



# Noções Básicas de Oncologia para Jovens Enfermeiros



Associação de  
Enfermagem  
Oncológica  
Portuguesa

## Título

Noções Básicas de Oncologia  
para Jovens Enfermeiros

## Autores

Beatriz Domingues, Filipa Cardoso,  
Joana Araújo, Inês Frade,  
Mafalda Ferreira, Sara Costa,  
Sara Torcato Parreira e Maria José Dias

## Revisto por

António Mendes, Bruno Magalhães,  
Cristina Lacerda, Elisabete Valério,  
Emília Rito, Joana Silva, Jorge Freitas,  
Paula Amorim, Paula Banha, Sandra Ponte,  
Susana Pedro, Susana Silva

## Design e Produção Gráfica

Medesign – Edições e Design de  
Comunicação, Lda.

## Imagem de capa

Freepik.com

**setembro 2020**

# ÍNDICE

<b>PREFÁCIO</b>	<b>04</b>
<b>NOTA INTRODUTÓRIA</b>	<b>05</b>
<b>ETIOLOGIA E EPIDEMIOLOGIA DO CANCRO</b>	<b>06</b>
Carcinogénese	06
Metastização	10
Estadiamento	10
Epidemiologia	11
Referências bibliográficas	12
<b>CIRURGIA ONCOLÓGICA</b>	<b>13</b>
Cirurgia no diagnóstico e estadiamento da doença	14
Cirurgia curativa	15
Cirurgia paliativa	16
Cirurgia para doença metastática	18
Cirurgia profilática	20
Referências bibliográficas	21
<b>RADIOTERAPIA</b>	<b>22</b>
Radioterapia externa	23
Radioterapia interna	26
Radioterapia intraoperatória	27
Irradiação de corpo inteiro	28
Potenciais efeitos secundários	28
Referências bibliográficas	33
<b>QUIMIOTERAPIA</b>	<b>34</b>
Tipos de quimioterapia	34
Mecanismo de ação	35
Principais classes de fármacos citotóxicos	35
Administração de quimioterapia	37
Efeitos secundários	39
Referências bibliográficas	43

**TERAPÊUTICAS-ALVO 45**

Possíveis efeitos adversos	47
Implicações para a prática de enfermagem	48
Imunoterapia	48
Inibidores de <i>checkpoint</i>	49
Células T CAR	51
Anticorpos monoclonais	52
Imunoterapia viral oncolítica	53
Implicações para a prática de enfermagem	54
Referências bibliográficas	55

**HORMONOTERAPIA 56**

Tipos de terapia endócrina	57
Resistência à terapia hormonal	60
Síntese	61
Cancro de mama	61
Cancro da próstata	61
Efeitos secundários da hormonoterapia	62
Conselhos/orientações	62
Referências bibliográficas	62

**BIFOSFONATOS 63**

Orientações	63
Referências bibliográficas	64

## PREFÁCIO

Os enfermeiros oncologistas necessitam de saberes técnicos e relacionais cada vez mais desafiantes e exigentes e em permanente atualização. Ao iniciar funções nesta área é fundamental procurar uma prática especializada, com resultados de segurança e de qualidade, conhecimento fidedigno que outorgue competências e melhoria do desempenho profissional para cuidar das pessoas com doença oncológica.

Esta publicação é o resultado do empenho do Grupo de Jovens Enfermeiros Oncologistas na sistematização de conhecimento essencial aos pares que ingressam na área da oncologia, dando-lhes os alicerces necessários e fomentando um investimento contínuo e sustentado na formação, contribuindo para a melhoria dos cuidados prestados aos doentes oncológicos e família e para o reconhecimento da Enfermagem Oncológica.

*Emília Rito*

PRESIDENTE AEOP

## NOTA INTRODUTÓRIA

Este livro “Noções Básicas de Oncologia para Jovens Enfermeiros” tem por objetivo sintetizar informação relevante e fundamental para apoiar todos os jovens enfermeiros que iniciam a sua prática clínica em Oncologia.

A oncologia é uma área do cuidar especializada, complexa e exigente, requerendo uma abordagem global e personalizada.

Trabalhar com pessoas portadoras de cancro e seus familiares/amigos é um desafio constante que acompanha toda a trajetória da doença desde a prevenção, diagnóstico, tratamento e fim de vida.

Nenhum profissional de saúde possui todas as habilidades necessárias para tratar todos os tipos de cancro, uma vez que a complexidade das doenças, os respetivos tratamentos e outras necessidades do doente inerentes à doença, são demasiado vastas e exigentes.

Este livro surge após conhecermos a realidade e os desafios que os jovens enfermeiros enfrentam em termos de formação para dar resposta aos desafios que trabalhar em oncologia impõe.

Em 2016, a partir do projeto da European Oncology Nursing Society (EONS) forma-se o grupo “Young Cancer Nurses” e em Portugal é criado o Grupo dos Jovens Enfermeiros Oncologistas (JEO), um grupo de trabalho da Associação de Enfermagem Oncológica Portuguesa, que deram corpo a este documento.

Esperamos que seja útil ao início do percurso clínico dos enfermeiros oncologistas.

*Maria José Dias*

COORDENADORA DO GRUPO DOS JOVENS ENFERMEIROS ONCOLOGISTAS, AEOP

## ETIOLOGIA E EPIDEMIOLOGIA DO CANCRO

*Beatriz Lopes Domingues*

A palavra cancro está habitualmente relacionada com o termo *neoplasia maligna*. Neoplasia refere-se à formação de novas células e de novo tecido, podendo este ser benigno ou maligno (Sobrinho Simões, 2014).

As neoplasias benignas são caracterizadas por células maduras semelhantes ao tecido de origem que se mantêm frequentemente agregadas, sem capacidade metastática (Stephens & Aigner, 2009) e com crescimento expansivo (Sobrinho Simões, 2014). As neoplasias malignas são caracterizadas por células que perdem a estrutura diferenciada, que se multiplicam sem controlo (Stephens & Aigner, 2009), apresentando crescimento infiltrativo (Sobrinho Simões, 2014).

A proliferação celular é controlada através dos genes presentes no ADN das células. Uma célula danificada pode dividir-se e crescer descontroladamente, surgindo o *tumor* (Stephens & Aigner, 2009). Todas as causas de tumor conhecidas danificam direta ou indiretamente os genes responsáveis pelos processos normais de supressão tumoral. O aumento da esperança média de vida aumenta também a probabilidade das agressões externas provocarem dano nos genes supressores de processos tumorais, o que explica o facto de haver cancros mais comuns com o envelhecimento (Stephens & Aigner, 2009).

Há inúmeras causas evitáveis e fatores internos à pessoa que podem resultar em agressões ao genoma. No que diz respeito às causas evitáveis de cancro, o tabaco está no topo da lista. Segue-se a obesidade e más escolhas alimentares, exposição solar, abuso de substâncias e alguns vírus (Direção-Geral da Saúde, 2017; World Health Organization, 2018).

### Carcinogénese

Em relação aos fatores internos, a componente genética de determinados indivíduos pode predispor-los ao desenvolvi-

mento de tumores. Há quatro genes identificados como responsáveis pela *carcinogênese*: genes supressores de tumores, os proto-oncogenes, os genes reparadores do ADN e os genes reguladores dos processos de apoptose.

Os genes supressores de tumores são genes responsáveis pela codificação de proteínas reguladoras de mecanismos de inibição tumoral (Stephens & Aigner, 2009). Os proto-oncogenes são genes responsáveis pela proliferação celular. Mutações ao nível destes genes implicam replicação celular descontrolada (Stephens & Aigner, 2009; Cassidy, Bisset, Spence, Payne & Morris-Stiff, 2015). Os genes reparadores de ADN são genes responsáveis pela reparação de ADN de células danificadas. Uma mutação nestes genes acelera o processo de acumulação dos proto-oncogenes, aumentando a possibilidade de desenvolvimento de tumores (Cassidy *et al*, 2015). Em resumo, a carcinogênese pode ocorrer pelo aumento da divisão celular, pela diminuição/supressão de processos de apoptose ou por uma conjugação de ambos os fatores (Sobrinho Simões, 2014).

Em relação aos fatores externos, identificam-se estilos de vida (consumo de substâncias, exercício físico e dieta), infeções crónicas e fatores ambientais (exposição solar, radiações).

No que diz respeito ao estilo de vida, o consumo de tabaco é o carcinogéneo mais facilmente evitável (Stephens & Aigner, 2009). Está identificado como um dos principais fatores carcinogénicos, sendo responsável por 15% dos tumores diagnosticados a nível mundial. Este número aumenta para 90% se nos focarmos no cancro do pulmão (Cassidy *et al*, 2015). Para além de tumores do pulmão, é identificado como causa de outros cancros como mesotelioma, leucemia mieloide, tumores do trato GI, pâncreas e fígado, tumores faríngeos, laríngeos e da cavidade nasal, tumores cervicais e do trato urinário (Stephens & Aigner, 2009; Cassidy *et al*, 2015).

O consumo de álcool, fortemente associado ao consumo de tabaco, também está relacionado como causa de desenvolvimento tumoral, atuando em sinergismo, no que diz respeito a tumores de cabeça e pescoço, da mama e hepatocelular (Stephens & Aigner, 2009; Cassidy *et al*, 2015).



Em relação à dieta, a obesidade representa um fator de risco relacionado com cancro colorretal, do endométrio, da mama, rim e esófago. Apesar do mecanismo ainda não estar totalmente clarificado, sabe-se que pode ter tido algum tipo de influência em 20% das mortes por cancro no mundo (Cassidy *et al*, 2015).

Aspetos dietéticos como a ingestão elevada de frutas, de vegetais e de fibras têm vindo a ser relacionados com a redução da incidência de cancro do cólon. No entanto, não há evidência que relacione a ingestão destes alimentos com o desenvolvimento de outros tipos de cancro (Cassidy *et al*, 2015).

No que diz respeito à prática de exercício físico, esta relaciona-se fortemente com o estilo de vida sedentário e o desenvolvimento de cancro da mama e do cólon, quer este seja associado a obesidade, ou não (Cassidy *et al*, 2015).

As infeções são responsáveis por 16% dos cancros diagnosticados no mundo, sendo a percentagem inferior a 9% no caso dos países desenvolvidos (Cassidy *et al*, 2015). Estas podem ser virais, bacterianas ou parasitárias.

Para que uma infeção viral possa ser relacionada com o desenvolvimento de cancro, é necessário que esta seja prolongada no tempo e que existam concomitantemente outros fatores como, por exemplo, influência genética, imunológica ou exposição ambiental.

O vírus do papiloma humano (HPV) está fortemente associado a cancro do colo do útero, sendo responsável por mais de 80% dos casos mundiais (Stephens & Aigner, 2009; Cassidy *et al*, 2015). Está também relacionado com os tumores da cabeça e pescoço em doentes não fumadores, com o cancro vaginal, da vulva, do pénis e o carcinoma anal, sendo as estirpes 16 e 18 as mais associadas à carcinogénese (Cassidy *et al*, 2015).

Em relação ao vírus da hepatite B (VHB) e ao vírus da hepatite C (VHC), ambos estão associados à lesão hepática crónica e consequentemente ao aumento do risco de desenvolvimento de tumores hepáticos (Stephens & Aigner, 2009; Cassidy *et al*, 2015).

O vírus Epstein-Barr está fortemente associado a tumores líquidos, como é o caso do Linfoma de Hodgkin e do Linfoma de Burkitt; assim como do carcinoma nasofaríngeo (Stephens & Aigner, 2009; Cassidy *et al*, 2015).

No que diz respeito às infecções bacterianas, 1/3 dos adenocarcinomas gástricos são associados à infecção por *Helicobacter pylori*, aumentando o número de casos para 50% nos países em desenvolvimento (Cassidy *et al*, 2015).

Quanto às infecções parasitárias, o parasita *Schistosomiasis haematobium* está relacionado com múltiplas alterações do pavimento celular da bexiga, sendo responsável por 8% dos tumores de células escamosas da bexiga (Cassidy *et al*, 2015).

Outro fator fortemente associado ao desenvolvimento de cancro é a exposição solar. Cerca de 90% dos melanomas malignos são atribuídos à exposição solar. A grande maioria dos carcinomas espinocelulares e basocelulares são também relacionados com a exposição solar cumulativa. Os principais grupos de risco são os trabalhadores ao ar livre, atletas, e crianças (Stephens & Aigner, 2009; Cassidy *et al*, 2015).

Outros tipos de exposição ao qual se atribui alto risco de desenvolvimento de cancro são as radiações, os produtos químicos (industriais, etc.), nomeadamente os poluentes ambientais, por resultarem diretamente em mutações génicas que levam à formação do tumor (Stephens & Aigner, 2009; Cassidy *et al*, 2015).

Dependendo da localização inicial do crescimento celular, assim se denomina o tumor. Há dois tipos de tumores sólidos: os carcinomas são tumores que se desenvolvem inicialmente em células de origem epitelial; os sarcomas são tumores que se desenvolvem no tecido conjuntivo como músculo, cartilagem, osso, fáscia, nervos ou vasos (Stephens & Aigner, 2009; Sobrinho Simões, 2014). Quanto aos tumores líquidos, os linfomas são neoplasias malignas das células linfóides dos gânglios linfáticos, do baço e do timo; as leucemias são neoplasias malignas das células sanguíneas originadas na medula óssea (Sobrinho Simões, 2014). Quando não é possível iden-

tificar a origem do tumor primário, estamos perante um tumor oculto. A identificação do tumor primário é de extrema importância para se decidir o tipo de tratamento.

## Metastização

Sendo o cancro uma neoplasia maligna e com poder infiltrativo, as células malignas podem invadir estruturas linfáticas ou entrar na corrente sanguínea. Este processo denomina-se *metastização*. Se a metastização ocorre por via linfática, são afetados os gânglios linfáticos regionais, ou seja, a cadeia mais próxima do tecido neoplásico. Um exemplo deste tipo de metastização ocorre no cancro da mama, em que são afetados os gânglios da axila. Se, por outro lado, a via de disseminação é através da corrente sanguínea, as células neoplásicas podem ser transportadas até tecidos de órgãos mais distantes do tumor primário, como no fígado, ossos, pulmões ou cérebro. Outra hipótese de metastização pode ocorrer através da disseminação do tumor inicial para a cavidade abdominal, no caso de tumores do ovário, estômago e cólon; ou para a cavidade torácica, no caso de tumores do pulmão. Uma das consequências mais frequentes deste tipo de disseminação são a acumulação de líquido com células neoplásicas nas cavidades, surgindo os derrames (Stephens & Aigner, 2009; Sobrinho Simões, 2014).

## Estadiamento

O estadiamento definitivo da doença só surge após análise imagiológica e anatomopatológica do tumor, podendo ser alterado de acordo com o curso do tratamento e/ou da doença. Classificar e estadiar tumores é de extrema importância após o diagnóstico para se poder decidir qual o curso de tratamento a seguir.

A classificação TNM (T – *tumor*, N – *nodes*, M – *methastasis*), elaborada pela Union for International Cancer Control (UICC), que pretende categorizar o tumor tendo em consideração o seu tamanho e invasão, o envolvimento de gânglios linfáticos e se há ou não metástases à distância.

## Epidemiologia

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2017, registaram-se, em todo o mundo, 18 milhões de novos casos, sendo 23,4% na Europa. Morreram 10 milhões de pessoas no planeta, vítimas desta patologia. De acordo com a OMS, na Europa, o cancro é a segunda causa de morte a seguir às doenças cardiovasculares.

Estudos recentes apontam para uma nova transição epidemiológica nos países mais desenvolvidos, onde a principal causa de morte na faixa etária entre os 35-70 anos está associada ao cancro, colocando as doenças cardiovasculares como segunda causa de morte (Deganis *et al*, 2019)

De acordo com a Direção Geral de Saúde (DGS) tem-se vindo a observar um aumento constante do número de casos de cancro em Portugal, a um ritmo de cerca de 3% por ano. Vários fatores se relacionam com este aumento, dando-se especial enfoque ao envelhecimento que se verifica na população portuguesa e aos fatores evitáveis (Direção-Geral da Saúde, 2017).

De uma forma geral, em Portugal, no ano de 2010, o tumor da próstata foi o mais incidente, apresentando uma taxa de 120,3 por cada 100.000 habitantes; seguindo-se o cancro da mama com uma taxa de 62,5/100.000 habitantes; e o cancro do cólon com 47,6/100.000 habitantes (Direção-Geral da Saúde, 2016).

Os dados mais recentes relativos às doenças oncológicas em Portugal mostram-nos que há um aumento mais significativo da incidência de cancro em comparação com a mortalidade (Direção-Geral da Saúde, 2017). Mostram ainda que não existe relevância na diferença da variação dos números entre o sexo feminino e masculino e entre pessoas com idade inferior ou superior a 65 anos.

Entre 2011 e 2015 a taxa de mortalidade e o número de óbitos por cancro aumentaram em Portugal de uma forma geral, de acordo com a DGS (Direção-Geral da Saúde, 2017). Os Açores são a região onde se verifica maior taxa de mortalidade global por cancro (Direção-Geral da Saúde, 2017).

Os números relativos ao cancro do colo do útero e ao cancro da próstata mostram uma diminuição no número de óbitos e, conseqüentemente, na taxa de mortalidade, o que se pode dever ao aumento do número e da eficácia dos rastreios. As regiões onde a mortalidade é mais acentuada são os Açores e o Médio Tejo e Beira Baixa, respetivamente (Direção-Geral da Saúde, 2017).

No que diz respeito ao aumento da taxa de mortalidade e do número de óbitos, verificou-se nos tumores malignos da traqueia, brônquios e pulmão (mais acentuado nas mulheres), no cancro da mama feminino e no cancro do estômago. A maior taxa de mortalidade por estes tipos de tumor verifica-se nos Açores no que diz respeito ao sistema respiratório e mama, e na região do Ave no que diz respeito ao estômago.

Relativamente ao cancro colorretal, verifica-se um aumento do número de óbitos associado a uma discreta diminuição da taxa de mortalidade. Os números mostram que ambos os parâmetros são superiores nos homens, em cerca do dobro, e que a região onde se verifica a maior taxa de mortalidade é no Alentejo Litoral (Direção-Geral da Saúde, 2017).

## Referências bibliográficas

- Cassidy, J., Bissett, D., Spence, R. A., Payne, M., & Morris-Stiff, G. (2015). *Oxford Handbook of Oncology* (4.ª ed.). Oxford: Oxford University Press.
- Deganais, G.; et al. (2019). Variations in common diseases, hospital admissions, and deaths in middle-aged adults in 21 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10226):785-794. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32007-0.
- Direção-Geral da Saúde. (2016). PORTUGAL. Doenças Oncológicas em Números - 2015. Lisboa: Direção-Geral da Saúde.
- Direção-Geral da Saúde. (2017). Programa Nacional para as Doenças Oncológicas 2017. Lisboa: Direção-Geral da Saúde.
- Sobrinho Simões, M. (2014). *O Cancro*. Lisboa: Fundação Francisco Manuel dos Santos.
- Stephens, F., & Aigner, K. (2009). *Basics of Oncology*. Berlim: Springer.
- World Health Organization. (2018). Cancer. Disponível em <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer> (acedido em 28 de Agosto, 2018).

## CIRURGIA ONCOLÓGICA

*Filipa Cardoso*

A cirurgia apresenta-se como sendo a base do tratamento e simultaneamente a principal esperança dos doentes oncológicos portadores de tumores sólidos. A cirurgia mostra ser mais eficaz quando o cancro é localizado, no entanto, pensa-se que a opção cirúrgica, perante alguns tumores metastizados, possa ser benéfica para o doente (Cassidy *et al*, 2015).

A cirurgia possui cinco modalidades no tratamento de doentes oncológicos, que são:

- Diagnóstico e estadiamento;
- Cirurgia curativa;
- Cirurgia paliativa;
- Cirurgia para doença metastizada;
- Cirurgia profilática.

O estadiamento do tumor é essencial para ponderar a pertinência da cirurgia como tratamento, tal como para planear a abordagem cirúrgica mais adequada. Note-se que o comportamento dos tumores sólidos é diversificado, pelo que as implicações para a cirurgia podem originar paradoxos, verificando-se que cada tumor é único e com exigências diferentes. Assim, os tumores possuem a capacidade de disseminação através de três métodos:

- Linfático;
- Sanguíneo;
- Infiltração direta.

A maioria dos tumores disseminam-se pelos três processos referidos anteriormente, no entanto, existe sempre uma via predominante. O cancro da mama e coloretal disseminam-se por via sanguínea e linfática enquanto o cancro do trato gastrointestinal superior e vias aéreas superiores metastiza predominantemente através da rede linfática.

É sabido que cancro decorrente do mesmo tipo de células pode comportar-se de maneira diferente. Assim, a abordagem cirúrgica depende do tipo e comportamento do tumor em questão. Outro aspeto pertinente e que pode condicionar a cirurgia é a relação entre o tumor e a resposta inflamatória do hospedeiro. Esta relação, no caso de tumores sólidos, deve ser estudada para que possam ser previstos resultados e a possibilidade de serem necessárias terapias adjuvantes (Cassidy, *et al*, 2015).

### Cirurgia no diagnóstico e estadiamento da doença

A evolução dos meios auxiliares de diagnóstico, nomeadamente da ressonância magnética, da ultrassonografia ou da tomografia computadorizada permitiu a melhor localização, diagnóstico e estadiamento das doenças oncológicas. O progresso destas técnicas melhorou a precisão das biópsias centrais e aspirativas, permitindo a confirmação de diagnósticos suspeitos. Também as técnicas endoscópicas são meios que possibilitam recolhas para análises histológicas, citológicas e outras.

No que diz respeito às biópsias, as centrais são habitualmente as preferidas e possuem um papel primordial, uma vez que permitem a colheita adequada de tecido. No entanto, as aspirativas são também utilizadas, muitas vezes como complemento para o diagnóstico.

Salienta-se que quando as biópsias são usadas para fim diagnóstico, é essencial que o cirurgião e a equipa patologista responsável pela análise das amostras estejam em sintonia, uma vez que há diversos procedimentos posteriores à colheita que exigem *timings* específicos. No estadiamento de diferentes tipos de cancro, como o cancro da mama e melanoma, a avaliação ganglionar por pesquisa do “gânglio sentinela” é um dos mais importantes fatores de prognóstico que determina um maior impacto no estadiamento, decisão terapêutica e redução da morbilidade associada ao esvaziamento ganglionar, assumindo-se a biópsia do gânglio sentinela atualmente como procedimento cirúrgico *standard*, nomeadamente em doentes com cancro da mama em estadio precoce sem evi-

dência clínica ou imagiológica de envolvimento ganglionar axilar (Vaz, *et al*, 2018).

Atualmente, a laparoscopia revela-se uma ferramenta para diagnóstico e estadiamento da malignidade. A biópsia por imagem é um meio eficaz, fiável e frequentemente utilizado para o diagnóstico, no entanto existem áreas inacessíveis e, conseqüentemente, não visíveis na biópsia guiada por imagem, pelo que a laparoscopia pode ser a solução nestes casos.

Sabe-se que quando a avaliação laparoscópica é tida como uma parte integrante do estadiamento, a citologia da lavagem peritoneal pode ser realizada. Outra vantagem do diagnóstico por laparoscopia no estadiamento é o uso da ultrassonografia intraoperatória através do laparoscópio, uma vez que torna real a deteção, tal como a biópsia de massas, em órgãos sólidos. No que diz respeito a lesões pequenas, menores que 1 cm, estas podem ser sujeitas a biópsia, com possibilidade de serem tratadas com técnicas de ablação por laparoscopia. Quando é adicionada ultrassonografia doppler, as estruturas vasculares são passíveis de ser identificadas e conseqüentemente evitadas.

## Cirurgia curativa

As taxas de sobrevivência para alguns tipos de cancro melhoraram ao longo dos anos devido à deteção precoce do tumor, pela implementação de programas de sensibilização pública e rastreios, como é o exemplo do cancro da mama e cancro do colo do útero. Na maioria dos casos diagnosticados atempadamente, a cirurgia pode ter um papel curativo. Os resultados obtidos a longo prazo, após a realização de cirurgia, dependem do estadio do tumor quando é descoberto e do tipo de tumor em questão.

Os tratamentos neoadjuvantes e a evolução de técnicas anestésicas e cirúrgicas possibilitou que resseções mais extensas possam ser efetuadas com menos risco, em termos de morbilidade e mortalidade. No entanto, é possível perceber que estes desenvolvimentos não são uniformes, pois não são aplicáveis em alguns tipos de cancro e respetivas cirur-



gias implícitas, como é o caso de tumores do sistema nervoso central (SNC), onde as estruturas vitais são limitadoras da resseção extensa.

A utilização das técnicas laparoscópicas no tratamento definitivo de tumores malignos está a evoluir e, para algumas situações, como, por exemplo, cancros do reto e da próstata, a cirurgia robótica demonstra, também, excelentes resultados.

### Cirurgia paliativa

A esperança de vida do doente depende do tipo e estadia-mento da doença oncológica, podendo variar de semanas a anos. Assim, é certo que algumas complicações e sintomas, associados à degradação do estado de saúde, estarão presentes numa fase terminal e por isso necessitam de ser atenuadas ou resolvidas, no sentido de melhorar a qualidade de vida do doente. Quando a cirurgia é colocada como opção, num ambiente paliativo, é essencial decidir qual o procedimento adequado e avaliar os prós e contras da cirurgia tal como a vontade do doente, pelo que uma reunião de equipa multidisciplinar é essencial nestes casos.

Nos doentes com cancro do cólon, as obstruções intestinais são mais comuns e podem ser causadas, por exemplo, por massas pélvicas avançadas. Com a ajuda dos meios auxiliares de diagnóstico, neste caso em especial da tomografia computadorizada, estas situações podem ser diagnosticadas no pré-operatório. No entanto, ocasionalmente, a incurabilidade das mesmas pode apenas ser exposta aquando da realização de laparotomia. Nos casos em que o tumor é inoperável, a realização de colostomia ou ileostomia podem ser opções consideradas para a descompressão da obstrução. Alguns doentes apresentam várias obstruções a nível do intestino delgado e/ou grosso, pelo que muitas vezes não há opção cirúrgica.

No que respeita às fístulas, estas podem ser de vários tipos, como retovaginais, vesicovaginais, entre outras. Em causa podem estar vários processos, como o tumor invadir localmente um órgão adjacente ou como complicação associada

à realização de radioterapia prévia. É importante que o estudo da fístula seja pormenorizado, no sentido de ser determinada a sua origem, natureza, curso, etc. Em termos paliativos, um estoma na extremidade proximal é a solução mais utilizada, se a cirurgia definitiva não foi possível.

A icterícia também é comum em alguns doentes oncológicos com doença avançada. Uma das soluções para alguns doentes, conforme o tumor apresentado, pode passar pela colocação de *stent* com auxílio de colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE). Os *stents* metálicos são preferidos quando a sobrevida prevista para o doente for superior a 3 meses; quando tal não se verifica os de plásticos são utilizados, embora a icterícia possa ser recorrente. Outro tratamento eficaz, dependendo do tipo de tumor, pode ser a cirurgia, com a realização de hepatojejunostomia, embora menos utilizada que a primeira opção abordada.

A ascite constitui outra complicação, pelo que o tratamento da mesma passa por paracenteses evacuadoras, restrição de sódio e controlo de diurese. Existem doentes que possuem dreno abdominal com penso oclusivo, uma vez que a necessidade de drenagem do líquido ascítico é frequente.

O controlo da dor eficaz nos doentes oncológicos é muito complexo e exigente para os profissionais de saúde. Os cirurgiões, para auxiliarem neste controlo, podem, dependendo do estado de saúde atual do doente, realizar alguns procedimentos cirúrgicos, como a estabilização de fraturas patológicas. No entanto, em doentes paliativos, a prescrição e administração corretas da medicação são a grande solução para o controlo da dor.

No que concerne à hemorragia gastrointestinal, esta ocorre quando a manipulação hemostática falha. Existe uma variedade de processos que podem controlar a hemorragia de origem maligna ou benigna em doentes oncológicos paliativos, como técnicas endoscópicas e radiológicas, por exemplo. A cirurgia é tida como opção para os doentes que possuem uma esperança de vida superior a 3 meses.

Quando a doença é extensa, a remoção de todas as massas pode não ser possível. Assim, a resseção parcial torna-se uma opção viável, pelo que é executada uma cirurgia citorrredutora.

É uma realidade que muitos doentes possuem uma probabilidade acentuada de desenvolverem metástases. As metástases, quando viscerais, apresentam um mau prognóstico para o doente, no entanto, quando são ósseas estão associadas a uma sobrevida média de 2 anos. Neste sentido, a resseção paliativa do tumor primário provoca a melhoria da qualidade de vida dos doentes, uma vez que alguns sintomas são diminuídos tal como diminui a probabilidade de aparecerem novas metástases.

### Cirurgia para doença metastática

É sabido que tanto os doentes com vários tipos de metastização como os doentes com apenas um local de metastização são candidatos à resseção das mesmas, sendo que tudo depende da localização do tumor e da localização das metástases. Exemplos de metástases ressecáveis e com probabilidade de aumentarem a sobrevida dos doentes são as que incluem o pulmão e fígado, sendo que a decisão acerca da opção cirúrgica é tomada com base numa avaliação pormenorizada e apoiada em meios auxiliares de diagnóstico. Descrevem-se seguidamente algumas abordagens cirúrgicas na doença metastática.

#### Metastização hepática:

- A maioria das metástases hepáticas são encontradas em exames de vigilância realizados no pós-operatório, levando à realização de exames mais específicos para avaliação do fígado, como a ressonância magnética.
- O uso de quimioterapia neoadjuvante contribui para o aumento das taxas ressecabilidade, ao diminuir o tamanho das metástases.
- Atualmente, cada vez mais a resseção hepática laparoscópica é utilizada, uma vez que, com programas de recuperação bem definidos, a permanência do doente no hospital e a recuperação pós-operatória são reduzidos.

- Outro exemplo de tratamento é a ablação por radiofrequência, cada vez mais utilizada em pacientes selecionados. No entanto, mais recentemente, estão a estudar-se as vantagens da utilização da ablação por micro-ondas sob a anterior.

### Metastização pulmonar:

- O pulmão é o segundo local mais afetado por metástases. Sabe-se que um quinto dos doentes apenas possui metástases pulmonares.
- Os critérios para a resseção pulmonar incluem o controlo do tumor primário, um doente clinicamente apto e metástases apenas a nível pulmonar.
- A resseção de metástases pode ser realizada com baixa mortalidade e morbidade e a sobrevida em 5 anos do doente, após remoção de metástases, varia de acordo com a lesão primária.

### Metastização óssea:

- Apresentam-se, geralmente, como fraturas patológicas.
- O cancro da mama e próstata são os principais originários deste tipo de metástases, seguidos do cancro do pulmão e tiróide.
- A ressonância magnética e a tomografia computadorizada são os meios de diagnóstico mais utilizados.
- As opções de tratamento passam pela estabilização, que pode ser executada de duas maneiras: fixação interna (envolve materiais que são colocados internamente) ou externa. A amputação, embora rara, pode ser aconselhada em situações de dor incontável e infeções recorrentes.
- Atualmente, no caso das metástases na coluna vertebral, é utilizado como tratamento minimamente invasivo a injeção percutânea de cimento ósseo (polimetilmetacrilato) guiada por radioscopia. Esta técnica é denominada vertebroplastia percutânea.

## Metastização cerebral:

É comum em alguns doentes, muitas vezes correlacionada com os cancros de pulmão e mama.

- Os sintomas incluem dor de cabeça, astenia, confusão e epilepsia. O diagnóstico pode ser feito através de ressonância magnética e/ou tomografia axial computadorizada (TAC).
- A cirurgia torna-se útil para confirmar o diagnóstico, bem como aliviar alguns dos sintomas do doente e/ou ressecção de metástases, quando é possível e favorável a sua remoção.
- Pode dizer-se que a sobrevivência média é de 2 meses sem terapia e de 6 meses com radioterapia.

## Cirurgia profilática

Em alguns casos, a cirurgia ocupa um lugar imprescindível no que diz respeito à prevenção do cancro. Note-se que existem condições, sejam herdadas ou adquiridas, que fazem da pessoa em questão um candidato a desenvolver a doença. Assim, com aconselhamento médico, a cirurgia preventiva assume um papel importante e decisivo na vida de algumas pessoas. São exemplos de casos:

- Orquidopexia ou, ocasionalmente, orquidectomia;
- Colectomia total com procedimento de bolsa, em pessoas com polipose ou colite ulcerativa.
- Tireoidectomia total em idade precoce, em pessoas com risco de carcinoma de células medulares da glândula tiroide, que apresentam a síndrome de neoplasia endócrina múltipla (tipo 2).
- Pessoas portadoras do gene BRCA podem necessitar de mastectomia bilateral profilática (e reconstrução). Com a aprovação do tamoxifeno como droga profilática nos pacientes com as mutações BRCA1 e 2, segundo o The National Institute for Health and Care Excellence (NICE; 2013), há a possibilidade de menos pessoas realizarem a cirurgia profilática da mama, tal como doentes portadores de antecedentes familiares de cancro do ovário podem realizar uma ooforectomia laparoscópica.

## Referências bibliográficas

- Cassidy, J., Bissett, D., Spence, R.A., Payne, M., & Morris-Stiff, G. (2015). Oxford Handbook of Oncology (4.<sup>a</sup> ed.). Oxford: Oxford University Press.
- International Agency for Research on Cancer (IARC). Worldwide data. Disponível em <http://www.wcrf.org/int/cancer-facts-figures/worldwide-data> (acedido em 28 de Agosto, 2018).
- Cordero, N., Cordero, J., & Vieira, L. (2008). Vertebroplastia percutânea: uma efetiva técnica cirúrgica minimamente invasiva. *Rev Bras Ortop.* 2008; 43(1-2), 15-22.
- Registo Oncológico Regional do Norte (RORENO). Projeções da Incidência de Cancro da Região Norte - 2013, 2015 e 2020. Disponível em <https://ipopoporto.pt/universo-ipo-porto/> (acedido em 28 de Agosto, 2018).
- Teixeira, L., Pinto, J., & Marchi, E. (2006). Derrame pleural neoplásico. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 32(Suppl. 4), S182-S189.
- World Health Organization. (2018). Cancer. Disponível em World Health Organization: <http://www.who.int/cancer/treatment/en/> (acedido em 28 de Agosto, 2018).
- Vaz, T., Costa, S., & Peleteiro, B. (2018). Biópsia do gânglio sentinela guiada por fluorescência no cancro da mama: taxa de deteção e performance diagnóstica. *Acta Med Port.* 2018; 31(12):706-713. doi: 10.20344/amp.10395.

# RADIOTERAPIA

*Mafalda Ferreira*

A radioterapia consiste no tratamento de doenças benignas ou malignas utilizando radiação ionizante, sendo os raios-X os mais comuns (Cassidy *et al*, 2015). Desde a sua descoberta, por volta de 1896, a utilização dos raios-X tem sido progressivamente desenvolvida na área de investigação, diagnóstico e tratamento ([www.cancerresearchuk.org](http://www.cancerresearchuk.org)).

A radioterapia pode ser usada não só de forma isolada, mas também em combinação com outros tipos de tratamento das doenças oncológicas. Cerca de 60% dos doentes oncológicos irão receber radioterapia ao longo do seu percurso de vivência de doença, seja com intuito curativo ou paliativo. Quando se utiliza a radioterapia para palição pretende-se o controlo sintomático e o aumento da qualidade de vida, sendo os seus objetivos, por exemplo, antiálgico, descompressivo e hemostático (Gosselin, 2011).

A articulação da equipa multidisciplinar é, assim, vital para aumentar a qualidade dos cuidados prestados, bem como dos resultados em saúde.

A radioterapia pode ser aplicada externa ou internamente, sendo possível haver combinação das diferentes modalidades. A radioterapia externa visa a irradiação da área afetada utilizando uma máquina própria para esse efeito. A radioterapia aplicada de forma interna envolve que materiais radioativos sejam colocados no interior do corpo da pessoa ([www.macmillan.org.uk](http://www.macmillan.org.uk)). O tipo de radioterapia selecionado depende de diversos fatores relacionados com a doença oncológica: histologia, tamanho, localização, proximidade a tecidos saudáveis com sensibilidade à radiação, antecedentes pessoais e tratamentos oncológicos prévios ([www.cancer.gov](http://www.cancer.gov)).

A unidade do Sistema Internacional para a dose de radiação denomina-se de Gray (Gy). A radiosensibilidade das células malignas à radioterapia depende igualmente de variados aspetos. O tipo de célula em questão, o seu grau de diferenciação, a fase de vida celular e a oxigenação são elementos

fundamentais. As células normais afetadas pela radiação e os danos subjacentes são enquadrados como efeitos adversos da radioterapia, pretendendo-se minimizar a sua destruição (Iwamoto, 2000).

Os efeitos da radioterapia relacionam-se não só com a dose de radiação em si, mas também com o tempo em que o tratamento é aplicado e com a área do corpo irradiada.

## Radioterapia externa

Antes do início do tratamento, procede-se a um planeamento rigoroso. Para além de se ter em consideração os fatores já acima mencionados e os exames de estadiamento, recorre-se à realização de exames auxiliares de diagnóstico, como, por exemplo, a tomografia axial computadorizada (TAC), a ressonância magnética nuclear (RMN) e a tomografia por emissão de positrões (PET) (Iwamoto, 2000). Existe uma consulta de radio-oncologia onde é explicado o procedimento e seus benefícios, são abordados os potenciais efeitos secundários, esclarecidas dúvidas e realizados ensinamentos sobre as medidas a adotar durante e após as sessões ([www.cancer.gov](http://www.cancer.gov)). É igualmente realizada uma TAC de planeamento, onde são registadas as medidas e posicionamento adequados. Alguns recursos utilizados são não só a realização de marcas de tinta no corpo da pessoa (tatuagem), mas também a utilização de equipamentos/moldes de suporte para a parte do corpo em questão (como, por exemplo, máscaras de imobilização para a cabeça, apoio para o braço e descanso de pescoço), de modo a manter o posicionamento exato durante a sessão de radioterapia, sem variações de posição, contribuindo para a precisão do tratamento a realizar. Com a análise das imagens, irá proceder-se ao planeamento através de programas de computador próprios, definindo-se o volume de tecido a irradiar e a dosimetria.

É essencial esclarecer as pessoas submetidas a tratamento com radioterapia externa de que não irão ficar radioativas e que poderão estar junto das outras pessoas sem preocupações ([www.cancer.gov](http://www.cancer.gov)).



Com o desenvolvimento deste tipo de tratamentos, a experiência clínica indica que a aplicação da radioterapia em pequenas frações diárias possibilita a administração de uma dose final total superior àquela que seria possível aplicar em apenas uma única fração. Assim, o fracionamento possibilita estabelecer uma relação entre a dose da radiação e o período de tempo em que essa mesma dose deve ser dividida. Tal é essencial para que seja possível uma maior destruição de células malignas, reduzindo os riscos de destruição de tecidos saudáveis (Cassidy *et al*, 2015). Contudo há algumas situações em que está indicada a dose total em fração única.

O modelo linear quadrático é o mais utilizado para descrever a sobrevivência celular e a formulação dos efeitos biológicos do fracionamento aquando da utilização de radioterapia (Kogel, 2009). As células tumorais têm uma maior radiosensibilidade ao apresentarem um metabolismo mais rápido, respondendo de forma mais rápida à irradiação. Desta forma, ambiciona-se uma resposta positiva da radiação nas células tumorais antes que surjam efeitos secundários nos tecidos saudáveis, uma vez que o fracionamento possibilita que as células normais se reconstituam após a aplicação de cada fração. É com base nesta premissa que a radioterapia é aplicada em pequenas doses diárias, ao longo de dias ou semanas, dependendo de cada situação em particular (Perez, 1992). Contudo, é de considerar que a radiosensibilidade das células cancerígenas em si não é linear, variando de acordo com aspetos como o tipo de célula, a sua taxa de divisão, fase de vida celular, grau de diferenciação e oxigenação (Gosselin, 2011).

O efeito da radioterapia nos tecidos pode envolver dois tipos de mecanismo: a morte celular por apoptose, geralmente até 24 horas após a irradiação, e a perda da sua capacidade reprodutiva. Estes efeitos vão depender não só da dose da radioterapia mas também do tipo de células em questão. Quando existe morte celular, a reposição das células perdidas ocorre pela proliferação de outras células. Por sua vez, quando a perda celular ocorre por incapacidade reprodutiva, a taxa de renovação celular de um determinado órgão determina o tempo de aparecimento do dano tecidual. Isto faz

com que seja possível haver efeitos agudos e tardios da radioterapia ([www.cancer.org](http://www.cancer.org)).

Os efeitos agudos da radioterapia são aqueles que se desenvolvem durante o período das sessões ou até 8 semanas após o seu término e envolvem particularmente o sistema hematopoético, a mucosa e a pele. Aparecem maioritariamente pela perda de capacidade reprodutiva das células, dependendo também da dose e fracionamento de radiação. O tempo de desenvolvimento pode variar entre dias e até meses ([www.cancer.gov](http://www.cancer.gov)). Os efeitos tardios da radioterapia surgem principalmente em tecidos de proliferação lenta, como é o caso de órgãos como o coração, os pulmões e o fígado. Estes efeitos podem não ser previsíveis pelos efeitos agudos que ocorreram e podem manifestar-se muito tempo depois. É de realçar que, para além da dose total de radiação, a dose de radiação por fração é igualmente determinante ([www.cancer.gov](http://www.cancer.gov)).

Com a evolução tecnológica crescente, a radioterapia externa tem-se tornado mais precisa e rigorosa, com a capacidade de aplicar maiores doses de radiação ao tumor com maior controlo e minimizando os riscos para os tecidos saudáveis (Cassidy *et al*, 2015).

No âmbito da radioterapia externa, tem igualmente de se considerar a radioterapia estereotáxica. Constitui um tipo de radioterapia de alta precisão para tratar tumores pequenos e bem definidos. Pode ser uma opção quando a cirurgia envolve riscos elevados, seja pela localização do tumor, idade da pessoa ou comorbilidades associadas. No caso de tumores cerebrais, esta técnica denomina-se de radiocirurgia, sendo o tratamento realizado numa única sessão ou até cinco sessões (uma por dia). A radioterapia estereotáxica pode igualmente ser utilizada em tumores externos ao cérebro, como por exemplo, localizados no fígado ou no pulmão. Nestes casos, geralmente o tratamento é realizado em mais do que uma sessão, uma vez que não se consegue uma precisão tão elevada como na radiocirurgia (Iwamoto, 2000).

## Radioterapia interna

Consiste na colocação do material radioativo no interior do corpo e divide-se em dois tipos: braquiterapia e tratamento com radioisótopos.

Na braquiterapia, a fonte radioativa sólida é implantada dentro ou próximo do tumor, aplicando-se uma alta dose de radiação ao tumor em si, mas reduzindo a quantidade de tecido saudável que recebe radiação. Possibilita, assim, uma maior quantidade de irradiação numa área mais pequena, relativamente à radioterapia externa. Pode ser realizada isoladamente ou em combinação com a radioterapia externa (Gosselin, 2011).

Para que a braquiterapia esteja indicada, é necessário saber a extensão e dimensão precisas do tumor e o seu local tem de ser acessível não só para colocar e retirar os implantes, mas também para o seu correto posicionamento. A distribuição da dose de radiação não é homogénea em todo o tumor, podendo ser distribuída considerando a radiosensibilidade das células e de modo a aumentar a eficácia terapêutica (Cassidy *et al*, 2015).

A braquiterapia é, normalmente, utilizada aquando de cânceros da mama, cabeça e pescoço, olho, cérvix, útero e próstata. Previamente ao tratamento em si, são realizados exames de imagem, planeamento e anamnese em consulta. São esclarecidas dúvidas quanto ao procedimento em si, os potenciais efeitos adversos e cuidados a ter ([www.cancer.gov](http://www.cancer.gov)).

O procedimento é realizado em ambiente hospitalar, considerando estar a manipular-se fontes radioativas. Os implantes encontram-se guardados em locais adequados para conter a radiação e os profissionais de saúde estão equipados com medidas de proteção individual apropriadas. A pessoa estará sob anestesia geral ou local, dependendo da situação, e os implantes são introduzidos com um aplicador através de um cateter. Durante o procedimento são realizados exames de imagem, de modo a que os implantes sejam posicionados corretamente ([www.cancer.gov](http://www.cancer.gov)).

Os implantes de braquiterapia podem ser:

- Implantes de baixa dose: permanecem no corpo de 1 a 7 dias e a pessoa poderá ficar em regime de internamento durante este tempo. Tal como foram introduzidos, no final são retirados com um aplicador, através de um cateter;
- Implantes de alta dose: a fonte de radiação é implantada durante cerca de 10 a 20 minutos e seguidamente retirada. O tratamento pode ser realizado durante um período de tempo de dias a semanas. Apesar do material radioativo não ficar no interior do corpo, o aplicador pode ficar colocado entre tratamentos ou ser colocado antes de cada sessão;
- Implantes permanentes: após a sua colocação, os implantes permanecem no interior do corpo sem que sejam retirados. Contudo, conforme o tempo vai passando, vão perdendo a sua radiação. Aquando do maior período de radiação, há necessidade do doente ter precaução com as pessoas com quem contacta, devendo ter cuidados redobrados face ao contacto com crianças e grávidas ([www.cancer.gov](http://www.cancer.gov)).

No tratamento com radioisótopos a administração pode ser realizada através de via oral ou via intravenosa. As células cancerígenas irão absorver a substância radioativa, causando a sua morte ([www.macmillan.org.uk](http://www.macmillan.org.uk)).

Existem diferentes tipos de radioisótopos, estando a sua seleção relacionada com o tipo de tumor. Por exemplo, no caso da neoplasia da tiróide, é utilizado o iodo radioativo (iodo-131). O objetivo do tratamento pode ser prevenir o aparecimento da doença ou destruir tecido tumoral que não tenha sido possível eliminar através de cirurgia. Devido à radiação emitida, é necessário que haja internamento em quartos com condições físicas e sistema de esgotos adequados ([www.cancer.gov](http://www.cancer.gov)).

## Radioterapia intraoperatória

A radioterapia intraoperatória permite realizar o tratamento durante a cirurgia. Este tipo de radioterapia utiliza-se em cancros

abdominais localmente avançados, tais como, gástrico, colorretal, pancreático, sarcomas retroperitoneais e bexiga. Não existem dados que evidenciem maior risco de infecção pós-operatória ou dificuldade de cicatrização da ferida operatória (Iwamoto, 2000).

Apesar de ser uma técnica promissora, os seus limites técnicos e logísticos, bem como os desenvolvimentos tecnológicos de radioterapia externa fazem com que o seu uso seja restrito e que os seus benefícios terapêuticos sejam mais limitados. A realização desta técnica exige que os profissionais tenham equipamento de proteção específico, bem como a presença adicional de equipamento especializado. Para além disso, é necessário um radioterapeuta e radio-oncologista no bloco operatório. Tem igualmente de se considerar os potenciais efeitos adversos nos tecidos saudáveis (Cassidy *et al*, 2015).

### Irradiação de corpo inteiro

A irradiação de corpo inteiro pode ser utilizada para eliminar células malignas residuais ou fazer parte do esquema de condicionamento de transplante de medula óssea. Os seus efeitos secundários irão depender não só da dose da radiação mas igualmente da combinação com outro tipo de terapêuticas, como quimioterapia ou imunoterapia. É essencial vigilância das funções renal, hepática, cardíaca e pulmonar, de modo a que se consiga gerir a toxicidade associada. Neste tipo de tratamento existe igualmente fracionamento da dose a administrar após o seu cálculo rigoroso, podendo haver efeitos secundários imediatos ou tardios (Cassidy *et al*, 2015).

### Potenciais efeitos secundários

Abordam-se seguidamente alguns dos efeitos secundários suscetíveis de surgir com a radioterapia, bem como a forma de gestão dos mesmos ([www.cancer.org](http://www.cancer.org)):

- **Fadiga:** A fadiga decorrente de tratamentos de radioterapia é distinta da que surge no quotidiano, podendo não melhorar com o descanso. É importante avaliar este sintoma e o seu padrão, bem como privilegiar momentos de repouso. Estes devem ser combinados harmoniosamente com mo-

mentos ativos de exercícios leves, tais como exercícios aeróbicos (por exemplo caminhadas e jardinagem), exercícios de flexibilidade e de equilíbrio (como *yoga* e *taichi*, *pilates* ou alongamentos). Um plano nutricional adequado poderá igualmente ser benéfico.

- **Alterações na pele:** Estas alterações cutâneas causadas pela radioterapia denominam-se de radiodermite e podem manifestar-se de acordo com o seu grau de gravidade, desde um simples eritema, irritação, edema, sensação de escaldão, prurido, descamação seca e/ou húmida até necrose. É, assim, fundamental alertar as pessoas submetidas a radioterapia para a avaliação da integridade cutânea. É importante evitar roupas apertadas, de textura agressiva ou elásticos que friccionem a zona irradiada. A roupa interior deverá ser 100% algodão. Poderá usar-se a roupa vestida do avesso para evitar contacto com as costuras. A proteção solar é vital, dada a sensibilidade cutânea. Se possível, proteger a pele com roupa mais escura e, se aconselhado, utilizar protetor solar (mas não na área irradiada para o tratamento). É desaconselhada a exposição solar direta. Para além disso, é importante manter a pele irradiada limpa e seca: aquando da higiene deixar a água cair sem esfregar e usar sabão de pH neutro e hidratante. Se possível, evitar a depilação, principalmente o uso de lâminas. As áreas com pregas cutâneas (região axilar, inframamária, inguinal, entre outras) têm maior risco de desenvolvimento de alterações face ao aumento de temperatura e humidade. A hidratação da pele é fundamental, aconselhando-se os melhores produtos para cada situação. Ter precaução com a utilização de cremes, pós e desodorizantes, dado que podem causar irritação, ou mesmo influenciar a dose de radiação absorvida. Neste sentido, devem-se evitar componentes suscetíveis de irritar a pele, como perfumes e loções à base de álcool ou outros componentes como o alumínio e o iodo. Para além disso, umas horas antes e depois da sessão devem-se evitar produtos tópicos à base de metal, como por exemplo óxido de zinco, bem como outras pomadas ou emulsões, por poderem causar aumento da dose de radiação na pele. Antes de cada sessão

é, assim, fundamental limpar e secar bem, com delicadeza, a zona irradiada. Após a sessão a zona deve ser bem hidratada. O risco de alterações cutâneas é maior quando existe combinação de quimioterapia com radioterapia.

- **Mucosa oral:** O risco de se desenvolver mucosite em pessoas com uma doença oncológica de cabeça e pescoço é elevado. Deste modo, a vigilância e higiene da mucosa oral são fundamentais. Poderá haver necessidade de se ajustar a dieta, em termos de quantidade, consistência e temperatura. Para além da mucosa oral em si, poderão surgir sinais e sintomas como náuseas, vômitos, disgeusia, odinofagia, disfagia e xerostomia. Existem conselhos nutricionais dedicados a pessoas submetidas a radioterapia e, em casos em que a produção de saliva diminua consideravelmente, existe a opção de se recorrer a saliva artificial. Otalgias ou alterações dentárias são igualmente possíveis efeitos secundários. Deste modo, durante a radioterapia, os cuidados à cavidade oral, dentes, gengivas e orofaringe são essenciais. Devem-se evitar: extremos de temperatura ao nível da comida e da bebida ingerida; comida picante, açucarada ou de textura agressiva; ingestão de bebidas alcoólicas ou tabaco. Privilegiam-se cuidados à mucosa oral com os materiais adequados e textura macia, evitando-se elixires à base de álcool e mentol que possam contribuir para secar e irritar a mucosa oral. Antes do início da radioterapia, é importante uma consulta no dentista para avaliar a dentição. Deve-se evitar o uso de próteses dentárias mal adaptadas até avaliação ou sobre áreas mais sensíveis, dado que pode aumentar risco de lesão. Em caso de prevenção e tratamento de eventual mucosite oral (da qual existem 4 graus), existem disponíveis soluções com nistatina e lidocaína para bochechos, bem como à base de fosfato de cálcio. Com a utilização desta última, pretende-se hidratar, lubrificar e limpar a mucosa oral, ajudando a repor minerais que são importantes para a manutenção da sua integridade. Em casos de mucosite oral mais agravada, poderá haver necessidade de analgesia, ou mesmo de implementar uma via artificial de alimentação e hidratação, como por exemplo,

sonda nasogástrica (SNG) ou gastrostomia endoscópica percutânea (PEG). Nestas situações é fundamental a articulação com as equipas de nutrição. Nas pessoas submetidas a iodo radioativo, é aconselhada a ingestão de limonada e o consumo de pastilhas elásticas, para reduzir o risco de inflamação das glândulas salivares.

- **Sistema hematopoiético:** A avaliação analítica é importante, dado o risco de diminuição das células sanguíneas, a que acresce o risco de hemorragia, infeção e fadiga. Alterações ao nível hematopoiético encontram-se relacionadas com o local de tratamento, a idade da pessoa, estadió de doença oncológica e combinação com outras terapêuticas mielossupressoras.
- **Sistema gastrointestinal:** Estes sintomas adversos ou secundários ao nível do sistema gastrointestinal surgem apenas em áreas irradiadas que compreendam a área pélvica, abdominal e algumas áreas torácicas (p.e., pulmão e esófago). Existe a possibilidade de surgirem náuseas e/ou vómitos, diarreia e, no caso particular da irradiação do reto, tenesmo, emissão de muco ou mesmo hemorragia. No caso das náuseas ou vómitos, para além das medidas farmacológicas, existem opções não farmacológicas que se podem aconselhar: evitar comer algum tempo antes e/ou depois da sessão ou optar por ingerir algo leve são exemplos. Técnicas de relaxamento ou outras atividades de agrado da pessoa são igualmente potenciais estratégias. Poderão existir queixas de anorexia. Adotar uma dieta polifracionada, encontrar com o doente opções alimentares do seu agrado e os suplementos proteicos são algumas estratégias. A articulação multidisciplinar com o nutricionista é essencial. A diarreia é outro dos efeitos secundários suscetível de surgir, estando disponíveis medidas farmacológicas e não farmacológicas. No que diz respeito às intervenções não farmacológicas, deve-se evitar alimentos ricos em fibra ou que contribuem para a existência de cólicas ou aerocolia, bem como adaptar uma dieta polifracionada e evitar produtos lácteos. Assim que a diarreia se inicia, tentar uma dieta de líquidos claros poderá ser opção. Quando o quadro começar a melhorar, tentar introduzir lentamente ali-



mentos como arroz, batata, banana, entre outros. No caso da irradiação do reto, o tenesmo, emissão de muco ou mesmo hemorragia poderão existir como efeitos secundários.

- **Cérebro:** A radioterapia holocraneana pode provocar náuseas, vômitos, cefaleias, convulsões e alterações da memória, da fala ou do equilíbrio. Existe a possibilidade de haver alopecia. É importante proteger a cabeça do sol, devido a uma maior sensibilidade. Em casos que ocorra alopecia, quando o cabelo voltar a crescer, poderá ser mais fino ou mesmo ter uma textura distinta. Para além dos efeitos a curto prazo acima referidos, é importante salientar que poderão haver efeitos cerebrais da radioterapia a longo prazo. Amnésia, deterioração da função cognitiva e aumento de risco de desenvolver outro tumor são alguns desses efeitos.
- **Pulmões:** A irradiação dos pulmões que pode ocorrer, por exemplo, aquando de sessões de radioterapia que abrangem a região do tórax e mama, pode levar ao desenvolvimento de pneumonite rádica. Para que se possa intervir adequadamente, é importante a realização de raio-X do tórax e que os doentes estejam alerta para a existência de sintomas como dispneia que agrava com o esforço, toracalgias, tosse, hemoptises e febre. Em casos em que é necessário tratamento, podem ser utilizados corticoides para diminuir a inflamação. Pretende-se que este efeito secundário não ocorra ou que seja tratado para que, a longo prazo, não conduza a situações de fibrose pulmonar.
- **Coração:** Irradiar regiões que abrangem o coração poderá aumentar os riscos de pericardite ou cardiomiopatia. O risco de ocorrência de enfarte agudo do miocárdio no futuro torna-se igualmente mais elevado.
- **Mama:** Para além da pele poder ficar localmente seca e irritada, poderá igualmente haver alterações da sua coloração e sensibilidade. Dor e linfedema são outros dos sintomas possíveis de surgir a curto prazo. Não usar sutiã ou optar por sutiãs de algodão e sem aro são medidas que podem ajudar a prevenir a irritação cutânea. Evitar manipulação de cargas é igualmente importante.

- **Região pélvica:** Com a irradiação deste local, é possível surgirem efeitos secundários que envolvam a bexiga, a vida sexual ou a fertilidade. Ao nível da bexiga, a radioterapia pode causar urgência urinária, disúria e hematúria. É expectável que estes sintomas se resolvam. No entanto, incontinência urinária, cistite rádica ou a existência de fístulas são complicações que podem surgir tardiamente. A adequada ingestão de líquidos é bastante importante, bem como detetar e tratar infeções a nível urinário. Dada a radioterapia poder diminuir a fertilidade, é essencial que se aborde esta temática com as pessoas em idade fértil antes do início das sessões. O impacto do cancro e da radiação na sexualidade pode fazer com que tanto as mulheres como os homens deixem de conseguir aproveitar em pleno a sua vida sexual. Enquanto nas mulheres a radiação pode provocar prurido, secura, ardor e estenose, tornando o sexo algo doloroso, nos homens poderá causar alterações ao nível da ereção. Neste sentido, e apesar de muitas vezes ainda ser um tema tabu, o papel da oncosexualidade é vital, de modo a abordar estratégias que podem ser usadas no sentido de melhorar a vivência da sexualidade.

## Referências bibliográficas

- Cassidy et. al (2015). Oxford Handbook of Oncology (4th Ed.). Oxford University Press: Reino Unido.  
<https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/cancer-in-general/treatment/radiotherapy> - Cancer Research UK, Acedido em 2018/07/18;
- Gosselin, T. (2011). Principles of Radiation Therapy. In Yarbro, C., Wujcik, D. & Gobel, B. (Ed.) Cancer Nursing – Principles and Practice (p. 249-268). Reino Unido: Jones and Bartlett Publishers.  
<https://www.macmillan.org.uk/information-and-support/treating/radiotherapy> - MacMillan Cancer Support – Acedido em 2018/07/18;
- <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/radiation-therapy> - National Cancer Institute – Acedido em 2018/07/18;
- Iwamoto, R. (2000). Radioterapia. In Otto, S. (Ed.) Enfermagem em Oncologia (3a Ed.) (p. 557-586). Loures: Lusociência;
- Kogel, A (2009). Basic Clinical Radiobiology. Londres: Arnold;
- Perez, C. (1992). Principles and Practice of Radiation Oncology (3a Ed.). Filadélfia: J.B.Lippincott Company;  
<https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/radiation.html> - American Cancer Society – Acedido em 2018/07/18.

# QUIMIOTERAPIA

*Sara Costa*

A quimioterapia é um tratamento de efeito sistêmico, muito utilizada para combater o cancro. Este tratamento baseia-se no uso de compostos químicos, fármacos citotóxicos, que têm a capacidade de retardar ou parar o crescimento das células tumorais, impedindo a divisão celular ou ativando as vias apoptóticas (Freire, 2014). Isto é, através de uma interação com o ADN, consegue provocar danos que as células malignas não têm capacidade para gerir de forma tão eficaz como as células saudáveis, ou por interferirem com a divisão celular (Freire, 2014).

A quimioterapia consiste na utilização de substâncias químicas com atividade citotóxica, com intuito de tratar pessoas com doença oncológica.

## Tipos de quimioterapia

A quimioterapia pode ser utilizada em combinação com a cirurgia e a radioterapia. Segundo Freire (2014), de acordo com a sua finalidade, a quimioterapia é classificada em:

- **Indução** – Quimioterapia de doses mais elevadas que se utiliza quando se inicia um procedimento com intuito curativo, com o objetivo de remissão completa da neoplasia.
- **Adjuvante** – Quando é realizada após a cirurgia, tendo o objetivo de destruir células residuais locais ou circulantes, diminuindo a incidência de metástases à distância;
- **Neoadjuvante** – É realizada antes do tratamento cirúrgico, para se obter a redução parcial do tumor, visando permitir uma complementaridade terapêutica com a cirurgia e/ou radioterapia;
- **Paliativa/Metastática** – Não tem qualquer finalidade curativa, é utilizada com a finalidade de melhorar a qualidade de vida do doente e aumentar a sobrevida do mesmo. Para isso, visa reduzir a massa tumoral e os sintomas associados.

## Mecanismo de ação

O ADN atua como um modulador na produção de formas específicas de ARN transportador, ARN ribossômico e ARN mensageiro e, deste modo, determina as enzimas a serem sintetizadas pela célula. As enzimas são responsáveis pela maioria das funções celulares e a interferência nesses processos irá afetar a função e a proliferação tanto das células normais como das neoplásicas. A maioria dos fármacos utilizados na quimioterapia interferem, de algum modo, nesse mecanismo celular (Caley & Jones, 2012). Segundo Vieira (2012), foi a partir dessa definição que os quimioterápicos foram classificados conforme a sua atuação sobre o ciclo celular:

- **Ciclo-inespecíficos** – Aqueles que atuam nas células que estão ou não no ciclo proliferativo, como, por exemplo, a mostarda nitrogenada;
- **Ciclo-específicos** – Os quimioterápicos que atuam apenas nas células que se encontram em proliferação, como é o caso da ciclofosfamida;
- **Fase-específicos** – Aqueles que atuam em determinadas fases do ciclo celular, como o metotrexato (fase S), o etoposido (fase G2) e a vincristina (fase M).

Ressalva-se que estas classificações não são absolutas, e muitos medicamentos podem encaixar-se entre as categorias citadas.

## Principais classes de fármacos citotóxicos

Na quimioterapia existem vários fármacos citotóxicos. Além da classificação através da atuação do fármaco no ciclo celular (Caley & Jones, 2012), também podem ser classificados de acordo com as suas propriedades bioquímicas que condicionam mecanismos de ação semelhantes (Caley & Jones, 2012; Ryan *et al.*, 2013).

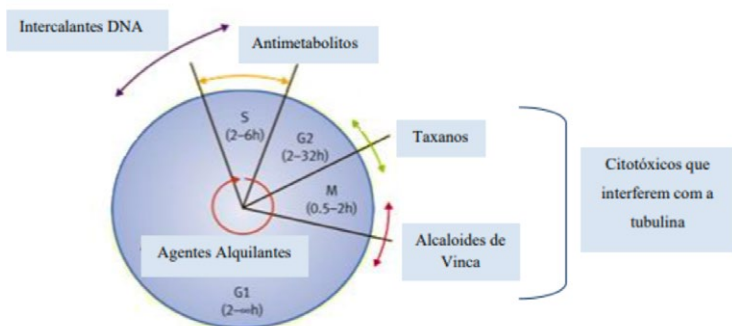
As principais classes são:

- **Agentes alquilantes** – Consistem em cinco subgrupos: mostardas nitrogenadas (ex.: ciclofosfamida, ifosfamida),

nitrosureias (ex.: lomustina), metilhidrazinas (ex.: procarbazona), derivados da platina (ex.: cisplatina, carboplatina, oxaliplatina) e triazinas (ex.: bussulfano). Cada subgrupo engloba diferentes tipos de compostos, com um mecanismo de ação semelhante (Freire, 2014; Harvey & Khuri, 2018; DeVita *et al*, 2018).

- **Antimetabolitos** – Podem-se dividir em três subgrupos: antagonistas dos folatos (ex.: metotrexato), análogos das purinas e análogos das pirimidinas (ex.: fluoruracilo (5-FU) e a gencitabina) (Freire, 2014; Harvey & Khuri, 2018).
- **Inibidores da topoisomerase I e II** – Os fármacos inibidores da topoisomerase I são o topotecano e o irinotecano. Os inibidores da topoisomerase II são o etoposido e o teniposido (Freire, 2014; Harvey & Khuri, 2018).
- **Antibióticos anti-tumorais** – As antraciclinas são um dos principais subgrupos desta classe, sendo que os principais fármacos são a doxorubicina, daunorrubicina, epirubicina e idarrubicina. Outros fármacos que também pertencem à classe anti-tumoral são a actinomicina D, bleomicina e mitomicina C (Freire, 2014; Harvey & Khuri, 2018).
- **Citotóxicos que interferem com a tubulina** – Existem duas classes de fármacos que têm a capacidade de interferir com a função da tubulina, causando alterações na célula: os alcalóides de vinca e os taxanos. Os alcalóides de vinca englobam a vincristina e a vimblastina. Os taxanos englobam o paclitaxel, o doxetaxel, o cabazitaxel e o nab-paclitaxel (Freire, 2014; Harvey & Khuri, 2018).

Os antineoplásicos podem ser específicos para o ciclo celular quando têm o seu efeito numa fase particular do mesmo, sendo mais eficazes em tumores com um grande número de células em divisão, ou podem ser não específicos, tendo uma maior eficácia contra células em repouso ou em divisão, como indicado na figura seguinte (Caley & Jones, 2012).



Retirado de Freire, 2014.

## Administração de quimioterapia

Existem vários tratamentos de quimioterapia diferentes, sendo que pode ser utilizado apenas um fármaco (monoterapia), bem como a combinação de vários fármacos (poliquimioterapia). Normalmente, as neoplasias não respondem totalmente à utilização de apenas um fármaco, pelo que a maioria dos protocolos utilizados consistem na combinação de vários citotóxicos de diferentes classes de antineoplásicos. Os protocolos são nomeados através de siglas que identificam os agentes utilizados na combinação (ex.: EOF - Epirrubicina, Oxaliplatina, 5-FU).

O uso de múltiplos agentes citotóxicos possibilita uma maior eficácia para eliminar as células malignas, uma vez que atuam em diferentes fases do ciclo celular, obtendo-se um efeito sinérgico, bem como uma diminuição da resistência aos fármacos (Caley & Jones, 2012). Os fármacos que são escolhidos para serem utilizados em combinação devem ser utilizados nas suas doses e esquemas adequados. Os diferentes esquemas terapêuticos, quer em monoterapia ou poliquimioterapia, têm indicações específicas, ou seja, indicações que foram aprovadas por entidades reguladoras e são recomendadas internacionalmente por sociedades científicas com base nos resultados de ensaios clínicos.

Outro critério que se deve ter em conta na seleção do fármaco é a toxicidade do mesmo. Quando existem vários citotóxicos da mesma classe disponíveis, o tratamento deve ser escolhido de modo a não ultrapassar a toxicidade dos outros

fármacos que vão ser combinados. O facto de existir uma sobreposição mínima de toxicidades leva a que embora se esteja sujeito a uma maior variedade de efeitos secundários, haja uma diminuição do risco de efeitos letais por atingir o mesmo órgão através dos diferentes fármacos (Freire, 2014).

A administração da quimioterapia é realizada em intervalos regulares de tempo, designados como ciclos de tratamento. Os ciclos de tratamento, a sua duração e a frequência são determinados pelo médico, segundo o tipo de neoplasia e os agentes antineoplásicos utilizados. Após o ciclo de tratamento é necessário um período de descanso para que o organismo recupere. A dose dos fármacos citotóxicos a administrar é determinada com base na superfície corporal do doente. O valor da superfície corporal é obtido a partir dos valores do peso (kg) e da altura (cm), sendo expresso na unidade metro quadrado ( $m^2$ ).

A quimioterapia pode ser administrada por diversas vias (Freire, 2014), sendo a intravenosa e oral as mais frequentes:

- **Via intravenosa** – a via mais utilizada na quimioterapia. O fármaco entra diretamente na veia, sob a forma de bólus ou no soro;
- **Via oral** – administração de comprimidos, cápsulas e soluções orais;
- **Via intramuscular** – o fármaco é administrado diretamente no músculo;
- **Via intra-arterial** – o fármaco é administrado diretamente numa artéria;
- **Via intra-vesical** – o fármaco é administrado diretamente na bexiga;
- **Via subcutânea** – a administração é feita no tecido subcutâneo. Esta via está a ser cada vez mais utilizada, principalmente para administração de alguns tipos de terapêuticas dirigidas;
- **Via intratecal** – a administração é feita através de uma injeção de medicamentos no canal raquidiano;
- **Via intrapleural** – a administração é feita no espaço pleural;
- **Via intraperitoneal** – a administração é realizada na zona do peritoneu (zona abdominal).

A utilização da via endovenosa/intravenosa pode ser feita mediante cateterização periférica, implantação de acesso venoso central, total ou parcialmente implantado, e mais recentemente os PICC (cateter central de inserção periférica). Na administração da quimioterapia endovenosa, para além dos bólus ou soros, podem ser utilizados os DIB (drug infusion balloon). Estes infusores são dispositivos utilizados para a administração contínua da quimioterapia por um tempo prolongado, sendo que o fármaco vai sendo administrado lentamente. Este dispositivo permite um grande avanço na qualidade de vida e comodidade dos doentes pois possibilita o uso no domicílio.

Durante a administração de quimioterapia há que manter a vigilância constante do doente, pela possibilidade de ocorrer extravasamento (infiltração acidental dos tecidos peri-vasculares de um local de punção por agentes citotóxicos) (Fidalgo *et al*, 2012) ou reações ao tratamento, descritas como reações infusionais. A maioria das reações infusionais são ligeiras com sintomas como tremor, arrepios, febre, náuseas, cefaleias, *rash* ou prurido e rapidamente são revertidas quando diagnosticadas atempadamente. Contudo, as reações infusionais graves, embora raras, podem ser fatais, se não forem adequadamente abordadas.

## Efeitos secundários

Os citotóxicos, idealmente deveriam eliminar as células tumorais sem danificar os tecidos normais. No entanto, ao nível da quimioterapia isso não é possível, pelo que os medicamentos existentes afetam, de alguma forma, as células ditas normais. O sucesso da quimioterapia é baseado na maior sobrevivência das células saudáveis com relação às tumorais.

Os efeitos secundários variam consoante o medicamento a ser utilizado, no entanto as toxicidades e efeitos secundários mais frequentes e relevantes são:

- **Hematológica** – A toxicidade hematológica ocorre quando o processo da hematopoiese é alterado pela administração da quimioterapia. Os fármacos citotóxicos podem ter um efeito direto ou indireto na medula. O efeito indireto ocorre quando estes atuam no microambiente medular ou nos



reguladores da hematopoiese. O efeito direto resulta numa interação entre o fármaco e as células, ou com as células precursoras que lhes dão origem (Freire, 2014). A maioria dos fármacos citotóxicos tem a capacidade de afetar a medula óssea (mielossuppressores), bem como a sua funcionalidade, sendo a toxicidade hematológica um dos principais efeitos adversos que ocorre como consequência da quimioterapia (Barreto *et al*, 2014, citados em Freire, 2014).

- **Neutropenia febril** – A ocorrência de febre em doentes submetidos a quimioterapia representa uma emergência oncológica, visto que pode ser indicativa de neutropenia febril (NF), o que representa uma grave complicação, cuja mortalidade pode alcançar níveis superiores a 50% (Borges *et al*, 2013, citados em Ferreira *et al*, 2016). Na presença de febre são realizadas análises laboratoriais e, caso seja verificada a contagem de neutrófilos inferior que  $500/\text{mm}^3$ , ou diminuição para menor que  $500$  neutrófilos/ $\text{mm}^3$  nas próximas 48 horas, está confirmado o diagnóstico de NF (Ferreira *et al*, 2016). Esta síndrome é considerada uma emergência médica e deverá merecer atenção clínica imediata para avaliação e administração de antibioterapia empírica e de largo espectro (Atalaia *et al*, 2015).
- **Cardiotoxicidade** – A cardiotoxicidade pode ocorrer de forma aguda, subaguda ou crónica, podendo surgir anos após a conclusão do tratamento (Adão *et al*, 2013; Errante, 2017). A toxicidade aguda encontra-se relacionada com a dose cumulativa do tratamento. Os principais sintomas associados à cardiotoxicidade são dispneia, ortopneia, cansaço, fadiga, anorexia, distensão abdominal e diarreia (Adão *et al*, 2013, citados em Errante, 2017). O padrão de cardiotoxicidade das terapêuticas oncológicas é a cardiomiopatia relacionada com as antraciclinas (doxorrubicina, epirrubicina e idarrubicina) mas também é um efeito secundário característico da ciclofosfamida e ifosfamida, do 5-FU e capecitabina e ainda do docetaxel e paclitaxel (Errante, 2017).
- **Alopécia** – Nem toda a quimioterapia provoca alopecia. A alopecia pode ser total ou parcial e costuma acontecer uma

a duas semanas após o início da quimioterapia. Deve-se à falta de produção ou fragilidade do cabelo provocada pela interrupção abrupta da atividade mitótica da matriz capilar, o que leva ao enfraquecimento capilar, causando a queda durante o ato de pentear, de lavar ou de manusear o cabelo (Reis & Gradim, 2018). A alopecia acentua-se, aproximadamente, um a dois meses após o início do tratamento e com a continuidade do mesmo pode levar à alopecia total, dependendo do tipo de protocolo quimioterápico, como, por exemplo, no caso de tratamentos com antraciclinas.

- **Mucosite** – A mucosite é definida como lesões inflamatórias, erosivas e/ou ulcerativas da via oral e/ou gastrointestinal, originando um grave desconforto que pode prejudicar a capacidade dos doentes para comer, deglutir e falar (Lopes *et al*, 2016). Estas lesões podem levar a uma diminuição significativa da qualidade de vida, uma vez que podem prolongar o tempo de internamento hospitalar, influenciar o estado nutricional do doente, aumentar o risco de infeções e aumentar a prescrição de opioides (Curra *et al*, 2018). Assim sendo, o tratamento da mucosite é extremamente necessário, com o objetivo de aliviar os sintomas, acelerar a reparação da mucosa e controlar eventuais infeções. Como tratamento não farmacológico, o doente pode ser instruído a reforçar uma boa higiene oral, privilegiar o uso de escova de dentes de cerdas macias, utilizar elixir sem álcool, manter a boca húmida e lábios hidratados.
- **Náuseas e vômitos** – A ocorrência e severidade das náuseas e vômitos associados à quimioterapia depende do tipo de fármacos, da dose e combinação utilizadas e das características do doente. Estes sintomas são angustiantes para o doente, e podem também levar a desidratação, desequilíbrios eletrolíticos, perda de peso e desnutrição (Clark-Snow *et al*, 2018). Além disso, por este motivo, pode ser necessário proceder a reduções de dose ou atrasar a quimioterapia, o que pode ter um impacto negativo nos resultados do utente e na sua qualidade de vida. Atualmente, as náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia e, em particular, os vômitos, podem ser evitados em 65% a 85% dos doentes (Navari & Apro,

2016, citados em Clark-Snow *et al*, 2018). Como medidas não farmacológicas, o doente pode ser instruído a evitar odores fortes, como o cheiro a cozinhados e evitar alimentos ricos em gorduras ou carnes vermelhas. As bebidas gaseificadas podem aliviar sintomas em alguns doentes, no entanto existem relatos de maior desconforto com estas bebidas.

- **Obstipação e diarreia** – A obstipação e diarreia induzidas por quimioterapia apresentam um desafio constante no tratamento eficiente e tolerável do cancro e são dos principais efeitos que contribuem para reduções de dose, atrasos e cessação dos tratamentos. A diarreia associada à quimioterapia, persistente e grave, está correlacionada com desnutrição e desidratação significativas, resultando em perda de peso concomitante (caquexia), fadiga, insuficiência renal, hemorroidas e rutura da pele perianal (Mitchell, 2006; Shafi & Bresalier, 2010, citados em McQuade *et al*, 2016). Segundo Freire (2014), o tratamento da diarreia passa por medidas não farmacológicas e farmacológicas. As medidas não farmacológicas consistem em adotar uma dieta pobre em fibra (evitar alimentos como frutas e vegetais), evitar alimentos que exacerbam a diarreia, que irrite ou estimulem o peristaltismo, como por exemplo comidas muito condimentadas, laticínios, entre outros. É também essencial o aumento da ingestão hídrica. Farmacologicamente, deve-se utilizar medicação antidiarreica. A obstipação define-se como uma situação de dejeções pouco frequentes, durante mais de três dias. A obstipação pode provocar dor abdominal e desconforto, diminuindo a qualidade de vida do doente. O tratamento da obstipação consiste em privilegiar uma dieta rica em fibra (verduras, frutas) e em aumentar a ingestão hídrica, bem como adotar a administração de laxantes e enemas (Freire, 2014).
- **Neuropatia periférica** – A neuropatia periférica trata-se de uma deterioração no sistema nervoso periférico (SNP), isto é, uma degeneração nos nervos que transmitem informações do sistema nervoso central (SNC) para o resto do corpo, além de conduzir a sensibilidade do organismo para o SNC. A neuropatia periférica desvirtua e pode cessar

as informações recíprocas entre o SNC e as extremidades do organismo (Afonseca *et al*, 2010, citados em Costa *et al*, 2015). A neuropatia periférica induzida pela quimioterapia antineoplásica é um evento adverso que ocorre em aproximadamente 38% dos pacientes que recebem tratamento com múltiplos medicamentos, embora essa percentagem varie consoante os fármacos utilizados, a dose, a duração da exposição, as co-morbilidades e a associação com outros tratamentos (cirurgia, radioterapia, etc.) (Caponero *et al*, 2016).

- **Fadiga** – A fadiga é um sintoma comum. A causa da fadiga pode ser relacionada com anemia, muitas vezes provocada por certos fármacos quimioterapêuticos que afetam a medula óssea. Esta situação pode ter necessidade se ser tratada com suplementos de ferro e transfusões de glóbulos rubros. Como tratamento não farmacológico pode ser reforçada uma dieta rica em ferro, exercício ligeiro regularmente (diversas vezes por semana), repouso em tarefas da atividade de vida diária e evitar bebidas com cafeína à noite.

## Referências bibliográficas

- Adão, R., Keulenaer, G., Leite-Moreira, A., & Brás-Silva, C. (2013). Cardiotoxicidade associada à terapêutica oncológica: mecanismos fisiopatológicos e estratégias de prevenção. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 32(5): 395-409. doi: 10.1016/j.repc.2012.11.002
- Atalaia, G., Vasconcelos, P., & Bragança, N. (2015). Neutropenia febril febrile neutropenia. *Revista Clínica Hospital Prof Doutor Fernando Fonseca*. 3(1): 13-19.
- Caley, A. & Jones, R. (2012). The principles of cancer treatment by chemotherapy. *Surgery*. 30(4): 186-190.
- Caponero, R., Montarroyos, E., & Tahamtani, M. (2016). Neuropatia pós- quimioterapia. *Revista Dor*, 17(1): 56-58. doi: 10.5935/1806-0013.20160049
- Costa, T., Lopes, M., Dos Anjos, A., & Zago, M. (2015). Neuropatia periférica induzida pela quimioterapia: revisão integrativa da literatura. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*. 49(2): 335-345 doi: 10.1590/S0080-623420150000200020
- Curra, M., Junior, L., Martins, M., & Santos, P. (2018) Protocolos quimioterápicos e incidência de mucosite bucal. *Revisão Integrativa*. 16(1): 1-9. doi: 10.1590/S1679-45082018RW4007
- DeVita, V., Rosenberg, S., & Lawrence, T. (2018) *Cancer: Principles & practice of Oncology*. (11.ª ed). USA: Wolters Kluwer.
- Errante, P. (2017). Cardiotoxicidade associada a terapia anti tumoral: revisão de literatura. *Revista UNILUS Ensino e Pesquisa*. 14(37): 215. ISSN 2318-2083 (eletrónico).

- Ferreira, J., Correia, L., Oliveira, R., Watanabe, S., Possari, J., & Lima, A. (2017). Managing febrile neutropenia in adult cancer patients: an integrative review of the literature. *Revista Brasileira de Enfermagem*, 70(6): 1301-1308. doi: 10.1590/0034-7167-2016-0247.
- Freire, I. (2014). *Terapêutica Adjuvante da Quimioterapia*. Dissertação de Mestrado para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas. Faculdade de Ciências e Tecnologia.
- Harvey, R., & Khuri, F. (2018). Cytotoxic Chemotherapy- The American Cancer Society's Principles of Oncology Prevention to Survivorship. p. 220-235. Atlanta, Georgia, USA: Wiley.
- Lopes, L., Rodrigues, A., Brasil, D., Moreira, M., Amaral, J., & Oliveira, P. (2016). Prevention and treatment of mucositis at an oncology outpatient clinic: a collective construction. *Texto & Contexto - Enfermagem*, 25(1). doi: 10.1590/0104-070720160002060014.
- McQuade, R., Stojanovska, V., Abalo, R., Bornstein, J., & Nurgali, K. (2016). Chemotherapy-induced constipation and diarrhea: pathophysiology, current and emergind treatments. *Frontiers in Pharmacology*, 03 November. doi: 10.3389/fphar.2016.00414.
- Perez-Fidalgo, J.A., Garcia-Fabregat, L., Cervantes, A., Marguilies, A., Vidall, C. & Roila F. (2012). Management of chemotherapy extravasation: ESMO clinical practice guidelines. *Annals of Oncology*. 23(7): 167-173.
- Reis, A., Gradim, C. (2018). A Alopécia no câncer de mama. *Revista de Enfermagem UFPE*. 12(2): 447-455. doi: 10.5205/1981-8963-v12i2a25097p447-455-2018.
- Clark-Snow, R., Affronti, M., & Rittenberg, C. (2018). Chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) and adherence to antiemetic guidelines: results of a survey of oncology nurses. *Supportive Care in Cancer*. 26(2): 557-564.
- Vieira, S., et al. (2012). *Oncologia Básica*. (1.ª ed). Brasil: Fundação Quixote. ISBN 978-85- 65778-03-9.

## TERAPÊUTICAS-ALVO

Inês Frade

### Definição e Classificação

Por terapêuticas-alvo designam-se os fármacos que “detetam” e “destroem” seletivamente as células cancerígenas, preservando as células saudáveis. Esta terapêutica direcionada tem vindo a ganhar cada vez mais importância devido à sua especificidade em relação às células cancerígenas, minimizando a toxicidade e os efeitos adversos indesejáveis causados aos tecidos normais, proporcionando uma maior qualidade de vida ao doente (Padma, 2015).

Ao contrário da quimioterapia citotóxica tradicional (que exerce os seus efeitos danificando o ADN de praticamente qualquer célula), esta forma de tratamento bloqueia o crescimento e disseminação do cancro, interferindo com moléculas específicas envolvidas no crescimento e progressão do tumor, a nível intra e extracelular das células cancerígenas, através da identificação de alvos específicos, como recetor dos seus efeitos (Malinowsky *et al*, 2011; Cancer Council, 2018). *“A terapia direcionada envolve fármacos que bloqueiam a proliferação de células cancerígenas, promovem a regulação do ciclo celular ou induzem a apoptose ou autofagia e direcionam o fornecimento de substâncias tóxicas especificamente para as células cancerígenas para as destruir”* (Padma, 2015, p.1).

Cada tipo de terapêutica direcionada atua num alvo molecular específico do tumor. As mais comuns são as que têm por base uma mutação/alteração presente no tumor tornando-o assim mais sensível a um determinado tratamento.

Os biomarcadores são parâmetros que fornecem informação da composição genética do doente e mostram se este possui o gene ou a via alvo da terapia direcionada. Os biomarcadores prognósticos proporcionam informação sobre o prognóstico do doente, independentemente do tratamento, e os biomarcadores preditivos estão relacionados com os efeitos de um tratamento específico e permitem identificar quais os doentes que irão responder ou beneficiar de um tratamento em particular.

Os dois principais grupos de fármacos são os anticorpos monoclonais e os inibidores de pequenas moléculas, que se encontram explicitados na tabela 1 (Cancer Council, 2018).

**Tabela 1.** Principais grupos e agentes das terapêuticas-alvo (adaptado de Cancer Council, 2018).

#### ANTICORPOS MONOCLONAIS

Anticorpos sintéticos que bloqueiam uma proteína na superfície das células ou tecidos adjacentes, para interferir no crescimento ou sobrevivência das células cancerígenas. Podem ser classificados como terapia direcionada ou imunoterapia, dependendo do tipo de anticorpo monoclonal. Exemplos de anticorpos monoclonais das terapêuticas-alvo incluem:

##### Inibidores da angiogénese

Têm o objetivo de reduzir o suprimento de sangue a um tumor, para retardar ou impedir o seu crescimento, sendo um exemplo o bevacizumab.

##### Agentes direcionados para HER2

O HER2 (*human epidermal growth factor receptor 2*) é uma proteína que faz com que as células cresçam de forma incontrolável. Estes fármacos destroem as células cancerígenas HER2 positivas ou reduzem a sua capacidade de se dividir e crescer. Exemplos incluem trastuzumab e pertuzumab (usados para tratar cancro da mama positivo para HER2).

##### Anticorpos monoclonais anti-CD20 (contra o antigénio CD20)

Visam uma proteína chamada CD20 encontrada em algumas leucemias de células B e linfomas não-Hodgkin. São exemplos o rituximab e o obinutuzumab.

#### INIBIDORES DE PEQUENAS MOLÉCULAS

Terapêuticas que podem entrar nas células cancerígenas e bloquear certas enzimas e proteínas que estimulam o crescimento tumoral. Exemplos de inibidores de pequenas moléculas incluem:

##### Inibidores da tirosina quinase

Impedem as enzimas tirosina quinases de enviar sinais às células cancerígenas para crescerem, se multiplicarem e se propagarem. Sem este sinal, as células cancerígenas morrem. Exemplos incluem erlotinib, sunitinib, lapatinib, pazopanib, sorafenib e ibrutinib.

##### Inibidor de mTOR (proteína alvo da rapamicina nos mamíferos)

mTOR é uma enzima que estimula as células cancerígenas a crescerem e a propagarem-se, e estes agentes bloqueiam a mTOR. O everolimus é um dos exemplos desta classe, um inibidor de mTOR que está indicado para o tratamento de alguns tipos de cancro renal e cancro da mama avançado e tumores neuroendócrinos de origem pancreática e gastrointestinal.

##### Inibidores de PARP

Suspendem a proteína PARP [poly(ADP-ribose) polymerase] de reparar o ADN danificado das células cancerígenas. O olaparib, por exemplo, é um inibidor de PARP e está aprovado para o tratamento de alguns cancros do ovário, trompas de Falópio, peritoneal, mama e pâncreas, na maioria das situações se mutação BRCA1/2.

As terapêuticas-alvo são utilizadas mediante a alteração/mutação no tumor e podem ser administradas isoladamente ou em conjunto com quimioterapia ou outros tratamentos utilizados no tratamento de doenças oncológicas (Padma, 2015).

### Possíveis efeitos adversos

Embora a terapia direcionada minimize o dano das células saudáveis, podem verificar-se efeitos secundários que variam de doente para doente, dependendo do fármaco e da resposta do organismo. As terapêuticas-alvo têm um perfil de segurança diferente das outras terapêuticas anti-neoplásicas, como a quimioterapia e a hormonoterapia. Os efeitos adversos podem começar poucos dias após o início do tratamento, mas mais frequentemente ocorrem semanas ou até meses depois e podem durar desde semanas a meses (Cancer Council, 2018). A terapêutica-alvo frequentemente causa reações cutâneas, por isso o uso de protetor solar e emolientes/cremes hidratantes é recomendado. As reações podem caracterizar-se como, por exemplo:

- Sensibilidade à luz solar (fotofobia), vermelhidão, edema, pele seca e escamosa, prurido;
- Erupção cutânea acneiforme no rosto, couro cabeludo ou parte superior do corpo;
- Reações cutâneas nas palmas das mãos e região plantar, causando sensibilidade e flictenas. Estas reações cutâneas podem ser mais severas ou durar mais do que com outros tipos de tratamento, e podem carecer da administração de anti-histamínico ou aplicação tópica de corticosteroides (Cancer Council, 2018).

Outros efeitos adversos comuns incluem febre, cansaço, dores nas articulações, náuseas, cefaleias, diarreia, hemorragia, hematomas e hipertensão. Menos frequentemente, algumas terapêuticas direcionadas podem afetar o funcionamento cardíaco, tireoideu, hepático ou aumentar o risco de infeção (Cancer Council, 2018).



## Implicações para a prática de enfermagem

As terapêuticas-alvo são um tratamento atual e em evolução para diversos tipos de cancro, estando a crescer de forma contínua e extremamente rápida.

Os enfermeiros devem, então, conhecer e procurar uma atualização constante sobre as diferentes categorias das terapias-alvo, bem como a sua farmacodinâmica e efeitos secundários, para sustentar uma prática de enfermagem segura e baseada na evidência, ao cuidar de doentes sob estes tratamentos. Na *práxis*, é essencial ensinar os doentes a reportarem precocemente a ocorrência de efeitos secundários, de modo a minimizá-los e otimizar o seu tratamento. Se não forem tratados, os efeitos adversos podem tornar-se graves e o tratamento pode ter que ser interrompido (Cancer Council, 2018). Importa ainda compreender que estes fármacos podem interagir com diversos medicamentos comuns e causar efeitos secundários prejudiciais (Cancer Council, 2018).

## Imunoterapia

*“Num organismo saudável, o sistema imunitário tem mecanismos reguladores internos que permitem identificar células anormais que precisam ser atacadas enquanto protegem os tecidos saudáveis”* (Bayer et al, 2017, p. 13). A Imunoterapia constitui uma abordagem ao tratamento do cancro, desenvolvida com base na fisiopatologia do sistema imunitário e consiste na utilização de fármacos que estimulam o próprio sistema imunitário do doente, para identificar células cancerígenas anormais e combater diversos tipos de cancro, enquanto as células saudáveis não são danificadas (Farkona et al, 2016; Bayer et al, 2017; Boseki et al, 2018).

As opções de Imunoterapia para o tratamento de doenças oncológicas continuam a evoluir, oferecendo respostas duradouras e com menos toxicidade, beneficiando o aumento da sobrevivência das pessoas com doença oncológica (Becze, 2017; Boseki et al, 2018). Pela sua eficácia e seletividade a imunoterapia tem uma relação risco-benefício mais favorável que a quimioterapia convencional, pelo que atualmente já é

utilizada como primeira linha, contudo nem todos os doentes são elegíveis para este tipo de tratamento. Estas terapêuticas tornam-se cada vez mais comuns como agente único ou multimodal, prestando os enfermeiros cuidados a um número crescente de doentes que recebem imunoterapia (Becze, 2017; Boseki *et al*, 2018). Esta realidade implica que os enfermeiros detenham um conhecimento cada vez mais profundo das categorias e agentes imunoterapêuticos, mais especificamente sobre os seus mecanismos de ação, indicações de tratamento, princípios de administração, toxicidades ou efeitos adversos, bem como gerir os seus efeitos secundários, para que fomentem uma prestação de cuidados seguros, efetivos e baseados na evidência, aos doentes sob Imunoterapia (Bayer *et al*, 2017; Becze, 2017). Os agentes de imunoterapia são atualmente classificados em quatro categorias principais.

### Inibidores de *checkpoint*

Algumas células cancerígenas prosperam evitando os pontos de controle inatos do organismo que normalmente atacam as células malignas (Becze, 2017). Os inibidores de *checkpoint* evitam que as células cancerígenas usem essas vias, sinalizando-as para serem destruídas pelas células T ativadas (Becze, 2017). Relacionado com a exacerbação da resposta inflamatória provocada pelo sistema imunitário, as células saudáveis podem ser afetadas, levando a efeitos adversos em vários sistemas (Bayer *et al*, 2017). Embora a maioria das toxicidades possa ser tratada com a administração de corticosteroides, algumas podem exigir outros tratamentos e hospitalização emergentes (Boseki *et al*, 2018). Na tabela 2 encontram-se descritos exemplos de fármacos inibidores de *checkpoint* e respetivas indicações, bem como os seus efeitos secundários.

Tabela 2. Inibidores de *checkpoint* (adaptado de Bayer *et al*, 2017)

Fármacos	Principais indicações	Principais efeitos secundários
Ipilimumab	Melanoma	Erupção cutânea, prurido, diarreia (colite), hepatite, endocrinopatias, neurotoxicidade, pancreatite, toxicidade hematológica
Nivolumab	Cancro do pulmão de células não pequenas, melanoma, carcinoma de células renais, linfoma de Hodgkin	Diarreia (colite), hepatite, endocrinopatias, pneumonia, pancreatite
Pembrolizumab	Cancro do pulmão de células não pequenas, melanoma metastizado, carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço	Vitiligo, hepatite, endocrinopatias, pneumonia, pancreatite, diarreia (colite)
Atezolizumab	Cancro da bexiga, cancro do pulmão de não pequenas células metastizado	Fadiga, náusea, perda de apetite, prurido, erupção cutânea, diarreia (colite), endocrinopatias
Ramucirumab	Cancro gástrico, colorretal, cancro do pulmão de não pequenas células metastizado	Trombocitopenia, cefaleias, hipertensão, diarreias, edemas periféricos
Daratumumab	Mieloma múltiplo	Pneumonia, anemia, diminuição do apetite, cefaleia, hipertensão, dispneia, alterações gastro-intestinais, fadiga, artralgias
Durvalumab	Cancro pulmão não pequenas células	Pneumonite, pneumonia, tosse, hipotireoidismo, diarreia, erupções cutâneas, prurido, pirexia

- **Cuidados de enfermagem:** Os inibidores de *checkpoint* têm apresentado um novo desafio aos enfermeiros que cuidam dos doentes que recebem estes tratamentos, decorrentes dos efeitos secundários por si causados (Bayer

et al, 2017). As reações variam de doente para doente, com intensidade e duração variáveis consoante a imunoterapia administrada. Em tratamentos combinados o risco de efeitos adversos é superior. Os efeitos adversos podem ocorrer a qualquer momento durante o tratamento e a deteção precoce (por meio de avaliação física, psicológica e comportamental e testes laboratoriais) e o seu tratamento imediato são fundamentais (Bayer et al, 2017). Fazem parte da boa prática de cuidados de enfermagem educar os doentes sobre as potenciais toxicidades esperadas, instruir os doentes a reportarem de imediato o aparecimento de efeitos secundários e ensinar sobre os cuidados gerais a ter para evitar infeções, tais como uma boa higiene das mãos, hidratação, práticas sexuais seguras e integridade cutânea. (Bayer et al, 2017; Becze, 2017). *“Os pacientes devem estar ainda informados sobre os alimentos e bebidas que podem exacerbar os sintomas gastrointestinais e evitá-los”* (Bayer et al, 2017, p.15).

## Células T CAR

O tratamento com células T CAR (de *Chimeric Antigen Receptor* - Recetor Antigénico Quimérico) utiliza o reconhecimento do antigénio específico do tumor, sendo os CARs recetores sintéticos, geneticamente modificados, com capacidade de reconhecer o antigénio específico do tumor para atacar as células alvo (Bayer et al, 2017; Becze, 2017).

*“Com a terapia CART-19, o cluster de diferenciação 19 é o antigénio alvo”* (Bayer et al, 2017, p. 15). Os linfócitos T são colhidos do doente, modificados geneticamente, resultando nas células T expressando o CAR que reconhece o antigénio CD19 da célula B e posteriormente são infundidas no doente (Bayer et al, 2017). Está principalmente indicado para a leucemia linfoblástica aguda (recidivante ou refratária) e linfoma das células B (Bayer et al, 2017). Como o CD19 é expresso na célula B normal, a terapia com CART-19 erradica as células B não malignas além das células cancerígenas, resultando no efeito colateral esperado da aplasia das células B, que resulta em hipogamaglobulinemia (Bayer et al, 2017). Outras reações

adversas podem ocorrer, como a síndrome de libertação de citocinas, a síndrome de lise tumoral, febre, mialgias, fadiga, náusea e cefaleias; hipotensão e extravasamento capilar em casos mais graves e outras neurotoxicidades em casos mais severos, incluindo convulsões e encefalopatia (Bayer et al, 2017; Becze, 2017; Boseki et al, 2018).

- **Cuidados de enfermagem:** *“Os cuidados de enfermagem incluem a administração de pré-medicações, monitorização de sinais vitais pré e pós-infusões de células T e monitorização de reações alérgicas”* (Bayer et al, 2017, p. 15). Vigiar e detetar precocemente a ocorrência de efeitos secundários e complicações após a infusão de células T CAR inclui avaliação física e a vigilância da febre, infeção, dor, náusea, fadiga e outros efeitos adversos (Bayer et al, 2017).

## Anticorpos monoclonais

Estes fármacos podem ser reconhecidos pelo sufixo “-mab” no nome genérico. Têm a capacidade de agir como um anticorpo produzido naturalmente pelo organismo, mas são criados para atingir um antigénio específico, com o objetivo de destruir células cancerígenas, através de vários mecanismos de ação (Bayer et al, 2017; Becze, 2017). Embora uma reação aguda à infusão seja rara, quando ocorre, a sua gravidade pode variar entre febre e anafilaxia e na sua maioria pode ser tratada com corticosteroides (Becze, 2017).

- **Cuidados de enfermagem:** Os doentes devem ser informados que as reações adversas podem estar mascaradas como sintomas comuns, que podem não se associar com o tratamento e não podem ser ignorados (Bayer et al, 2017). A maioria dos sintomas não se resolvem espontaneamente e devem ser tratados rapidamente para evitar efeitos adversos mais graves e os doentes devem ser instruídos a relatarem prontamente efeitos secundários, que na maioria dos casos são tratados com corticosteroides (Bayer et al, 2017; Becze, 2017). A prevenção de infeções é fundamental, porque o sistema imunitário pode facilmente ficar comprometido, dependendo do mecanismo de ação do anticorpo monoclonal (Becze, 2017). Neste sentido, os

doentes devem ainda ser instruídos sobre os cuidados a ter para prevenir infeções, tais como uma correta higiene das mãos (Bayer et al, 2017). Os enfermeiros envolvidos na administração de anticorpos monoclonais devem utilizar equipamento de proteção individual ao manusear e administrar estes fármacos.

## Imunoterapia viral oncolítica

Consiste em vacinas que estimulam as células T, para que estas reconheçam e atuem contra tipos específicos de cancro ou induzindo a produção de anticorpos que se ligam a moléculas na superfície das células cancerígenas, causando morte tumoral (Bayer et al, 2017; Boseki et al, 2018). *“Estas vacinas são compostas por células cancerígenas enfraquecidas ou mortas que carregam um antígeno específico de determinado cancro ou uma célula imune que é modificada para agir como um antígeno”* (Boseki et al, 2018, p.7). Envolvem quatro mecanismos de ação: resposta dos recetores de células virais, libertação de citoquinas, replicação nuclear e resposta imune extracelular (Bayer et al, 2017). O fármaco sipuleucel-T (Provenge<sup>®</sup>) está indicado para o tratamento do cancro da próstata metastático resistente e o talimogene laherparepvec (Imlytic<sup>®</sup>) está indicado para o tratamento do melanoma metastático (Bayer et al, 2017; Boseki et al, 2018).

Os efeitos secundários mais comuns destas terapêuticas são respostas inflamatórias no local da injeção, como eritema, dor, edema, calor, erupção cutânea e prurido. Outros eventos adversos potenciais incluem sintomas semelhantes aos da gripe, febre baixa, náusea, vômito, mialgia, cefaleias e fadiga. Existe o risco de uma reação de hipersensibilidade e esta deve ser considerada uma situação de emergência (Boseki et al, 2018).

- **Cuidados de enfermagem:** As questões de segurança são fundamentais, salientando-se a utilização de equipamentos de proteção individual (luvas e batas) na manipulação destes fármacos e a necessidade de descartar o material de penso e os sujos em recipientes de risco biológico (Bayer et al, 2017; Becze, 2017). *“Em algumas instituições é reco-*

*mentado que os doentes que recebem esta terapêutica sejam colocados em isolamento de contato pós-injeção para minimizar o risco de transmissão de infeção viral” (Bayer et al, 2017, p.19). É fundamental a educação do doente e do cuidador para evitar a infeção cruzada. Os doentes devem ainda evitar o contato com indivíduos imunodeprimidos, incluindo crianças pequenas, adultos mais velhos e mulheres grávidas (Becze, 2017).*

## Implicações para a prática de enfermagem

Considerando as complicações altamente exclusivas e potencialmente fatais associadas à Imunoterapia, deter um profundo conhecimento sobre o mecanismo de ação dos agentes é essencial para determinar os riscos potenciais, minimizar os efeitos secundários e para prestar cuidados de enfermagem seguros e efetivos (Wiley et al, 2017). *“O papel mais importante dos enfermeiros na evolução da imunoterapia são a administração segura desses agentes e a educação do doente”* (Bayer et al, 2017 p.20). Os efeitos adversos da Imunoterapia são diferentes dos efeitos da quimioterapia tradicional. Em todos os contactos com os doentes é importante reforçar que é fulcral as pessoas reportarem de imediato o aparecimento de efeitos secundários e que não devem tentar tratar estes efeitos autonomamente, para que possam ser tratados com sucesso. Os padrões de segurança da administração de quimioterapia existentes devem ser aplicados à administração da Imunoterapia em todos os contextos (Wiley et al, 2017).

Finalmente, importa ainda compreender as principais limitações e constrangimentos das imunoterapias atuais, as quais englobam, entre outros aspetos, a heterogeneidade tumoral, a toxicidade com terapias combinadas, os elevados custos e o microambiente tumoral (Attarian et al, 2017).

## Referências bibliográficas

- Attarian, S., Rahman, N., Halmos, B. (2017). Emerging uses of biomarkers in lung cancer management: molecular mechanisms of resistance. *Annals of Translational Medicine*, 5 (18).
- Bayer, V., Amaya, B., Baniewicz, D., Callahan, C., Marsh, J. & McCoy, A. (2017). Cancer immunotherapy: An evidence-based overview and implications for practice. *Clinical Journal of Oncology Nursing*, 21 (2 supplement) 13-21.
- Becze, E. (2017). What oncology nurses need to know about immunotherapy agents. *Clinical Journal of Oncology Nursing*, 21 (2 supplement), 18-19.
- Boseki, B., Finaldi, L. & Siegel, S. (2018). Introduction to immunotherapy: What nurses need to know about emerging therapies. *American Nurse Today*, 13(7), 6-11.
- Cancer Council (2018). *Understanding Targeted Therapy: A guide for people affected by cancer*. Australia: Cancer Council.
- Farkona, S., Diamandis, E. & Blasutig, I. (2016). Cancer immunotherapy: The beginning of the end of cancer? *BMC Medicine*, 14 (73).
- Malinowsky, K., Wolff, C., Gündisch, S., Berg, D., Becker, K. (2011). Targeted therapies in cancer - challenges and chances offered by newly developed techniques for protein analysis in clinical tissues. *Journal of Cancer*, 2, 26-35.
- Padma, V. (2015). An overview of targeted cancer therapy. *BioMedicine*, 5(4), 1-6.
- Wiley, K., LeFebvre, K., Wall, L., Baldwin-Medsker, A., Nguyen, K., Marsh, L., Baniewicz, D. (2017). Immunotherapy administration: Oncology Nursing Society recommendations. *Clinical Journal of Oncology Nursing*, 21 (2 supplement), 5-7.



## HORMONOTERAPIA

*Joana Araújo*

A produção hormonal cada vez mais se tem correlacionado com a etiologia e crescimento de certos tumores malignos (incluindo ginecológicos, tiroideus, pancreáticos, gastrointestinais, melanomas e meningiomas). A constatação de que a administração ou subtração de hormonas poderia interferir no crescimento de alguns tumores ocorreu em 1896, quando Beatson usou a ooforectomia para tratar o cancro da mama, induzindo deste modo a regressão tumoral pela privação de estrogénios (Costa *et al*, 2005).

Existe evidência de que as hormonas contribuem para o crescimento tumoral, relacionando-se, essencialmente, com hormonas esteroides sexuais que influenciam o desenvolvimento de cancro em órgãos alvo, nomeadamente os estrogénios e as progestinas no cancro de mama e endométrio e os androgénios no cancro da próstata.

O objetivo principal da hormonoterapia, de forma geral, é diminuir o nível em circulação da hormona que promove o crescimento tumoral ou bloquear a sua ligação com os receptores da célula tumoral. Ambos podem resultar em regressão tumoral como resposta à redução da proliferação do número de células hormono-dependentes e da indução da morte celular (apoptose).

A terapêutica endócrina parece funcionar através de mecanismos citostáticos em vez de citotóxicos, pelo que, no geral, os efeitos secundários estão confinados aos órgãos alvo dessa terapêutica, resultando em poucos efeitos secundários fora desses órgãos. Isto explica a tolerância elevada deste tratamento quando comparado com a quimioterapia citotóxica. Para além disso, a resposta tumoral ao tratamento pode ser duradoura, mesmo em casos de doença avançada. Todavia, alguns tipos de cancro em órgãos hormono-dependentes são resistentes à terapia endócrina, seja num estadio inicial ou numa recidiva da doença, tornando-se, progressivamente, menos responsivos durante o decurso do tratamento e progressão da doença.

## Tipos de terapia endócrina

### • Ablação das glândulas endócrinas

A maioria das hormonas sexuais em homens e mulheres em pré-menopausa são sintetizadas nas gónadas. A castração diminui a circulação de testosterona nos homens em 95% e a circulação de estrogénio nas mulheres que se encontram na pré menopausa em 60% (relativamente aos níveis na fase folicular). Esta diminuição produz benefícios clínicos em cerca de 80% dos homens com cancro de próstata metastático e em cerca de 30 a 40% em mulheres pré-menopáusicas com cancro da mama avançado.

Na fase pós-menopausa a ooforectomia não é benéfica pois, nesta fase, a produção de estrogénio já é diminuta. Outras cirurgias, como a hipofisectomia e adrenalectomia, têm sido usadas em mulheres que se encontram em pós-menopausa com cancro de mama avançado, pois a glândula supra-renal constitui uma fonte de produção de estrogénio nesta fase. Estas cirurgias produzem efeitos benéficos em cerca de um terço dos casos, mas os procedimentos acarretam uma morbilidade significativa e, não sendo específicos, removem a produção de outras classes hormonais, para além dos esteróides sexuais.

Terapêutica Ablativa	
Ooforectomia	Resseção ou destruição da função ovárica através de cirurgia ou radioterapia
Orquidectomia	Resseção testicular
Suprarenalectomia	Técnica cirúrgica para abolição completa de esteroides sexuais em doentes previamente castrados
Hipofisectomia	Destruição da função hipofisária por cirurgia, radioterapia, crioterapia e ultrassons

### • Agonistas/doses suprafisiológicas hormonais

A hormona luteinizante (LH) e a hormona folículo-estimulante (FSH), duas gonadotrofinas, estimulam as gónadas a produzirem hormonas esteróides. Por sua vez, a sua síntese e

libertação da hipófise são regulados pelo fator hipotalâmico GnRH (ou LHRH). Análogos agonistas altamente potentes de GnRH têm sido sintetizados ao introduzir aminoácidos diferentes no péptido nativo. Quando administrados por curtos períodos causam uma rápida libertação de gonadotrofinas, contudo, a longo prazo, esses agonistas levam a uma dessensibilização dos receptores da hipófise. Como resultado, os níveis de gonadotrofinas em circulação são reduzidos e os níveis de hormonas sexuais descem para níveis semelhantes à castração. Formulações de depósito de agonistas de LHRH estão disponíveis, para que uma única injeção possa manter supressão clínica durante períodos prolongados. O uso de análogos de GnRH em mulheres pré-menopáusicas com cancro de mama e homens com cancro da próstata produziu efeitos antitumorais equivalentes à castração cirúrgica.

A utilização de doses farmacológicas de hormonas esteróides, como o estrogénio, progesterona e androgénio, constituem um mecanismo similar de ação que sustenta a resposta observada em tumores hormono-dependentes.

#### • Inibição de enzimas produtoras de esteróides

Esta abordagem é ilustrada pelos inibidores da atividade da aromatase. Esta enzima converte andrógenos em estrogénios, que constitui o último passo da cascata sintética. É a principal fonte de estrogénio na fase da pós-menopausa na mulher. A sua inibição representa o método de bloqueio da produção de estrogénio mais específico, porque a sua biosíntese pode ocorrer em tecidos não endócrinos, como o tecido adiposo, e em certos tumores malignos (particularmente em mulheres pós-menopáusicas).

Os inibidores da aromatase têm o potencial de suprimir os níveis de estrogénio além daquele alcançável por adrenalectomia, e foram desenvolvidos dois tipos:

*Inibidores esteróides ou do tipo I* – interferem na fixação do substrato de andrógeno para o local catalítico;

*Inibidores não esteróides do tipo II* – interferem com a enzima do citocromo P450.

Os inibidores iniciais do tipo II, como a aminoglutetimida, não eram potentes nem específicos, provocando a inibição de outras enzimas metabolizantes de esteróides e que tinham um grupo prostético similar ao citocromo P450, de modo que a terapia de reposição de esteróides era necessária. A atual geração de fármacos triazólicos (anastrozol, letrozol) é 2000 vezes mais potente que a aminoglutetimida e possui uma afinidade diferencial em relação ao citocromo P450 da aromatase, com uma inibição altamente seletiva da biossíntese de estrogénio. Estes fármacos podem reduzir o nível de estrogénio circulante em mulheres na fase pós-menopáusia para níveis indetectáveis sem influenciar outras hormonas esteróides.

Entre os inibidores do tipo I, pensa-se que o exemestano atua como um inibidor de "suicídio", bloqueando a aromatase irreversivelmente através do seu próprio metabolismo em intermediários ativos pela enzima. A biossíntese do estrogénio só pode ser retomada quando as moléculas de aromatase são sintetizadas de novo.

Da mesma forma, a conversão de precursores de esteróides supra-renais em andrógenos é catalisada pela enzima citocromo P450 17A1 (CYP17A1). Esta enzima é expressa não só nas gónadas, mas também em outros tecidos, incluindo a próstata. A inibição do CYP17A1 pela abiraterona resulta numa redução significativa dos níveis de andrógenos no cancro de próstata resistente à castração cirúrgica. Os efeitos adversos mais comuns, associados ao aumento dos níveis de mineralocorticoides, incluíram hipocaliemia, retenção de líquidos e hipertensão. Estes eventos foram reduzidos em grande parte pela administração concomitante de doses baixas de prednisona.

- **Antagonistas de hormonas esteróides**

Estes agentes bloqueiam os efeitos mediados por hormonas, geralmente ao nível dos seus receptores. Têm sido desenvolvidos antagonistas de estrogénios, progestinas e androgénios. A experiência mais extensa diz respeito ao uso do tamoxifeno (com ação anti-estrogénica) no tratamento do cancro de mama, com respostas mais eficazes em tumores que são *estrogen-receptor* (ER) positivos.

O tamoxifeno bloqueia parcialmente as ações tróficas do estrogênio e pode demonstrar atividade agonista parcial, especialmente quando os estrogênios endógenos estão baixos. Isto explica os seus efeitos protetores contra a osteoporose, mas, também, a estimulação indesejada da proliferação endometrial que pode causar pólipos e o desenvolvimento de cancro do endométrio.

Fármacos com ação anti-estrogénica “puros” mais potentes foram desenvolvidos, como o fulvestrant, que bloqueia completamente a atividade transcricional do ER. Este medicamento produz respostas clínicas em alguns pacientes com cancro de mama resistentes ao tamoxifeno.

No âmbito dos anti-androgénios, como a flutamida e a bicalutamida, estes possuem eficácia clínica no tratamento do cancro prostático.

#### • Terapia hormonal de agente único vs. terapia combinada

Da mesma forma que a quimioterapia combinada se mostrou mais eficaz do que a quimioterapia de agente único em diversos tipos de cancro, é possível presumir que os tratamentos hormonais combinados produzam, de igual modo, melhores taxas efetivas de resposta. De facto, para a maioria das combinações hormonais, a toxicidade é aumentada, sem melhoria no resultado do tratamento, existindo exceções a esta regra.

### Resistência à terapia hormonal

O conceito de resistência à terapia hormonal, segundo as orientações da ESO-ESMO (2014) pode ser primária (em que existe recorrência nos 2 anos após o início da hormonoterapia adjuvante ou progressão em menos de 6 meses de hormonoterapia paliativa) ou secundária (em que a recorrência existe após 2 anos do início da hormonoterapia adjuvante, recorrência no primeiro ano após o fim da hormonoterapia adjuvante ou progressão doença após 6 meses da hormonoterapia paliativa).

## Síntese

Como opções de tratamento de terapia hormonal temos:

- Castração (cirúrgica ou clínica).
- Bloqueio da via sintética (por exemplo, inibição da aromatase).
- Bloqueio do receptor de esteroides.
- Terapia combinada.

## Cancro de mama

Para doentes cuja menopausa ainda não teve início (doentes na pré-menopausa), os tratamentos mais comuns são o tamoxifeno isolado durante 5 a 10 anos ou a combinação de ooforectomia bilateral ou um fármaco da família análoga da hormona libertadora de gonadotropina mais tamoxifeno durante 5 anos.

Em doentes tratados com tamoxifeno, pode ser considerado o *switch* para o inibidor de aromatase após 2 a 3 anos.

O tamoxifeno aumenta ligeiramente o risco de eventos tromboembólicos e deve ser interrompido se estiver planeada uma intervenção cirúrgica.

O tamoxifeno associado ao inibidor da aromatase não é benéfico em relação ao inibidor da aromatase sozinho na doença avançada ou como terapia adjuvante.

Os doentes tratados com inibidores de aromatase têm um risco mais elevado de desenvolverem osteoporose (esta deve ser contrariada através da ingestão de cálcio e vitamina D em quantidades suficientes e realização de densiometria óssea regular).

A substituição sequencial de um tratamento hormonal por outro pode resultar na segunda e terceira respostas quando o tratamento anterior falhou na doença avançada.

## Cancro da próstata

A castração em associação com o bloqueio antiandrógeno não produziu benefícios claros, comparados apenas com a castração. A adição sequencial de antiandrogénios à castração pode resultar em segunda resposta quando a doença está em progressão após a castração.

O cancro da próstata resistente à castração é frequentemente-

te ainda dependente da ativação do receptor de androgénios, conforme demonstrado pela eficácia clínica do inibidor de CYP17, a abiraterona. Este fármaco inibe a síntese de androgénios de precursores adrenais. Também a enzalutamida é um inibidor forte da sinalização dos recetores de androgénios que bloqueia vários passos da via de sinalização destes recetores. Consequentemente, inibe a translocação nuclear dos recetores ativados e inibe a associação dos recetores de androgénios ativados ao ADN, mesmo no caso de sobre-expressão dos recetores de androgénios e nas células cancerosas prostáticas resistentes aos antiandrogénios.

### Efeitos secundários da hormonoterapia

Uma vez que a hormonoterapia visa eliminar o efeito que um determinado tipo de hormonas tem no organismo, a sua administração provoca sintomas relacionados com a falta dessas hormonas. Os mais frequentes são:

- Afrontamentos
- Impotência sexual
- Secura vaginal
- Diminuição da libido
- Aumento de peso

### Conselhos/orientações

- Praticar exercício físico, sob orientação médica/enfermagem
- Monitorizar a fadiga
- Manter uma vida sexual ativa

### Referências bibliográficas

- Cardoso F., Costa A., Norton L., et al. (2014). ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *Breast* 23, 489-502.
- Cassidy, J., Bissett, D., Spence, R.A., Payne, M., & Morris-Stiff, G. (2015). *Oxford Handbook of Oncology* (4.ª ed.). Oxford: Oxford University Press.
- Costa, C. et al. (2005). *O Cancro e a Qualidade de Vida* (1.ª ed.). Portugal: Ponticor.
- DeVita, V., Rosenberg, S., & Lawrence, T. (2018). *Cancer: Principles & practice of Oncology* (11.ª ed.). USA: Wolters Kluwer.
- Harvey, R., & Khuri, F. (2018). *Cytotoxic Chemotherapy - The American Cancer Society's Principles of Oncology Prevention to Survivorship*. p. 220-235. Atlanta, Georgia, USA: Wiley.

## BIFOSFONATOS

Os bifosfonatos são medicamentos amplamente utilizados no tratamento de doenças relacionadas com a perda de mineral ósseo devido ao aumento da reabsorção óssea, sendo as drogas de primeira escolha no tratamento para osteoporose e demais doenças ósseas crônicas, como doença de Paget ou metástases ósseas osteolíticas.

Estes medicamentos atuam, direta ou indiretamente, sobre os osteoclastos e osteoblastos, o que resulta na diminuição da remodelação óssea, além de apresentarem efeitos profiláticos de eventos ósseos: fraturas patológicas, compressão medular, hipercalcemia.

O alendronato, neridronato, ibandronato, pamidronato, risedronato e ácido zoledrónico têm um grupo de nitrogénio e são chamados de bifosfonatos contendo nitrogénio, em contraste com o etidronato e o tiludronato, que não o possuem.

O ácido zoledrónico e o pamidronato estão recomendados na metastização óssea. A sua dose está sempre dependente da clearance de creatinina.

Durante a administração de bifosfonatos é obrigatória a monitorização da função renal e calcemi. Recomenda-se a associação de vitamina D e cálcio, desde que não existam contraindicações.

No cancro de mama com metastização óssea existe evidência científica que demonstra que o ácido zoledrónico administrado em intervalos de 12 semanas, após um período inicial de administração mensal) poderá diminuir o risco de disfunção renal ou osteonecrose da mandíbula.

### Orientações

- Manutenção da condição de saúde oral, com visitas frequentes de revisão no estomatologista.
- Antes do início da terapia com bisfosfonatos é imprescindível a aprovação por estomatologia.
- Incentivar boas práticas de higiene oral.



- Vigiar odontalgia, mobilidade dentária, edema, supuração ou feridas que não cicatrizam.
- Durante o tratamento com bifosfonatos não devem ser realizados procedimentos invasivos dentários.

## Referências bibliográficas

Amadori D., Aglieta M., Alessi B. *et al.* (2013). Efficacy and safety of 12-weekly zoledronic acid for prolonged treatment of patients with none metastases from breast cancer (ZOOM): a phase 3, open label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncology* 14(7), 663.

Hortobagyi G.N., Van Poznak C., Harker W.G. *et al.* (2017). Continue treatment effect of zoledronic acid dosing every 12 vs 4 weeks in women with breast cancer metastatic to bone: The OPTIMIZE- 2 randomized clinical trial. *JAMA Oncology* 3(7), 906-912.

<https://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-bisphosphonates/abstract/1>

Kumar S.K., Meru M., Sedghizadeh P.P. (2008). Osteonecrosis of the jaws secondary to bisphosphonate therapy: a case series. *Journal of Contemporary Dental Practice* 9(1), 63-9.2.

Weaver MJ, Miller MA, Vrahas MS. (2010). The Orthopaedic implications of diphosphonate therapy. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgery* 18, 367-374.

## O grupo Jovens Enfermeiros Oncologistas

### **Maria José Dias**

RN, MPH, Instituto Português de Oncologia - Porto  
Especialista Enfermagem Comunitária  
Mestrado em Informática Médica  
Coordenação do JEO (Jovens Enfermeiros Oncologistas)

### **Sara Torcato Parreira**

RN, MPH, Instituto CUF Oncologia - Tejo  
Gestora Especialista em Enfermagem Médico-Cirúrgica  
Pós-Graduação em Gestão

### **Beatriz Lopes Domingues**

RN, Centro Cirúrgico Fundação Champalimaud  
Pós-Graduação em Saúde do Adulto e Cuidados em Situação Crítica

### **Filipa Cardoso**

RN, Instituto Português de Oncologia - Porto  
Formação em Estomatoterapia

### **Mafalda Ferreira**

RN, Instituto Português de Oncologia - Lisboa  
Especialista em Enfermagem Médico-Cirúrgica  
Pós-Graduação em Cuidados Paliativos

### **Sara Costa**

RN, Hospital Fernando da Fonseca  
Especialista em Enfermagem de Saúde Mental e Psiquiátrica

### **Inês Frade**

RN, MPH  
Instituto Português de Oncologia - Lisboa  
Especialista em Enfermagem Médico-Cirúrgica

### **Joana Araújo**

RN, MPH, Hospital CUF Infante Santo  
Pós-Graduação em Nutrição Oncológica

*Associação de Enfermagem Oncológica Portuguesa  
Grupo de Jovens Enfermeiros Oncologistas*



Associação de  
Enfermagem  
Oncológica  
Portuguesa