



Juliana Santos da Cunha e Silva

O FARMACÊUTICO EM ONCOLOGIA PEDIÁTRICA

Dissertação do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas orientada pela Professora Carla Lopes Varela

Julho, 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Juliana Santos da Cunha e Silva

O FARMACÊUTICO EM ONCOLOGIA PEDIÁTRICA

Dissertação do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
orientada pela Professora Carla Lopes Varela

Julho, 2016

Eu, Juliana Santos da Cunha e Silva, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2012118757, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Relatório apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade curricular de Estágio Curricular.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia deste Relatório, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 15 de Julho de 2016.

(Juliana Santos da Cunha e Silva)

Agradecimentos

Aos meus pais, pelo apoio e incentivo constante, que me transmitiram no decurso destes anos.

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, a todo o seu corpo docente, agradeço toda a boa vontade e transmissão de conhecimentos.

E a todos com quem travei amizade, ao longo destes anos, e que conviveram comigo no voluntariado.

Epígrafe

“Eles não sabem, nem sonham,
que o sonho comanda a vida,
que sempre que um homem sonha
o mundo pula e avança
como bola colorida
entre as mãos de uma criança”.

António Gedeão

Resumo

O cancro é uma doença que requer um acompanhamento a longo prazo para garantir a segurança e os resultados terapêuticos desejados. Hoje em dia, já se começa a manifestar uma certa rivalidade inerente entre as doenças cardiovasculares, propulsoras da maioria das mortes no nosso país, e o cancro que, num futuro próximo, terá um impacto significativo em novos casos na nossa sociedade, tornando-se mesmo uma preocupação de saúde pública.

Na sociedade em que estamos integrados, o termo oncologia pediátrica é quase sempre impensável e produz grandes mudanças na vida quotidiana, requerendo novas adaptações tanto na criança, como nos restantes membros da família, para que se unam e se ajudem entre si, de forma a que o tratamento chegue a «bom porto».

O linfoma de Hodgkin possui um bom prognóstico, relativamente à sua etiologia desconhecida. Assim, o farmacêutico é essencial para desmistificar a complexidade do tratamento e na prestação de cuidados farmacêuticos, bem como na promoção do autocuidado da criança e da família. Para se verificar esta promoção de saúde em pediatria é necessária uma estreita cooperação entre os vários profissionais de saúde que constituem uma equipa multidisciplinar.

Palavras-chave: cancro, oncologia pediátrica, linfoma Hodgkin, etiologia, prognóstico, tratamento

Abstract

Cancer is a disease that requires a long term follow up to guarantee the security and the therapeutically expected results. Nowadays, a certain inherent rivalry between cardiovascular diseases and cancer starts to manifest in our country, which in a near future will cause a significant impact in new cases in our society, even becoming a public health concern.

In our society, the term paediatric oncology is almost always unthinkable and produces great changes in the quotidian lifestyle requiring new adjustments, not only for the child, but also for the other family members in order for them to remain united and help each other so that the treatment is successful.

The Hodgkin lymphoma has a good prognosis in relation to its unknown aetiology. Therefore, the pharmacist is essential to demystify the complexity of the treatment and the pharmaceutical care as well as to promote the selfcare of the child and the family. To verify this promotion in paediatrics health it is necessary to have a narrow cooperation between the different health care providers that constitute a multidisciplinary team.

Keywords: Cancer, Paediatric Oncology, Hodgkin lymphoma, aetiology, prognoses, treatment

Lista de Abreviaturas

AIRC – Agência Internacional de Investigação do Cancro

ASC – Área de Superfície Corporal

DGS – Direcção Geral de Saúde

Euronet-HD – Grupo Pediátrico do Linfoma de Hodgkin

FP – Farmacopeia Portuguesa

FDG-TEP – Tomografia por Emissão de Positrões associada à Fluorodeoxiglucose

GOC – Grupo Oncológico Crianças

HDAC – Histona Deacetilase

H/RS – células Hodgkin/ Reed-Sternberg

INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P

LH – Linfoma Hodgkin

FN – Fator Nuclear

RTIM – Radioterapia com Intensidade Modulada

SPH – Sociedade Portuguesa de Hematologia

TC – Tomografia Computorizada

TEP – Tomografia por Emissão de Positrões

Índice de Figuras

Figura 1 : Fases do ciclo celular	3
Figura 2: Representação histológica de células H/RS e células B normais	4
Figura 3: Exame de imagem TC	5
Figura 4: Fórmula Young	8

Índice de Gráficos

Gráfico I: Estudo da taxa de incidência e mortalidade	I
de cancro registado em Portugal	

Índice

1. Cancro: alguns factos	1
2. Contextualização do linfoma de Hodgkin em pediatria.....	3
2.1. Estádios da doença	4
2.2. Terapêuticas inovadoras e procedimentos mais relevantes no tratamento	6
3. Dor oncológica	12
4. Contributo do farmacêutico na prevenção de erros de medicação.....	13
5. Testemunho de uma voluntária.....	14
6. Considerações Finais.....	16
7. Referências bibliográficas.....	17

I. Cancro: alguns factos

Os dados epidemiológicos (gráfico I) demonstrados pela Agência Internacional de Investigação do Cancro (AIRC) revelam o aparecimento de 17.000 casos por ano de linfoma de Hodgkin diagnosticados em Portugal. Tais dados correspondem a uma percentagem reduzida (cerca de menos de 1%) comparativamente com todos os casos de cancro constatados em Portugal. [1] Este manifesta-se na faixa etária que inclui adolescentes com menos de 20 anos ou em adultos com idade superior a 55 anos, mais particularmente, em doentes do sexo masculino. Aliás, numa perspectiva geral, as previsões de 2030 sugeridas pela IARC não são muito animadoras, com um acréscimo a duplicar de novos casos de cancro em Portugal.

Relativamente ao Linfoma de Hodgkin, até ao presente momento, a sua etiologia é pouco esclarecedora e, para além disso, são escassos os estudos e ensaios clínicos praticados em pediatria por condicionamentos éticos. Por conseguinte, estes factores em pediatria vão condicionar o desenvolvimento de novos progressos evolutivos tendo em vista a obtenção de tratamentos mais eficazes. Convém salientar que os doentes em idade pediátrica não podem ser considerados quase adultos uma vez que apresentam diferenças fisiopatológicas, nomeadamente pela diferença de grau de maturidade do seu processo de crescimento, com um desenvolvimento progressivo dos seus órgãos, uma metabolização hepática e função renal não tão eficientes e uma manifestação de doenças específicas, características comuns em pediatria, como por exemplo, infeções bacterianas, que por vezes mascaram o diagnóstico de outras doenças. Este tipo de linfoma, apesar de ser raro em idade pediátrica apresenta ainda assim bom prognóstico com cura na maioria dos seus casos.



Gráfico I: Estudo da taxa de incidência e mortalidade de cancro registado em Portugal

(Fonte: AIRC)

Por questões metodológicas, parece-me oportuno referir alguma informação teórica que considero pertinente, no âmbito desta monografia.

Efetivamente, vários são os conceitos a ter em conta para conseguir abordar clinicamente, da melhor forma, o doente oncológico pediátrico. Destaco os seguintes: o *estádio*, o qual consiste numa maneira que permite a descrição da doença, quanto à sua localização e possíveis locais de disseminação, por isso permite efectuar a avaliação do prognóstico associado às características do doente e de acordo com o tipo de doença; o *doente teve uma recidiva* entende-se por reaparecimento da doença durante ou após o tratamento; *doente refratário* significa que o doente não está a conseguir obter uma resposta positiva, ou seja, não responde ao regime terapêutico em uso; o *ensaio clínico* é um protocolo experimental, que pretende fazer a avaliação da eficácia e segurança de um novo medicamento ou esquema de tratamento; *uma fase de metastização* indica que o doente possui células tumorais disseminadas por vários órgãos por via de sangue ou linfa. Por fim, o *protocolo* é um esquema de tratamento adaptado a cada doente e o termo *prognóstico* designa a sua probabilidade de cura.[2]

Do ponto de vista biológico, o cancro surge associado a uma doença caracterizada pela replicação de células, sendo que não há um ajuste dos mecanismos normais para controlar o seu crescimento nos respectivos tecidos, ou seja, observa-se uma divisão celular sem controlo que conduz a um crescimento anormal no tecido. Por sua vez, o tecido é composto por várias células e estas têm uma divisão celular controlada típica de um ciclo celular normal. Contudo, esse ciclo de vida acaba por ser afectado com o surgimento do cancro, pois o ciclo de vida normal de uma célula, que consiste no decorrer de fases sucessivas com objectivo de formação de novas células, é alterado.

O ciclo celular envolve cinco fases, sendo um processo contínuo em que todas as fases devem voltar ao ponto inicial, a chamada fase G₀. Na fase G₀ a célula ainda não se começa a dividir; na fase G₁ ocorre o crescimento; na Fase S a replicação e, na Fase M ocorre a divisão celular (mitose). [3] O conhecimento do ciclo celular tem uma importância crucial na selecção dos regimes de quimioterapia, uma vez que alguns citostáticos apenas exercem o seu efeito em células com divisão celular activa.

São várias as causas que podem proporcionar o aparecimento de cancro, sejam elas questões genéticas ou ambientais, e que conduzem a uma desregulação do crescimento das

células (estaminais) ou outros casos, como a diferenciação anormal de vários tipos de células maduras.

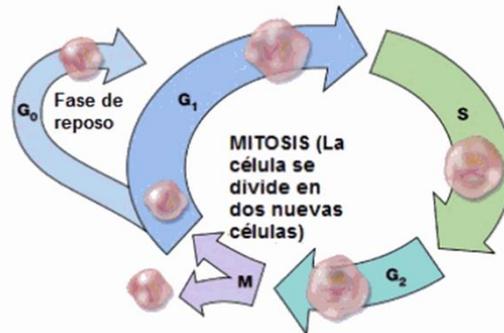


Figura I : Fases do ciclo celular

(Fonte: American Society Cancer, 2015)

2. Contextualização do linfoma de Hodgkin em pediatria

O conceito de linfoma aparece associado à produção de linfócitos anormais nos órgãos que constituem o sistema linfático. Este é constituído por vários gânglios e respectivos vasos que vão permitir o devido transporte da linfa por todo corpo. A linfa apresenta na sua composição os linfócitos, os quais são importantes na protecção e defesa do organismo, contra eventuais antígenos, impedindo a progressão de certas doenças ou infeções. Os linfócitos ou glóbulos brancos desempenham um papel fundamental na manutenção de um sistema imunitário saudável, ou seja, na defesa do organismo. Estes podem ser originados a partir de células indiferenciadas, como as células estaminais produzidas na medula óssea.

O aparecimento do linfoma de Hodgkin (LH) provém da alteração a nível do crescimento irregular e aumento do volume dos linfócitos produzidos no sistema hematopoiético. Os linfócitos anormais são designados por células Reed-Sternberg (H/RS) e não cumprem a sua função habitual de protecção e defesa no organismo. Assim, estes linfócitos vão ter um crescimento descontrolado e disseminar-se pelo corpo, ficando acumulados em determinados órgãos, sobretudo no tórax e nos gânglios linfáticos.

Os doentes de LH apresentam sinais clínicos como aumento dos gânglios no pescoço, tórax ou noutros órgãos e, para além disso, podem manifestar sintomas, como febre

inexplicável, suores noturnos e perda de peso acentuada, num curto período de tempo (também designados como sintomas B). [4]

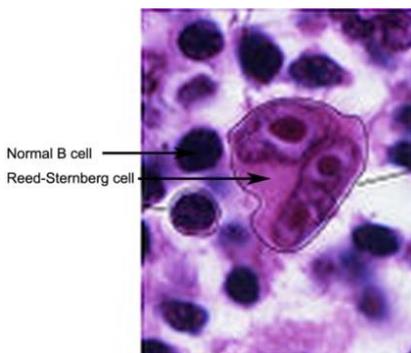


Figura 2: Representação histológica de células H/RS e células B normais

(Fonte: <http://www.shaltech.com/about-lymphoma/>)

2.1. Estádios da doença

O prognóstico e tratamento da doença podem ser influenciados por múltiplos factores, tais como o estágio da doença, a idade e o estado clínico do doente.

Os principais exames para a determinação do estágio da doença são testes hematológicos, como as biópsias ou exames de imagem, a Tomografia Computorizada (TC) ou a Tomografia por Emissão de Positrões (TEP).

A biópsia é normalmente realizada nos nódulos linfáticos, sendo posteriormente analisada em laboratório, para entender o tipo de células cancerígenas. Para a TC é necessário o uso de meios de contraste que são substâncias com características físico-químicas que têm a capacidade para absorver raios X. A TEP precisa de uma preparação radiofarmacêutica (também designada por radiofármaco), definida na Farmacopeia Portuguesa (FP), como uma preparação que contém um ou mais radionuclídeos. O radionuclídeo (composto constituído por átomos com núcleos instáveis, emite radiação e liga-se quimicamente a certas moléculas) fixa-se de acordo com a sua afinidade para dada molécula. Assim, num laboratório de medicina nuclear, o farmacêutico utiliza o radionuclídeo adequado (os mais utilizados são o Tecnécio e o Gálio) para preparar determinado radiofármaco. No caso do linfoma de Hodgkin usa-se o Fluorodeoxiglucose associado à TEP (FDG-TEP) para se avaliar o estágio. [5] Estes exames vão ser fundamentais na análise da extensão da doença, auxiliando na avaliação da evolução da doença e na tomada de decisões relativas à terapêutica a instituir.

Após a determinação do estágio, vai-se classificar de acordo com o sistema TNM, o qual se traduz na combinação do tamanho do tumor (T); na invasão de tecidos vizinhos ou no envolvimento dos gânglios linfáticos (N) e na disseminação ou metástases em outros órgãos do corpo (M).

O Linfoma Hodgkin pode existir numa de duas formas: clássica ou nodular, sendo a clássica a forma mais predominante nos doentes com esta patologia. A forma clássica consegue-se subdividir em quatro subtipos designados por predomínio de linfócitos; esclerose nodular; celularidade mista e depleção linfocitária. O *predomínio de linfócitos* é caracterizado pela aparência microscópica de um abundante número de linfócitos, de referir ainda que este subtipo está associado a um prognóstico mais favorável da doença. A *esclerose nodular* é normalmente diagnosticada num estágio inicial (na altura, que ainda se investiga o aumento dos gânglios linfáticos) e na qual se observa um número reduzido de células de Reed-Sternberg. A *celularidade mista* demonstra o aparecimento de bastantes células H/R e de vários tipos de glóbulos brancos. A *depleção linfocitária* é percebida microscopicamente pela visualização de numerosas células de Reed-Sternberg, pelo escasso número de linfócitos e pela abundância de tecido fibroso. Este último subtipo indica que a doença já se encontra numa fase avançada, aquando do seu diagnóstico. E, por fim, a *forma nodular*, que demonstra a presença de linfócitos B, e que se encontra ligada a uma evolução lenta da doença. [6] [7]

O LH pode ainda ser caracterizado em estádios de I a IV. O estágio I refere-se a um linfoma limitado a um órgão linfático; o estágio II ou III ao aumento da extensão a outros órgãos linfáticos e o estágio IV que é o mais grave e com menor probabilidade de tratamento, devido a apresentar metástases.



Figura 3: Exame de imagem TC

(Fonte: <http://www.radiologyinfo.org/en/info.cfm?pg=pedia-ct>)

2.2. Terapêuticas inovadoras e procedimentos mais relevantes no tratamento

A maior parte dos casos de Linfoma de Hodgkin são curáveis sendo o prognóstico de recaída ou doenças refratárias é pobre.

O transplante de células hematopoiéticas constitui uma medida de tratamento, dado que as células estaminais são células sanguíneas imaturas que se formam na medula óssea e podem-se transformar em células sanguíneas maduras, neste caso em linfócitos. [8]

Na transplantação pode recorrer-se a células autólogas (células estaminais que pertencem ao doente) ou células alogénicas (células estaminais provenientes de um certo dador).

No transplante de células autólogas usam-se células estaminais, provenientes do próprio doente, sendo a sua colheita efectuada, antes de qualquer procedimento de quimioterapia, sendo de seguida realizado o transplante das mesmas, novamente no doente.

O transplante de células alogénicas tem origem num dador que pode ser um familiar e, sempre que possível, será preferível um irmão gémeo. Contudo, a medula de outras pessoas, mesmo fora da família, pode demonstrar compatibilidade com o doente em questão.

Em geral, no linfoma de Hodgkin, os transplantes mais frequentes são os de células autólogas. Porém, em certas situações também se utilizam transplantes de células alogénicas.

Outra alternativa de tratamento é a radioterapia. Esta consiste na utilização de raios X de alta gama energética, tendo como principais objectivos a destruição das células cancerígenas e a erradicação do seu futuro crescimento. A sua utilização permite, também, uma redução do volume de tumor, já que se realiza um plano da distribuição da radiação no campo afectado, neste caso, nos órgãos afectados pelo linfoma. Esta distribuição efectua-se pela aplicação de doses repetidas, durante um período de tempo prolongado, com a intenção de provocar um efeito letal nas células malignas e, por outro lado, diminuir a toxicidade, a longo prazo, prejudicando o menos possível as células normais.

A radioterapia pode ser interna também designada braquiterapia ou externa. Na braquiterapia é administrado ao doente um radiofármaco que possui um radionuclídeo capaz de se ligar a anticorpos específicos, os quais procuram as células tumorais e a radiação do radionuclídeo vai favorecer a sua destruição. Contudo a opção de radioterapia mais adequada ao doente depende da sua actual situação clínica e do estágio da doença. No

tratamento do Linfoma de Hodgkin é mais usual a radioterapia externa que consiste na aplicação de uma radiação externa proveniente de uma máquina, o chamado acelerador linear, que direciona os raios para uma área específica do corpo, que vai receber o tratamento. [9]

A radioterapia tem sido utilizada como tratamento único em doentes, que se encontram em estágio I ou II da doença LH. É também utilizada na forma folicular, que apresenta melhor taxa de sobrevivência em relação à forma clássica. No entanto, em doentes em estádios mais avançados da doença pratica-se a conjugação (combinação) com regimes de quimioterapia.

Todavia, as novas tecnologias têm tido um papel preponderante na diminuição da dose e volume de radiação, sobretudo em pediatria, por meio de uma terapia com acelerador de prótons. Este tipo de terapia afeta menos os órgãos saudáveis vizinhos do tumor devido à implementação (depósito) da dose no local idealmente pretendido para o tratamento, ou seja, é uma terapia focada num ponto específico. Assim, o surgimento de técnicas modernas de radioterapia, tais como a Radioterapia com Intensidade Modulada (RTIM) e a Radioterapia Conformacional Tridimensional (3D RCT) vieram permitir o cálculo de doses mais ajustadas ao volume alvo, conduzindo a um menor dano por parte da radiação nos órgãos adjacentes ao tumor.[10]

A quimioterapia traduz outro tipo de terapêutica, cujo principal objectivo é o de levar à destruição das células cancerígenas. Esta é normalmente administrada em ciclos repartidos, temporalmente, em que os períodos de tratamento são intercalados com períodos de pausa. Nestes períodos de pausa, frequentemente, acontecem períodos de recuperação dado que o doente manifesta uma resposta ao ciclo de tratamento e ainda restabelece certas defesas do seu sistema imunitário que foram fragilizadas no decurso do tratamento. Deste modo, a rápida resposta à quimioterapia inicial revela ser uma importante variável de prognóstico, pois para além de antecipar a evolução do doente ao regime terapêutico instituído, também permite proceder a uma reavaliação e ao reajuste da dose,

Os fármacos são administrados na maioria dos casos por via intravenosa, o que faz com que a quimioterapia seja considerada uma terapêutica sistémica, onde os fármacos não sofrem efeito de primeira passagem e de entrada direta no sangue que o irá transportar por todo o organismo.

Em pediatria, a dose a administrar tem que ser ajustada, tendo em consideração não só parâmetros farmacodinâmicos do fármaco, como ainda outros factores importantes, nomeadamente a idade e a área de superfície corporal (ASC ou peso). No entanto, nem sempre é fácil ajustar a dose. O uso da dose de adulto como base e a existência de certas diferenças farmacodinâmicas podem ocasionar grandes variações na quantidade de fármaco disponível, o que proporcionará um maior risco de toxicidade proveniente de algumas crianças apresentarem uma menor área de superfície corporal e uma reduzida depuração dos fármacos. [11]

Existem várias fórmulas que permitem o cálculo para ajuste da dose. De acordo, com a idade aplica-se a Fórmula Young e com ASC usa-se a Fórmula de Clark (Figuras 4 e 5, respectivamente). Ambas pretendem estimar a dose necessária. No entanto, o cálculo baseado na ASC constitui uma melhor opção (INFARMED, Fármacos em Pediatria).

$$\text{Dose} = \text{dose de adulto} \times \frac{\text{idade (anos)}}{\text{idade} + 12}$$

Figura 4: Fórmula Young (Fonte: INFARMED)

$$\text{Dose} = \text{dose de adulto} \times \frac{\text{peso (em Kg)}}{70}$$

Figura 5: Fórmula Clark (Fonte: INFARMED)

Na doença de Hodgkin procede-se geralmente a uma combinação de vários agentes quimioterapêuticos que podem ser administrados sozinhos ou em combinação de radioterapia. Os casos que aliam regimes terapêuticos de quimioterapia e radioterapia são praticados em doentes que apresentam uma evolução mais avançada da doença.

A Euronet-HD sugere a utilização da associação OEPA (vincristina, etopósido, doxorubicina, prednisolona) em grupos de baixo risco. A vincristina é um alcalóide semi-sintético que actua como inibidor da mitose (durante a metafase), promovendo uma actividade anti-tumoral por ligação à tubulina, impedindo a formação do fuso acromático nas células em divisão. O etopósido é um inibidor da topoisomerase II (grupo das epidofilotoxinas) aumenta a degradação do DNA e reforça uma actividade antineoplásica. A doxorubicina também inibe a topoisomerase II induzindo ainda a formação de radicais livres

e alterando a função membranar. Pertence ao grupo das antraciclina e, devido a este facto, potencia o risco de cardiotoxicidade. No entanto, esse risco pode ser reduzido recorrendo a lipossomas presentes na sua formulação. Por fim, a prednisolona, um glucocorticóide que tem efeito na supressão das mitoses dos linfócitos (efeito linfocítico).[12]

A Children's Oncology Group (GOC) refere ainda a utilização da associação ABVE-PC (doxorubicina, bleomicina, vincristina, etopósido, prednisolona, ciclofosfamida) em doentes em estágio I ou II (baixo risco de Linfoma de Hodgkin). A bleomicina atua como inibidor da divisão celular com ação mais concreta na quebra das cadeias simples e duplas de DNA inibindo, deste modo, a síntese de DNA. Esta também desempenha a sua ação em células que não se encontram em divisão celular, podendo ser considerada como agente não ciclo-específico.

Numa situação mais avançada, nomeadamente o estágio III ou estágio IV, sugere-se a combinação terapêutica de ABVD (doxorubicina, bleomicina, vincristina, dacarbazina) intercalada com BEACOPP (bleomicina, etopósido, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona). A procarbazona é um derivado da hidrazina (também é um agente antineoplásico) que manifesta a sua ação como inibidor da síntese proteica. Outra alternativa de tratamento é a associação CoPDac (ciclofosfamida, vincristina, dacarbazina, prednisolona). A ciclofosfamida é uma mostarda azotada que atua como agente alquilante na fase S do ciclo celular pelo estabelecimento de ligações com o DNA e ainda bloqueia o ciclo celular na fase G2, conduzindo à apoptose celular. [13] [15]

Na sequência deste assunto, há ainda um aspeto digno de referência que consiste na impossibilidade de usar a radioterapia em combinação com certos antibióticos (como a doxorubicina, a bleomicina e a procarbazona) devido à existência de sinergismo tóxico.

Nos casos de recidiva ou num doente adulto primariamente refractário, a Sociedade Portuguesa de Hematologia (SPH) sugere a quimioterapia de alta dose (nova terapêutica) e ainda o transplante hematopoiético, como uma estratégia de escolha possível.

No decurso do tratamento, a monitorização por meio de testes imagiológicos TEP e TC é importante, na medida em que permite avaliar a resposta à terapia.

A terapêutica dirigida consiste numa opção terapêutica baseada na utilização de anticorpos monoclonais. Este tipo de terapêutica procura atuar em células cancerígenas específicas sem danificar as células normais que se encontram à sua volta. Porém, esta

especificidade não é conseguida na sua totalidade, em procedimentos de radioterapia ou quimioterapia.

Os anticorpos monoclonais produzidos em laboratório com recurso a células do hibridoma (linhagens celulares estáveis resultantes do processo de fusão de células produtoras de anticorpos a partir de animais imunizados) ou por outra metodologia, que recorre à utilização de tecnologia de DNA recombinante, derivam do sistema imunitário o que lhes confere propriedades únicas, incluindo a capacidade de se ligarem, com elevada especificidade, a determinadas células.

Quanto ao seu funcionamento, os anticorpos expressam-se como sinalizadores específicos que reconhecem um certo marcador proteico presente na superfície de células específicas. Deste modo, os anticorpos ao ligarem-se a essas células, neste caso, as cancerígenas, promovem a sua destruição, bloqueando o seu crescimento e a sua disseminação ou enviando um sinal ao sistema imunitário para que as reconheça como estranhas ao organismo e proceda ao seu combate.

A administração dos anticorpos efetua-se normalmente por via intravenosa. Estes apresentam outras funções, uma vez que podem transportar fármacos ou material radioativo diretamente até às células cancerígenas, tendo assim um papel como biomarcadores.

Em doentes refratários ou após terem sido sujeitos ao transplante de células autólogas, recorre-se à utilização de uma terapia dirigida, por intermédio do anticorpo monoclonal, brentuximab vedotina por perfusão intravenosa, em monoterapia ou em terapêutica combinada com outros agentes quimioterapêuticos. Contudo, este anticorpo foi aprovado para ser utilizado somente em adultos com LH.

Com efeito, os ensaios clínicos efetuados em doentes pediátricos são praticamente inexistentes, devido a questões éticas e metodológicas, por isso é difícil extrapolar para uma criança os dados obtidos num estudo realizado em adultos. Por questões metodológicas, abordarei neste ponto algumas terapêuticas inovadoras já colocadas em prática a título experimental no estrangeiro, e aquelas que ainda se encontram em fase de estudo e desenvolvimento.

Convém salientar que foi feito pelo GOC um estudo multicêntrico, aberto, não-aleatorizado de Fase 2, em doentes refractários de LH, com menos de 30 anos, durante um ano. Neste ensaio avaliou-se que o uso de bortezomib tinha um impacto positivo, traduzido numa maior eficácia na combinação com ifosfamida e vinorelbina. A ifosfamida é um agente

alquilante, enquanto a vinorelbina é um derivado alcalóide da vinca que atua como inibidor mitótico. Por sua vez, o bortezomib é um anticorpo monoclonal que, ao inibir o proteossoma 26S, interfere na estabilidade de proteínas degradadas no sistema ubiquitina-proteossoma, do qual faz parte o inibidor do fator nuclear (FN)- κ B. Este fator nuclear é expresso pelas H/RS em resultado das mutações somáticas de membros e reguladores de via como também de outras proteínas que inibem, por via intrínseca ou extrínseca, a apoptose. Ao fim de determinados ciclos foram avaliadas as várias respostas ao regime terapêutico, através de TC e FDG-TEP, tendo-se observado resultados satisfatórios uma vez que estas duas técnicas permitem uma avaliação da resposta primária, através de uma estimativa da eficácia do regime, com base unicamente no início da resposta anatómica.

De um modo geral, o bortezomib pode ser usado em monoterapia ou em combinação com quimioterapia (nomeadamente com a doxorubicina) em doentes submetidos a tratamento com quimioterapia de alta dose e que tenham sido sujeitos a transplante de células estaminais hematopoiéticas. [14] Como o bortezomib é altamente selectivo para o proteossoma 26S, desempenhando um papel fundamental na regulação do «turnover» de proteínas específicas, contribui decisivamente para a homeostasia nas células. Contudo, a inibição do proteossoma 26S, por um lado, evita a proteólise mas por outro, leva à morte de células cancerígenas.

Uma estratégia inovadora passaria pela implementação de biomarcadores. Todavia, de momento, não estão validados biomarcadores integrais, que teriam utilidade para estratificar o risco. Apesar de já se ter estudado em adultos uma vasta gama de biomarcadores, no sentido de fornecer informações sobre H/RS, o seu microambiente e possíveis polimorfismos e mutações, esta informação ainda é muito limitada em pediatria.

Assim, a caracterização molecular pode vir a ajudar e a refinar mais a classificação de doenças com melhorias significativas, tanto na respectiva avaliação como na resposta. Perspectivas futuras pretendem uma maior e mais completa compreensão da patogénese molecular, o que permitirá fornecer pistas para novos e melhores tratamentos, mais dirigidos contra lesões tumorais específicas.

Por fim, outra estratégia com aplicação futura é a epigenética. Esta permite obter um conhecimento mais apurado, relativamente à regulação de genes. No Linfoma de Hodgkin vai possibilitar o uso de Inibidores da Histona Deacetilase (HDAC). Estes desempenham um papel importante na regulação da expressão dos genes através de múltiplos mecanismos, exercendo um efeito imunoregulador e anti-tumoral. [16] Alguns exemplos desta abordagem

são o Entinostat, o Panobinostat e o Mocetinostat, que estão a ser avaliados em ensaios clínicos. O Entinostat é um derivado sintético da benzamida e atua como inibidor da isoforma selectiva da HDAC, activa a caspase, tornando-se assim um indutor de apoptose nas células cancerígenas. O Panobinostat é um derivado do ácido hidroxicinâmico, que funciona como inibidor selectivo da histona deacetilase e que interfere na modulação da expressão de proteínas, originando a paragem na fase G2/M do ciclo celular, prejudicando a quimiotaxia de células endoteliais e a sua invasão, uma vez que intervém na modulação de genes envolvidos na angiogénese. Finalmente, o Mocetinostat é um derivado da benzamida que inibe selectivamente a HDAC. Este exerce uma ação como supressor tumoral inibindo a reparação do DNA e diminui os factores de crescimento sendo um indutor da apoptose.

Em síntese, todos estes agentes epigenéticos estão a ser alvo de estudo em doentes com Linfoma de Hodgkin, nos casos de recidiva ou refractários ou depois de terem recebido o transplante de células autólogas.

3. Dor oncológica

No decurso ou após alguns procedimentos de tratamento, como a radioterapia ou a quimioterapia, geralmente no doente oncológico surge dor, aguda ou crónica. Esta é originada por uma maior vulnerabilidade do doente que vê o seu sistema imunitário mais enfraquecido. Por isso, é imprescindível que os profissionais de saúde avaliem, minimizem e controlem esta dor, não só para o bem-estar do doente, como também para assegurar a sua adesão ao tratamento, com o reforço da confiança na recuperação.

A dor crónica aparece em casos de maior gravidade e obriga a um plano individualizado para o doente devido ao uso de uma associação de vários fármacos. Contudo, este plano necessita de ser reavaliado periodicamente.

A DGS legislou a Orientação DGS 023/2012 que informa sobre as orientações técnicas a seguir para o controlo da dor oncológica em crianças. A aplicação desta DGS 023/2012 visa auxiliar nas estratégias de intervenção perto dos profissionais de saúde e assegurar a implementação de um programa de controlo eficiente junto do doente.

A avaliação da dor em pediatria centra-se na intensidade da mesma, com recurso a escalas apropriadas a determinadas idades e a situações clínicas especiais, como por

exemplo, na multideficiência. Assim, após a avaliação da dor, o serviço prestador de cuidados de saúde deve elaborar, para cada escala, um logaritmo de tratamento, em função da intensidade da dor.

Os profissionais de saúde abordam a dor oncológica em crianças tendo em atenção protocolos de intervenção, com informação dada previamente aos familiares e à própria criança, sempre no intuito de minimizar episódios de dor e de ansiedade. Esses protocolos de avaliação estão expostos na Orientação DGS 014/2010.

Assim, a aplicação de medidas preventivas e de tratamento tem por base intervenções farmacológicas ou não-farmacológicas, consoante o tipo de dor, de modo a reduzir episódios mais dolorosos.

4. Contributo do farmacêutico na prevenção de erros de medicação

O farmacêutico tem vindo a desempenhar um papel muito promissor ao garantir uma boa prática de gestão terapêutica. Esta tem sido aplicada no sentido de obter resultados satisfatórios na prestação de cuidados, serviços e informações tanto ao doente, como aos seus cuidadores.

O acompanhamento farmacoterapêutico do doente constitui uma tarefa praticada pelo farmacêutico com o principal objectivo de assegurar o uso adequado da terapêutica, de maneira a garantir a sua eficácia e segurança.

No serviço de prestação de cuidados ao doente oncológico, o farmacêutico pratica um aconselhamento personalizado e supervisiona o tratamento. O aconselhamento rege-se pela identificação de efeitos adversos mais relevantes da terapêutica com citostáticos ou pela radioterapia, vias de administração e possíveis interações medicamentosas significativas.

Convém lembrar que a adesão de um doente pediátrico à terapêutica fica muitas vezes comprometida devido à privação de certas atividades habituais. Assim, cabe aos seus cuidadores e aos respectivos familiares fazerem um esforço adicional de compreensão e positivismo para a criança. Por um lado, o aparecimento de efeitos secundários em pediatria não é bem tolerado pelo doente, dado que uma criança passa por várias alterações fisiológicas, ao longo do seu crescimento, estando por isso mais vulnerável do que um

adulto. Por outro lado, estes efeitos secundários podem advir de possíveis erros de medicação. Entende-se por erro de medicação, um desvio no processo de medicação, o qual se pode repercutir em danos, que seriam evitáveis no doente em questão. Estes erros podem surgir em cada passo do processo de medicação, tendo sobretudo origem na prescrição.

A este propósito, outros conceitos distintos a ter em conta são a segurança do medicamento e a segurança da medicação. A segurança do medicamento é assegurada por medidas que permitem o controlo adequado da segurança e a sua monitorização contínua e sistemática. Esta tem o intuito de descobrir reacções adversas e de ser capaz de tomar medidas pertinentes para minimizar o risco, pois a segurança é fundamental no estado de licenciamento do medicamento e essa garantia reveste-se de uma prioridade imprescindível. [17]

Relativamente à segurança da medicação, o contributo do farmacêutico afigura-se decisivo para otimizar medidas preventivas e assegurar a qualidade e segurança da medicação, no decorrer do período de tratamento.

Efetivamente, a implementação nos serviços desta prestação e o aconselhamento contribuem positivamente para alcançar melhores resultados no futuro tanto no domínio da saúde, como na sua economia, traduzindo-se numa melhoria da qualidade, com uma redução dos efeitos adversos, da morbilidade e da mortalidade.

5. Testemunho de uma voluntária

No quarto ano do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas decidi arranjar alguma ocupação relacionada com voluntariado, o que apesar de me obrigar a disponibilizar um certo tempo, me proporcionou muitos ensinamentos, bem como uma enorme satisfação, a nível pessoal. Tomei esta decisão não apenas motivada pelo desejo de uma intervenção cívica empenhada, mas também para dar o meu contributo na promoção de saúde, junto daqueles que realmente necessitavam.

A minha primeira opção estava relacionada com oncologia, pois considerava que não tinha grandes conhecimentos relacionado com esta área, uma vez que na faculdade a pediatria e a oncologia são temáticas muito pouco exploradas.

Antes de iniciar a minha atividade como voluntária tive que frequentar várias formações, tal como outros novos voluntários, para escutar testemunhos reais e adquirir um conhecimento básico de como conviver e apoiar uma criança e os respectivos familiares que estão a passar por uma fase complicada das suas vidas.

Ao longo do tempo consegui adaptar-me a certas manifestações e efeitos secundários provenientes do tratamento aplicado, nomeadamente a falta de cabelo ou algum tipo de deficiência, agindo como se estivesse na mesma com uma criança saudável da mesma idade, com os mesmos hábitos e expectativas futuras. Outro aspecto, que não foi colocado de lado, foi o incentivar e zelar pela manutenção da sua educação, para assegurar o seu progressivo desenvolvimento físico e psicológico. Sem qualquer intenção de criticar ou ofender quem quer que seja, apercebi-me que os estudantes universitários têm uma noção de voluntariado como uma ação pontual e meramente ocasional, em que nos envolvemos numa certa causa e, por isso, não tomam a iniciativa de participar, mais regularmente, num determinado tipo de voluntariado.

Ao invés, eu considero que, enquanto futuros cidadãos e profissionais desta área, todos devemos contribuir ativamente para promover a saúde, pelo que a participação neste tipo de voluntariado relacionado com saúde, se revela de extrema importância, tanto para zelar pelo bem-estar do doente como para ficar a saber como lidar melhor com um certo tipo de doentes, bem como para acompanhar o desenvolvimento científico e a prática terapêutica habitual nestas situações.

Se fosse hoje voltava novamente a inscrever-me neste voluntariado e fazia-o talvez um pouco mais cedo. No entanto, penso que a altura em que me inscrevi, me possibilitou ainda um enriquecimento pessoal e em termos académicos, daí fazer um apelo aos estudantes em geral, para que se valorizem mais, enquanto membros de uma faculdade que transmite conhecimentos específicos, para ajudar o mais possível o doente e, assim, conseguirem colocar em prática mais ações que permitam o maior acesso de doentes ao tratamento necessário e ainda despertar a consciencialização da sociedade e de outros estudantes universitários para estas questões tão atuais.

No presente momento já se passou um ano que foi vivido com uma grande partilha de emoções entre a associação e os familiares das crianças. Destas emoções, muitas foram felizes e outras bem tristes, mas ninguém apaga certos sorrisos e brincadeiras, bem como aquela vontade toda de realizar certos sonhos.

6. Considerações Finais

Na sociedade actual em que estamos inseridos, o conceito de cancro é bastante temido e com uma perspectiva negativista em relação à sua sobrevivência, sobretudo quando afeta as crianças que são um exemplo de uma tremenda vitalidade, que contagia instantaneamente aqueles que as rodeiam. Contudo, quando chega a notícia de uma intempérie que vem revolucionar por completo a sua vida e aquela dos que lhe estão mais próximos, torna-se um choque e pode mesmo provocar um período de negação.

Embora as pessoas se sintam incomodadas em abordar a oncologia pediátrica, o cancro é uma doença cada vez mais típica deste século, pelo que não deve ser ignorada, nem adiada, tornando-se urgente uma tomada de consciência desse facto, bem como a aquisição de alguma informação directamente relacionada com este assunto.

Neste sentido, o farmacêutico dentro de um hospital pediátrico pode vir a ser um elo essencial de comunicação centrado no doente, esforçando-se para explicar de forma simples o tratamento ao doente pediátrico e ainda escutar as suas dúvidas e os seus receios, bem como as preocupações dos familiares inerentes à sua terapia e à sua recuperação.

A finalizar, quero referir que o esforço atual tem sido direccionado mais concretamente para o estudo e a pesquisa da viabilidade terapêutica de agentes epigenéticos no Linfoma de Hodgkin, de modo a que o efeito biológico da epigenética, a partir de mudanças químicas que podem ocorrer tanto, na molécula de DNA, como em histonas, seja mais conhecido para proporcionar uma terapia mais eficaz instituída a um dado doente.

7. Referências bibliográficas

- [1] Dados epidemiológicos do linfoma de Hodgkin em Portugal. APIFARMA. [Acedido a 13 de Junho de 2016]. Disponível na Internet: <https://www.apifarma.pt/publicacoes/factsheetsAD/Documents/Ficha%20Dia%20Mundial%20Linfoma.pdf>
- [2] Folhetos sobre tipos de cancro infantil. Portal de Informação Português em Oncologia Pediátrica. [Acedido a 1 de Fevereiro de 2016]. Disponível na Internet: <http://pipop.info/fotos/editor2/linfomadehodgkin.pdf>
- [3] Ciclo celular e aparecimento de cancro. American Society Cancer. 2015 [Acedido dia 23 de Março de 2016] Disponível na Internet: <http://www.cancer.org/espanol/servicios/tratamientosyefectossecundarios/quimioterapia/fragmentado/principios-de-la-quimioterapia-analisis-exhaustivo-de-las-tecnicas-y-su-papel-en-el-tratamiento-contra-el-cancer-cell-cycle>
- [4] Sintomas do linfoma de Hodgkin. Manual MSD, secção 14. [Acedido a 14 de Junho de 2016]. Disponível na Internet: <http://www.manuaismsd.pt/?id=184&cn=1450>
- [5] DAVID C. HODGSON MD, KARIN DIECKMANN MD, STEPHANIE TEREZAKIS MD, Louis Constine MD - Guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. **Practical Radiation Oncology**. 2014.
- [6] Stages of Hodgkin lymphoma [Acedido a 21 de Abril de 2016]. Disponível na Internet: <http://www.news-medical.net/health/Hodgkins-Lymphoma-Classification.aspx>
- [7] Subtypes of Hodgkin lymphoma. Leukemia & Lymphoma Society. [Acedido a 23 de Fevereiro de 2016]. Disponível na Internet: https://www.lls.org/sites/default/files/file_assets/hodgkinlymphoma.pdf
- [8] MIGUEL-ANGEL PERALES et al - Role of Cytotoxic Therapy with Hematopoietic Cell Transplantation in the Treatment of Hodgkin Lymphoma. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**. 2015.

- [9] Radionuclídeo. Sociedade Portuguesa de Medicina Nuclear. 2012[Acedido a 15 de Junho de 2016]. Disponível na Internet: <http://www.spmn.org/page06pt.asp>
- [10] KHAFAGA, Yasser M.; BELGAUMI, Asim F. - Pediatric Hodgkin's lymphoma: Changing concepts and moving points in radiation therapy. **Transfusion and Apheresis Science**. . ISSN 14730502. 49:1 (2013) 56–62. doi: 10.1016/j.transci.2013.05.027
- [11] Fármacos em Pediatria, Anexo 5, INFARMED. [Acedido dia 25 de Fevereiro de 2016]. Disponível na Internet: <https://www.infarmed.pt/prontuario/navegavalores.php?id=466>
- [12] Chemotherapy regimens. [Acedido a 25 de Maio de 2016]. Disponível na Internet: <http://emedicine.medscape.com/article/987101-treatment#d9>
- [13] Treatment of Hodgkin lymphoma. ESMO [Acedido dia 21 de Junho de 2016]. Disponível na Internet: <http://www.gpnotebook.co.uk/simplepage.cfm?ID=-1885732856&linkID=18197&cook=yes>
- [14] KÖRHOLZ, DIETER, W. HAMISH WALLACE, Judith Landman-Parker - First international Inter-Group Study for classical Hodgkin's Lymphoma in Children and Adolescents. 2010, 79–82.
- [15] Treatment options, Hodgkin lymphoma. Cancer Net.2015 [Acedido a 15 de Junho de 2016]. Disponível na Internet: <http://www.cancer.net/cancer-types/lymphoma-hodgkin-childhood/treatment-options>
- [16]KARA M. KELLY - Hodgkin lymphoma in children and adolescents: improving the therapeutic index. **Blood journal**. 2016.
- [17] STEFAN WIMMER, ANTJE NEUBERT, Wolfgang Rascher - The Safety of Drug Therapy in Children. **Medicine**. 2015.