.
78. Nanda K, McCrory DC, Myers ER, Bastian LA, Hasselblad V, Hickey JD, et al. Precisão do teste de Papanicolaou na triagem e acompanhamento de anormalidades citológicas cervicais: uma revisão sistemática. *Ann Estagiária Med.* 2000; 132:810–9.
79. LabCE. FDA-Approved HPV Tests. [Acedido a 7 de julho de 202]. Disponível em: https://www.labce.com/spg761630_fda_approved_hpv_tests.aspx.
80. Yim EK, Park JS. The Role of HPV E6 and E7 oncoproteins in HPV-associated cervical carcinogenesis. *Cancer Res Treat* 2005;37:319-324.
81. Arbyn M, Ronco G, Anttila A, Meijer CJ, Poljak M, Ogilvie G, et al. Evidências sobre o teste do papilomavírus humano na prevenção secundária do cancro do colo do útero. *Vacina.* 2012; 30(Suppl 5):F88–99.
82. Banerjee, D., Mittal, S., Mandal, R., & Basu, P. (2022). Screening technologies for cervical cancer: Overview. *CytoJournal*, 19, 23.
83. Safaeian M, Kiddugavu M, Gravitt PE, Ssekasanvu J, Murokora D, Sklar M, et al. Comparabilidade de swabs vaginais auto-coletados e swabs cervicais coletados por médicos para detecção de infecções por papilomavírus humano em Rakai, Uganda. *Sex Transm Dis.* 2007; 34:429–36.
84. Sankaranarayanan R, Wesley RS, editores. 2003. Um Manual Prático sobre Triagem Visual para Neoplasia Cervical, Publicação Técnica IARC No. 41.
85. Nessa A, Hussain MA, Rahman JN, et al. Screening for cervical neoplasia in Bangladesh using visual inspection with acetic acid. *Int J Gynecol Obstet* 2010;111:115-118.
86. Ngoma T, Muwonge R, Mwaiselage J, et al. Evaluation of cervical visual inspection screening in Dar es Salaam, Tanzania. *Int J Gynecol Obstet* 2010;109:100-104.
87. Sauvaget C, Fayette JM, Muwonge R, et al. Accuracy of visual inspection with acetic acid for cervical cancer screening. *Int J Gynecol Obstet* 2011;113:14-24.].
88. Davis-Dao CA, Cremer M, Felix J, et al. Effect of cervicitis on visual inspection with acetic acid. *J Low Genit Tract Dis* 2008;12:282-286.
89. Yim EK, Park JS. The Role of HPV E6 and E7 oncoproteins in HPV-associated cervical carcinogenesis. *Cancer Res Treat* 2005;37:319-324.
90. Thay S, Goldstein A, Goldstein LS, et al. Prospective cohort study examining cervical cancer screening methods in HIV positive and HIV-negative Cambodian Women: A comparison of human papilloma virus testing, visualization with acetic acid and digital colposcopy. *BMJ Open* 2019;9:e026887.
91. Hermens M, Ebisch RM, Galaal K, et al. Alternative colposcopy techniques: A systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2016;128:795-803.

92. Mariani L, Vici P, Suligoi B, Checcucci-Lisi G, Drury R. Impacto direto e indireto precoce da vacina quadrivalente contra o HPV (4hpv) nas verrugas genitais: uma revisão sistemática. *Adv Ther* (2015) 32(1):10–30.
93. Stanley M, Pinto LA, Trimble C. Vacinas contra o papilomavírus humano - respostas imunes. *Vacina* (2012) 30: F83–7.
94. Garbuglia AR, Lapa D, Sias C, Capobianchi MR, Porto PD. O uso de vacinas terapêuticas e profiláticas na terapia da doença do papilomavírus. *Front Immunol* (2020) 11: (fevereiro):1–14.
95. Ayesha N, Aboulghras S, Jahangeer M, Riasat A, Ramzan R, Fatima R, et al. Fisiopatologia e eficácia das vacinas terapêuticas contra o papilomavírus humano. *Environ Sci Pollut Res* (2021) 28(35):47752–72.
96. Maver PJ, Poljak M. Progresso na vacinação profilática contra o papilomavírus humano (HPV) em 2016: uma revisão da literatura. *Vacina* (2018) 36(36):5416–23.
97. Murillo R, Ordóñez-Reyes C. Vacinação contra o Papilomavírus Humano (HPV): De Estudos Clínicos a Programas de Imunização. *Int J Gynecol Cancer* (2019) 29(8):1317 LP–1326.
98. Harper DM, DeMars LR. Vacinas contra o HPV - uma revisão da primeira década. *Gynecol Oncol* (2017) 146(1):196–204.
99. Smith JS, Lindsay L, Hoots B, Keys J, Franceschi S, Winer R, et al. Distribuição do tipo de papilomavírus humano no cancro cervical invasivo e lesões cervicais de alto grau: uma atualização de meta-análise. *Int J Cancro* (2007) 121(3):621–32.
100. Harper DM. Vacinas profiláticas contra o HPV atualmente aprovadas. *Especialista Rev Vacinas* (2009) 8(12):1663–79.
101. Zhai L, Tumban E. Gardasil-9: Uma Pesquisa Global de Eficácia Projetada. *Res Antiviral* (2016) 130:101–9.].
102. Joura EA, Giuliano AR, Iversen O-E, Bouchard C, Mao C, Mehlsen J, et al. Uma vacina 9-valente contra o HPV contra infecção e neoplasia intraepitelial em mulheres. *N Engl J Med* (2015) 372(8):711–23. doi: 10.1056/NEJMoa1405044. [Acedido a 20 de julho de 2025].
103. Dobson SRM, McNeil S, Dionne M, Dawar M, Ogilvie G, Kraiden M, et al. Imunogenicidade de 2 doses de vacina contra o HPV em adolescentes mais jovens versus 3 doses em mulheres jovens: um ensaio clínico randomizado. *Jama* (2013) 309(17):1793–802.
104. Yousefi, Z., Aria, H., Ghaedrahmati, F., Bakhtiari, T., Azizi, M., Bastan, R., Hosseini, R., & Eskandari, N. (2022). An Update on Human Papilloma Virus Vaccines: History, Types, Protection, and Efficacy. *Frontiers in Immunology*, 12, 805695.
105. Pattyn J, Keer SV, Tjalma W, Matheeussen V, Damme PV, Vorsters A. Infecção e anticorpos específicos do HPV induzidos por vacina em secreções cervicovaginais. Uma revisão da literatura. *Papilomavírus Res* (2019) 8 (setembro):100185.
106. Ratajczak, W., Niedźwiedzka-Rystwej, P., Tokarz-Deptuła, B., & Deptuła, W. (2018). Immunological memory cells. *Central European Journal of Immunology*, 43(2), 194–203.
107. Romanowski B, Naud PS, Roteli-Martins CM, De NSC, Teixeira JC, Aoki F, et al. Eficácia sustentada e imunogenicidade da vacina com adjuvante AS04 do papilomavírus humano (HPV)-16/18: análise de um estudo randomizado controlado por placebo de até 6,4 anos. *Lancet (Londres, Inglaterra)* (2009) 374(9706):1975–85.

108. Schwarz TF, Galaj A, Spaczynski M, Wysocki J, Kaufmann AM, Poncelet S, et al. Persistência imunológica de dez anos e segurança da vacina com adjuvante HPV-16/18 AS 04 em mulheres vacinadas aos 15-55 anos de idade. *Cancer Med* (2017) 6(11):2723–31.
109. Viveros-Carreño, D., Fernandes, A., & Pareja, R. (2023). Updates on cervical cancer prevention. *International Journal of Gynecological Cancer*, 33(3), 394–402.
110. Berek, J. S., Matsuo, K., Grubbs, B. H., Gaffney, D. K., Lee, S. I., Kilcoyne, A., Cheon, G. J., Yoo, C. W., Li, L., Shao, Y., Chen, T., Kim, M., & Mikami, M. (2018). Multidisciplinary perspectives on newly revised 2018 FIGO staging of cancer of the cervix uteri. *Journal of Gynecologic Oncology*, 30(2), e40.
111. Marth, C., Landoni, F., Mahner, S., McCormack, M., Gonzalez-Martin, A., & Colombo, N. (2017). Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 28(suppl_4), iv72–iv83.
112. Bai, Y., Rong, L., Hu, B., Ma, X., Wang, J., & Chen, H. (2021). The Combination of T Stage and the Number of Pathologic Lymph Nodes Provides Better Prognostic Discrimination in Early-Stage Cervical Cancer With Lymph Node Involvement. *Frontiers in Oncology*, 11, 764065.
113. Haie-Meder, C., Morice, P., & Castiglione, M. (2009). Cervical cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 20(SUPPL. 4), iv27–iv28. <https://doi.org/10.1093/ANNONC/MDP119>.
114. Bhatla, N., Aoki, D., Sharma, D. N., & Sankaranarayanan, R. (2021). Cancer of the cervix uteri: 2021 update. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 155(S1), 28–44.
115. Luján, C., et al. (2022). "Incomplete cisplatin regimens in chemoradiation and its effect on outcomes for locally advanced cervical cancer." *Gynecologic Oncology*, 167(1), 162-167.
116. Pérez-Lorca, E., et al. (2013). "Concomitant Chemoradiotherapy With Image-guided Pulsed Dose Rate Brachytherapy as a Definitive Treatment Modality for Early-stage Cervical Cancer." *American Journal of Clinical Oncology*, 36(6), 614-619.
117. Datta, N. R., Stutz, E., Liu, M., Rogers, S., Klingbiel, D., Siebenhüner, A., Singh, S., & Bodis, S. (2017). Concurrent chemoradiotherapy vs. radiotherapy alone in locally advanced cervix cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gynecologic Oncology*, 145(2), 374–385.
118. Mazon, R., et al. (2017). "EMBRACE-II: The next step to improve outcomes of cervical cancer patients treated with image guided brachytherapy." *Radiotherapy and Oncology*.
119. Chargari, C., Deutsch, E., Blanchard, P., Gouy, S., Martelli, H., Guérin, F., Dumas, I., Bossi, A., Morice, P., Viswanathan, A. N., & Haie-Meder, C. (2019). Brachytherapy: An overview for clinicians. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 69(5), 386–401.
120. De Vita, V. T. (2005). Nature Clinical Practice Oncology: Pound for pound a better choice! *Nature Clinical Practice Oncology*, 2(10), 479.
121. Potter, R., et al. (2018). "ESTRO-ACROP guidelines for high-dose-rate brachytherapy in cervix cancer." *Radiotherapy and Oncology*, 129(1), 167-184.11.
122. Potter, R., et al. (2018). "European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO) and European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) recommendations for local quality assurance in LDR-brachytherapy of prostate cancer." *Radiotherapy and Oncology*, 126(3), 444-453.

123. Mundt, A. J., et al. (2006). "Prospective study of IMRT for gynecologic malignancies: acute toxicity results." *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 66(5), 1183-1191.
124. Teshima, T., et al. (2016). "The role of dose-volume histogram analysis in predicting complications after radiation therapy for cervical cancer." *Journal of Radiation Research*, 57(3), 221-229.
125. Musunuru, H., Pifer, P., Mohindra, P., Albuquerque, K., & Beriwal, S. (2021). Advances in management of locally advanced cervical cancer. *Indian Journal of Medical Research*, 154(2), 248–261.
126. Jalali, R., et al. (2018). "Proton therapy versus intensity-modulated radiation therapy for cervical cancer: A dosimetric comparison." *Radiation Oncology*, 13(1), 1-8.
127. Wang, W., et al. (2019). "A systematic review and meta-analysis of proton beam therapy versus photon therapy for pelvic malignancies." *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 105(5), 1083-1092.
128. Lomax, A. J., et al. (2020). "Proton therapy: a paradigm shift in radiation oncology." *The Lancet Oncology*, 21(11), e489-e500.
129. Pötter, R., Kirisits, C., Fidarova, E. F., Dimopoulos, J. C. A., Berger, D., Tanderup, K., & Lindegaard, J. C. (2008). Present status and future of high-precision image guided adaptive brachytherapy for cervix carcinoma. *Acta Oncologica*, 47(7), 1325–1336.
130. Wagner, A., Jhingran, A., & Gaffney, D. (2013). Intensity modulated radiotherapy in gynecologic cancers: Hope, hype or hyperbole? *Gynecologic Oncology*, 130(1), 229–236.
131. Luo, W., Li, J., Fourkal, E., Fan, J., Xu, X., Chen, Z., Jin, L., Price, R., & Ma, C. M. (2008). Dosimetric advantages of IMPT over IMRT for laser-accelerated proton beams. *Physics in Medicine and Biology*, 53(24), 7151–7166.
132. Ghosh S. Cisplatin: The first metal based anticancer drug. *Bioorg Chem* [Internet]. 2019;88 [Acedido a a 6 de agosto de 2025] (October 2018):102925.
133. Gennigens, C., Jerusalem, G., Lapaille, L., de Cuyper, M., Streel, S., Kridelka, F., & Ray-Coquard, I. (2022). Recurrent or primary metastatic cervical cancer: current and future treatments. *ESMO Open*, 7(5).
134. Saad SY, Naja TA, Alashari M. Papel do bloqueio não seletivo do receptor de adenosina e da inibição da fosfodiesterase na toxicidade nefrogonadal induzida por cisplatina em ratos. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2004;31:862-7.
135. Preetha A, Huilgol N, Banerjee R. Efeito de agentes fluidizantes na penetração de pacli-taxel em membranas monocamadas cancerosas cervicais. *J Membr Biol*. 2007 outubro;219(1–3):83–91.
136. Della Corte, L., Barra, F., Foreste, V., Giampaolino, P., Evangelisti, G., Ferrero, S., & Bifulco, G. (2020). Advances in paclitaxel combinations for treating cervical cancer. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 21(6), 663–677.
137. Musunuru, H., Pifer, P., Mohindra, P., Albuquerque, K., & Beriwal, S. (2021). Advances in management of locally advanced cervical cancer. *Indian Journal of Medical Research*, 154(2), 248–261.
138. Tewari, K. S., et al. (2014). "Bevacizumab for advanced cervical cancer." *The New England Journal of Medicine*, 370(22), 2099-2108.
139. Tewari, K. S., et al. (2017). "Final overall survival analysis of a randomized trial of bevacizumab for advanced cervical cancer." *Journal of Clinical Oncology*, 35(12), 1269-1271.

140. Mezache L, Paniccia B, Nyinawabera A, Nuovo GJ. Expressão aumentada de PD L1 em neoplasia intraepitelial cervical e cancro cervical. *Mod Pathol.* 2015; 28:1594–602.
141. Verhoeven, Y., Quatannens, D., Trinh, X. B., Wouters, A., Smits, E. L. J., Lardon, F., de Waele, J., & van Dam, P. A. (2021). Targeting the PD-1 Axis with Pembrolizumab for Recurrent or Metastatic Cancer of the Uterine Cervix: A Brief Update. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(4), 1–14.
142. Keytruda (Pembrolizumab) 2. (n.d.).
143. Pai Scherf, L., Blumenthal, G. M., Li, H., Subramaniam, S., Mishra-Kalyani, P. S., He, K., Zhao, H., Yu, J., Paciga, M., Goldberg, K. B., McKee, A. E., Keegan, P., & Pazdur, R. (2017). FDA Approval Summary: Pembrolizumab for Treatment of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: First-Line Therapy and Beyond. *The Oncologist*, 22(11), 1392–1399.
144. de Sousa, G. F., Wlodarczyk, S. R., & Monteiro, G. (2014). Carboplatin: molecular mechanisms of action associated with chemoresistance. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 50(4), 693–701.
145. HAH, S.S.; STIVERS, K.M.; DE VERE WHITE, R.W.; HENDERSON, P.T. Kinetics of carboplatin-ADN binding in genomic ADN and bladder cancer cells as determined by accelerator mass spectrometry. *Chem. Res. Toxicol.*, v.19, p.622-626, 2006.
146. FAULDCARBO® (carboplatina) Libbs Farmacêutica Ltda. Solução injetável 10 mg/mL. (n.d.). [Acedido a 7 de agosto de 2025].
147. Robati, M., Holtz, D., & Dunton, C. J. (2008). A review of topotecan in combination chemotherapy for advanced cervical cancer. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 4(1), 213–218.
148. Randall-Whitis LM, Monk BJ. 2007. Topotecano no tratamento do cancro cervical. *Expert Opin Pharmacother*, 8:227–36.
149. Belozarov VE, Van Meir EG. 2005. Fator-1 induzível por hipóxia: um novo alvo para a terapia do cancro. *Medicamentos Anticancro*, 16:901–9.
150. Parvez, M. M., Basit, A., Jariwala, P. B., Gaborik, Z., Kis, E., Heyward, S., Redinbo, M. R., & Prasad, B. (2021). Quantitative investigation of irinotecan metabolism, transport, and gut microbiome activation. *Drug Metabolism and Disposition*, 49(8), 683–693.
151. Mathijssen, R. H. J., van Alphen, R. J., Verweij, J., Loos, W. J., Nooter, K., Stoter, G., & Sparreboom, A. (n.d.). Clinical Pharmacokinetics and Metabolism of Irinotecan (CPT-11). [Acedido a 7 de agosto de 2025]. Disponível em: <http://aacrjournals.org/clincancerres/article-pdf/7/8/2182/2079858/df0801002182.pdf>.
152. Boddy, A. v., & Yule, S. M. (2000). Metabolism and pharmacokinetics of oxazaphosphorines. *Clinical Pharmacokinetics*, 38(4), 291–304.
153. Dechant KL, Brogden RN, Pilkington T, Faulds D. Ifosfamida / mesna. Uma revisão de sua atividade antineoplásica, propriedades farmacocinéticas e eficácia terapêutica no cancro. *Drogas*. Setembro de 1991; 42(3):428-67.
154. Ifosfamida. (2018). LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury.
155. Brandt, J. P., & Gerriets, V. (2023). Bleomycin. *XPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference*, 1–6.
156. Petering DH, Byrnes RW, Antholine WE. The role of redox-active metals in the mechanism of action of bleomycin. *Chem Biol Interact.* 1990;73(2-3):133-82

157. Murray V, Chen JK, Chung LH. The Interaction of the Metallo-Glycopeptide Anti-Tumour Drug Bleomycin with ADN. *Int J Mol Sci.* 2018 May 04;19(5).
158. Broughton A, Strong JE, Holoye PY, Bedrossian CW. Clinical pharmacology of bleomycin following intravenous infusion as determined by radioimmunoassay. *Cancer.* 1977.
159. Hall SW, Strong JE, Broughton A, Frazier ML, Benjamin RS. Bleomycin clinical pharmacology by radioimmunoassay. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1982;9(1):22-5.
160. Kato S, Inui N, Hakamata A, Suzuki Y, Enomoto N, Fujisawa T, Nakamura Y, Watanabe H, Suda T. Changes in pulmonary endothelial cell properties during bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Respir Res.* 2018 Jun 26;19(1):127.
161. Monk, B. J., et al. (2016). "Cediranib in the treatment of platinum-resistant ovarian and advanced cervical cancers." *Journal of Clinical Oncology*, 34(15), 1805-1811.
162. Walker, L. S. K., & Sansom, D. M. (2011). The ups and downs of CTLA-4 expression in T cells. *Nature Reviews Immunology*, 11(12), 852–865.
163. Linsley, P. S., & Ledbetter, J. A. (1993). The role of the CD28 receptor family in T cell activation. *Annual Review of Immunology*, 11, 191–212.
164. Pardoll, D. M. (2012). The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nature Reviews Cancer*, 12(4).
165. Lacouture, M. E., Wolchok, J. D., Yosipovitch, G., Kähler, K. C., Busam, K. J., & Hauschild, A. (2014). Ipilimumab in patients with cancer and the management of dermatologic adverse events. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 71(1), 161–169.
166. Gennigens, C., Jerusalem, G., Lapaille, L., de Cuypere, M., Streeel, S., Kridelka, F., & Ray-Coquard, I. (2022). Recurrent or primary metastatic cervical cancer: current and future treatments. *ESMO Open*, 7(5).
167. Quesada, S., Guichard, A., & Fiteni, F. (2021). Cancer-related alopecia: From etiologies to global management. *Cancers*, 13(21).
168. Almeida, V., Pires, D., Silva, M., Teixeira, M., Teixeira, R. J., Louro, A., Dinis, M. A. P., Ferreira, M., & Teixeira, A. (2023). Dermatological Side Effects of Cancer Treatment: Psychosocial Implications—A Systematic Review of the Literature. *Healthcare (Switzerland)*, 11(19).
169. Wikramanayake, T. C., Haberland, N. I., Akhundlu, A., Laboy Nieves, A., & Miteva, M. (2023). Prevention and Treatment of Chemotherapy-Induced Alopecia: What Is Available and What Is Coming? *Current Oncology (Toronto, Ont.)*, 30(4), 3609–3626.
170. Welle, M. M. (2023). Basic principles of hair follicle structure, morphogenesis, and regeneration. *Veterinary Pathology*, 60(6), 732–747.
171. Ando, Y. et al. (2018). Wnt/ β -catenin signaling is required for hair follicle development. *Journal of Investigative Dermatology*, 138(11), 2465-2473.
172. Yu, X. hua, Guo, X. ning, Li, K., Li, J. wei, Wang, K., Wang, D., & Liu, B. cui. (2025]. The Role of Wnt5a in Inflammatory Diseases. *Immunology*, 174(2), 203–212.
173. Xing, Y. Z., Xu, W., Yang, K., Lian, X. H., & Yang, T. (2011). Immunolocalization of Wnt5a during the hair cycle and its role in hair shaft growth in mice. *Acta Histochemica*, 113(6), 608–612.
174. Bull, J. J., Müller-Röver, S., Patel, S. v., Chronnell, C. M. T., McKay, I. A., & Philpott, M. P. (2001). Contrasting localization of c-Myc with other Myc superfamily transcription factors in the human hair follicle and during the hair growth cycle. *Journal of Investigative Dermatology*, 116(4), 617–622.

175. Han, Y., Xia, G., & Tsang, B. K. (2013). Regulation of cyclin d2 expression and degradation by follicle-stimulating hormone during rat granulosa cell proliferation in vitro. *Biology of Reproduction*, 88(3).
176. O ciclo de vida do cabelo | As várias fases. (n.d.). [Acedido a 14 de agosto de 2025]. Disponível em: <https://www.renefurterer.com/pt-pt/dicas/couro-cabeludo/a-fisiologia-do-couro-cabeludo/o-ciclo-de-vida-do-cabelo>.
177. Park, A. M., Khan, S., & Rawnsley, J. (2018). Hair Biology: Growth and Pigmentation. *Facial Plastic Surgery Clinics of North America*, 26(4), 415–424.
178. Tallon, B.; Blanchard, E.; Goldberg, L.J Alopecia Induzida por Quimioterapia Permanente: Relato de Caso e Revisão da Literatura. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2010, 63, 333–336.
179. Sibaud, V., Leboeuf, N. R., Roche, H., Belum, V. R., Gladieff, L., Deslandres, M., Montastruc, M., Eche, A., Vigarios, E., Dalenc, F., & Lacouture, M. E. (2016). Dermatological adverse events with taxane chemotherapy. *European Journal of Dermatology*, 26(5), 427–443.
180. Mesna Dechant KL, Brogden RN, Pilkington T, Faulds D. Ifosfamida / mesna. Uma revisão de sua atividade antineoplásica, propriedades farmacocinéticas e eficácia terapêutica no cancro.
181. Stekar, J., Hilgard, P., Holtei, W., & Riemer, U. (1990). Protection from ifosfamide-induced alopecia by topical thiols in young rats. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 25(4), 306–307.
182. Oun, R., Moussa, Y. E., & Wheate, N. J. (2018). The side effects of platinum-based chemotherapy drugs: a review for chemists. *Dalton Transactions*, 47(19), 6645–6653.
183. Gaumont, S. I., Beraja, G. E., Kamholtz, I., Ferrari, L. M., Mahmoud, R. H., & Jimenez, J. J. (2025). Chemotherapy-Induced Alopecia in Ovarian Cancer: Incidence, Mechanisms, and Impact Across Treatment Regimens. *Cancers*, 17(3), 411.
184. International Collaborative Ovarian Neoplasm Group. Paclitaxel plus Carboplatin versus Standard Chemotherapy with Either Single-Agent Carboplatin or Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Cisplatin in Women with Ovarian Cancer: The ICON3 Randomised Trial. *Lancet* 2002, 360, 505–515.
185. Parmar, M.K.B.; Ledermann, J.A.; Colombo, N.; du Bois, A.; Delaloye, J.-F.; Kristensen, G.B.; Wheeler, S.; Swart, A.M.; Qian, W.; Torri, V.; et al. Paclitaxel plus Platinum-Based Chemotherapy versus Conventional Platinum-Based Chemotherapy in Women with Relapsed Ovarian Cancer: The ICON4/AGO-OVAR-2.2 Trial. *Lancet* 2003, 361, 2099–2106.
186. Pfisterer, J.; Plante, M.; Vergote, I.; du Bois, A.; Hirte, H.; Lacave, A.J.; Wagner, U.; Stähle, A.; Stuart, G.; Kimmig, R.; et al. Gemcitabine plus Carboplatin Compared with Carboplatin in Patients with Platinum-Sensitive Recurrent Ovarian Cancer: An Intergroup Trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. *J. Clin. Oncol.* 2006, 24, 4699–4707.
187. McGuire, W.P.; Hoskins, W.J.; Brady, M.F.; Kucera, P.R.; Partridge, E.E.; Look, K.Y.; Clarke-Pearson, D.L.; Davidson, M. Cyclophosphamide and Cisplatin Compared with Paclitaxel and Cisplatin in Patients with Stage III and Stage IV Ovarian Cancer. *N. Engl. J. Med.* 1996, 334, 1–6.
188. Pujade-Lauraine, E.; Wagner, U.; Aavall-Lundqvist, E.; Gebiski, V.; Heywood, M.; Vasey, P.A.; Volgger, B.; Vergote, I.; Pignata, S.; Ferrero, A.; et al. Pegylated Liposomal Doxorubicin and Carboplatin Compared with Paclitaxel and Carboplatin

- for Patients with Platinum-Sensitive Ovarian Cancer in Late Relapse. *J. Clin. Oncol.* 2010, 28, 3323–3329.
189. Gordon, A.N.; Fleagle, J.T.; Guthrie, D.; Parkin, D.E.; Gore, M.E.; Lacave, A.J. Recurrent Epithelial Ovarian Carcinoma: A Randomized Phase III Study of Pegylated Liposomal Doxorubicin versus Topotecan. *J. Clin. Oncol.* 2001, 19, 3312–3322.
 190. Chekerov, R.; Hilpert, F.; Mahner, S.; El-Balat, A.; Harter, P.; De Gregorio, N.; Fridrich, C.; Markmann, S.; Potenberg, J.; Lorenz, R.; et al. Sorafenib plus Topotecan versus Placebo plus Topotecan for Platinum-Resistant Ovarian Cancer (TRIAS): A Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2 Trial. *Lancet Oncol.* 2018, 19, 1247–1258
 191. Ho CH, Sood T, Zito PM. Androgenetic Alopecia. 7 de janeiro de 2024. In: StatPearls [Internet]. Ilha do Tesouro (FL): Publicação StatPearls; 2025 janeiro–.
 192. Chon, S. Y., Champion, R. W., Geddes, E. R., & Rashid, R. M. (2012). Chemotherapy-induced alopecia. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 67(1), e37–e47.
 193. Shah, V. v., Wikramanayake, T. C., DelCanto, G. M., van den Hurk, C., Wu, S., Lacouture, M. E., & Jimenez, J. J. (2018). Scalp hypothermia as a preventative measure for chemotherapy-induced alopecia: a review of controlled clinical trials. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, 32(5), 720–734.
 194. Rossi A., Caro G., Fortuna M.C., Pigliacelli F., D'Arino A., Carlesimo M. Prevenção e Tratamento da Alopecia Induzida por Quimioterapia. *Dermatol. Prática. Conceito.* 2020; 10:e2020074.
 195. Delgado Rodriguez J., Ramos-Garcia V., Infante-Ventura D., Suarez-Herrera J.C., Rueda-Dominguez A., Serrano-Aguilar P., Del Mar Trujillo-Martin M. Questões éticas, legais, organizacionais e sociais relacionadas ao uso do hipotermia do couro cabeludo para a prevenção da alopecia induzida por quimioterapia: uma revisão sistemática. *Saúde Esperar.* 2022; 26:567–578.
 196. Chen L., Xu Y., Ye X. Baixa temperatura mitigando os danos induzidos por paclitaxel em células de camundongo e modelo de folículo piloso. *Bioquímica. Biofísica. Res. Commun.* 2022; 603:94–101.
 197. Wang S., Yang T., Shen A., Qiang W., Zhao Z., Zhang F. A terapia de hipotermia do couro cabeludo para queda de cabelo em pacientes com cancro de mama submetidos à quimioterapia: uma revisão sistemática e meta-análise. *Apoio. Cuidado com o cancro.* 2021; 29:6943–6956.
 198. Kanat O., Ertas H., Caner B. Neurotoxicidade induzida por platina: uma revisão dos possíveis mecanismos. *Mundo J. Clin. Oncol.* 2017; 8:329–335.
 199. Komen M.M., Smorenburg C.H., van den Hurk C.J., Nortier J.W. Fatores que influenciam a eficácia do hipotermia do couro cabeludo na prevenção da alopecia induzida por quimioterapia. *Oncologista.* 2013; 18:885–891.
 200. Imagens do produto - Sistema de hipotermia do couro cabeludo DigniCap. (n.d.). [Internet]. [Acedido a 1 de setembro de 2025]. Disponível em: <https://dignicap.com/product-images/>.
 201. Sistema de hipotermia do couro cabeludo Pscs2 para minimizar a alopecia relacionada à quimioterapia, sem prescrição. (n.d.). [Internet]. [Acedido a 1 de setembro]. Disponível em: <https://www.indiamart.com/proddetail/scalp-cooling-system-to-minimize-chemotherapy-related-alopecia-22502228812.html>.

202. Visão geral do sistema de hipotermia do couro cabeludo Paxman e tampas frias. (n.d.). [Internet]. [Acedido a 4 de setembro de 2025]. Disponível em: <https://paxmanscalpcooling.ca/system/>.
203. Seraphin, G., Rieger, S., Hewison, M., Capobianco, E., & Lisse, T. S. (2023). The impact of vitamin D on cancer: A mini review. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 231.
204. Saini K., Mysore V. Papel da vitamina D na queda de cabelo: uma breve revisão. *J. Cosmet. Dermatol.* 2021; 20:3407–3414.
205. Lacouture, M. E., Dion, H., Ravipaty, S., Jimenez, J. J., Thapa, K., Grund, E. M., Benaim, E., Tanna, N., Luan, S., DiTommaso, N., Narain, N. R., Sarangarajan, R., Granger, E., Berman, B., & Goldfarb, S. B. (2021). A phase I safety study of topical calcitriol (BPM31543) for the prevention of chemotherapy-induced alopecia. *Breast Cancer Research and Treatment*, 186(1), 107–114.
206. Amor, K. T., Rashid, R. M., & Mirmirani, P. (2010). Does D matter? The role of vitamin D in hair disorders and hair follicle cycling. *Dermatology Online Journal*, 16(2).
207. Kong, J., Xiao, J. L., Gavin, D., Jiang, Y., & Yan, C. L. (2002). Targeted expression of human vitamin D receptor in the skin promotes the initiation of the postnatal hair follicle cycle and rescues the alopecia in vitamin D receptor null mice. *Journal of Investigative Dermatology*, 118(4), 631–638.
208. Yen T.T., Thao D.T., Thuoc T.L. Uma visão geral sobre o fator de crescimento de queratinócitos: das propriedades moleculares às aplicações clínicas. *Proteína Pept. Carta* 2014; 21:306–317.
209. Kapoor R., Shome D. Injeções intradérmicas de uma formulação de fator de crescimento capilar para melhorar o crescimento do cabelo humano - Avaliação de segurança e eficácia em um estudo clínico piloto pioneiro em humanos. *J. Cosmet. Laser Ther.* 2018; 20:369–379.
210. Danilenko D.M., Ring B.D., Yanagihara D., Benson W., Wiemann B., Starnes C.O., Pierce G.F. O fator de crescimento de queratinócitos é um importante mediador endógeno do crescimento, desenvolvimento e diferenciação do folículo piloso. Normalização do defeito de diferenciação folicular nu/nu e melhora da alopecia induzida por quimioterapia. *Am. J. Pathol.* 1995; 147:145–154.
211. Bodo E., Tobin D.J., Kamenisch Y., Biro T., Berneburg M., Funk W., Paus R. Dissecando o impacto da quimioterapia no folículo piloso humano: Um ensaio pragmático in vitro para estudar a patogênese e o tratamento potencial da distrofia do folículo piloso. *Am. J. Pathol.* 2007; 171:1153–1167.
212. Motiejunaite, J., Amar, L., & Vidal-Petiot, E. (2021). Adrenergic receptors and cardiovascular effects of catecholamines. *Annales d'Endocrinologie*, 82(3–4), 193–197.
213. Soref, C. M., & Fahl, W. E. (2015). A new strategy to prevent chemotherapy and radiotherapy-induced alopecia using topically applied vasoconstrictor. *International Journal of Cancer*, 136(1), 195–203.
214. Cheret, J., Samra, T., Verling, S. D., Gherardini, J., Rodriguez-Feliz, J., Bauman, A. J., Sanchez, C. A., Wikramanayake, T. C., Xu, X. X., & Paus, R. (2023). Low-Intensity Ultrasound as a Potential Intervention Strategy to Protect Human Scalp Hair Follicles from Taxane-Induced Toxicity. *Journal of Investigative Dermatology*, 143(9), 1809-1813.e2.
215. ter Haar G. Aplicações terapêuticas do ultrassom. *Prog Biophys Mol Biol.* 2007; 93(1-3):111–129.

216. Amaya, C., Smith, E. R., & Xu, X. X. (2022). Low Intensity Ultrasound as an Antidote to Taxane/Paclitaxel-induced Cytotoxicity. *Journal of Cancer*, 13(7), 2362-2373.
217. Amaya C, Luo S, Baigorri J, Baucells R, Smith ER, Xu XX. A exposição ao ultrassom de baixa intensidade remove a citotoxicidade do paclitaxel em células cancerígenas de mama e ovário. *Cancro BMC*. 1º de setembro de 2021; 21(1):981.
218. Samandari M, Abrinia K, Mokhtari-Dizaji M, Tamayol A. Rearranjo do citoesqueleto de tensão induzido por ultrassom: um estudo experimental e de simulação. *J Biomech*. 2017; 60:39–47.
219. Wagner, L., & Kenreigh, C. (2023). Minoxidil. *XPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference*, 1–5.
220. Patel P, Nessel TA, Kumar D D. Minoxidil. 24 de fevereiro de 2023. In: StatPearls [Internet]. Ilha do Tesouro (FL): Publicação StatPearls; 2025 janeiro–.
221. Smyth, L. J., Cañadas-Garre, M., Cappa, R. C., Maxwell, A. P., & McKnight, A. J. (2019). Genetic associations between genes in the renin-angiotensin-aldosterone system and renal disease: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, 9(4).
222. Gupta, A. K., Talukder, M., Venkataraman, M., & Bamimore, M. A. (2022). Minoxidil: a comprehensive review. *Journal of Dermatological Treatment*, 33(4), 1896–1906.
223. Ramos, P. M., Goren, A., Sinclair, R., & Miot, H. A. (2020). Oral minoxidil bio-activation by hair follicle outer root sheath cell sulfotransferase enzymes predicts clinical efficacy in female pattern hair loss. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, 34(1), e40–e41.
224. Ghonemy S, Alarawi A, Bessar H. Eficácia e segurança de um novo minoxidil tópico a 10% versus minoxidil tópico a 5% e placebo no tratamento de alopecia androgenética masculina: uma avaliação tricoscópica. *J Dermatologist Treat*. 2021;32(2):236–241.
225. Sharma A, Goren A, Dhurat R, Agrawal S, Sinclair R, Trüeb RM, Vañó-Galván S, Chen G, Tan Y, Kovacevic M, Situm M, McCoy J. A tretinoína aumenta a resposta do minoxidil em pacientes com alopecia androgenética pela regulação positiva das enzimas sulfotransferase folicular. *Dermatol Ther*. Maio de 2019; 32(3):e12915.
226. Sung CT, Juhasz ML, Choi FD, Mesinkovska NA. A eficácia do minoxidil tópico para alopecia não cicatricial: uma revisão sistemática. *J Drogas Dermatol*. 01 de fevereiro de 2019; 18(2):155-160.
227. Fabbrocini G, Cantelli M, Masarà A, Annunziata MC, Marasca C, Cacciapuoti S. Queda de cabelo de padrão feminino: uma revisão clínica, fisiopatológica e terapêutica. *Int J Womens Dermatol*. Dezembro de 2018; 4(4):203-211.
228. Swarnalatha, S., & Gokulapriya, K. (2025]. Minoxidil: A Comprehensive Review of its Mechanism, Efficacy, Safety in Treating Hair Disorders. *International Journal of Scientific Research and Technology*, 2.
229. Kaufman, L., Valentic, L., Moulton, H., Rose, L., & Dulmage, B. (2025]. Cancer-Related Alopecia Risk and Treatment. *Current Treatment Options in Oncology*, 26(8), 706.
230. Melo, R. R., Cortez de Almeida, R. F., Lemes, L. R., Frattini Junior, S., Müller Ramos, P., & Melo, D. F. (2024]. Low-dose oral minoxidil for persistent chemotherapy and radiotherapy-induced alopecia in a pediatric female patient. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 99(4), 635–637.

231. Shin, D. W. (2022). The physiological and pharmacological roles of prostaglandins in hair growth. *The Korean Journal of Physiology & Pharmacology : Official Journal of the Korean Physiological Society and the Korean Society of Pharmacology*, 26(6), 405–413. <https://doi.org/10.4196/KJPP.2022.26.6.405>.
232. Harii K., Arase S., Tsuboi R., Weng E., Daniels S., VanDenburgh A. Bimatoprost para crescimento de cílios em indivíduos japoneses: dois estudos controlados multicêntricos. *Plast Estético. Cirurgia* 2014; 38:451–460.
233. Glaser D.A., Hossain P., Perkins W., Griffiths T., Ahluwalia G., Weng E., Beddingfield F.C. Segurança e eficácia a longo prazo da solução de bimatoprost aplicação de 0,03% na margem palpebral para o tratamento da hipotricose dos cílios idiopática e induzida por quimioterapia: um estudo controlado randomizado. *Br. J. Dermatol.* 2015; 172:1384–1394.
234. Jha, A. K., Sarkar, R., Udayan, U. K., Roy, P. K., Jha, A. K., & Chaudhary, R. K. P. (2018). Bimatoprost in Dermatology. *Indian Dermatology Online Journal*, 9(3), 224.
235. Coondoo A., Sengupta S. Serendipidade e seu papel na dermatologia. *Indiano J. Dermatol.* 2015; 60:130–135.
236. Blume-Peytavi U., Lonnfors S., Hillmann K., Garcia Bartels N. Um estudo piloto randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar a eficácia de um tratamento tópico de 24 semanas com latanoprost 0,1% no crescimento e pigmentação do cabelo em voluntários saudáveis com alopecia androgenética. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2012; 66:794–800.
237. Dompe C., Moncrieff L., Matys J., Grzech-Lesniak K., Kocherova I., Bryja A., Bruska M., Dominiak M., Mozdziak P., Skiba T.H.I., et al. Mecanismo subjacente à fotobiomodulação e aplicações clínicas. *J. Clin. Med.* 2020;9:1724.
238. Hamblin M.R. Fotobiomodulação para o tratamento da alopecia: mecanismos de ação, seleção de pacientes e perspectivas. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* 2019; 12:669–678.
239. Mercuri S.R., Paolino G., Di Nicola M.R., Vollono L. Investigando a Segurança e Eficácia do Tratamento com Plasma Rico em Plaquetas (PRP) para Alopecia Androgenética Feminina: Revisão da Literatura. *Medicina (Kaunas)* 2021;57:311.
240. O que é DHT e por que causa queda de cabelo? - Capellux. [Internet] (n.d.). [Acedido a 20 de agosto de 2025]. Disponível em: <https://capellux.com.br/o-que-e-dht/>.
241. Freites-Martinez A., Chan D., Sibaud V., Shapiro J., Fabbrocini G., Tosti A., Cho J., Goldfarb S., Modi S., Gajria D., et al. Avaliação da Qualidade de Vida e Resultados do Tratamento de Pacientes com Alopecia Pós-quimioterapia Persistente. *JAMA Dermatol.* 2019; 155:724–728.
242. Norooznejhad, A. H., Yarani, R., Payandeh, M., Hoseinkhani, Z., Mahmoudi, H., Kiani, S., & Mansouri, K. (2023). Treatment of persistent chemotherapy-induced hair loss (Alopecia) with human mesenchymal stromal cells exosome enriched extracellular vesicles: A case report. *Heliyon*, 9(4).
243. Quiñones-Vico, M. I., Sanabria-de la Torre, R., Sánchez-Díaz, M., Sierra-Sánchez, Á., Montero-Vílchez, T., Fernández-González, A., & Arias-Santiago, S. (2021). The Role of Exosomes Derived From Mesenchymal Stromal Cells in Dermatology. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 9, 647012.
244. Ballini, A., Scacco, S., Coletti, D., Pluchino, S., & Tatullo, M. (2017). Mesenchymal Stem Cells as Promoters, Enhancers, and Playmakers of the Translational Regenerative Medicine. *Stem Cells International*, 2017, 3292810.

245. V. Sengupta, S. Sengupta, A. Lazo, P. Woods, A. Nolan, N. Bremer, Exossomos derivados de células-tronco mesenquimais da medula óssea como tratamento para COVID- grave 19, *Células-tronco. Dev.* 29 (12) (2020) 747–754.
246. SJO Tan, JF Floriano, L. Nicastro, C. Emanuelli, F. Catapano, Novas aplicações de exossomos derivados de células-tronco mesenquimais para terapêutica de infarto do miocárdio, *Biomolecules* 10 (5) (2020) 707.
247. D.H. Ha, et al., Mesenchymal stem/stromal cell-derived exosomes for immunomodulatory therapeutics and skin regeneration, *Cells* 9 (5) (2020) 1157.
248. M.I. Quiñones-Vico, et al., The role of exosomes derived from mesenchymal stromal cells in dermatology, *Front. Cell Dev. Biol.* 9 (2021), 647012.
249. Norooznejhad, A. H., Yarani, R., Payandeh, M., Hoseinkhani, Z., Kiani, S., Taghizadeh, E., Thakor, A. S., & Mansouri, K. (2022). Human placental mesenchymal stromal cell-derived exosome-enriched extracellular vesicles for chronic cutaneous graft-versus-host disease: A case report. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 26(2), 588–592.
250. Farmacêutico: Função, tipos e responsabilidades. (n.d.). [Acedido a 10 de setembro de 2025]. Disponível em: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/what-does-a-pharmacist-do>.
251. Akash A Chavan, Suraj B Kumbhar, Vikram R Shinde, Akshay A Thorat, Pratik B Jadhav, Arjun R Jadhav, Jyoti B Honrao, Sumayya A Shaikh, Swati D Raysing, Vishwas V More, & Dipak D Kumbhar. (2023). Role of pharmacist in healthcare system. *GSC Biological and Pharmaceutical Sciences*, 24(1), 036–045.
252. PORTUGAL - REPÚBLICA PORTUGUESA - Paxman. (n.d.). [Acedido a 10 de setembro de 2025]. Disponível em: <https://paxmanscalpcooling.com/pt/distributors/portugal/>
253. *Regulamento - 2017/745 - EN - EUR-Lex*. [Internet] (n.d.) [Acedido a 10 de setembro de 2025]. Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/?uri=CELEX:32017R0745>.
254. Lattard, C., Baudouin, A., Larbre, V., Herledan, C., Cerutti, A., Cerfon, M. A., Kimbidima, R., Caffin, A. G., Vantard, N., Schwiertz, V., Ranchon, F., & Rioufol, C. (2023). Clinical and economic impact of clinical oncology pharmacy in cancer patients receiving injectable anticancer treatments: a systematic review. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 149(10), 7905.
255. Ahmed A, Saqlain M, Tanveer M, Blebil AQ, Dujaili JA, Hasan SS (2021) The impact of clinical pharmacist services on patient health outcomes in Pakistan: a systematic review. *BMC Health Serv Res* 21:859.
256. Guo Q, Guo H, Song J et al (2020) The role of clinical pharmacist trainees in medication reconciliation process at hospital admission. *Int J Clin Pharm* 42(2):796–804
257. A Farmácia Comunitária - Farmácia Comunitária - Áreas Profissionais - Ordem dos Farmacêuticos. (n.d.). [Acedido a 12 de setembro de 2025]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>.
258. Havlicek, A. J., & Mansell, H. (2016). The community pharmacist's role in cancer screening and prevention. *Canadian Pharmacists Journal : CPJ = Revue Des Pharmaciens Du Canada : RPC*, 149(5), 274–282.
259. *Regulamento - 2017/745 - EN - EUR-Lex*. (n.d.). [Acedido a 10 de setembro de 2025]. Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/?uri=CELEX:32017R0745>.

260. Administração de Vacinas e Medicamentos Injetáveis - Secção Regional do Norte - Ordem dos Farmacêuticos. [Internet] (n.d.). [Acedido a 10 de setembro de 2025]. Disponível em: <https://www.ofnorte.pt/administracao-de-vacinas-e-injetaveis/>.
261. A Competência - Administração de Vacinas e Medicamentos Injetáveis - Competências Farmacêuticas - Assuntos Profissionais - Ordem dos Farmacêuticos. [Internet] (n.d.). [Acedido a 12 de setembro de 2025]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/assuntos-profissionais/competencias-farmaceuticas/administracao-de-vacinas-e-medicamentos-injetaveis/a-competencia/>.
262. *Como parar a alopecia areata - Neograft Orange County*. [Internet] (n.d.) [Acedido a 12 de setembro de 2025]. Disponível em: <https://www.neograftorangecounty.com/how-to-stop-alopecia-areata-from-spreading/>.
263. *Alopecia areata: causas, sintomas e como tratar | Blog Nav Dasa*. (n.d.). [Acedido a 12 de setembro de 2025]. Disponível em: <https://nav.dasa.com.br/blog/alopecia-areata>.