



UNIVERSIDADE DE
COIMBRA FACULDADE
DE
MEDICINA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

ANA CAROLINA BRANDÃO VIEIRA

***O Dilema Terapêutico da Doença Oncológica: da Terapia à
Toxicologia e Dependência***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE MEDICINA LEGAL

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSORA DOUTORA HELENA MARIA DE SOUSA FERREIRA E TEIXEIRA

MESTRE CARLA MICHELLE MARQUES CARREIRA

MAIO DE 2020

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**O DILEMA TERAPÊUTICO DA DOENÇA ONCOLÓGICA: DA
TERAPIA À TOXICOLOGIA E DEPENDÊNCIA**

ANA CAROLINA BRANDÃO VIEIRA¹

PROF^a. DOUTORA HELENA MARIA DE SOUSA FERREIRA E TEIXEIRA^{1,2}

MESTRE CARLA MICHELLE MARQUES CARREIRA^{1,2}

¹ Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra

² Instituto Nacional de Medicina Legal e Ciências Forenses, I.P.

Morada Institucional do Orientador:

Pólo III - Ciências da Saúde, Unidade Central, R/C

Azinhaga de Santa Comba, Celas

3000-548 Coimbra

E-mail do Orientador:

hteixeira@fmed.uc.pt

ÍNDICE

AGRADECIMENTOS	v
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS.....	vi
LISTA DE TABELAS E FIGURAS	vii
I – RESUMO.....	ix
I – ABSTRACT.....	x
II – INTRODUÇÃO	1
III – OBJETIVO.....	2
IV – CONTRIBUIÇÃO PESSOAL/ESTUDO DE REVISÃO	3
IV.1 – Cancro	3
IV.1.1 – O que é o cancro?	3
IV.1.2 – Epidemiologia do cancro	4
a) No mundo	4
b) Em Portugal	6
IV.2.1 – Utilização de fármacos no tratamento oncológico.....	6
IV.2.1.1 – Quimioterapia.....	6
IV.2.1.1.1 – Tipos de quimioterapia	7
IV.2.1.1.2 – Agentes citotóxicos utilizados na quimioterapia.....	8
a) Alquilantes	9
b) Antimetabolitos	11
c) Inibidores da topoisomerase I e II	13
d) Antibióticos antitumorais	13
e) Citotóxicos que interferem com a tubulina.....	14
IV.2.1.1.3 – Principais efeitos secundários da quimioterapia	16
a) Dor.....	16
b) Toxicidade do trato gastrointestinal.....	23
Náuseas e vômitos	23

Diarreia.....	26
Obstipação.....	27
Mucosite oral.....	28
c) Toxicidade hematológica.....	29
Neutropenia.....	29
Trombocitopenia.....	30
Anemia.....	31
d) Toxicidade dermatológica.....	32
e) Toxicidade renal e vesical.....	33
f) Disfunção sexual, infertilidade e gravidez.....	36
g) Cardiotoxicidade.....	38
IV.2.1.2 – Terapia-alvo.....	42
IV.2.1.3 – Imunoterapia.....	45
V – CONCLUSÕES.....	48
VI – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	50

AGRADECIMENTOS

À Professora Doutora Helena Maria de Sousa Ferreira e Teixeira, que embarcou comigo neste projeto, orientando-me e estando sempre presente e disponível para me ajudar e dar sempre a sua opinião no desenvolvimento deste trabalho, mesmo quando as condições não foram as mais fáceis.

À Mestre Carla Michelle Marques Carreira, minha coorientadora, pelo interesse e disponibilidade demonstrados sobre este trabalho.

Aos meus pais, Alcino e Angelina, um agradecimento muito especial, por estarem sempre presentes e me apoiarem neste caminho que já vai bem longo. Por acreditarem sempre em mim e me darem a oportunidade de chegar até aqui. Devo-vos tudo. O meu muito obrigada.

À minha tia, Odete, pelo apoio constante e por encarar cada desafio meu como se também fosse seu.

Às minhas primas, Mariana e Amélia. A primeira por estar comigo desde que me lembro, seja qual for o momento, sei que está e estará sempre ao meu lado. A segunda, porque para além da grande amizade que nos une, sempre foi a minha referência e exemplo a seguir.

Ao Rafael, meu amigo e companheiro de aventuras nestes anos de faculdade. Por todos os momentos de companheirismo, amizade e diversão.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

- BRAF – *V-Raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B*
- BCR-ABL – Gene híbrido resultante da interação entre *Breakpoint Cluster Region Protein* (BCR) e o gene *Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene* (ABL)
- CAR-T - *Chimeric antigen receptor-T*
- CINP - *Chemotherapy-induced neuropathic pain*
- CTLA4 – *Cytotoxic T Lymphocyte-associated Antigen 4*
- DNA – *Deoxyribonucleic acid*
- EGFR – *Epidermal Growth Factor Receptor*
- FDA – *Food and Drug Administration*
- FEVE – Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
- GIST – *Gastrointestinal stromal tumors*
- HER2 – *Human Epidermal Growth Factor Receptor-type 2*
- IC – Insuficiência cardíaca
- IFN- α – Interferão-alfa
- LDGCB – Linfoma difuso de grandes células B
- LLA – Leucemia Linfoblástica Aguda
- LLC – Leucemia Linfocítica Crônica
- LMA – Leucemia Mielóide Aguda
- LMC – Leucemia Mielóide Crônica
- mTOR – *Mammalian Target of Rapamycin*
- OMS – Organização Mundial da Saúde
- PD-1 – *Programmed death-1 receptor*
- PD-L1 – *Programmed death-1 receptor ligand*
- PRPP – 5-Fosforibosil-1-pirofosfato
- RNA – *Ribonucleic acid*
- TNF - *Tumor necrosis factor*
- VEGF – *Vascular Endothelial Growth Factor*

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

Tabela I. Subclasses dos agentes alquilantes e os seus principais compostos.	10
Tabela II. Inibidores da topoisomerase: principais fármacos, fase do ciclo celular em que atuam e principais cancros em que são usados.....	13
Tabela III. Principais agentes quimioterápicos causadores de CINP e respetiva incidência.....	17
Tabela IV. Potencial emético de diferentes agentes neoplásicos administrados por via intravenosa de forma simples	24
Tabela V. Potencial emético de diferentes agentes neoplásicos administrados por via oral de forma simples.....	25
Tabela VI. Antieméticos utilizados na quimioterapia e os seus efeitos secundários ...	26
Tabela VII. Diferentes graus de neutropenia e neutropenia febril	30
Tabela VIII. Classificação proposta para a cardiomiopatia associada ao uso de quimioterápicos.....	38
Tabela IX. Fatores de risco associados à cardiotoxicidade das antracilinas	40
Tabela X. Incidência de diarreia induzida por fármacos utilizados na terapia-alvo, observada em estudo de fase I-III.....	43
Tabela XI. Incidência e padrão clínico de hepatotoxicidade de diferentes fármacos usados na terapia-alvo.....	44
Tabela XII. Eventos adversos mais comuns associados à imunoterapia	46
Figura 1. Falência dos mecanismos de reparação do DNA.....	3
Figura 2. Taxas de incidências estimadas e padronizadas para a idade, para todos os cancros, em ambos os sexos e para todas as idades, a nível mundial.	5
Figura 3. Número estimado de casos a nível mundial, para ambos os sexos e todas as idades.	5

Figura 4. Número estimado de casos em Portugal, para ambos os sexos e todas as idades.....	6
Figura 5. Mecanismo de ação dos agentes alquilantes.....	10
Figura 6. Mecanismo de ação dos alcalóides de vinca e taxanos	15
Figura 7. Escala analgésica da OMS	17
Figura 8. Riscos da administração de diferentes fármacos antineoplásicos, durante a gravidez para o feto	37

I – RESUMO

Quando o DNA de uma célula sofre uma lesão, origina mutações no seu material genético. Se os mecanismos de controlo e regulação do ciclo celular falharem e não eliminarem esta célula, dá-se início a uma proliferação descontrolada da mesma, fazendo com que todas as células originadas a partir desta célula, se multipliquem também de forma descontrolada. Desta forma, surge a patologia denominada cancro.

O cancro é, atualmente, uma das patologias mais prevalentes em todo o mundo, com um número crescente de casos diagnosticados anualmente. Assim, devido ao papel de destaque assumido pela doença oncológica nas sociedades atuais, tem sido feito um grande investimento na busca de novas formas de tratamento, capazes de serem mais eficazes na cura desta patologia.

Apesar de todos os avanços alcançados, os efeitos adversos e sequelas a longo prazo induzidos ao doente durante os tratamentos, continuam a ser um obstáculo e uma preocupação para todos os envolvidos.

É relativamente aos fármacos usados no tratamento do cancro que se baseia esta revisão, mais precisamente nos que são utilizados na quimioterapia convencional, terapia-alvo e imunoterapia. Para tal, foi realizada uma revisão crítica baseada em bibliografia relativa a este tema, envolvendo artigos científicos e artigos de revisão, através da plataforma *PubMed*. Foram ainda consultados livros e revistas indexadas, bem como informação disponibilizada *online* por diversas entidades associadas a este tema.

Reconhecendo que não dispomos atualmente de alternativas viáveis, a nível farmacológico, às modalidades terapêuticas existentes, concluiu-se que independentemente da forma terapêutica escolhida (quimioterapia convencional, terapia-alvo ou imunoterapia), são causados efeitos adversos no doente, com capacidade para lesar qualquer um dos sistemas do corpo humano. Estes efeitos variam desde mais leves (como alguns efeitos dermatológicos) até graves (como a cardiotoxicidade ou a infertilidade), tendo em comum o facto de todos diminuírem a qualidade de vida do doente.

Palavras-chave: cancro, fármacos, terapêutica, toxicidade.

I – ABSTRACT

When a cell's DNA is damaged, it causes mutations in its genetic material. If the control and regulation mechanisms of the cell cycle fail and do not eliminate this cell, an uncontrolled proliferation of the cell begins, causing all cells originating from this cell to also multiply in an uncontrolled manner. Thus, arises the pathology called cancer.

Cancer is currently one of the most prevalent pathologies worldwide, with an increasing number of cases diagnosed annually. Thus, due to the prominent role assumed by oncological disease in today's societies, a great investment has been made in the search for new forms of treatment, capable of being more effective in curing this pathology.

Despite all the advances achieved, the adverse effects and long-term sequelae induced by the patient during treatments, continue to be an obstacle and a concern for everyone involved.

This review is based on the drugs used in the treatment of cancer, more precisely those used in conventional chemotherapy, target therapy and immunotherapy. To this end, a critical review was carried out based on bibliography on this topic, involving scientific articles and review articles, through the *PubMed* platform. Indexed books and magazines were also consulted, as well as information made available online by various entities associated with this topic.

Recognizing that we currently do not have viable alternatives, at the pharmacological level, to the existing therapeutic modalities, it was concluded that regardless of the chosen therapeutic form (conventional chemotherapy, target therapy or immunotherapy), adverse effects are caused in the patient, with the capacity to harm any one of the systems of the human body. These effects range from milder (such as some dermatological effects) to severe ones (such as cardiotoxicity or infertility), having in common the fact that they all decrease the patient's quality of life.

Keywords: cancer, drugs, therapeutics, toxicity.

II – INTRODUÇÃO

De uma forma sumária, o cancro define-se como sendo um conjunto de mais de 100 doenças que se desenvolvem ao longo do tempo e que apresentam como característica principal o facto de todas elas serem o resultado de uma divisão descontrolada das células do corpo humano⁽¹⁾.

Ao contrário das células normais, as células tumorais não respondem de forma adequada aos mecanismos de regulação celular, o que potencia a livre proliferação das mesmas, culminando na invasão dos tecidos e órgãos do corpo⁽²⁾.

A patologia oncológica é uma das doenças crónicas mais prevalentes do séc. XXI. Em Portugal, o cancro do pulmão, o cancro da mama, o cancro colorretal e o cancro da próstata, são os tipos de cancro mais diagnosticados⁽³⁾.

O aumento assustador do número de novos casos registados por ano em todo o mundo, justifica o grande investimento que tem sido feito a nível mundial, tanto no tratamento (por exemplo com a introdução de novos fármacos) como no diagnóstico (meios tecnológicos mais rápidos, mais eficazes e menos invasivos) desta doença⁽⁴⁾.

Sendo o cancro uma patologia cada vez mais real e presente no quotidiano das sociedades atuais, torna-se imperativo a avaliação não só da eficácia, mas também das consequências da sua terapêutica⁽⁵⁾.

Durante os últimos anos, temos assistido a avanços profundos e drásticos no que diz respeito à terapêutica oncológica. Através do desenvolvimento e aplicação de tratamentos antineoplásicos cada vez mais intensos e agressivos, o prognóstico dos doentes oncológicos melhorou consideravelmente⁽⁶⁾.

O tratamento é individualizado e depende entre outros, do tipo de tumor, do estadio da doença e das condições de saúde do doente. De uma forma geral, as opções para o mesmo residem na cirurgia oncológica, na radioterapia e na administração de fármacos (quimioterapia, terapia-alvo e imunoterapia)⁽⁴⁾.

Assim, e atendendo à preponderância que este tema assume nas sociedades atuais, este trabalho surge com o objetivo da realização de uma revisão da informação e conhecimentos já publicados sobre esta matéria, de forma a analisarmos não somente o meio terapêutico, mas as possíveis consequências tóxicas do mesmo, avaliando-se, desta forma, o benefício e o risco associado.

III – OBJETIVO

O aumento assustador do número de novos casos de cancro registados por ano em todo o mundo, justifica o grande investimento que tem sido feito a nível mundial, tanto no tratamento (por exemplo com a introdução de novos fármacos) como no diagnóstico (meios tecnológicos mais rápidos, mais eficazes e menos invasivos) desta doença. O tratamento é individualizado e depende entre outros, do tipo de tumor, do estadio da doença e das condições de saúde do doente.

De uma forma geral, as opções para o mesmo residem na cirurgia oncológica, na radioterapia e na administração de fármacos (quimioterapia, terapia-alvo e imunoterapia).

É no campo relativo aos fármacos utilizados no tratamento oncológico que assenta este artigo de revisão, tornando-se imperativa a avaliação não só da eficácia, mas também das consequências da sua terapêutica: Até que ponto são benéficos para o doente? Qual o limite a partir do qual os prejuízos ao doente se sobrepõem aos benefícios? Quais os riscos das interações entres os diferentes fármacos? Que efeitos secundários irão acompanhar o doente para o resto da sua vida? Que impacto podem ter na vida familiar/social do doente?

Este trabalho pretende, desta forma, proceder a uma revisão onde se analise, discuta e sintetize informação e conhecimentos já publicados sobre este dilema terapêutico. Para o efeito foram consultados diversos artigos científicos e artigos de revisão, obtidos com recurso à plataforma *PubMed*.

IV – CONTRIBUIÇÃO PESSOAL/ESTUDO DE REVISÃO

IV.1 – Cancro

IV.1.1 – O que é o cancro?

A palavra “Cancro” deve a sua origem a Hipócrates, que há mais de 2300 anos e após observar alguns tumores da mama, considerou que as longas veias distendidas que irradiavam dos mesmos se assemelhavam às patas de um caranguejo (*karkinos* em grego). A partir daí surgiu o termo *karkinoma* em grego, e mais tarde, *cancer* em latim⁽¹⁾.

O cancro é uma doença genética e começa com uma lesão no DNA de uma célula, causando o surgimento de mutações no seu material genético. Quando os mecanismos de controlo e regulação do ciclo celular não são eficazes no processo de eliminação desta célula, dá-se início à proliferação descontrolada da mesma, o que faz com que todas as células originadas a partir desta célula se proliferem igualmente de forma desregulada⁽²⁾.

Qualquer célula do nosso corpo possui potencial para começar a proliferar-se de forma anormal, o que faz com que a palavra “cancro” corresponda a um conceito que engloba um grupo constituído por mais de 100 doenças diferentes. Embora cada uma apresente características individuais que a distinguem de todas as outras, os mecanismos e processos básicos envolvidos na sua génese são bastante semelhantes entre todas^(1, 2).

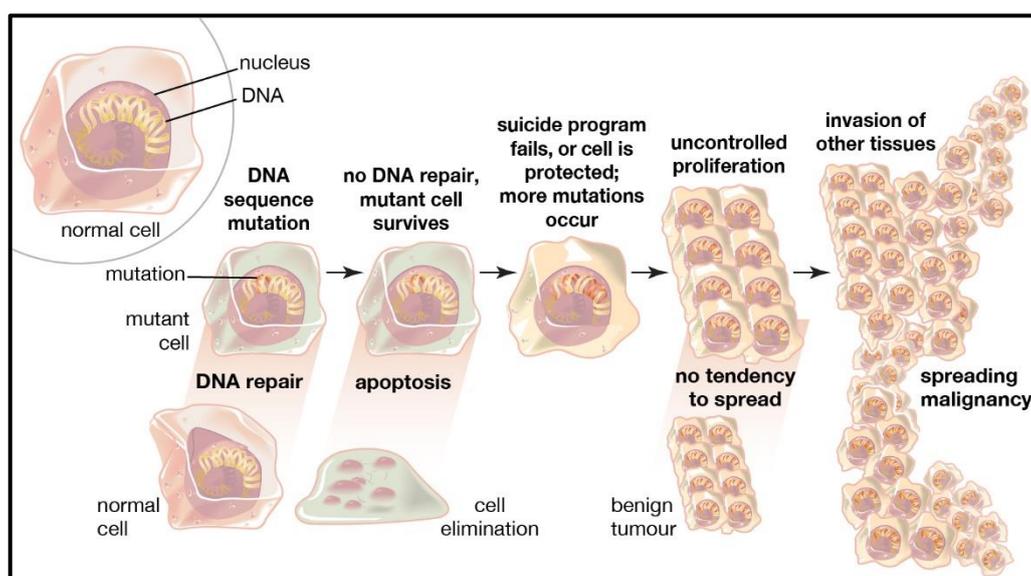


Figura 1. Falência dos mecanismos de reparação do DNA⁽⁷⁾.

IV.1.2 – Epidemiologia do cancro

A epidemiologia do cancro define-se como sendo o estudo dos fatores condicionantes e determinantes de risco cancerígeno, tanto em populações saudáveis como doentes, de forma a inferir possíveis padrões e causas. Contrariamente à maioria das pesquisas clínicas, que possuem uma natureza experimental, a epidemiologia do cancro é predominantemente observacional⁽⁸⁾.

A taxa de incidência do cancro aumentou de tal forma que esta patologia é já a segunda causa de morte em todo o mundo, sendo superada apenas pelas doenças cardiovasculares. Este aumento é facilmente explicado não só pela maior exposição populacional a fatores de risco para a doença, mas também ao desenvolvimento de mais e melhores cuidados de saúde à disposição das populações, associados a uma maior esperança média de vida⁽⁹⁾.

a) No mundo

Globalmente assistimos a uma maior prevalência de cancro nos países desenvolvidos, quando comparados com os países em desenvolvimento e subdesenvolvidos⁽³⁾.

Esta diferença é facilmente percebida quando analisamos a Figura 2: existe uma clara desigualdade de valores entre países como os Estados Unidos da América e países como o Sudão ou a República Democrática do Congo⁽³⁾.

Relativamente aos tipos de cancro mais prevalentes em todo o mundo, a Figura 3 revela que, em 2018, o cancro da mama é, de longe, aquele com maior prevalência, seguido dos cancros da próstata e colorretal⁽³⁾.

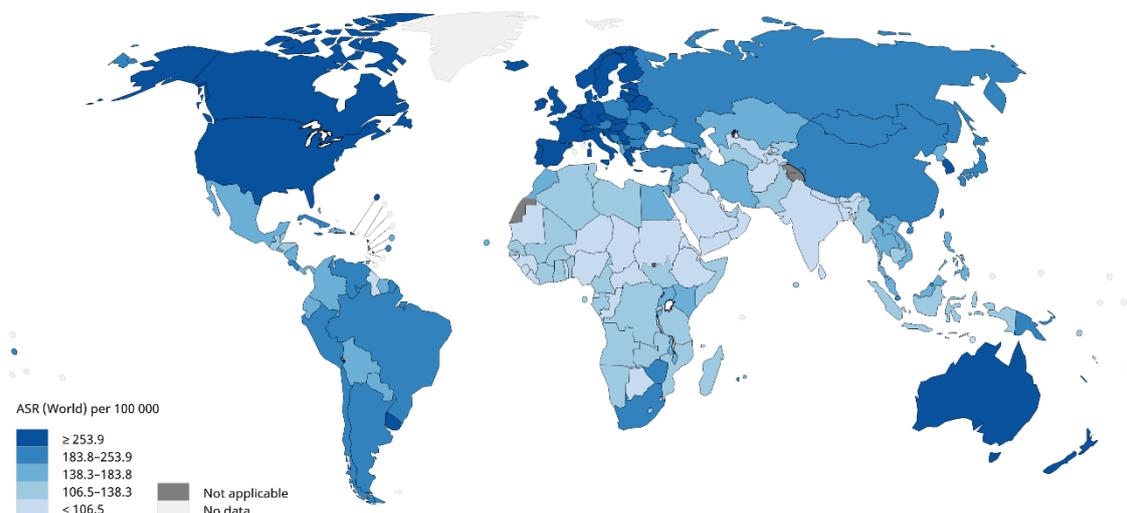


Figura 2. Taxas de incidências estimadas e padronizadas para a idade, para todos os câncros, em ambos os sexos e para todas as idades, a nível mundial⁽³⁾.

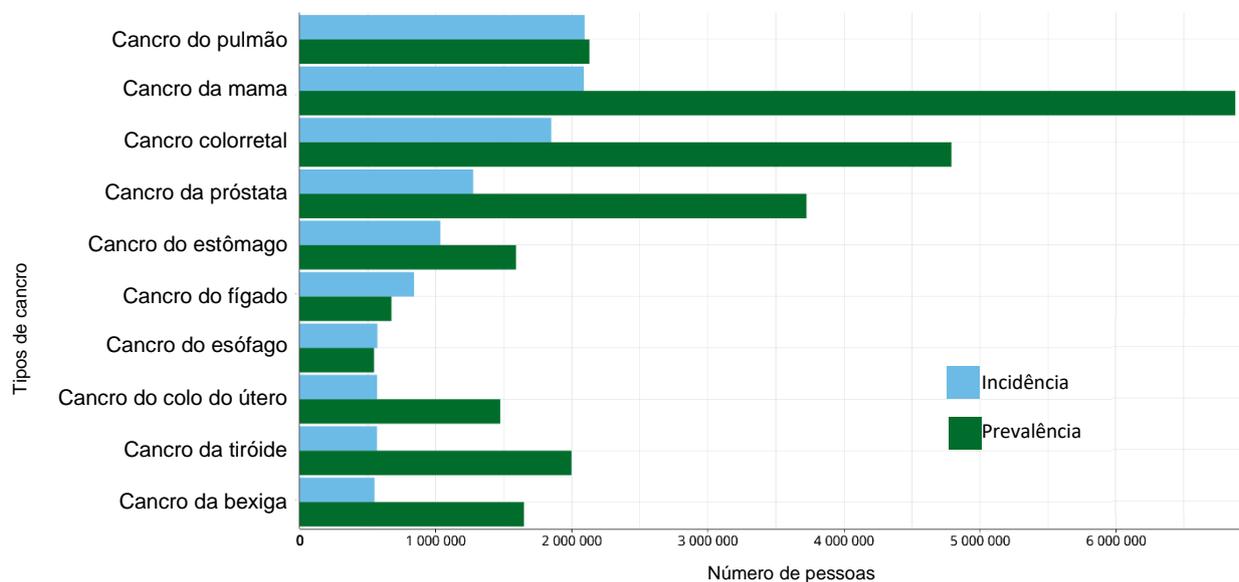


Figura 3. Número estimado de casos a nível mundial, para ambos os sexos e todas as idades. Adaptado de ⁽³⁾.

b) Em Portugal

Também em 2018 e tal como na maioria dos países do mundo, em Portugal os primeiros três lugares da lista de cancros com maior incidência são ocupados pelos cancros do pulmão, mama e colorretal, embora no caso de Portugal a ordem dos mesmos seja um pouco diferente, tal como é possível observar na Figura 4. No que diz respeito aos lugares seguintes da lista, Portugal acompanha também a tendência a nível mundial, apenas com pequenas alterações relativas à ordem dos tipos de cancro⁽³⁾.

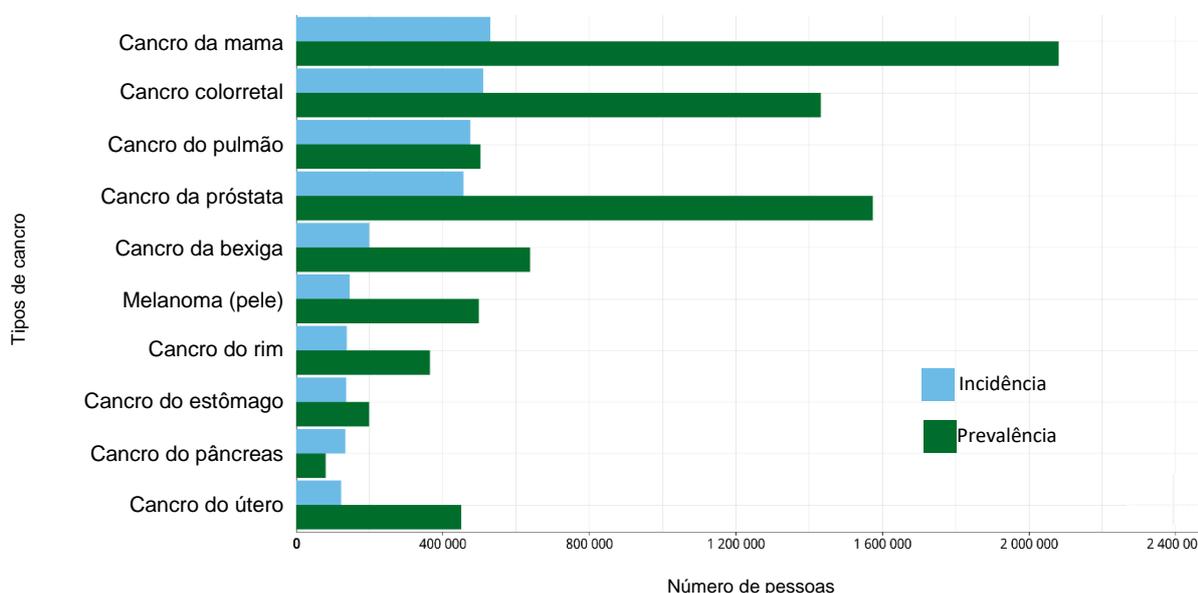


Figura 4. Número estimado de casos em Portugal, para ambos os sexos e todas as idades.

Adaptado de ⁽³⁾.

IV.2.1 – Utilização de fármacos no tratamento oncológico

IV.2.1.1 – Quimioterapia

A quimioterapia é um tratamento com efeito sistémico, alicerçado no uso de fármacos citotóxicos, capazes de desacelerar ou mesmo interromper o crescimento das células cancerígenas, travando a divisão celular do tumor e/ou induzindo a apoptose celular tumoral. É, assim, usada no tratamento do cancro com um de três propósitos: cura (erradicação da neoplasia), controlo do tumor de forma a impedir a sua progressão e consequentemente, prolongando a vida do doente, ou ainda como cuidado paliativo (alívio de sintomas)^(4, 5).

Apesar da quimioterapia ser uma das formas de tratamento mais usada na terapêutica oncológica, nem todos os doentes a realizam. A seleção dos indivíduos sujeitos a este tratamento tem em conta vários critérios, tanto do tumor como do doente^(5, 10):

- Características do tumor
 - » Tipo de cancro;
 - » Extensão tumoral;
 - » Probabilidade de resposta tumoral;
 - » Biologia molecular do tumor (se possível);
 - » Marcadores tumorais (se apropriado);

- Características do doente
 - » Idade;
 - » Estado geral;
 - » Comorbilidades;
 - » Tratamentos oncológicos prévios;
 - » Relação risco/benefício tendo em conta os possíveis efeitos secundários do tratamento, seja a curto ou longo prazo;
 - » Condição psicossocial.

IV.2.1.1.1 – Tipos de quimioterapia

Dependendo do objetivo pretendido, diferentes tipos de quimioterapia podem ser implementados⁽¹¹⁾:

- Quimioterapia de Indução – quimioterapia de doses mais elevadas, usada para induzir a remissão tumoral (mais associada às leucemias agudas);

- Quimioterapia de Consolidação – uma vez atingida a remissão, o objetivo deste tipo de quimioterapia é sustentar essa mesma remissão (mais associada às leucemias agudas);

- Quimioterapia de Manutenção – quimioterapia de doses baixas, usada no auxílio a remissões prolongadas (útil em certos tipos de cancro, particularmente em leucemias linfocíticas agudas e leucemias promielocíticas agudas);

- Quimioterapia Neoadjuvante – quimioterapia administrada antes do procedimento cirúrgico, de forma a que o tumor diminua de tamanho, tornando a cirurgia possível ou mais simples;
- Quimioterapia Adjuvante – visa a destruição das células tumorais residuais que possam existir após a remoção do tumor por via cirúrgica;
- Quimioterapia Paliativa – utilizada em doentes com tumores cuja ressecção cirúrgica não é possível.

IV.2.1.1.2 – Agentes citotóxicos utilizados na quimioterapia

Os fármacos quimioterápicos possuem variados mecanismos de ação, afetando as células cancerígenas de diversas formas. Sumariamente, células cancerígenas quimiossensíveis são aquelas que ativamente percorrem todas as fases do ciclo celular, enquanto que as células cancerígenas que se encontram na fase G₀ do ciclo celular (permanecem em repouso, indefinidamente em interfase) são relativamente insensíveis. Assim, estes agentes antineoplásicos atuam interferindo com os processos envolvidos no ciclo celular, mais especificamente na divisão celular, o que faz com que tumores cujas células proliferem rapidamente sejam mais responsivos à quimioterapia do que tumores constituídos por células que se multipliquem de uma forma lenta^(5, 12).

A atuação dos citotóxicos é feita através de uma cinética de primeira ordem, ou seja, uma determinada dose de fármaco afeta uma fração constante da população celular ao invés de um número fixo de células. Outro ponto a ter em atenção aquando do uso dos citotóxicos, é o desenvolvimento de mecanismos de resistência à quimioterapia, resultantes de alterações a nível genético registadas nas células neoplásicas. Estes mecanismos abrangem: i) o aumento da reparação do DNA; ii) a formação de substâncias com capacidade para inativar o fármaco; iii) alterações na estrutura enzima-alvo; iv) a diminuição na ativação de pró-fármacos; v) a diminuição na acumulação do fármaco. Deste modo, fica explicada a dificuldade que a quimioterapia revela em obter uma remissão completa de um tumor⁽¹³⁾.

Na generalidade das neoplasias, a quimioterapia utilizada baseia-se numa combinação de fármacos de forma a ser conseguida não só uma maior proporção de células mortas, mas também uma prevenção mais eficaz contra o desenvolvimento de clones resistentes. Para que a escolha dos fármacos a serem combinados seja a apropriada, os seguintes princípios têm de ser tidos em conta: i) cada fármaco deve ser

ativo, individualmente, contra a neoplasia em questão; ii) os fármacos devem apresentar diversos mecanismos de ação; iii) a resistência cruzada entre os fármacos deve ser mínima; iv) os fármacos devem apresentar diferentes efeitos tóxicos para o doente. Atualmente já existem combinações convencionadas e devidamente aprovadas para vários tipos de tumores^(13, 14).

Relativamente à classificação dos citotóxicos, a mesma pode ser elaborada segundo dois critérios: de acordo com as suas propriedades bioquímicas ou de acordo com a sua especificidade para o ciclo celular. Uma vez divididos pelas suas propriedades bioquímicas, podem ainda ser subdivididos mediante o seu mecanismo de ação. Os fármacos pertencentes à mesma classe partilham mecanismos de ação idênticos, sendo que as principais classes são^(12, 14):

a) Alquilantes

Os agentes alquilantes são os quimioterápicos mais antigos e também os mais comumente utilizados, desempenhando um importante papel no tratamento de diversos cancros⁽¹⁵⁾.

Estes fármacos são compostos fortemente reativos e a maioria apresenta mecanismos de ação semelhantes. São eficazes em todas as fases do ciclo celular, embora a sua atuação seja mais efetiva nas fases G1 e S, o que os torna mais indicados para o tratamento de tumores que apresentem uma divisão celular mais lenta. Atuam diretamente no DNA, introduzindo grupos alquilo em locais nucleófilos das moléculas (aminoácidos, ácidos nucleicos, proteínas), formando ligações covalentes que podem ser de dois tipos (Figura 5): ligações feitas com uma cadeia de DNA (alquilantes monofuncionais) ou ligações cruzadas entre as duas cadeias de DNA (alquilantes bifuncionais). Este mecanismo impede que as duas cadeias de DNA se separem para que o processo de replicação ocorra, originando falhas, não só na sua estrutura e função, mas também no RNA e em diversas enzimas. O resultado de todos estes processos é a suspensão do crescimento celular^(15, 16).

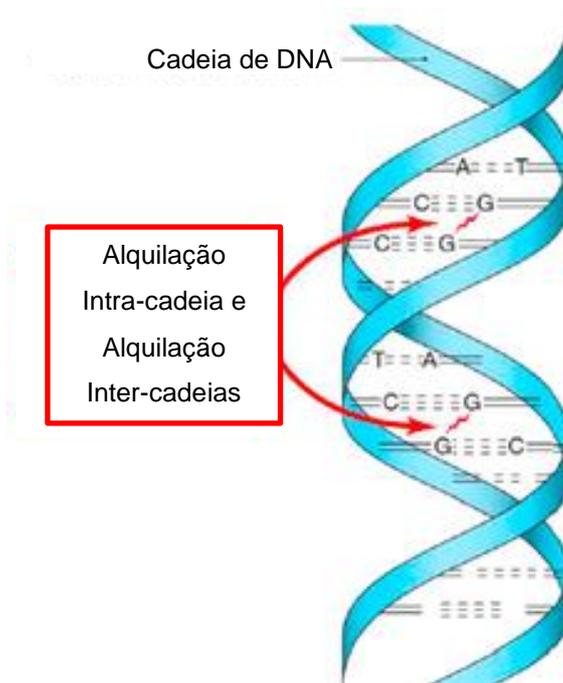


Figura 5. Mecanismo de ação dos agentes alquilantes. Adaptado de ⁽¹⁷⁾.

Na Tabela I encontram-se representadas as subclasses em que os agentes alquilantes podem ser divididos, bem como os principais compostos pertencentes a cada uma delas.

Tabela I. Subclasses dos agentes alquilantes e os seus principais compostos^(18, 19).

Subclasse dos agentes alquilantes	Principais compostos
Mostardas Nitrogenadas	- Mecloretamina - Clorambucilo - Ciclofosfamida - Melfalano - Ifosfamida
Nitrosureias	- Carmustina - Lomustina - Estreptozocina
Metilhidrazinas	- Procarbazina
Derivados da Platina	- Cisplatina - Carboplatina - Oxaliplatina
Triazinas	- Bussulfano

De todas as subclasses de agentes alquilantes, as mostardas nitrogenadas são as que são utilizadas há mais tempo no tratamento oncológico. Em 1942, a mecloretamina foi utilizada com êxito na indução da remissão tumoral transitória num paciente diagnosticado com linfoma. Já o clorambucilo é largamente utilizado no tratamento da LLC. A ciclofosfamida, além da atividade citotóxica, tem também atividade imunossupressora e tal como a ifosfamida necessita de ativação hepática por parte do citocromo P450. Ambas têm grande aplicabilidade no tratamento tanto de linfomas e leucemias, como também de vários cancros, entre os quais o cancro da mama, o cancro do pulmão e o cancro de pequenas células do pulmão⁽²⁰⁻²²⁾.

As nitrosureias são compostos lipossolúveis, o que significa que têm capacidade para atravessar a barreira hematoencefálica, facto que os torna muito importantes no tratamento de tumores cerebrais^(20, 23).

A procarbazina é um derivado da metilhidrazina, inicialmente desenvolvido para ser utilizado como antidepressivo. Necessita de metabolização hepática, de forma a originar espécies alquilantes ativas. Atua impedindo tanto a síntese proteica, como também a síntese de DNA e RNA, sendo a sua ação mais eficaz nos linfomas de Hodgkin⁽²⁴⁾.

No que diz respeito aos derivados da platina, o seu mecanismo de ação relaciona-se com a inibição seletiva da síntese de DNA. Destes, o primeiro composto usado como tratamento oncológico foi a cisplatina nos anos 70, sendo hoje particularmente efetiva nos cancros genitourinários. A carboplatina apresenta-se como sendo mais estável e menos reativa em relação à cisplatina⁽²⁰⁾.

O bussulfano é largamente utilizado em regimes de condicionamento pré-transplante de células progenitoras hematopoiéticas⁽²⁰⁾.

b) Antimetabolitos

Desenvolvidos há mais de 50 anos, os antimetabolitos são análogos estruturais de metabolitos naturais existentes no organismo, tornando a célula incapaz de distinguir o fármaco da molécula natural, permitindo que a troca de um pelo outro ocorra. Consequentemente são induzidas anormalidades estruturais e impossibilitadas algumas das funções celulares⁽²⁵⁾.

Os antimetabolitos podem atuar de duas formas: induzindo a morte celular durante a fase S do ciclo celular (fase em que se dá a replicação do DNA) quando estão incorporados no DNA ou no RNA, ou então inibindo as enzimas necessárias para que a síntese do DNA ocorra^(19, 20).

Estes compostos dividem-se em três subgrupos:

- Análogos estruturais de bases de purina

Estes compostos, através de um transportador de membrana, difundem-se pela célula incorporando o DNA e o RNA. Por consequência são capazes de interferir na síntese de ácidos nucleicos e também no processo da replicação. Além disto, têm ainda capacidade para inibir a glutamina PRPP amidotransferase, o que resulta numa interrupção da síntese *de novo* dos nucleótidos purínicos. Os fármacos mais relevantes pertencentes a este subgrupo são a mercaptopurina e a tioguanina^(20, 26).

- Análogos estruturais de bases de pirimidina

Sendo análogos das bases de pirimidina naturais (uracilo, timina e citosina), estes fármacos possuem uma estrutura muito semelhantes com os precursores endógenos de ácido nucleico. As diferenças existentes consistem, normalmente, na substituição de um dos carbonos no anel de pirimidina, ou na substituição de um dos hidrogénios ligados ao anel de pirimidina ou açúcar (ribose ou desoxirribose). Estas pequenas diferenças não impedem estes compostos de entrar na célula, inibindo enzimas que participam na síntese de timina através de diferentes vias metabólicas, interferindo conseqüentemente com a síntese de timina. Exemplos de fármacos análogos de bases de pirimidina são o 5-fluoruracilo, a citarabina e a gemcitabina^(20, 27).

- Análogos dos folatos

Ao contribuírem tanto para a síntese de purinas como de pirimidinas, os folatos são essenciais na síntese de DNA e RNA. Já os análogos do ácido fólico, atuam bloqueando a síntese de timidina o que vai originar uma acumulação de monofosfato de uridina (monómero do RNA). Conseqüentemente, os níveis de uridina trifosfato (nucleótido da pirimidina) também vão aumentar, causando um desequilíbrio no conjunto de nucleótidos de purina, resultando daí um atraso na síntese de DNA e falhas na progressão do ciclo celular e divisão celular. De entre todos os análogos dos folatos, o metotrexato é, de longe, o mais utilizado, sendo escolhido para o tratamento de vários tumores sólidos e leucemias^(28, 29).

c) Inibidores da topoisomerase I e II

As topoisomerasas são enzimas presentes tanto nos eucariotas, como nas arqueobactérias e nas eubactérias. Enquanto que nos humanos são codificadas seis topoisomerasas, nas bactérias normalmente são codificadas apenas quatro e não contêm as enzimas do tipo IB⁽³⁰⁾.

Ao controlarem a estrutura tridimensional do DNA, estas enzimas são responsáveis pelo desenrolamento das duas cadeias aquando da replicação. Aqui é gerada uma tensão de torção, libertada pelas topoisomerasas, que cortam o DNA. (voltando este a unir-se após a replicação). Enquanto que a topoisomerase I corta uma cadeia de DNA, a topoisomerase II corta as duas cadeias^(23, 29).

Altos níveis destas enzimas são encontrados em diversos tumores (Tabela II); logo, ao ser conseguida a sua inibição, resultando daí a interrupção da divisão celular, será alcançada a paragem da proliferação tumoral. Tal é conseguido através do mecanismo de ação dos inibidores das topoisomerasas, que envolve a estabilização do complexo topoisomerase-DNA (quando este se encontra clivado), impossibilitando que o DNA se volte a unir, interrompendo assim a divisão celular^(23, 29).

Tabela II. Inibidores da topoisomerase: principais fármacos, fase do ciclo celular em que atuam e principais cancros em que são usados⁽³⁰⁾.

	Principais fármacos	Fase do ciclo celular em que atuam	Principais tipos de cancro em que são usados
Inibidores da topoisomerase I	- Topotecano - Irinotecano	- Fase S	- Cancro colorretal - Cancro do ovário
Inibidores da topoisomerase II	- Etoposido - Teniposido	- Fase G2	- Cancro do pulmão - Cancro do ovário - Cancro do testículo

d) Antibióticos antitumorais

Os antibióticos antitumorais resultam da fermentação de fungos que possuem propriedades citotóxicas. Neles estão incluídos diversos fármacos, com estruturas químicas variadas e que interferem na proliferação celular através de mecanismos de ação distintos⁽³¹⁾.

A subclasse mais importante dos antibióticos antitumorais são as antraciclinas, compostos capazes de induzir a morte celular por⁽²³⁾:

- Interação fármaco-membrana celular (ficando esta com as suas funções alteradas);
- Intercalação entre pares de bases da cadeia de DNA ou RNA, impedindo a sua síntese e por consequente evitando a replicação e proliferação das células cancerosas
- Formação de radicais livres de oxigênio, capazes de induzirem danos no DNA e stress oxidativo celular;
- Inibição da topoisomerase I e II.

As antraciclinas não apresentam especificidade para nenhuma fase do ciclo celular e são mais utilizadas no tratamento do cancro da mama, sarcomas e leucemias^(29, 32).

Relativamente às restantes subclasses de compostos antitumorais, destacam-se os seguintes fármacos: actinomicina D, bleomicina e mitomicina C⁽³³⁾.

A actinomicina D regista a sua maior atividade durante a fase S do ciclo celular e atua seletivamente num processo de intercalação com o DNA entre pares de bases guanina-citosina, inibindo não só a síntese de DNA, como também a síntese de RNA dependente de DNA. Este composto é utilizado preferencialmente em neoplasias em idade pediátrica^(20, 23, 34).

A bleomicina liga-se ao DNA, originando quebras filamentosas e inibindo a sua síntese. Apresenta maior atividade na fase G2 do ciclo celular, sendo maioritariamente utilizada no tratamento de tumores de células germinativas⁽²⁰⁾.

No que diz respeito à mitomicina C, é um composto que necessita de sofrer metabolização para se tornar ativo. Após a ativação, os metabolitos formados têm capacidade para alquilar o DNA por meio de ligações cruzadas, o que impede a sua síntese. Adicionalmente, intervêm na formação de radicais livres que causam stress oxidativo no DNA. Sendo a mitomicina C mais ativa na fase G tardia e na fase S, é mais utilizada no tratamento de vários tumores sólidos, leucemias e linfomas^(20, 23).

e) Citotóxicos que interferem com a tubulina

Os microtúbulos são essenciais no funcionamento das células eucarióticas, desempenhando um papel fundamental durante a mitose, meiose, transporte intracelular e manutenção da forma da célula. A formação dos microtúbulos depende do processo de polimerização dos seus principais componentes: a α -tubulina e a β -tubulina^(23, 35).

Esta classe de quimioterápicos divide-se em duas subclasses, os alcalóides de vinca e os taxanos⁽²³⁾.

Os alcalóides de vinca, dos quais são exemplos a vimblastina, a vincristina e a vindesina, atuam durante a mitose ligando-se à tubulina e impedindo desta forma a sua polimerização (Figura 6). Assim, não existe a formação de microtúbulos, o que resulta na interrupção do ciclo celular na metafase. Estes compostos são então mais eficazes relativamente a células cancerígenas de crescimento rápido, sendo por isso utilizados no tratamento de leucemias agudas, linfomas e alguns tumores sólidos como os cancros da mama e do pulmão^(23, 35, 36).

Os taxanos por sua vez têm uma ligação de grande afinidade à tubulina polimerizada, originando aglomerados de microtúbulos incapazes de se separarem (Figura 6). Não existe a formação do fuso mitótico nem a separação e migração dos cromossomas, interrompendo-se a divisão celular, induzindo-se a apoptose. Estes compostos são, então, específicos para a fase M⁽²³⁾.

O paclitaxel, usado no tratamento do cancro do ovário, cancro da mama avançado e sarcoma de Kaposi, e o docetaxel, utilizado também no tratamento do cancro da mama avançado, no cancro da próstata e no cancro do pulmão de não pequenas células, são os taxanos mais comumente empregues no tratamento da doença oncológica⁽³⁶⁾.

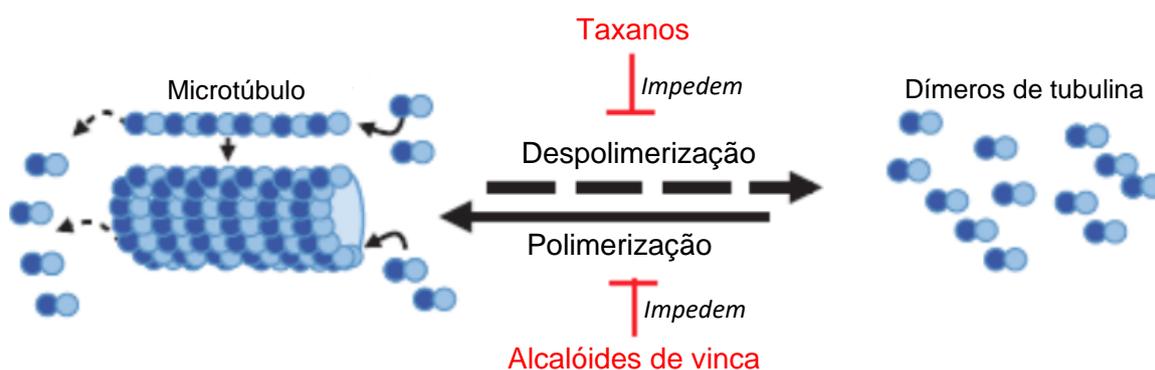


Figura 6. Mecanismo de ação dos alcalóides de vinca e taxanos. Adaptado de ⁽³⁷⁾.

IV.2.1.1.3 – Principais efeitos secundários da quimioterapia

Os fármacos utilizados pela quimioterapia no tratamento do cancro visam o atingimento/destruição das células tumorais, células essas que se dividem e proliferam rapidamente. A quimioterapia torna-se prejudicial para o organismo humano devido ao facto de também nele existirem células normais que se dividem rapidamente, acabando estas por serem igualmente alvo dos fármacos quimioterápicos⁽⁵⁾.

As células do organismo humano mais suscetíveis aos efeitos da quimioterapia são: células de revestimento do trato gastrointestinal, células da medula óssea, células dos folículos capilares e células do trato reprodutor. A maioria dos fármacos para o tratamento do cancro afetam todos estes tipos de células, embora com graus de impacto diferentes, dependendo do fármaco em causa e da sua dose, da via de administração, da frequência de administração e das características individuais do doente⁽⁵⁾.

Cada doente sujeito a tratamentos de quimioterapia, pode apresentar vários efeitos secundários ou até mesmo nenhum. A duração destes efeitos é também variável: podem terminar após o fim da quimioterapia, fazerem-se sentir durante meses ou anos ou ainda permanecerem como sequelas para o resto da vida⁽³⁸⁾.

a) Dor

Constituindo um dos efeitos secundários à quimioterapia mais temido pelos doentes, a dor pode ser classificada como nociceptiva, estando relacionada com a estimulação dos recetores da dor (incluindo a dor somática que ocorre nos músculos, ossos e articulações e a dor visceral que ocorre num órgão interno) ou não nociceptiva (ou neuropática), relacionada com uma lesão no sistema nervoso, mais especificamente no nervo que transmite a dor e que por isso apresenta uma função deficitária em relação ao normal⁽²³⁾.

A quimioterapia induz danos em vários tecidos do organismo humano, causando diferentes efeitos deletérios nos doentes tratados, sendo a CIMP um dos mais referenciados. Pensa-se que a CIMP esteja presente em 68,1% dos doentes sujeitos a quimioterapia há pelo menos 1 mês, sendo maioritariamente sensorial, afetando tanto as pequenas como as grandes fibras sensoriais^(39, 40).

Na revisão levada a cabo por Brown *et al.* (2014)⁽⁴⁰⁾, é possível constatar que a incidência de CIMP é dependente do agente quimioterápico usado no tratamento, tal como fica demonstrado na Tabela III.

Tabela III. Principais agentes quimioterápicos causadores de CINP e respetiva incidência. Adaptado de ⁽⁴⁰⁾.

Agente quimioterápico	Classe do agente	Incidência de CINP
Cisplatina e Carboplatina	Derivados da platina	40-50%
Oxaliplatina	Derivados da platina	90% de forma aguda 40% de forma crónica
Vincristina	Alcalóides de vinca	30-40%
Paclitaxel Docetaxel	Taxanos	30-50%
Bortezomib^(*)	Inibidor de proteossomas	30-50%
Talidomida^(**)	Imunomodulador	20-70%

(*) Fármaco utilizado na terapia-alvo; (**) Fármaco utilizado na imunoterapia

Relativamente ao tratamento da dor, este assenta nos seguintes princípios gerais⁽³³⁾:

- Evitar a demora no início de tratamento;
- Tratar a dor de acordo com as necessidades individuais de cada doente;
- Prescrição de doses extra nos casos de dor irruptiva;
- Abordagem de outras disfunções (físicas, psicológicas, espirituais e sociais);
- Pelo relógio: horários regulares de tratamento e não apenas doses em SOS;
- Pela boca: via oral sempre que possível;
- Pela escada: seguir a escala analgésica da OMS (Figura 7).

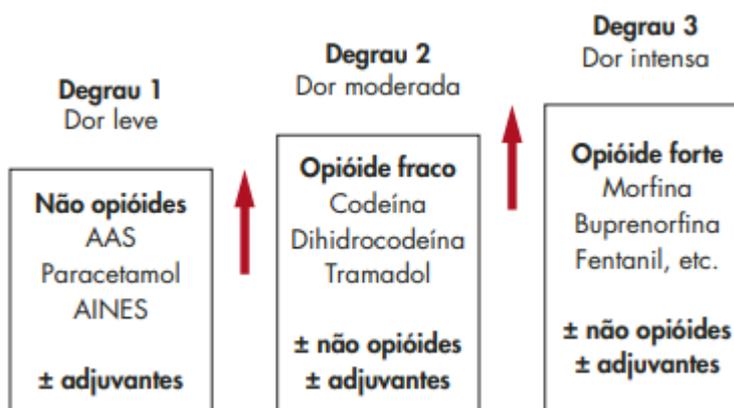


Figura 7. Escala analgésica da OMS⁽³³⁾.

Cerca de 80% dos doentes oncológicos experienciam dor a uma dada altura do tratamento e dentro destes, a maioria tem necessidade de recorrer a analgésicos opióides⁽⁴¹⁾.

Os opióides fracos estão indicados na gestão da dor leve-moderada, tanto em monoterapia como em combinação com agentes não opióides. Por sua vez, os opióides fortes estão recomendados como terapia inicial em doentes com dor moderada-intensa⁽⁴²⁾.

Relativamente aos opióides fracos, destacam-se:

- **Codeína**

Possuindo ação analgésica (cerca de 1/10 relativamente à morfina) e também antitússica, a codeína é um derivado metilado da morfina, sendo, por isso, igualmente encontrada na semente de papoila. É metabolizada no fígado e após administração oral apresenta uma biodisponibilidade entre 30-40%, e uma concentração plasmática máxima em 1-2 horas, com semivida plasmática de 2,5-3,5 horas e analgesia mantida durante 4-6 horas⁽⁴²⁾.

Relativamente a efeitos adversos, o uso da codeína associa-se tanto a sintomas mais leves (como tonturas, sonolência, náuseas, obstipação, sudorese, prurido e erupções cutâneas) como a sintomas mais severos (como depressão respiratória, hipotensão arterial e reações de hipersensibilidade). Tal como os restantes opióides, a codeína deve ser tomada pelo período mínimo possível, mesmo em doses terapêuticas, uma vez que existe o risco de aumento de tolerância e dependência, sendo atribuído à codeína um alto potencial de abuso segundo a *Drug Enforcement Administration*⁽⁴³⁾.

- **Dihidrocodeína**

A dihidrocodeína é um análogo semissintético da codeína, que para além de propriedades analgésicas e antitússicas, possui ainda a capacidade de ser usada no tratamento da dependência de opióides. Após administração subcutânea de 30 mg de dihidrocodeína, o efeito analgésico alcançado é semelhante ao proporcionado por 10 mg de morfina. Já após administração parenteral, a potência da dihidrocodeína é duas vezes superior à da codeína. No caso da administração por via oral, a biodisponibilidade desta substância é de 20%, tornando o seu efeito analgésico por esta via superior ao da codeína, atingindo uma concentração plasmática máxima 1,7 horas após a administração,

com uma semivida plasmática variável entre 3,5-5,5 horas e efeito analgésico com duração de 4 horas⁽⁴²⁾.

No que diz respeito aos efeitos secundários da dihidrocodeína, entre os mais comuns, ou seja, os que ocorrem em mais do que 1 pessoa em cada 100, a obstipação é aquele mais vezes relatado pelos doentes. A este juntam-se a xerostomia, náuseas e vômitos, sonolência e dor epigástrica. Quanto aos efeitos mais adversos, estes ocorrem em menos de 1 pessoa em cada 100 e incluem: reações de hipersensibilidade (manifestadas através de angioedema, urticária e *rash* cutâneo), hipotensão (particularmente em doentes já com predisposição para tal e doentes medicados com antihipertensores, especialmente diuréticos e bloqueadores dos canais de cálcio), diminuição da libido, cólica renal e retenção urinária⁽⁴⁴⁾.

- **Tramadol**

O tramadol exerce a sua ação sobre a neurotransmissão da noradrenalina e da serotonina, sendo que estes enantiómeros atuam de forma sinérgica tornando possível uma maior analgesia sem um aumento de efeitos secundários. Este opióide é metabolizado no fígado e excretado pelos rins⁽⁴²⁾.

Como analgésico, apresenta uma potência semelhante à da codeína e tem cerca de 10% da potência da morfina quando administrado por via parentérica. Por via oral apresenta uma biodisponibilidade superior à da morfina e devido a este facto, a potência relativa do tramadol por via oral ronda os 20% da potência da morfina pela mesma via. O efeito analgésico do tramadol é dose-dependente, sendo atingido cerca de 1 hora após a administração oral e o pico deste após 2-3 horas⁽⁴⁵⁾.

Em relação aos efeitos adversos do tramadol, os mais comuns e mais leves são semelhantes aos da codeína e da dihidrocodeína. Jarernsripornkul *et al.* (2003)⁽⁴⁶⁾ concluíram, através de questionários distribuídos a 1048 doentes aos quais foi prescrito tramadol por um período de 3 meses, que 84% dos 344 doentes que responderam, relatou pelo menos um efeito adverso. Obstipação, tonturas e xerostomia foram os mais referidos. Praticamente metade (48%) classificou o sintoma mais incómodo com uma intensidade no mínimo moderada e 43% alegaram ter relatado os sintomas ao seu médico. Já 38 dos participantes admitiram mesmo ter interrompido a toma de tramadol devido aos sintomas que desenvolveram⁽⁴⁶⁾.

No que diz respeito aos efeitos secundários mais graves, estes são também mais raros mas incluem disfunções importantes tais como:

desregulação cardiovascular (palpitações, taquicardia, hipotensão postural – especialmente após administrações rápidas intravenosas), depressão respiratória, convulsões, tremor e alucinações⁽⁴⁵⁾.

Geralmente é atribuído ao tramadol um baixo potencial de dependência quando comparado com a morfina, no entanto esta pode acontecer quando este opióide é usado por períodos prolongados (intervalo de tempo superior a vários meses). Esta dependência pode ocorrer quando são usadas doses recomendadas de tramadol, mas é bem mais comum quando administrado em doses supra-terapêuticas. As reações de abstinência incluem agitação, ansiedade, sudorese, insônia, hipercinésia, tremor, parestesias e ainda sintomas gastrointestinais como diarreia, náuseas e vômitos⁽⁴⁵⁾.

No que concerne aos opióides fortes, merecem destaque:

- **Morfina**

Isolada pela primeira vez em 1803, a morfina, o principal componente do ópio, é talvez a droga mais antiga conhecida pelo homem. Exerce a sua ação através de recetores opióides (μ , δ e κ) localizados no cérebro, sendo o seu poder analgésico e sedativo superior ao do próprio ópio em bruto. Este opióide hidrofílico é, desde há vários anos, a escolha *standard* para o tratamento da dor oncológica severa, servindo a sua potência como valor de referência para os restantes opióides^(42, 47).

Embora atue diretamente no sistema nervoso central para aliviar a dor, a atividade da morfina nos restantes tecidos do organismo é responsável por inúmeros efeitos adversos, incluindo sonolência, obstipação, náuseas e vômitos, depressão respiratória, imunossupressão e tolerância⁽⁴⁷⁾.

Sendo um potente opióide, à morfina associa-se, ainda, um elevado potencial de adição. Esta dependência começa a desenvolver-se quando o abuso desta substância é feito de forma constante, sendo necessárias doses cada vez maiores para que sejam sentidos os seus efeitos. Instalada a dependência, os utilizadores experimentam sintomas de abstinência quando não tomam morfina. O vício da morfina é semelhante ao da heroína e por isso muito difícil de superar. A interrupção repentina da morfina pode ser extremamente desconfortável e desagradável, sendo por isso necessária uma desintoxicação medicamente assistida⁽⁴⁸⁾.

- **Hidromorfina**

A hidromorfina apresenta propriedades farmacodinâmicas semelhantes à morfina, tendo, no entanto, uma potência analgésica cerca de 5 a 10 vezes superior à mesma⁽⁴²⁾.

Após a sua administração, o efeito analgésico é mantido por 4-6 horas, com uma semivida plasmática de cerca de 2,5 horas. Da metabolização desta substância resulta principalmente hidromorfona-3-glucoronídeo que pode ficar acumulada em doentes com falência renal, causando efeitos adversos neurotóxicos. Outros efeitos secundários associados à hidromorfina incluem: tonturas, sonolência, náuseas e vômitos, prurido, xerostomia e euforia⁽⁴²⁾.

A hidromorfina é especialmente útil em doentes que necessitam de doses elevadas de opióides por via parenteral, que possam ser administrados em pequenos volumes por via subcutânea⁽⁴²⁾.

- **Buprenorfina**

A buprenorfina, substância com uma potência analgésica cerca de 100 vezes superior à da morfina oral, é um agonista parcial dos recetores μ dos opióides e antagonista dos recetores κ . Um efeito teto desta substância pode ser atingido com altas doses (15 mg), no entanto tais doses não são usadas na prática clínica⁽⁴²⁾.

A administração de buprenorfina pode ser feita por via parenteral (subcutânea ou intravenosa) ou por via enteral, mais especificamente sublingual (neste caso feita usualmente 3 vezes por dia), devido à sua baixa biodisponibilidade oral, em doses entre 0,2-0,8 mg⁽⁴²⁾.

Da revisão elaborada por Ducharme *et al.* (2012)⁽⁴⁹⁾ relativa ao uso clínico da buprenorfina, foi possível concluir que esta acarreta um risco de depressão respiratória inferior comparativamente aos agonistas opióides completos. Quanto aos efeitos adversos mais comuns desta substância, estes envolvem: sedação, obstipação, náuseas e vômitos, cefaleias e tonturas⁽⁴⁹⁾.

Com uma excreção maioritariamente fecal ($2/3$ do total), a buprenorfina pode ser usada em doentes com insuficiência renal⁽⁴²⁾.

- **Fentanil**

O fentanil é um opióide lipofílico e um analgésico agonista dos recetores μ dos opióides, com uma potência cerca de 100 vezes superior à morfina. Pode ser administrado com sucesso por via subcutânea, intravenosa, inalada ou oral,

mas a forma preferencial de utilização é a transdérmica, através da colocação de adesivos no tronco superior. Existem 5 tipos de adesivos, que libertam 12, 25, 50, 75 ou 100 µg/h, o que equivale respetivamente a 2.1, 4.2, 8.4, 12.6 e 16.8 mg de fentanil por dia. Estes adesivos são trocados a cada 72 horas, o que resulta numa diminuição da frequência de administração das doses e assegura uma concentração sérica constante, ao contrário dos picos e depressões registados nos agentes orais comuns^(42, 50).

Relativamente aos efeitos secundários desta substância, de forma geral estes englobam náuseas e vômitos, obstipação, sonolência e confusão. Em casos mais graves, pode ser verificada depressão respiratória, hipotensão e dependência⁽⁴²⁾.

Com possibilidade de ser utilizado em doentes insuficientes renais, o fentanil transdérmico pode também ser usado, por troca com a morfina, em doentes com obstipação intratável. Por outro lado, não deve ser administrado em doentes que não tenham qualquer experiência na toma de opióides, devido à impossibilidade que existe em prever os efeitos desta substância na supressão de funções vitais e à longa duração do seu efeito^(42, 50).

Friesen *et al.* (2016)⁽⁵¹⁾ realizaram um estudo de coorte relativo a 11063 doentes, aos quais tinha sido prescrito recentemente fentanil transdérmico, de forma a avaliarem a segurança do início desta prescrição, de acordo com a exposição anterior a opióides por parte destes indivíduos. Concluíram que 74,1% dos doentes a quem foi feita a prescrição em questão, apresentavam uma inadequada exposição anterior a opióides, não justificando, por isso, a iniciação do fentanil transdérmico. Mais alarmante foi a descoberta de que 26,3% das prescrições terem sido feitas a doentes sem qualquer experiência com opióides, o que representa um erro de gravidade extrema na prescrição e uma falência do sistema. Estes erros poderão estar associados ao desconhecimento, por parte de muitos médicos, relativamente ao sistema de transporte e entrega dos fármacos no organismo, por via transdérmica^(50, 51).

Outro aspeto que requer muita atenção em relação ao fentanil transdérmico, é o facto de 28-84% do fármaco inicial permanecer no dispositivo mesmo após 3 dias de tratamento pelo sistema de adesivo. Isto significa que existe a possibilidade de abuso de fentanil num adesivo usado, o que motiva uma preocupação extra relativa à segurança não só dos doentes, mas também dos seus familiares mais vulneráveis, como é o caso das crianças. São vários os relatos de exposição e toxicidade pediátricas ao fentanil, de forma inadvertida, o

que realça a necessidade de uma correta remoção e eliminação dos adesivos usados⁽⁵⁰⁾.

b) Toxicidade do trato gastrointestinal

Os efeitos secundários provocados pelos fármacos quimioterápicos a nível do trato gastrointestinal, são uma barreira difícil de transpor e frequentemente passados para segundo plano durante o tratamento do cancro. Náuseas, vômitos, diarreia, obstipação e mucosite oral são exemplos da maioria das queixas dos doentes a este nível, originando muitas vezes reduções de dose, atrasos e interrupções do tratamento⁽⁵²⁾.

- **Náuseas e vômitos**

As náuseas e os vômitos não são causados exclusivamente pela quimioterapia (dependem também de outros fatores como as características do tumor e do próprio doente), mas os fármacos quimioterápicos contribuem de forma muito significativa para tal⁽⁵⁾.

Além de serem dos efeitos adversos mais comuns entre os doentes sujeitos a quimioterapia, são também considerados pelos mesmos como agoniantes e desesperantes. Apresentam incidência e graus de severidade diferentes de indivíduo para indivíduo, dependendo de vários fatores como descrito anteriormente⁽⁵⁾.

De acordo com a altura em que ocorrem em relação à quimioterapia, as náuseas e os vômitos podem ser classificados em^(5, 23):

- » *Náuseas e vômitos agudos* – iniciam-se entre alguns minutos até algumas horas após a administração do fármaco e resolvem-se, normalmente, durante as primeiras 24 horas; mais relacionados com o tipo de fármaco, dose e via de administração;
- » *Náuseas e vômitos tardios* – iniciam-se mais de 24 horas após a administração do fármaco e usualmente atingem o pico de severidade entre 48-72 horas depois; normalmente estão relacionados com a administração de doses elevadas de fármaco ou com administrações em dias consecutivos de cisplatina, ciclofosfamida e doxorubicina;

- » *Náuseas e vômitos antecipatórios* – ocorrem antes da administração de um novo ciclo de quimioterapia (a partir do segundo ciclo); surgem como uma resposta condicionada, derivada de diferentes estímulos (neurológicos e psicológicos tais como cheiros e imagens) aos quais o doente associa memórias negativas e desagradáveis do tratamento.

As Tabelas IV e V apresentam, sumariamente, o potencial emético de diferentes fármacos antineoplásicos (a grande maioria utilizados na quimioterapia), tendo em conta a sua via de administração.

Tabela IV. Potencial emético de diferentes agentes neoplásicos administrados por via intravenosa de forma simples. Adaptado de ⁽⁵³⁾.

Mínimo (< 10%)	Baixo (10-30%)	Moderado (30-90%)	Elevado (> 90%)
<ul style="list-style-type: none"> - Bleomicina - Bussulfano - 2-Clorodeoxiadenosina - Fludarabina - Vinblastina - Vincristina - Vinorelbina - Bevacizumab^(*) 	<ul style="list-style-type: none"> - Paclitaxel - Docetaxel - Mitoxantrona - Injeção de cloridrato de doxorubicina lipossomal - Ixabepilona - Topotecano - Etoposido - Pemetrexedo - Metotrexato - Mitomicina C - Gemcitabina - Citarabina ($\leq 1000 \text{ mg/m}^2$) - 5-Fluorouracilo - Temsirolimus^(*) - Bortezomib^(*) - Cetuximab^(*) - Trastuzumab^(*) - Panitumumab^(*) 	<ul style="list-style-type: none"> - Oxaliplatina - Citarabina ($> 1000 \text{ mg/m}^2$) - Carboplatina - Ifosfamida - Ciclofosfamida ($< 1500 \text{ mg/m}^2$) - Doxorubicina - Daunorrubicina - Epirubicina - Idarrubicina - Irinotecano - Azacitidina - Bendamustina - Clofarabina - Alemtuzumab^(**) 	<ul style="list-style-type: none"> - Cisplatina - Mecloretamina - Estreptozotocina - Ciclofosfamida ($\geq 1500 \text{ mg/m}^2$) - Carmustina - Dacarbazina

Tabela V. Potencial emético de diferentes agentes neoplásicos administrados por via oral de forma simples. Adaptado de ⁽⁵³⁾.

Mínimo (< 10%)	Baixo (10-30%)	Moderado (30-90%)	Elevado (> 90%)
- Clorambucil - Hidroxiureia - 6-Tioguanina - Metotrexato - Gefitinib ^(*) - Erlotinib ^(*) - Sorafenib ^(*)	- Capecitabina - Tegafur/Uracilo - Fludarabina - Etoposido - Sunitinib ^(*) - Everolimus ^(*) - Lapatinib ^(*) - Lenalidomida ^(**) - Talidomida ^(**)	- Ciclofosfamida - Temozolamida - Vinorelbina - Imatinib ^(*)	- Hexametilmelamina - Procarbazina

^(*) Fármaco utilizado na terapia-alvo; ^(**) Fármaco utilizado na imunoterapia.

As náuseas e os vômitos associam-se à perda progressiva de apetite e da vontade de comer, sendo que nos estados avançados da doença, aproximadamente dois terços dos doentes oncológicos sofrem de anorexia. Com o avançar desta situação, desenvolve-se um estado de enfraquecimento geral da condição física e alterações no estado nutricional, associados a desequilíbrios eletrolíticos^(23, 54). Consequentemente, surge a caquexia, que se define como a perda de peso e deterioração progressiva do músculo esquelético e gordura. Doentes com um estado de caquexia avançado apresentam ainda saciedade precoce, fraqueza, anemia e edema. Estima-se que 50% dos indivíduos com cancro sofram de caquexia, subindo este valor para mais de 80% quando em fases avançadas e terminais da doença, sendo esta condição a principal causa de morte, em 20% dos doentes⁽⁵⁴⁾.

Costa *et al.* (1981)⁽⁵⁵⁾ definem a síndrome anorexia-caquexia, em doentes oncológicos, como o resultado de várias alterações caracterizadas por hipermetabolismo relativo, depleção de proteínas e falha anabólica devida à ingestão inadequada de nutrientes causada pela anorexia.

Na tentativa de minimizar as náuseas e os vômitos e consequentemente todas as alterações que estes acarretam, vários fármacos antieméticos podem ser administrados aos doentes. No entanto também estes produzem efeitos secundários tal como demonstrado na Tabela VI⁽⁵⁶⁾.

Tabela VI. Antieméticos utilizados na quimioterapia e os seus efeitos secundários. Adaptado de ⁽⁵⁶⁾.

Antiemético		Efeitos secundários
Antagonistas da substância P	- Aprepitant	Fadiga
Antagonistas da serotonina	- Dolasetron	Obstipação
	- Granisetron	Obstipação
	- Ondansetron	Obstipação
	- Palonosetron	Obstipação
Antagonistas da dopamina	- Metoclopramida	Sintomas extrapiramidais; acatísia
	- Proclorperazina	Sintomas extrapiramidais
	- Haloperidol	Sintomas extrapiramidais
Canabinóides	- Dronabinol	Confusão; ataxia
	- Nabilona	Confusão; ataxia
Corticosteróides	- Dexametasona	Delirium; ansiedade; insónia
	- Metilprednisolona	Delirium; ansiedade; insónia
Ansiolíticos	- Lorazepam	Confusão; sedação
Antipsicóticos atípicos	- Olanzapina	Sedação

- **Diarreia**

A quimioterapia causa danos na mucosa intestinal, através da sua ação sobre as células de rápida divisão do trato gastrointestinal, originando uma inflamação na mucosa que conduz a uma diminuição da absorção intestinal e consequentemente à diarreia⁽²³⁾.

A diarreia define-se como um aumento na frequência das dejeções ou diminuição da consistência das fezes e por uma massa fecal > 200 g/dia. Pode ser classificada como aguda (quando inferior a 2 semanas) ou crónica (quando superior a 4 semanas)⁽⁵⁷⁾. Muitas vezes subvalorizada, a diarreia é um efeito secundário dos fármacos quimioterápicos que afeta significativamente a morbidade e mortalidade dos doentes oncológicos⁽⁵²⁾.

Trata-se de um efeito adverso bastante comum, estando presente em 50-80% dos doentes tratados, especialmente nos que se encontram numa fase avançada da doença e/ou naqueles cujos tratamentos incluem 5-fluorouracilo e irinotecano⁽⁵⁸⁾.

De acordo com os critérios de toxicidade do *National Cancer Institute*, os graus de severidade da diarreia são⁽⁵⁹⁾:

- » *Grau 1 (Leve)* → aumento para < 4 evacuações por dia relativamente ao normal;
- » *Grau 2 (Moderado)* → aumento para 4-6 evacuações por dia relativamente ao normal;
- » *Grau 3 (Severo)* → aumento para > 7 evacuações por dia em relação ao normal; é necessária hospitalização;
- » *Grau 4 (Risco de vida)* → consequências que colocam a vida do doente em risco; é necessária hospitalização com intervenção urgente;
- » *Grau 5 (Morte)*.

Estudos retrospectivos levados a cabo por Arbuckle *et al.* (2000)⁽⁶⁰⁾ e Dranitsaris *et al.* (2005)⁽⁶¹⁾ em doentes com cancro colorretal, demonstraram que a diarreia interfere, de forma muito significativa, no processo de tratamento oncológico, causando alterações da terapêutica em 60% dos casos, reduções das doses em 22%, atrasos nos esquemas de administração em 28% e interrupção completa do tratamento em 15% dos doentes.

- **Obstipação**

A obstipação define-se como um quadro em que existe dificuldade em defecar, traduzida numa frequência de dejeções inferior à normal e/ou na presença de fezes duras e difíceis de expulsar ou que exijam um esforço excessivo para a sua exteriorização. Esta situação causa dor e desconforto abdominal, afetando a qualidade de vida do doente. Os antineoplásicos podem causar obstipação, sendo que dentro destes os alcalóides de vinca são os que apresentam maior potencial para tal. Para além destes, tanto os opióides utilizados no tratamento da dor oncológica, como os antagonistas da serotonina usados no controlo das náuseas e vómitos induzidos pela quimioterapia, apresentam também elevada probabilidade de causarem obstipação^(23, 42, 56).

De acordo com os critérios do *National Cancer Institute*, os graus de avaliação da obstipação são:

- » *Grau 1 (Leve)* → sintomas intermitentes ou ocasionais mesmo com o uso ocasional de *stool softeners*, laxantes, enemas ou modificações dietéticas;
- » *Grau 2 (Moderado)* → sintomas persistentes com uso de regular de laxantes ou enemas;
- » *Grau 3 (Severo)* → obstipação persistente com limitação das atividades da vida diária – indicação para evacuação manual;
- » *Grau 4 (Risco de vida)* → consequências que colocam a vida do doente em risco (por exemplo: obstrução cólica e megacólon tóxico);
- » *Grau 5 (Morte)*.

- **Mucosite oral**

A mucosite oral consiste numa inflamação da membrana mucosa que reveste a boca, apresentando-se através de lesões eritematosas e ulcerativas na mucosa oral, em doentes que realizam tratamentos com quimioterapia e/ou radioterapia que incida nas áreas envolventes da cavidade oral. Estas lesões habitualmente são dolorosas, comprometendo desta forma a nutrição e a higiene oral do doente, contribuindo para um risco aumentado de infeção local e sistémica⁽⁶²⁾.

Os fármacos quimioterápicos com mais potencial para o desenvolvimento de mucosite oral são: 5-fluoruracilo, metotrexato, cisplatina, bleomicina e doxorubicina⁽²³⁾.

A mucosite não é exclusiva da cavidade oral, sendo possível também afetar outras áreas do trato alimentar, podendo, por exemplo, apresentar-se sob a forma de mucosite gastrointestinal, tendo, neste caso, a diarreia como manifestação principal⁽⁶²⁾.

No estudo de coorte retrospectivo elaborado por Elting *et al.* (2003)⁽⁶³⁾ visando a avaliação dos *outcomes* clínicos e económicos da mucosite induzida por quimioterapia, foram estudados 599 doentes sujeitos a ciclos de quimioterapia, para tratamento de tumores sólidos ou linfomas. Destes, mais de metade dos doentes (51%), desenvolveram mucosite oral e/ou gastrointestinal. Outras considerações importantes retiradas deste estudo foram⁽⁶³⁾:

- » A mucosite oral foi mais frequente em doentes sujeitos a tratamentos que incluíam 5-fluoruracilo;
- » O risco de ocorrência de infecção em ciclos de quimioterapia com a presença de mucosite, foi mais do dobro relativamente aos ciclos em que esta condição não existia (73% vs 36%);
- » As mortes ocorridas relacionadas com infecção, foram mais frequentes em ciclos com a presença de mucosite oral e gastrointestinal;
- » A necessidade de redução de dose de quimioterapia no ciclo seguinte, foi 2 vezes mais comum após ciclos em que se verificava mucosite relativamente aos ciclos em que esta não se encontrava presente (23% vs 11%);
- » O tempo médio de internamento foi significativamente superior em doentes com mucosite.

c) Toxicidade hematológica

A medula óssea é responsável pela hematopoiese, o que significa que a formação, desenvolvimento e maturação de todas as células do sangue (eritrócitos, leucócitos e plaquetas) dependem da mesma⁽²³⁾.

A maioria dos agentes quimioterápicos causam hipocelularidade na medula, o que resulta numa redução da atividade do tecido hematopoiético, e conseqüentemente, numa diminuição da produção celular, impossibilitando, desta forma, a substituição das células sanguíneas envelhecidas ou que já morreram. O período médio de vida dos leucócitos são 6 horas, das plaquetas 8-12 dias e dos eritrócitos 120 dias. Isto significa que as alterações hematológicas se iniciam pela neutropenia, seguida de trombocitopenia e por último de anemia^(23, 64).

- **Neutropenia**

Um indivíduo adulto saudável possui, por norma, um valor absoluto de neutrófilos entre 1500-7000 células/ml. A neutropenia define-se pela diminuição do número total de glóbulos brancos, maioritariamente à custa da diminuição do

número de neutrófilos, que correspondem a cerca de 60% dos leucócitos totais⁽²³⁾.

São vários os antineoplásicos com potencial para provocar neutropenia, nomeadamente: as nitrosureias, o bussulfano, a mitomicina C, o rituximab, o trastuzumab e o bevacizumab⁽²³⁾.

A neutropenia pós quimioterapia é um importante fator de risco para o desenvolvimento de infeção, estando esta dependente da duração da neutropenia e de fatores específicos, tanto do doente, como da terapêutica. O sintoma mais comum de infeção é a febre. Quando num doente com valores de neutrófilos inferiores a 1000 células/ml, existe i) uma medição da temperatura oral igual ou superior a 38,3°C; ou ii) uma temperatura igual ou superior a 38°C medida duas vezes num período de 12 horas; ou iii) uma temperatura igual ou superior a 38°C mantida por mais de uma hora, falamos do conceito “neutropenia febril”⁽⁶⁵⁾.

Os diferentes graus de severidade de neutropenia e neutropenia febril, segundo o *National Cancer Institute*, são apresentados na Tabela VII⁽⁵⁹⁾.

Tabela VII. Diferentes graus de neutropenia e neutropenia febril. Adaptado de ⁽⁵⁹⁾.

Grau	Neutropenia	Neutropenia febril
Grau 1	1500 – valor abaixo do limite inferior normal (células/ml)	-
Grau 2	1000 – < 1500 (células/ml)	-
Grau 3	500 – < 1000 células/ml	Presente
Grau 4	< 500 células/ml	Consequências ameaçadoras para a vida (exemplo: choque séptico, hipotensão, acidose e necrose)
Grau 5	Morte	Morte

A neutropenia febril ocorre em 10-50% dos doentes após terem realizado quimioterapia para tumores sólidos e em mais de 80% dos doentes sujeitos a quimioterapia por tumores hematológicos⁽⁶⁵⁾.

- **Trombocitopenia**

Em condições normais, um adulto saudável apresenta um número total de plaquetas superior a 150000 plaquetas/mm³. Num quadro de trombocitopenia

este valor encontra-se diminuído, condição que num doente oncológico não só aumenta o risco de hemorragia, como também pode exigir uma redução da dose e da frequência de administração dos ciclos de quimioterapia^(23, 66).

De acordo com o *National Cancer Institute*, os graus de severidade de trombocitopenia são⁽⁵⁹⁾:

- » *Grau 1 (Leve)* → 75000 – valor abaixo do limite inferior normal (plaquetas/mm³)
- » *Grau 2 (Moderado)* → 50000 – < 75000 (plaquetas/mm³)
- » *Grau 3 (Severo)* → 25000 – < 50000 (plaquetas/mm³)
- » *Grau 4 (Risco de vida)* → < 25000 (plaquetas/mm³)
- » *Grau 5 (Morte)*.

A incidência do grau 4 de trombocitopenia é de 3-4%, com menos de 3% destes doentes a necessitarem de transfusão plaquetária. Pelo contrário, a necessidade de redução de doses por parte dos oncologistas durante os ciclos de tratamento é uma situação bastante comum⁽⁶⁶⁾.

Vários agentes quimioterápicos são responsáveis pelo desenvolvimento de trombocitopenia nos doentes oncológicos, entre eles a carboplatina e a gemcitabina^(23, 64).

- **Anemia**

A diminuição da hemoglobina no organismo humano para valores inferiores aos normais, é chamada de anemia. Em indivíduos saudáveis, os valores de referência situam-se entre 13,5-17,5 g/dl para o homem e 12-16 g/dl para a mulher⁽²³⁾.

Na presença de anemia, os tecidos do organismo não são devidamente oxigenados, o que condiciona uma diminuição na capacidade da sua resposta relativamente às necessidades do corpo. Consequentemente, indivíduos com esta condição podem apresentar quadros de dispneia, cansaço, taquicardia e sonolência, entre outros^(23, 64).

Os vários graus de severidade de anemia, de acordo com a concentração de hemoglobina no sangue, são divididos pelo *National Cancer Institute* da seguinte forma⁽⁵⁹⁾:

- » *Grau 1 (Leve)* → 10-12 g/dl para as mulheres; 10-14 g/dl para os homens;
- » *Grau 2 (Moderado)* → 8-10 g/dl
- » *Grau 3 (Severo)* → 6,5-8 g/dl
- » *Grau 4 (Risco de vida)* → < 6,5 g/dl
- » *Grau 5 (Morte)*.

A prevalência de anemia entre os doentes oncológicos situa-se entre os 30-90%. Dos diferentes fármacos utilizados na quimioterapia com capacidade para causarem anemia nos doentes, destacam-se os derivados da platina e o docetaxel^(64, 67).

d) Toxicidade dermatológica

O diagnóstico e a origem dos efeitos secundários dermatológicos causados pela quimioterapia nos doentes oncológicos, é particularmente difícil dada a complexidade da doença e ao facto dos tratamentos consistirem, na esmagadora maioria, em protocolos de combinação⁽⁶⁸⁾.

No estudo observacional levado a cabo por Biswal e Mehta (2018)⁽⁶⁸⁾, foram avaliados os efeitos adversos cutâneos causados pela quimioterapia, em 1000 doentes oncológicos. Destes, um total de 384 doentes (38,4%) apresentaram sintomas dermatológicos, com a seguinte distribuição: eflúvio anágeno (78,6%), xerose (4,4%), tromboflebite (3,1%), prurido generalizado (2,9%), melanoníquia (2,9%), síndrome mão-pé (2,6%), reações de extravasamento (1,8%), dermatite flagelada (1,3%), prurigo nodular (0,8%), esfoliação (0,5%), ictiose (0,5%), *rash* papulopustular (0,3%), fotodermatite bolhosa (0,3%) e síndrome de Sweet (0,3%).

No que diz respeito aos fármacos utilizados nos ciclos de quimioterapia a que os doentes deste estudo foram sujeitos, a maioria foi administrada através de

combinações. Os fármacos que mais frequentemente causaram eflúvio anágeno foram os agentes alquilantes, enquanto que os taxanos (nomeadamente o docetaxel) foram associados principalmente ao síndrome mão-pé. Os antibióticos antitumorais, mais especificamente a bleomicina, foram associados à dermatite flagelada e os antimetabolitos, nomeadamente o metotrexato, à esfoliação⁽⁶⁸⁾.

Relativamente à toxicidade dermatológica, é importante dar especial atenção ao eflúvio anágeno, comumente denominado por perda capilar, causado pela interrupção abrupta da atividade mitótica da matriz capilar. Cabelo, sobrancelhas, barba, pelos axilares e pubianos podem ser acometidos por esta condição, sendo que a perda de cabelo é, para os doentes, um dos principais receios da quimioterapia. Muitos agentes quimioterápicos não induzem uma perda de cabelo completa, mas tornam o cabelo mais fino, frágil e conseqüentemente mais quebradiço. Os efeitos destes fármacos começam a ser sentidos cerca de 2 a 3 semanas após o ciclo inicial de quimioterapia, embora no caso dos taxanos (que geralmente levam à alopecia completa) o início seja mais precoce. Após o término dos tratamentos, o cabelo volta a crescer em quase todos os doentes, demorando cerca de 3-6 meses até todo o cabelo ser repostado. Durante o processo de reposição capilar, é possível que a tonalidade e a estrutura do cabelo sofram alterações^(5, 23, 68).

e) Toxicidade renal e vesical

A nefrotoxicidade dos agentes quimioterápicos constitui uma complicação significativa para os doentes oncológicos, podendo mesmo tornar-se num fator limitante para o tratamento. Os rins desempenham um papel fundamental na excreção de muitos fármacos antineoplásicos e dos metabolitos que estes originam, estando, assim, muito expostos à sua toxicidade, o que leva ao desenvolvimento de várias doenças renais e distúrbios eletrolíticos. Estes fármacos podem afetar o glomérulo renal, os túbulos renais e a microvasculatura renal e intersticial, com manifestações clínicas que podem ir desde a elevação assintomática da creatinina sérica até à lesão renal aguda com necessidade de diálise⁽⁶⁹⁾.

Desta forma, a doença renal induzida por quimioterapia pode ser classificada em: lesão renal aguda (devida a microangiopatia trombótica), necrose tubular aguda tóxica, nefropatia de cristais, proteinúria/síndrome nefrótica, glomerulosclerose segmentar focal, doença de lesões mínimas, nefropatia membranosa, tubulopatias (devidas a distúrbios eletrolíticos, de ácido-base e divalentes), doença renal crónica (devida a glomerulopatias) e nefrite intersticial⁽⁶⁹⁾.

A nefrotoxicidade causada pelos agentes quimioterápicos, pode ser induzida através de diferentes mecanismos. Enquanto que muitos destes fármacos provocam uma diminuição na taxa de filtração glomerular (dose dependente e previsível), outros associam-se a um declínio prolongado da função renal, muitas vezes irreversível⁽⁶⁹⁾.

» *Derivados da Platina*

A cisplatina é dos fármacos mais frequentemente utilizado no tratamento do cancro, sendo também um dos que apresenta maior potencial nefrotóxico. A nefrotoxicidade é mesmo o principal efeito adverso que limita a dose de cisplatina que pode ser administrada com segurança a um doente oncológico. São vários os mecanismos que contribuem para a disfunção renal dos doentes após terem sido expostos a cisplatina, nomeadamente: efeitos tóxicos causados nas células tubulares epiteliais, vasoconstrição da microvasculatura renal e efeitos pró-inflamatórios. J. Małyszko *et al.* (2017)⁽⁶⁹⁾ referem na sua revisão, um estudo realizado em 821 doentes adultos com diferentes tipos de cancro, aos quais foi administrada cisplatina, concluindo que destes, 31,5% desenvolveram lesão renal aguda. Outros derivados da platina, como a carboplatina e a oxaliplatina, apresentaram menor potencial nefrotóxico^(69, 70).

» *Nitrosureias*

A realização de terapias prolongadas com nitrosureias como a carmustina, a lomustina e a estreptozocina, pode levar ao desenvolvimento de nefrite intersticial crónica, geralmente irreversível. Embora o mecanismo exato que leva estes fármacos a causarem danos renais continue sem ser totalmente explicado, sabe-se que, no caso da estreptozocina por exemplo, os primeiros sinais de envolvimento renal são a existência de uma proteinúria leve ou uma elevação assintomática da concentração plasmática de creatinina, seguidas de sinais de dano tubular proximal (como fosfatúria, glicosúria, aminoacidúria, uricosúria e bocarbonatúria)⁽⁶⁹⁾.

» *Agentes alquilantes*

Neste grupo de fármacos, a ciclofosfamida e a ifosfamida são responsáveis pela ocorrência de cistite hemorrágica. Acredita-se que a acroleína, um metabolito originado a partir de ambos os fármacos, seja a principal causa desta toxicidade específica. Em doentes sujeitos a esquemas terapêuticos que englobem a ciclofosfamida ou a ifosfamida, a hematúria microscópica ocorre em 7-53% dos casos, enquanto que a hematúria

microscópica surge em 0,6-15% dos casos. A ifosfamida possui, ainda, a capacidade de causar disfunção tubular e de diminuir a taxa de filtração glomerular⁽⁶⁹⁻⁷¹⁾.

» *Antibióticos antitumorais*

Entre os antibióticos antitumorais, a mitomicina C é aquele que apresenta maior potencial nefrotóxico. Este fármaco causa lesões renais, devido a danos induzidos diretamente no endotélio dos rins, sendo a microangiopatia trombótica a forma de lesão mais comum. Os efeitos adversos da mitomicina C são esperados principalmente após, pelo menos, 6 meses de tratamento, sendo a incidência geral relacionada à dose cumulativa. Geralmente manifesta-se através de uma insuficiência renal que se instala de forma lenta e progressiva, hipertensão e um sedimento urinário com relativamente poucos elementos. Além disto, ao uso de mitomicina C em tratamentos de quimioterapia por via intravesical, associa-se também a ocorrência de cistite^(69, 70).

» *Antimetabolitos*

Um dos agentes quimioterápicos mais associado a toxicidade renal é um antimetabolito, nomeadamente o metotrexato. Este fármaco é filtrado nos glomérulos renais e secretado pelos túbulos renais. Quando administrado em altas doses (mais de 500 mg/m²), pode causar lesão renal aguda, por precipitação do próprio fármaco, mas também dos seus metabolitos, no lúmen tubular distal e por lesão tubular direta com necrose. O metotrexato pode também originar uma diminuição transitória da taxa de filtração glomerular, devida a constrição arteriolar aferente ou constrição das células mesangiais, o que reduz a superfície capilar glomerular, originando, conseqüentemente, a diminuição da sua perfusão e pressão. O uso de metotrexato em esquemas terapêuticos de combinação, tem sido associado a efeitos adversos como enfarte renal com dor persistente (refratária à analgesia), náuseas e vômitos, proteinúria, hematúria e lactato desidrogenase elevada^(69, 70). Jia *et al.* (2015)⁽⁷⁰⁾ fazem referência a um estudo envolvendo 44 doentes, sujeitos a estes tratamentos e que sofreram enfarte renal. Destes, 39% evoluíram para disfunção renal irreversível.

O tratamento com pemetrexedo, um derivado do metotrexato, aprovado para o tratamento do cancro avançado de não pequenas células do pulmão e do mesotelioma pleural, pode ser associado à diminuição da *clearance* da

creatinina, lesão renal aguda, necrose tubular aguda, acidose tubular renal e diabetes insípida⁽⁶⁹⁾.

Ainda relativamente aos antimetabolitos, a gemcitabina pode causar microangiopatia trombótica. Já a clofarabina (aprovada para o tratamento da leucemia linfoblástica aguda refratária em idade pediátrica e para a leucemia mieloide em adultos), segundo ensaios clínicos e *case reports* realizados, assim como estudos da FDA, foi associada a vários graus de nefrotoxicidade, sendo a lesão renal aguda o achado mais comum, com uma prevalência situada entre os 10-36%^(69, 70).

f) Disfunção sexual, infertilidade e gravidez

A disfunção sexual é um efeito secundário bastante comum, decorrente dos tratamentos oncológicos. Afeta, pelo menos, 50% dos homens e mulheres que recebem tratamento por neoplasias pélvicas, e mais de 25% dos doentes que sofrem de outros tipos de cancro. Aproximadamente dois terços dos sobreviventes oncológicos nos Estados Unidos recebe tratamento para cancros pélvicos e da mama, sendo que a disfunção sexual, a longo prazo, se desenvolve em, pelo menos, 50% dos casos. Prevê-se que a situação europeia seja semelhante, dado a prevalência e os tipos de cancro neste continente, serem comparáveis ao que se verifica na América do Norte⁽⁷²⁾.

A maioria dos problemas sexuais não é causada pelo cancro em si, mas pela toxicidade que o tratamento comporta, sendo mais angustiantes para doentes com idade inferior a 65 anos e ativos sexualmente à data do diagnóstico (no entanto, a sexualidade permanece também como um fator importante para muitos doentes geriátricos). Lesões nos nervos e órgãos, danos nos vasos sanguíneos e alterações hormonais, resultantes do tratamento de cancros na região pélvica, conduzem a taxas mais elevadas de disfunção sexual. No entanto, esta condição verifica-se, também, após a realização de tratamentos para o cancro do pulmão, cancros hematológicos e tumores da cabeça e pescoço. As taxas de problemas sexuais em indivíduos que foram diagnosticados com cancro enquanto crianças e sujeitos a tratamento, situam-se nos 33%, com as mulheres a reportarem disfunção sexual o dobro das vezes em relação aos homens⁽⁷²⁾.

Nos homens, os problemas sexuais mais comumente relatados são a perda de desejo sexual e a disfunção erétil. Menos comuns, mas certamente difíceis para os doentes, são as alterações relativas ao orgasmo (torna-se doloroso e/ou mais difícil de atingir) e a dor com a ereção. Além disto, quando os doentes são sujeitos a tratamentos

que incluem agentes alquilantes, o risco de infertilidade aumenta, uma vez que podem ser causados danos irreversíveis no esperma⁽⁷²⁾.

Relativamente às mulheres, os sintomas mais vezes referidos são a secura vaginal e outras alterações genitais que originam dor durante a atividade sexual, ou a perda de desejo e prazer durante o ato sexual. Os tratamentos oncológicos que mais potenciam o risco de disfunção sexual, são todos aqueles que causam falência ovárica abrupta e prematura, em mulheres que ainda não iniciaram a menopausa. O risco de falência ovárica permanente depende da idade da doente (sendo maior em mulheres com idade acima dos 35 anos), do uso de agentes alquilantes no tratamento (que podem danificar os oócitos) e da dose total de quimioterapia^(5, 72).

No que diz respeito à gravidez, os diferentes fármacos antineoplásicos tem potencial mutagénico, teratogénico e carcinogénico para o embrião, dependendo do agente em questão, da dose e da idade do embrião, como demonstrado na Figura 8⁽⁷³⁾.

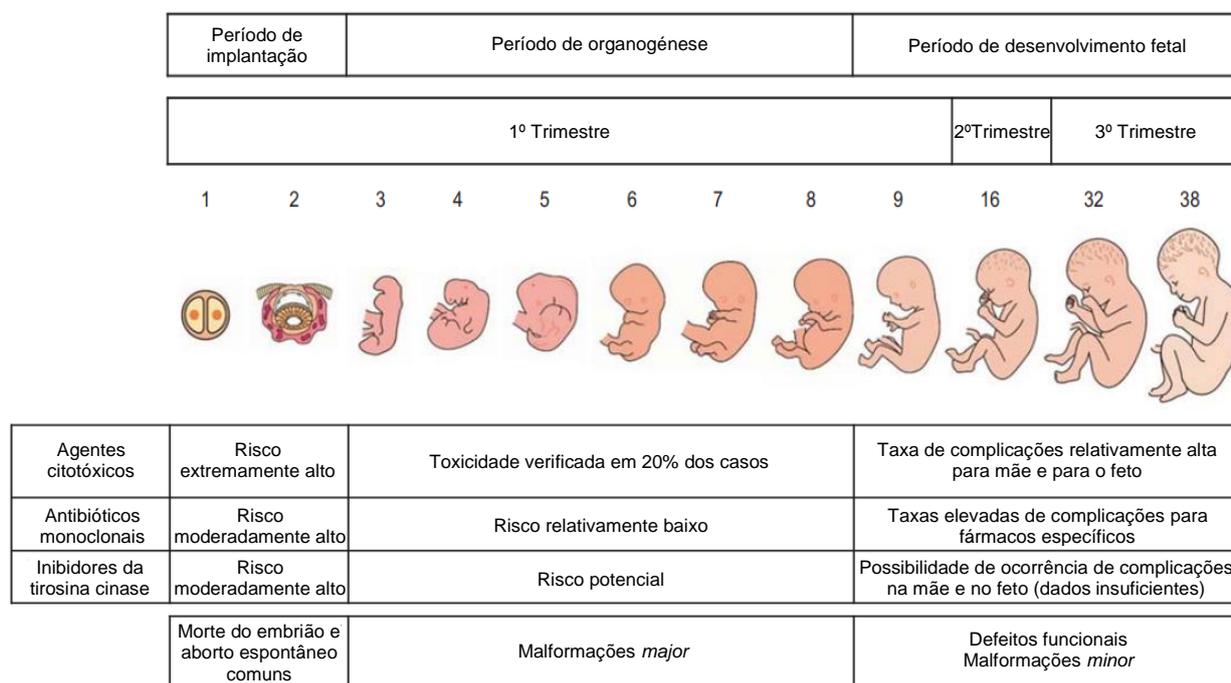


Figura 8. Riscos da administração de diferentes fármacos antineoplásicos, durante a gravidez para o feto. Adaptado de ⁽⁷³⁾.

g) Cardiotoxicidade

A existência de uma definição universal do termo “cardiotoxicidade” é essencial para que se possa estudar corretamente a população afetada por esta condição. Uma das definições mais exatas clinicamente, foi elaborada pelo Comité de Avaliação e Revisão Cardíaca, definindo os seguintes critérios de confirmação ou classificação de disfunção cardíaca⁽⁶⁾:

- (i) Cardiomiopatia caracterizada por uma diminuição da FEVE, global ou mais grave na região do septo;
- (ii) Sintomas associados a IC;
- (iii) Sinais associados a IC, como o galope S3, taquicardia ou ambos;
- (iv) Redução da FEVE de $\leq 5\%$ até $< 55\%$, na presença de sinais ou sintomas de IC, ou uma queda na FEVE de $\geq 10\%$ até $< 55\%$, sem sinais ou sintomas de IC.

São vários os antineoplásicos que possuem potencial para causar toxicidade cardíaca, responsável por uma morbimortalidade muito significativa, mas as antraciclina e o trastuzumab merecem um maior destaque a este nível (apesar do último ser um anticorpo monoclonal utilizado na terapia-alvo que será abordada mais à frente, o facto de ter um importante papel cardiotóxico e de ser frequentemente usado em esquemas de combinação com as antraciclina, torna a sua abordagem necessária neste ponto)^(6, 23).

Os antineoplásicos como as antraciclina, que causam predominantemente lesões irreversíveis, têm sido classificados como agentes Tipo I, sendo os agentes Tipo II aqueles que não originam uma destruição celular permanente (Tabela VIII)⁽⁶⁾.

Tabela VIII. Classificação proposta para a cardiomiopatia associada ao uso de quimioterápicos⁽⁶⁾.

Classificação	Protótipo	Relação dose-cumulativa	Reversibilidade
Tipo I	- Doxorrubicina - Ciclofosfamida	Sim	Não
Tipo II	- Trastuzumab - Sunitinib - Sorafenib	Não	Sim (na maioria dos casos)

» *Tipo I – Antraciclinas*

As antraciclinas são uma classe de fármacos altamente eficaz no tratamento oncológico, sendo atualmente um dos principais componentes dos esquemas de quimioterapia, tanto em tumores sólidos como hematológicos⁽⁷⁴⁾.

No cancro da mama, o tipo de cancro mais prevalente em todo o mundo, a doxorrubicina e a epirrubicina desempenham um papel fundamental no tratamento neoadjuvante, adjuvante e também em doentes com metástases⁽⁷⁴⁾.

A cardiotoxicidade induzida por estes fármacos pode ser classificada em^(6, 75):

Aguda → rara, reversível e independente da dose utilizada, ocorre durante o primeiro ciclo de administração do tratamento ou até 1 semana após o mesmo, manifestando-se por arritmia transitória (por exemplo: taquicardia supraventricular, segmento ST inespecífico ou anormalidades na onda T), síndrome de miocardite pericárdica ou insuficiência ventricular esquerda aguda;

Subaguda → ocorre entre alguns dias e algumas semanas após a administração do tratamento, traduzindo-se por insuficiência cardíaca esquerda aguda, miocardite e pericardite;

Crónica → dependente da dose que é administrada, pode ser classificada em dois tipos⁽⁷⁵⁾:

- Tipo I → descrito no estudo levado a cabo por Cardinale *et al.* (2015)⁽⁷⁶⁾ como a forma mais comum de cardiotoxicidade induzida por antraciclinas, ocorre durante o primeiro ano de tratamento e manifesta-se principalmente por uma disfunção ventricular esquerda subclínica. No mesmo estudo, conclui-se que entre 2625 doentes tratados com esquemas terapêuticos que continham antraciclinas, 9% desenvolveram sintomas derivados da cardiotoxicidade destes fármacos e 98% destes ocorreram durante o primeiro ano de terapêutica^(74, 76).
- Tipo II → quando ocorre mais de um ano após o término do tratamento (em média 7 anos), sendo a sua manifestação mais característica a disfunção ventricular diastólica ou sistólica^(74, 75).

A progressão e o grau de cardiotoxicidade associados ao uso das antraciclina, variam de indivíduo para indivíduo, devido não só à influência de diversos fatores de risco (Tabela IX), mas também à predisposição genética de cada um^(6, 75).

Tabela IX. Fatores de risco associados à cardiotoxicidade das antraciclina. Adaptado de ^(6, 75).

Fatores de risco ^(*)	Risco aumentado
Idade	- < 18 anos ou > 65 anos
Gênero	- Sexo feminino
Modo de administração	- Injeção intravenosa rápida
Dose cumulativa	Excedendo a dose cumulativa de: - Daunorrubicina 550-800 mg/m ² - Doxorrubicina 400-550 mg/m ² - Epirubicina 900-1000 mg/m ² - Idarrubicina 150-225 mg/m ² - Amsacrina 580 mg/m ² - Mitoxantrona > 100-140 mg/m ²
Irradiação mediastínica	Irradiação mediastínica precoce ou concomitante, excedendo a dose cumulativa de: - Doxorrubicina 450 mg/m ²
Doenças cardiovasculares prévias	- Hipertensão arterial - Doença coronária
Distúrbios eletrolíticos	- Hipocalcemia - Hipomagnesemia

^(*) Todos os fatores de risco estão intimamente relacionados com a cardiotoxicidade crônica.

De todos os fatores de risco mencionados, a dose cumulativa total é, sem dúvida, o que mais contribui para a ocorrência de IC congestiva, relacionada com a utilização de antraciclina. Não existe, no entanto, uma dose que seja totalmente segura a nível cardiotóxico, portanto esta deve ser sempre equilibrada com o seu grau de eficiência anticancerígena^(6, 75).

» *Tipo II – Trastuzumab*

A cardiotoxicidade causada pelo trastuzumab é independente da dose e reversível na esmagadora maioria dos casos, apresentando diferentes graus de severidade que vão desde o declínio assintomático da FEVE até à falência cardíaca sintomática^(6, 77).

Dos fatores de risco associados a este fármaco, destacam-se⁽⁶⁾:

- Utilização de doses cumulativas de antraciclinas > 300 mg/m²;
- Disfunção ventricular esquerda associada ou não ao uso concomitante de antraciclinas;
- Pré-existência de hipertensão arterial sistêmica;
- Índice de massa corporal > 25 kg/m²;
- Idade avançada.

O trastuzumab é um anticorpo monoclonal com ligação específica ao domínio extracelular do HER2. A importância da sua utilização no tratamento da doença oncológica fica bem expressa no caso, por exemplo, do cancro da mama. Aproximadamente 15-25% dos doentes que sofrem desta condição apresentam amplificação do gene HER2, causando uma sobre-expressão do receptor HER2, promovendo a ação do trastuzumab através da inibição da transdução do sinal. Assim, a combinação terapêutica antraciclinas-trastuzumab é frequentemente utilizada no tratamento deste tipo de cancro, podendo, nestes casos, o trastuzumab exacerbar e precipitar as lesões causadas por tratamentos prévios com antraciclinas^(6, 74).

Numa revisão de ensaios de fase II e III relativa à disfunção cardíaca associada ao uso de trastuzumab no tratamento de cancro da mama metastático HER2 positivo, o Comité de Revisão e Avaliação Cardíaca relata taxas de cardiotoxicidade desde 8% (quando usado apenas trastuzumab) até aproximadamente 30% dos doentes (quando o tratamento é feito com a combinação antraciclinas-trastuzumab)⁽⁷⁷⁾.

Já na meta-análise conduzida por Mantarro *et al.* (2016)⁽⁷⁸⁾, baseada em estudos randomizados e de coorte envolvendo 29000 mulheres com cancro da mama, foi observada cardiotoxicidade severa associada ao uso de trastuzumab em 3% das doentes, com um aumento de incidência até aos 19% em doentes mais velhas, fumadoras, diabéticas, hipertensas ou com doença cardiovascular^(74, 78).

Uma das implicações mais relevantes relativa à cardiotoxicidade induzida por trastuzumab, é a interrupção do tratamento com o mesmo, associada a um aumento na recorrência do cancro⁽⁷⁴⁾.

» *Outros efeitos cardiotóxicos da quimioterapia*⁽⁶⁾

- Isquemia miocárdica: associa-se ao uso de capecitabina, 5-fluoruracilo, vincristina, vinorelbina, paclitaxel e docetaxel.

- Arritmias cardíacas: os quimioterápicos mais conhecidos por causar esta disfunção são a doxorubicina, epirrubicina, paclitaxel, docetaxel, capetcitabina, 5-fluoruracilo, gemcitabina, cisplatina e ciclofosfamida.

IV.2.1.2 – Terapia-alvo

A terapia-alvo é um tipo de tratamento oncológico que utiliza fármacos que atuam especificamente nas células cancerígenas, sem afetar as células normais. As células cancerígenas normalmente apresentam alterações genéticas que fazem com que estas se comportem de forma diferente relativamente às células normais⁽⁷⁹⁾.

Vários tipos de cancro podem ser tratados com terapia-alvo, existindo também, para tal, diferentes opções dentro desta modalidade de tratamento, sendo as mais comuns⁽⁷⁹⁾:

- » *Inibidores da angiogénese* → bloqueiam a formação de novos vasos sanguíneos necessários à proliferação das células cancerígenas, tendo como alvo o VEGF (Exemplo: sorafenib e lenvatinib usados em diversos cancros, sunitinib usado no cancro de células renais e no GIST)^(79, 80);
- » *Anticorpos monoclonais* → fazem chegar os fármacos (ou moléculas que contenham os fármacos) às células cancerígenas ou a locais particulares das mesmas. Têm diversos alvos, como o EGFR (como o cetuximab usado em vários cancros e o panitumumab), o HER-2 (como o trastuzumab e o pertuzumab usados no cancro da mama) e também o VEGF (através do bevacizumab, usado em diferentes cancros)^(79, 80);
- » *Inibidores de proteossoma* → descontinuam as funções celulares normais, causando assim a morte das células cancerígenas (Exemplo: bortezomib para o mieloma múltiplo)⁽⁷⁹⁾;
- » *Inibidores de sinais de transdução* → interrompem os sinais celulares, alterando assim as ações das células cancerígenas, sendo os mais importantes os inibidores da proteína cinase, como por exemplo: o dabrafenib e o vemurafenib (usados no melanoma) e que têm como alvo o BRAF, o everolimus e o temsirolimus (usados no cancro de células renais) e cujo alvo

é o mTOR, e o imatinib (usado em certas leucemias crônicas), que visa o BCR-ABL^(79, 80).

No que diz respeito aos efeitos adversos da terapia-alvo, destacam-se:

- **Diarreia** → é uma das principais causas de descontinuação do tratamento e diminuição da eficácia dos fármacos, uma vez que é um evento tóxico dose-limitante. A incidência de diarreia induzida por alguns fármacos utilizados na terapia-alvo relatada em estudos de fase I-III, pode ser observada na Tabela X⁽⁸¹⁾;

Tabela X. Incidência de diarreia induzida por fármacos utilizados na terapia-alvo, observada em estudo de fase I-III. Adaptado de ⁽⁸¹⁾.

Fármaco	Incidência de diarreia
Erlotinib	- 55% (6% grau 3-5) - 68% (12% grau 3-4) ^(*)
Gefitinib	- 40-60% (8% grau 2) - 58% (3% grau 3-4) ^(*)
Lapatinib	- 40% (10% grau 3) - 60% (13% grau 3-4)
Sorafenib	- 33% (24% grau 2-3)
Sunitinib	- 20% (grau 2-3)
Imatinib	- 45%
Bortezomib	- 32% (8% grau 3-4)

^(*) Fármaco utilizado em combinação com quimioterapia convencional.

- **Mucosa oral** → a mucosite oral é o efeito secundário mais comum associado aos inibidores mTOR, seguida da estomatite associada aos inibidores HER-2, língua geográfica, lesões hiperqueratóticas orais, reações liquenoides e hiperpigmentação⁽⁸²⁾;
- **Hepatotoxicidade** → constitui também um dos principais efeitos secundários da terapia-alvo. A incidência e padrão clínico de hepatotoxicidade de diferentes fármacos associados a este tratamento, são apresentados na Tabela XI⁽⁸¹⁾;

Tabela XI. Incidência e padrão clínico de hepatotoxicidade de diferentes fármacos usados na terapia-alvo. Adaptado de ⁽⁸¹⁾.

Fármaco	Incidência de hepatotoxicidade	Padrão clínico de hepatotoxicidade
Erlotinib ou Gefitinib	- 11%	- Citólise hepática - Hiperbilirrubinemia isolada
Imatinib	- 10%	- Citólise hepática
Gemtuzumab	- 2%	- Hipertensão portal
	- 16%	- Citólise hepática
	- 25%	- Hiperbilirrubinemia

- Efeitos cutâneos → a toxicidade cutânea associada à terapia-alvo diminui muito a qualidade de vida dos doentes. O *rash* acneiforme é o efeito adverso cutâneo mais comum, sendo observado em 25-85% dos doentes tratados com fármacos cujo alvo é o EGFR. Já os inibidores do BRAF induzem, principalmente, tumores secundários da pele (carcinoma de células escamosas e queratoacantoma), alterações em lesões pigmentadas pré-existentes, reações cutâneas mão-pé e *rash* maculopapular de hipersensibilidade⁽⁸²⁾;
- Cardiotoxicidade → tal como na quimioterapia convencional, a cardiotoxicidade apresenta-se como um efeito secundário da terapia-alvo extremamente relevante. O tromboembolismo venoso, uma das principais causas de morte nos doentes oncológicos, tem sido associado ao uso de bevacizumab. Além disto, o mesmo fármaco, juntamente com o sorafenib e o sunitinib, podem causar isquemia miocárdica, enquanto que o trastuzumab e o cetuximab se associam ao surgimento de arritmias. Já a hipertensão arterial sistêmica, pode ser induzida ou agravada pelo uso de: bevacizumab, sunitinib, sorafenib, vatalanib, pazopanib, mosetamib, axitinib e aflibercept⁽⁶⁾.

IV.2.1.3 – Imunoterapia

A imunoterapia utiliza o sistema imunológico do corpo para combater o cancro, estimulando a produção de anticorpos ou neutralizando a produção de células malignas, sinais ou vias que suprimem as respostas imunes⁽⁸³⁾.

São vários os tipos de imunoterapia:

- » *Vacinas contra o cancro* → estimulam ou restauram a capacidade do sistema imunitário para atingir especificamente peptídeos ou antígenos das células cancerígenas⁽⁸³⁾;
- » *Anticorpos monoclonais* → além de serem usados na terapia-alvo, podem também ser usados na imunoterapia, ligando-se a proteínas associadas ao processo de modulação da resposta imune. Desta forma, reduzem o limiar de ativação do sistema imunológico dos indivíduos, permitindo que este combata as células cancerígenas mais precocemente⁽⁸⁰⁾. São exemplos desta classe de fármacos: o blinatumomab (usado na LLA), o brentuximab (usado no linfoma de Hodgkin e linfoma anaplásico de grandes células, recidivante ou refratário), o daratumumab (utilizado no mieloma múltiplo), o elotuzumab (usado no mieloma múltiplo), o ibritumomab (usado no linfoma não-Hodgkin) e o gemtuzumab (utilizado na LMA recém-diagnosticada e na LMA recorrente ou refratária)⁽⁸³⁾;
- » *Inibidores dos pontos de checkpoint*: um outro grupo de anticorpos monoclonais inibe especificamente os pontos de *checkpoint* do ciclo celular. São exemplos deste tipo de fármacos antineoplásicos: o ipilimumab (que tem como alvo o CTLA4, usado entre outros no melanoma), o nivolumab e o pembrolizumab (cujo alvo é o PD-1, usados, por exemplo, no melanoma e no linfoma de Hodgkin) e o atezolizumab, avelumab e durvalumab (que possuem como alvo o PD-L1, usados, por exemplo, no cancro urotelial e no carcinoma de células de Merkel metastático)^(83, 84);
- » *Terapia com células CAR-T*: centrada nos linfócitos T, consiste em retirar algumas células T do sangue do doente e misturá-las com um novo gene que contém uma proteína específica (CAR). Isto permite que as células T se liguem a proteínas específicas na superfície das células cancerígenas,

aumentando a sua capacidade para atacar as mesmas. O tisagenlecleucel (usado na LLA das células B e no LDGCB) e o axicabtagene ciloleucel (também usado no LDGCB) são exemplos de fármacos desta terapia⁽⁸⁵⁾;

- » *Citocinas*: com origem nas células brancas do sangue, desempenham um papel importante na resposta imune do organismo e na capacidade que este tem de responder ao cancro. As citocinas mais comuns no tratamento oncológico são os interferões, como o IFN- α (usado por exemplo na LMC, no linfoma não-Hodgkin folicular e no melanoma) e as interleucinas, das quais se destaca a IL-2 (usada por exemplo no carcinoma de células renais metastático e no melanoma metastático)^(83, 86);
- » *Imunomoduladores*: estimulam o sistema imunitário a atacar as células cancerígenas e incluem os seguintes fármacos: talidomida, lenalidomida, pomalidomida e imiquimod⁽⁸⁶⁾;
- » *Vírus oncolíticos*: este tipo de tratamento utiliza vírus modificados em laboratório para infetar e destruir as células tumorais⁽⁸⁵⁾.

Os efeitos secundários mais comuns associados a este tipo de terapia são apresentados na Tabela XII.

Tabela XII. Eventos adversos mais comuns associados à imunoterapia.

Adaptado de (6, 83, 84, 87-89)

Classe de fármacos	Efeitos adversos mais comuns	Exemplos de fármacos associados
Anticorpos monoclonais (83)	- Febre e calafrios	- Blinatumomab, daratumumab, elotuzumab
	- Fadiga	- Brentuximab, daratumumab, ibritumomab
	- Cefaleia	- Blinatumomab, gemtuzumab
	- Náuseas e vômitos	- Brentuximab, daratumumab, gemtuzumab
	- Diarreia	- Brentuximab, daratumumab, gemtuzumab, ibritumomab
	- Anemia	- Blinatumomab, brentuximab
	- Trombocitopenia	- Blinatumomab, brentuximab
	- Trato respiratório	- Brentuximab, daratumumab, ibritumomab

Inibidores dos pontos de checkpoint⁽⁸⁴⁾	- Fadiga	- Anti-PD-1: 16-37% - Anti-PD-L1: 12-24%
	- <i>Rash</i> cutâneo	- Ipilimumab: 24% - Anti-PD1: 15% - Ipilimumab + nivolumab: 40%
	- Prurido	- Ipilimumab: 25-35% - Anti-PD1: 20% - Ipilimumab + nivolumab: 33%
	- Vitiligo	- Anti-PD1: 8% (em doentes tratados por melanoma)
	- Disfunção tiroideia	- Ipilimumab (3 mg/kg): 1-5% - Ipilimumab (10 mg/kg): 10% - Anti-PD1 e anti-PDL1: 5-10% - Ipilimumab (3 mg/kg) + nivolumab (1 mg/kg): 20%
	- Hepatite	- Ipilimumab, nivolumab e pembrolizumab: 5-10% - Ipilimumab (3 mg/kg) + nivolumab (1 mg/kg): 25-30%
	- Diarreia	- Ipilimumab: 27-54%
Terapia com células CAR-T⁽⁸⁷⁾	- Síndrome de libertação de citocinas	- Tisagenlecleucel: 77% nos doentes tratados por LLA e 57% nos tratados por LDGCB - Axicabtagene ciloleucel: 93%
	- Toxicidade de sistema nervoso central	- Sem síndrome de libertação de citocinas: <10% - Com síndrome de libertação de citocinas: > 90%
	Eventos cardíacos: - Taquicardia sinusal - Arritmias - Cardiomiopatia - Paragem cardíaca	- 29-39%
Citocinas^(83, 88)	- Febre	- IFN- α : > 80% - IL-2: comum
	- Fadiga	- IFN- α : > 80% - IL-2: comum
	- Cefaleia	- IFN- α : > 80% - IL-2: comum
	- Náuseas e vômitos	- IFN- α : > 80% - IL-2: comum
	- Diarreia	- IFN- α : > 80% - IL-2: comum
	- Depressão	- IFN- α : 45%
	Síndrome de extravasamento capilar sistémico: - Hipotensão - Taquicardia - Edema periférico	- IL-2: 34,7% ⁽⁸⁹⁾

V – CONCLUSÕES

O cancro é, atualmente, uma das principais causas de morte a nível mundial, estimando-se que cada vez mais pessoas venham a sofrer desta patologia.

Os tratamentos oncológicos mais recentes oferecem uma eficácia e qualidade de vida melhoradas, relativamente aqueles que eram oferecidos nos primórdios da luta contra o cancro. No entanto, os efeitos secundários e sequelas a longo prazo induzidos pelos mesmos, continuam a ser um importante foco de preocupação, tanto para o doente como para os médicos.

A toxicidade causada pelos fármacos antineoplásicos está dependente do próprio indivíduo, do fármaco utilizado e da sua dose, da via de administração e da frequência com que é administrado, podendo originar uma vasta gama de efeitos adversos. Independentemente da sua gravidade e duração, todos estes contribuem para a diminuição do conforto e da qualidade de vida dos doentes, já debilitados na sua maioria, física e psicologicamente tanto pela doença em si, como por todas as alterações causadas pela mesma na sua vida quotidiana.

Relativamente aos fármacos utilizados na terapêutica oncológica, a quimioterapia convencional continua a ser a forma de tratamento mais utilizada, apesar de originar efeitos adversos a nível sistémico. Dos diferentes tipos de toxicidade associados a esta terapêutica, destacam-se: i) dor, que quando exige a administração de opióides para estar controlada, pode levar ao desenvolvimento de um quadro de dependência; ii) toxicidade a nível gastrointestinal (como as náuseas e os vómitos, diarreia, obstipação e mucosite oral), muitas vezes responsável pela necessidade de diminuição da dose de fármaco administrado, atrasos de administração e até interrupção do tratamento devido à sua intolerabilidade; iii) toxicidade a nível renal e vesical, capaz de causar um declínio na função renal que, em alguns casos, pode ser irreversível; iv) infertilidade e, em caso de gravidez, aumento do risco de aborto e de malformações no feto; v) cardiotoxicidade, associada a uma elevada morbimortalidade.

No que diz respeito à terapia-alvo, a diarreia (uma das principais causas de descontinuação do tratamento e diminuição da eficácia dos fármacos) e a hepatotoxicidade, surgem como exemplos dos efeitos adversos mais comuns associados a esta terapêutica. No entanto, também aqui a cardiotoxicidade é responsável pelos efeitos secundários mais nefastos para os doentes.

Já no campo da imunoterapia, as náuseas e os vómitos, a diarreia e a fadiga, são os efeitos colaterais associados a esta terapia mais relatados. No que concerne aos efeitos adversos mais graves resultantes da imunoterapia, surgem na linha da frente a

síndrome de liberação de citocinas, a toxicidade do sistema nervoso central, a cardiotoxicidade e a síndrome de extravasamento capilar sistêmico.

Desta forma, é possível concluir que não obstante todos os esforços e avanços já realizados no campo da terapêutica oncológica, há ainda muito a fazer no que diz respeito à sua componente farmacológica. Apesar de todos os efeitos adversos associados que são conhecidos, não existem, para já, alternativas seguras com eficácia terapêutica comparável às modalidades de tratamento já existentes. São necessárias novas abordagens que aprimorem ou substituam as formas de combate a esta patologia de que dispomos atualmente.

Promover o aumento da tolerância dos doentes aos tratamentos antineoplásicos e reduzir o risco de desenvolvimento de sequelas a longo prazo devidas aos mesmos, são pontos chave na evolução do ramo da oncologia na medicina. Até lá, cabe ao médico encarar cada caso como um caso, percebendo e avaliando juntamente com equipas multidisciplinares e com o próprio doente, o estado e os limites do mesmo, para que a linha ténue que separa a terapêutica da toxicidade não seja ultrapassada.

VI – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. (US) NIOH, Study BSC. Understanding Cancer. 2007. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK20362/>. Accessed December 12, 2019.
2. Cooper GM. The Development and Causes of Cancer. 2000. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9963/>. Accessed December 12, 2019.
3. Observatory TGC. Global Cancer Observatory. Online: World Health Organization; 2019. Available from: <https://gco.iarc.fr/>. Accessed March 23, 2020.
4. Abbas Z, Rehman S. An Overview of Cancer Treatment Modalities. In: Shahzad H, editor. Neoplasm: IntechOpen; 2018.
5. Lundqvist E, Fujiwara K, Seoud M. Principles of chemotherapy. Int J Gynaecol Obstet. 2015;131 Suppl 2:S146-9.
6. Adão R, de Keulenaer G, Leite-Moreira A, Brás-Silva C. Cardiotoxicity associated with cancer therapy: pathophysiology and prevention strategies. Rev Port Cardiol. 2013;32(5):395-409.
7. Inc. EB. Malignancy pathology: Failure of DNA repair mechanisms. Encyclopædia Britannica, Inc.: Encyclopædia Britannica, Inc.; 2014. Available from: <https://www.britannica.com/science/malignancy#/media/1/360146/58073>. Accessed November 18, 2019.
8. Greenwald P, Dunn BK. Landmarks in the history of cancer epidemiology. Cancer Res. 2009;69(6):2151-62.
9. You W, Henneberg M. Cancer incidence increasing globally: The role of relaxed natural selection. Evol Appl. 2018;11(2):140-52.
10. Ricevuto E, Bruera G, Marchetti P. General principles of chemotherapy. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2010;14(4):269-71.
11. Cancer CC. Chemotherapy Terms - What is Chemotherapy? - Chemocare. 2020. Available from:

<https://chemocare.com/chemotherapy/what-is-chemotherapy/chemotherapy-terms.aspx>. Accessed March 10, 2020.

12. Caley A, Jones R. The principles of cancer treatment by chemotherapy. *Surgery - Oxford International Edition*. 2012;30(4):186-90.
13. Infarmed. 16.1. Citotóxicos Online: Infarmed. Available from: <http://m.infarmed.pt/prontuario/Indice.aspx?t=t&c=333>. Accessed March 11, 2020.
14. Hickey R, Vouche M, Sze DY, Hohlastos E, Collins J, Schirmang T, et al. Cancer concepts and principles: primer for the interventional oncologist-part II. *J Vasc Interv Radiol*. 2013;24(8):1167-88.
15. Kondo N, Takahashi A, Ono K, Ohnishi T. DNA damage induced by alkylating agents and repair pathways. *J Nucleic Acids*. 2010;2010:543531.
16. Ralhan R, Kaur J. Alkylating agents and cancer therapy. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*. 2007;17:1061-72.
17. Nepomuceno JC. Antioxidants in Cancer Treatment. *Current Cancer Treatment - Novel Beyond Conventional Approaches: ResearchGate*; 2011. p. 625.
18. Infarmed. 16.1.1. Alquilantes Online: Infarmed. Available from: <http://m.infarmed.pt/prontuario/Indice.aspx?t=t&c=335>. Accessed March 11, 2020.
19. Berger DPea. Pharmacology and Pharmacotherapy. In: Berger DP, Engelhardt M, Henß H, Mertelsmann R, Andreeff M, Koziner B, et al., editors. *Concise Manual of Hematology and Oncology*: Springer; 2008. p. 65-70.
20. de Almeida VL, Leitão A, Reina LdCB, Montanari CA, Donnici CL, Lopes MTP. Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem como o DNA: uma introdução. *Química Nova*. 2005;28:118-29.
21. Ahmed AR, Hombal SM. Cyclophosphamide (Cytosan). A review on relevant pharmacology and clinical uses. *J Am Acad Dermatol*. 1984;11(6):1115-26.

22. Lowenberg D, Thorn CF, Desta Z, Flockhart DA, Altman RB, Klein TE. PharmGKB summary: ifosfamide pathways, pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacogenet Genomics*. 2014;24(2):133-8.
23. Freire IA. *Terapêutica Adjuvante da Quimioterapia*: Universidade do Algarve; 2014.
24. Kwok KK, Vincent EC, Gibson JN. Antineoplastic Drugs. In: Division E-HS, editor. *Pharmacology and Therapeutics for Dentistry*. Seventh ed 2017. p. 530-62.
25. Lansiaux A. Antimetabolites. *Bull Cancer*. 2011;98(11):1263-74.
26. Parker WB. Enzymology of purine and pyrimidine antimetabolites used in the treatment of cancer. *Chem Rev*. 2009;109(7):2880-93.
27. Daher GC, Harris BE, Diasio RB. Metabolism of pyrimidine analogues and their nucleosides. *Pharmacol Ther*. 1990;48(2):189-222.
28. Gerson SL, Caimi PF, William B, Creger R. Pharmacology and Molecular Mechanisms of Antineoplastic Agents for Hematologic Malignancies. In: Hoffman R, Benz EJ, Heslop H, Weitz J, editors. *Hematology*. Seventh ed: Elsevier; 2018. p. 849-912.
29. Lind MJ. Principles of cytotoxic chemotherapy. *Medicine*. 2008;36(1):19-23.
30. Pommier Y. Drugging topoisomerases: lessons and challenges. *ACS Chem Biol*. 2013;8(1):82-95.
31. Bhattacharya B, Mukherjee S. Cancer Therapy Using Antibiotics. *Journal of Cancer Therapy*. 2015;6:849-58.
32. Pinedo HM, Smorenburg CH. *Drugs Affecting Growth of Tumours*; 2006.
33. Geral NdCPdAPdMdC. Recomendações para o tratamento farmacológico da Dor. In: Geral APdMdC, editor.: *Revista Portuguesa de Clínica Geral*; 2007. p. 457-64.
34. Makin G. Principles of chemotherapy. *Paediatrics and Child Health*. 28: Elsevier; 2018. p. 183-8.

35. Bates D, Eastman A. Microtubule destabilising agents: far more than just antimetabolic anticancer drugs. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83(2):255-68.
36. Infarmed. 16.1.7. Citotóxicos que interferem com a tubulina Online. Available from: <http://m.infarmed.pt/prontuario/Indice.aspx?t=t&c=462&openMenu=1>. Accessed March 14, 2020.
37. Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC. *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 13e ed: McGraw-Hill Education; 2018.
38. Institute NC. *Chemotherapy and You: Support for People With Cancer*. 2014.
39. Coffeen U, Sotomayor-Sobrino MA, Jiménez-González A, Balcazar-Ochoa LG, Hernández-Delgado P, Fresán A, et al. Chemotherapy-induced neuropathic pain characteristics in Mexico's National Cancer Center pain clinic. *J Pain Res*. 2019;12:1331-9.
40. Brown MR, Ramirez JD, Farquhar-Smith P. Pain in cancer survivors. *Br J Pain*. 2014;8(4):139-53.
41. Quigley C. Opioids in people with cancer-related pain. *BMJ Clin Evid*. 2008;2008.
42. Leppert W. Pain management in patients with cancer: focus on opioid analgesics. *Curr Pain Headache Rep*. 2011;15(4):271-9.
43. Gonzales M. Codeine Addiction: Side Effects and Treatment Approaches Online: www.drugrehab.com; 2015 [updated 2015-10-29T13:49:20-04:00]. Available from: <https://www.drugrehab.com/addiction/prescription-drugs/codeine/>.
44. Leppert W, Worón J. Dihydrocodeine: safety concerns. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016;9(1):9-12.
45. Dependence ECoD. Tramadol - Update review report. Expert Committee on Drug Dependence Thirty-sixth Meeting; 2014.

46. Jarernsiripornkul N, Krska J, Richards RM, Capps PA. Patient reporting of adverse drug reactions: useful information for pain management? *Eur J Pain*. 2003;7(3):219-24.
47. Gach K, Wyřębska A, Fichna J, Janecka A. The role of morphine in regulation of cancer cell growth. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2011;384(3):221-30.
48. Juergens J. Morphine Addiction and Abuse. *Understanding Morphine*. Online: Addiction Center; 2019.
49. Ducharme S, Fraser R, Gill K. Update on the clinical use of buprenorphine: in opioid-related disorders. *Can Fam Physician*. 2012;58(1):37-41.
50. Lucyk S, Nelson L. Consequences of unsafe prescribing of transdermal fentanyl. *Cmaj*. 2016;188(9):638-9.
51. Friesen KJ, Woelk C, Bugden S. Safety of fentanyl initiation according to past opioid exposure among patients newly prescribed fentanyl patches. *Cmaj*. 2016;188(9):648-53.
52. McQuade RM, Stojanovska V, Abalo R, Bornstein JC, Nurgali K. Chemotherapy-Induced Constipation and Diarrhea: Pathophysiology, Current and Emerging Treatments. *Frontiers in Pharmacology*. 2016;7:414.
53. Grunberg SM, Warr D, Gralla RJ, Rapoport BL, Hesketh PJ, Jordan K, et al. Evaluation of new antiemetic agents and definition of antineoplastic agent emetogenicity--state of the art. *Support Care Cancer*. 2011;19 Suppl 1:S43-7.
54. Sosa-Sánchez R, Sánchez-Lara K, Motola-Kuba D, Green-Renner D. Síndrome de anorexia-caquexia en el paciente oncológico. *Gaceta Médica de México*. 2008;144(5):435-40.
55. Costa G, Bewley P, Aragon M, Siebold J. Anorexia and weight loss in cancer patients. *Cancer Treat Rep*. 1981;65 Suppl 5:3-7.
56. Nevadunsky NS, Matulonis UA. Chemotherapy-induced Nausea and Vomiting. *Oncology & Hematology Review (US)*. 2009:10-5.

57. Diarreia: avaliação e tratamento - Normas de orientação clínica, (2012).
58. Stein A, Voigt W, Jordan K. Chemotherapy-induced diarrhea: pathophysiology, frequency and guideline-based management. *Ther Adv Med Oncol.* 2010;2(1):51-63.
59. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), (November 27, 2017).
60. Arbuckle RB, Huber SL, Zacker C. The consequences of diarrhea occurring during chemotherapy for colorectal cancer: a retrospective study. *Oncologist.* 2000;5(3):250-9.
61. Dranitsaris G, Maroun J, Shah A. Estimating the cost of illness in colorectal cancer patients who were hospitalized for severe chemotherapy-induced diarrhea. *Can J Gastroenterol.* 2005;19(2):83-7.
62. Lalla RV, Sonis ST, Peterson DE. Management of oral mucositis in patients who have cancer. *Dent Clin North Am.* 2008;52(1):61-77, viii.
63. Elting LS, Cooksley C, Chambers M, Cantor SB, Manzullo E, Rubenstein EB. The burdens of cancer therapy. Clinical and economic outcomes of chemotherapy-induced mucositis. *Cancer.* 2003;98(7):1531-9.
64. Barreto JN, McCullough KB, Ice LL, Smith JA. Antineoplastic agents and the associated myelosuppressive effects: a review. *J Pharm Pract.* 2014;27(5):440-6.
65. Weissinger F, Heinz WJ. Prevention and treatment of febrile neutropenia. *Magazine of European Medical Oncology.* April 10, 2012;5:30-4.
66. Hassan MN, Waller EK. Treating chemotherapy-induced thrombocytopenia: is it time for oncologists to use thrombopoietin agonists? *Oncology (Williston Park).* 2015;29(4):295-6.
67. Rodgers GM, 3rd, Becker PS, Blinder M, Cella D, Chanan-Khan A, Cleeland C, et al. Cancer- and chemotherapy-induced anemia. *J Natl Compr Canc Netw.* 2012;10(5):628-53.

68. Biswal SG, Mehta RD. Cutaneous Adverse Reactions of Chemotherapy in Cancer Patients: A Clinicoepidemiological Study. *Indian J Dermatol*. 2018;63(1):41-6.
69. Malyszko J, Kozłowska K, Kozłowski L. Nephrotoxicity of anticancer treatment. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(6):924-36.
70. Jia JB, Lall C, Tirkes T, Gulati R, Lamba R, Goodwin SC. Chemotherapy-related complications in the kidneys and collecting system: an imaging perspective. *Insights Imaging*. 2015;6(4):479-87.
71. Manikandan R, Kumar S, Dorairajan LN. Hemorrhagic cystitis: A challenge to the urologist. *Indian J Urol*. 2010;26(2):159-66.
72. Schover LR, van der Kaaij M, van Dorst E, Creutzberg C, Huyghe E, Kiserud CE. Sexual dysfunction and infertility as late effects of cancer treatment. *EJC Suppl*. 2014;12(1):41-53.
73. Miyamoto S, Yamada M, Kasai Y, Miyauchi A, Andoh K. Anticancer drugs during pregnancy. *Jpn J Clin Oncol*. 2016;46(9):795-804.
74. Nicolazzi MA, Carnicelli A, Fuorlo M, Scaldaferrri A, Masetti R, Landolfi R, et al. Anthracycline and trastuzumab-induced cardiotoxicity in breast cancer. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22(7):2175-85.
75. Cai F, Luis MAF, Lin X, Wang M, Cai L, Cen C, et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity in the chemotherapy treatment of breast cancer: Preventive strategies and treatment. *Mol Clin Oncol*. 2019;11(1):15-23.
76. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni CA, Veglia F, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation*. 2015;131(22):1981-8.
77. Onitilo AA, Engel JM, Stankowski RV. Cardiovascular toxicity associated with adjuvant trastuzumab therapy: prevalence, patient characteristics, and risk factors. *Ther Adv Drug Saf*. 2014;5(4):154-66.

78. Mantarro S, Rossi M, Bonifazi M, D'Amico R, Blandizzi C, La Vecchia C, et al. Risk of severe cardiotoxicity following treatment with trastuzumab: a meta-analysis of randomized and cohort studies of 29,000 women with breast cancer. *Intern Emerg Med*. 2016;11(1):123-40.
79. American Cancer Society. How Targeted Therapies Are Used to Treat Cancer Online: The American Cancer Society; December 27, 2019 Available from: <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/immunotherapy/what-is-immunotherapy.html>. Accessed April 11, 2020.
80. Cubero DIG, Abdalla BMZ, Schoueri J, Lopes FI, Turke KC, Guzman J, et al. Cutaneous side effects of molecularly targeted therapies for the treatment of solid tumors. *Drugs Context*. 2018;7:212516.
81. Loriot Y, Perlemuter G, Malka D, Penault-Llorca F, Boige V, Deutsch E, et al. Drug insight: gastrointestinal and hepatic adverse effects of molecular-targeted agents in cancer therapy. *Nat Clin Pract Oncol*. 2008;5(5):268-78.
82. Lacouture M, Sibaud V. Toxic Side Effects of Targeted Therapies and Immunotherapies Affecting the Skin, Oral Mucosa, Hair, and Nails. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(Suppl 1):31-9.
83. Barber FD. Adverse Events of Oncologic Immunotherapy and Their Management. *Asia Pac J Oncol Nurs*. 2019;6(3):212-26.
84. Haanen J, Carbone F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28(suppl_4):iv119-iv42.
85. American Cancer Society. How Immunotherapy Is Used to Treat Cancer Online: The American Cancer Society; December 27, 2019 Available from: <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/immunotherapy/what-is-immunotherapy.html>. Accessed April 11, 2020.
86. Institute NC. Immune System Modulators. September 24, 2019.

87. Yáñez L, Sánchez-Escamilla M, Perales MA. CAR T Cell Toxicity: Current Management and Future Directions. *Hemasphere*. 2019;3(2):e186.
88. Lee S, Margolin K. Cytokines in cancer immunotherapy. *Cancers (Basel)*. 2011;3(4):3856-93.
89. Jeong GH, Lee KH, Lee IR, Oh JH, Kim DW, Shin JW, et al. Incidence of Capillary Leak Syndrome as an Adverse Effect of Drugs in Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2019;8(2).