



Medicina Chinesa em Oncologia I

Opções de tratamento



A genética do cancro

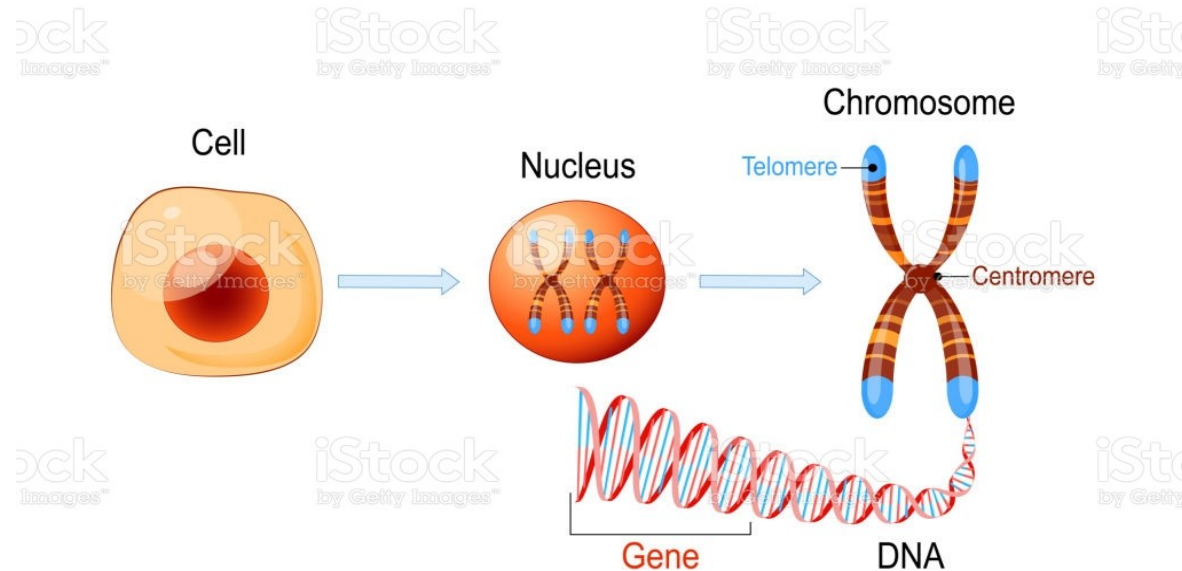
Os genes estão no ADN de cada célula do corpo.

Controlam o funcionamento das células, incluindo:

Quão rápido cresce

Quantas vezes se divide

Quanto tempo vive



A genética do cancro

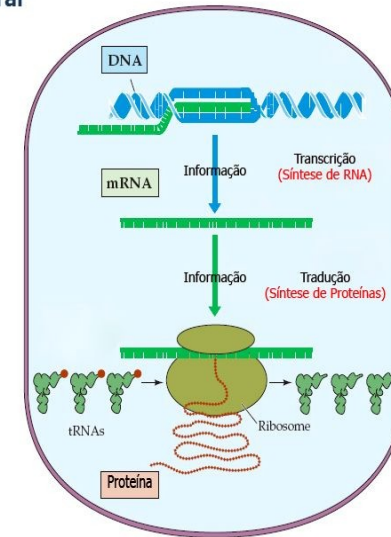
Estima-se que cada célula contém 25.000 genes diferentes. Dentro de cada célula, os genes estão localizados nos cromossomas.

Os genes controlam o funcionamento das células produzindo proteínas.

Estas proteínas têm funções específicas e atuam como mensageiros na célula.

SÍNTESE DE PROTEÍNAS

1) Visão Geral



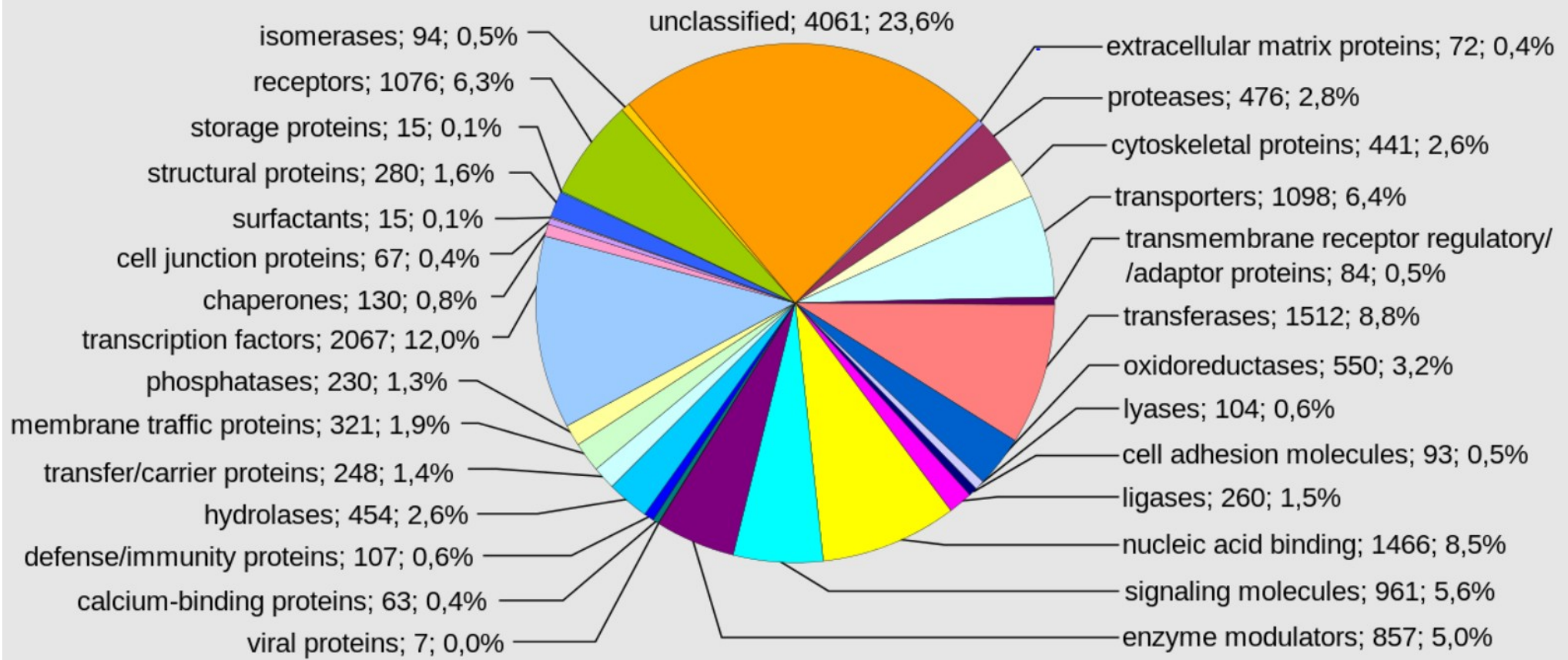
A síntese de proteínas contém duas etapas:

1) Transcrição (núcleo)
DNA → RNA

2) Tradução (citoplasma)
Formação do Polipeptídeo

Em resumo: A Síntese de Proteínas consiste em unir aminoácidos de acordo com a sequência de códons presentes no RNAm

A genética do cancro



A genética do cancro

Todos os cancros começam quando um ou mais genes numa célula sofrem uma mutação. Uma mutação é uma mudança onde cria uma proteína anormal ou pode prevenir a formação de uma proteína.

Uma proteína anormal fornece informações diferentes de uma proteína normal.

Isto pode fazer com que as células se multipliquem de forma incontrolável e se tornem cancerosas.



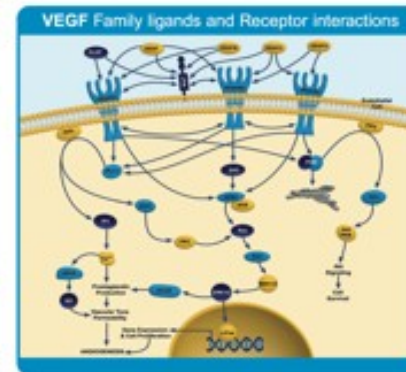
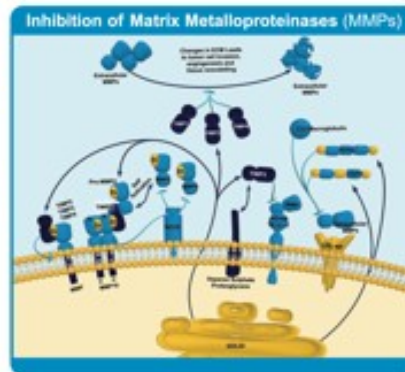
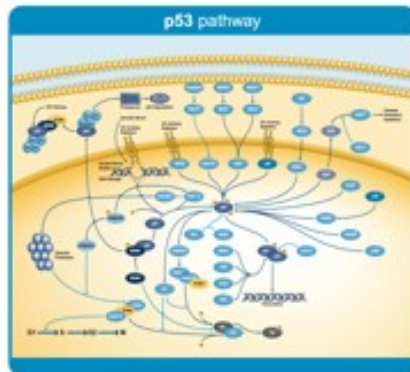
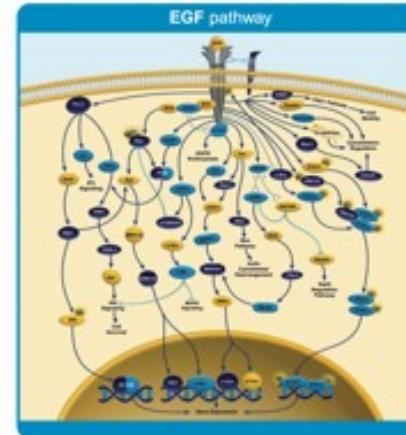
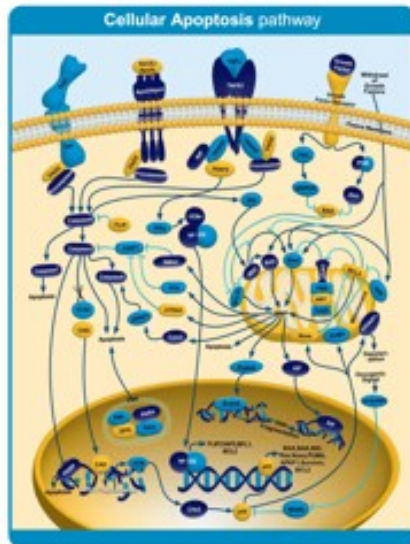
Current gene list and technology



Tumour	Genes of interest				
Colorectal carcinoma	<i>KRAS</i>	<i>BRAF</i>	<i>NRAS</i>	<i>PIK3CA</i>	<i>TP53</i> mutation
Breast carcinoma	<i>PIK3CA</i>	<i>TP53</i>	<i>BRAF</i>	<i>PTEN</i>	mutation + <i>PTEN</i> LOH by microsatellite analysis
Prostate carcinoma	<i>PTEN</i> <i>BRAF</i> mutation <i>TMPRSS2-ERG</i> fusion by FISH (moving to rt-PCR) + <i>PTEN</i> LOH by microsatellite analysis				
Lung carcinoma	<i>EGFR</i>	<i>KRAS</i>	<i>BRAF</i>	mutation <i>ALK</i> rearrangement by FISH	
Ovarian carcinoma	<i>TP53</i>	<i>PTEN</i>	<i>PIK3CA</i>	<i>BRAF</i>	mutation + <i>PTEN</i> LOH by microsatellite analysis
Malignant melanoma	<i>BRAF</i>	<i>KIT</i>	<i>NRAS</i>	<i>PIK3CA</i>	mutation

A genética do cancro

Cancer pathways



Dois tipos básicos de mutações genéticas

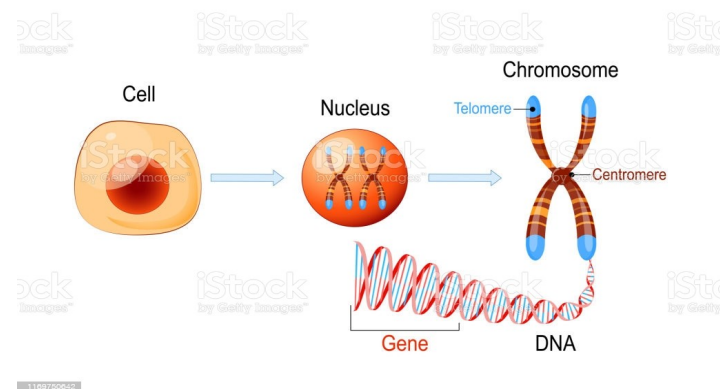
Mutações adquiridas - são as causas mais comuns de cancro. Ocorrem a partir de danos aos genes numa célula particular durante a vida de uma pessoa. Por exemplo, pode ser uma célula da mama ou uma célula do cólon, que então se divide muitas vezes e forma um tumor. Os fatores que causam estas mutações incluem:

Tabaco

Radiação ultravioleta

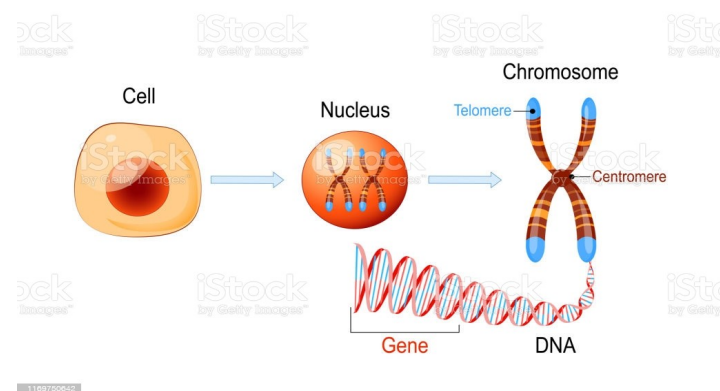
Vírus

Idade



Dois tipos básicos de mutações genéticas

Mutações da linha germinativa - menos comum, a mutação da linha germinativa ocorre num espermatozoide ou num óvulo. Passa diretamente de um pai para um filho no momento da concepção. À medida que o embrião cresce, a mutação do espermatozoide ou óvulo inicial é copiada para todas as células do corpo. Como a mutação afeta as células reprodutivas também, ela pode passar de geração em geração.





Mutações e cancro

As mutações acontecem com frequência.

Uma mutação pode ser benéfica, prejudicial ou neutra.

Isto depende de onde ocorre a mudança no gene.

Uma única mutação possivelmente não causará cancro.

Normalmente, ocorre a partir de múltiplas mutações ao longo da vida.

É por isso que o cancro ocorre com mais frequência em pessoas mais velhas.

Normalmente, o corpo corrige a maioria das mutações.



Tipos de genes ligados ao cancro - oncogenes

Transformam uma célula saudável numa célula cancerosa. As mutações nestes genes não são hereditárias.

Dois oncogenes comuns são:

HER2, uma proteína especializada que controla o crescimento e a disseminação do cancro. Pode ser encontrada em algumas células cancerígenas. Por exemplo, células de cancro de mama e ovário.

Família de genes RAS, que torna as proteínas envolvidas nas vias de comunicação celular, crescimento e morte celular.



Tipos de genes ligados ao cancro - Genes de reparo do ADN

O reparo do ADN é um conjunto de processos pelos quais uma célula identifica e corrige os danos às moléculas de ADN que codificam o seu genoma.

Nas células humanas, tanto as atividades metabólicas normais quanto os fatores ambientais, como a radiação, podem causar danos ao ADN, resultando em até 1 milhão de lesões moleculares individuais por célula por dia.

Muitas destas lesões causam danos estruturais à molécula de ADN e podem alterar ou eliminar a capacidade da célula de transcrever o gene que o ADN afetado codifica.

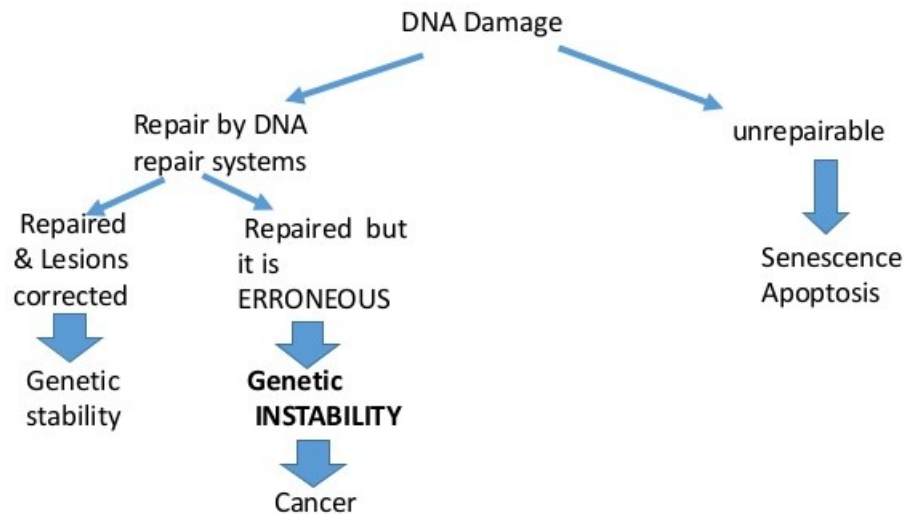
Tipos de genes ligados ao cancro - Genes de reparo do ADN

Outras lesões induzem mutações potencialmente prejudiciais no genoma da célula, que afetam a sobrevivência de suas células filhas após sofrer mitose.

Quando os processos normais de reparo falham, e quando a apoptose celular não ocorre, podem ocorrer danos irreparáveis ao DNA.

As mutações neste tipo de gene podem ser herdadas ou adquiridas.

BRCA1, BRCA2 e p53 são genes de reparo do ADN.





Tipos de genes ligados ao cancro - genes supressores de tumor

São genes protetores.

Normalmente, limitam o crescimento celular ao:

- Monitorizar a rapidez com que as células se dividem

- Reparar ADN incompatível

- Controlar quando uma célula morre

Quando um gene supressor de tumor sofre uma mutação, as células crescem descontroladamente e podem eventualmente formar um tumor.

Exemplos de genes supressores de tumor incluem BRCA1, BRCA2 e p53 ou TP53.



Tipos de genes ligados ao cancro - genes supressores de tumor

As mutações da linha germinativa nos genes BRCA1 ou BRCA2 aumentam o risco de uma mulher desenvolver cancros hereditários de mama ou de ovário e o risco de um homem de desenvolver cancros de próstata ou de mama hereditários. Também aumentam o risco de cancro pancreático e melanoma em mulheres e homens.



BRCA COM MUTAÇÃO: O QUE FAZER?

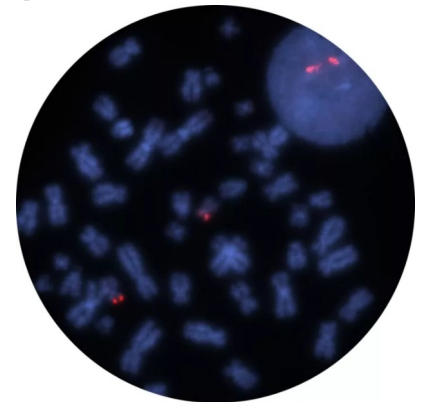
A síndrome de predisposição hereditária ao câncer de mama e ovário (HBOC) é uma doença autossômica dominante causada por uma mutação germinativa no gene *BRCA1* e/ou *BRCA2*. Esta síndrome é caracterizada por risco cumulativo vital muito aumentado para câncer de mama e ovário e, em menor grau, para melanoma, câncer de próstata, câncer de mama em homens e câncer de pâncreas.

Mulheres portadoras de uma mutação em uma das cópias dos genes *BRCA1* ou *BRCA2* têm indicação de realizar exames preventivos (de rastreamento) diferenciados, devido ao alto risco genético para desenvolver tumores. O tipo de rastreamento pode variar um pouco dependendo do sexo da paciente em acompanhamento, de qual gene está mutado (*BRCA1* ou *BRCA2*) e de como é a história familiar e pessoal de cada pessoa.

Tipos de genes ligados ao cancro - genes supressores de tumor

O gene mais comumente mutado em pessoas com cancro é o p53 ou TP53. Mais de 50% dos cancros envolvem um gene p53 ausente ou danificado.

A maioria das mutações do gene p53 é adquirida. As mutações do p53 na linha germinativa são raras, mas os pacientes que as carregam correm um risco maior de desenvolver muitos tipos diferentes de cancro.





Desafios na compreensão da genética do cancro

Muitos cancros não estão ligados a um gene específico. Além disto, alguma evidência sugere que os genes interagem com o ambiente. Isto complica ainda mais nossa compreensão do papel que os genes desempenham no cancro.

Um estudo mais aprofundado da genética do cancro pode ajudar os médicos a encontrar melhores maneiras de:

Prever o risco de cancro de uma pessoa

Diagnosticar um cancro

Tratar um cancro



Diagnóstico genético

Nesta parte vamos falar sobre como encontrar certos genes ou mutações genéticas pode ser útil no diagnóstico do cancro, monitorizando os efeitos do tratamento, apreendendo algo sobre o prognóstico e a direção do tratamento.

Certas mutações são comumente encontradas nas células de alguns tipos de cancro. Encontrar certas mutações nas células pode confirmar o diagnóstico deste cancro. O teste de células para a mutação também pode ser usado após o diagnóstico para ver como o cancro está respondendo ao tratamento.



Diagnóstico genético

Sensibilidade: a eficácia de um teste na detecção de cancro em quem tem a doença;

Especificidade: em que medida um teste dá resultados negativos naqueles que estão livres da doença;

Valor preditivo positivo: a extensão em que os indivíduos têm a doença naqueles que apresentam um resultado de teste positivo;

Valor preditivo negativo: a extensão em que os indivíduos estão livres da doença naqueles que apresentam um resultado de teste negativo.



Tratamento de acordo com o perfil genético

Foram desenvolvidos medicamentos que têm como alvo algumas das alterações genéticas em certos tipos de cancro, como a proteína produzida pelo gene anormal, não o próprio gene.

Direcionados a certas mutações, são úteis em uma série de outros cancros, incluindo leucemia linfocítica aguda, tumores estromais gastrointestinais, cancro de pulmão de células não pequenas, um certo tipo de linfoma não Hodgkin e melanoma.



Remissão - o que significa?

A remissão do cancro ocorre quando os sinais e sintomas do cancro diminuíram ou são indetetáveis.

Em cancros relacionados ao sangue, como a leucemia, significa uma diminuição no número de células cancerosas.

Para tumores sólidos, significa que o tamanho do tumor diminuiu e manteve-se assim consistentemente.



Diferentes tipos de remissão:

A remissão do cancro ocorre quando os sinais e sintomas do cancro diminuíram ou são indetetáveis.

Em cancros relacionados ao sangue, como a leucemia, significa uma diminuição no número de células cancerosas.

Para tumores sólidos, significa que o tamanho do tumor diminuiu e manteve-se assim consistentemente.



Diferentes tipos de remissão:

Parcial. Uma redução de pelo menos 50 por cento no tamanho mensurável do tumor ou células cancerosas.

Completa. Toda a evidência detetável de cancro desapareceu. Mesmo em remissão completa, ainda pode haver células cancerígenas a circular no corpo e podem começar a proliferar novamente.

Espontânea. Quando o cancro entra em remissão sem uma terapia convencional. Geralmente acontece após uma febre ou infecção. É raro. A remissão não é uma cura e não significa que você está totalmente livre do cancro.



Consolidação da remissão:

Não há uma forma de dizer com certeza se o cancro vai voltar. Os cancros diagnosticados em estágios posteriores ou com envolvimento de gânglios linfáticos têm maior probabilidade de recorrência.

O tipo de tratamento mais comum durante a remissão é uma quimioterapia de manutenção para impedir a propagação do cancro.

A terapia de manutenção também pode se tornar menos eficaz com o tempo, caso em que se pode interromper a terapia para ajudar a garantir que o cancro não se torne resistente.



Consolidação da remissão:

Manter-se saudável é a melhor forma de reduzir o risco de uma recorrência ou de um segundo cancro.

A estatística mais comum é uma taxa de sobrevivência a 5 ou 10 anos. Estas estatísticas não levam em consideração se alguém está em remissão ou ainda em tratamento.



Recidiva

Para alguns, a remissão do cancro pode ser para o resto da vida. Outros podem ter um cancro de volta, ao que se chama uma **recidiva** ou **recorrência**:

Local. O cancro volta ao lugar em que foi originalmente encontrado.

Regional. O cancro volta aos gânglios linfáticos e tecidos próximos ao local original.

Distal. O cancro resurge em outros lugares do corpo como metástase.

A probabilidade de recorrência depende de vários fatores, incluindo o tipo de cancro, o estágio em que se encontrou e o estado de saúde geral.



Especialidades na Oncologia

Oncologistas que tratam os pacientes com terapêuticas farmacológicas como quimioterapia, terapia direcionada, terapia hormonal e imunoterapia.

Cirurgiões oncologistas, que realizam cirurgias para remover tumores malignos.

Radiologistas oncológicos, que usam radiação para tratar o cancro.

Oncologistas / hematologistas tratam não apenas pessoas com cancro, mas também pessoas com doenças benignas do sangue, como a anemia.

Especialidades na Oncologia

Existem também subespecialidades da oncologia, incluindo:

- Oncologistas pediátricos
- Oncologistas ginecologistas, tratamento de tumores como cancro de ovário, cancro cervical e cancro uterino
- Neurooncologistas, abordando cancros como cancro cerebral e metástases para o cérebro de outros tumores, bem como efeitos colaterais do tratamento no sistema nervoso central ou periférico, como neuropatia periférica ou disfunção cognitiva
- Oncologistas gastrointestinais, que tratam tumores do cólon.

Especialidades na Oncologia

Existem também subespecialidades da oncologia, incluindo:

- Especialistas em reabilitação oncológica
- Urologistas que tratam cancro de próstata
- Psicooncologistas, que abordam os aspectos emocionais e psicológicos de viver com cancro
- Oncologistas de precisão, que abordam as características moleculares de um tumor a um nível genómico para orientar tratamentos personalizados.
- Oncologistas integrativos, que procuram formas de integrar a medicina convencional com a não-convencional, que podem melhorar a qualidade de vida de alguém enquanto vive com cancro, entre outros.

A Equipe de Oncologia

O tratamento do cancro requer cada vez mais uma abordagem multidisciplinar, e há muitos profissionais de saúde que se deve incluir:

- Radiologistas de diagnóstico, que usam técnicas de imagem para detectar e monitorizar o cancro
- Patologistas, médicos que diagnosticam cancro observando um tumor, amostra de sangue ou de medula óssea sob o microscópio e realizam estudos para determinar as características moleculares de um tumor.
- Enfermeiras oncologistas
- Assistentes sociais de oncologia
- Especialistas em cuidados paliativos
- Nutricionistas
- Especialidades de suporte, como fisioterapia ou patologia da fala
- Especialistas em reabilitação

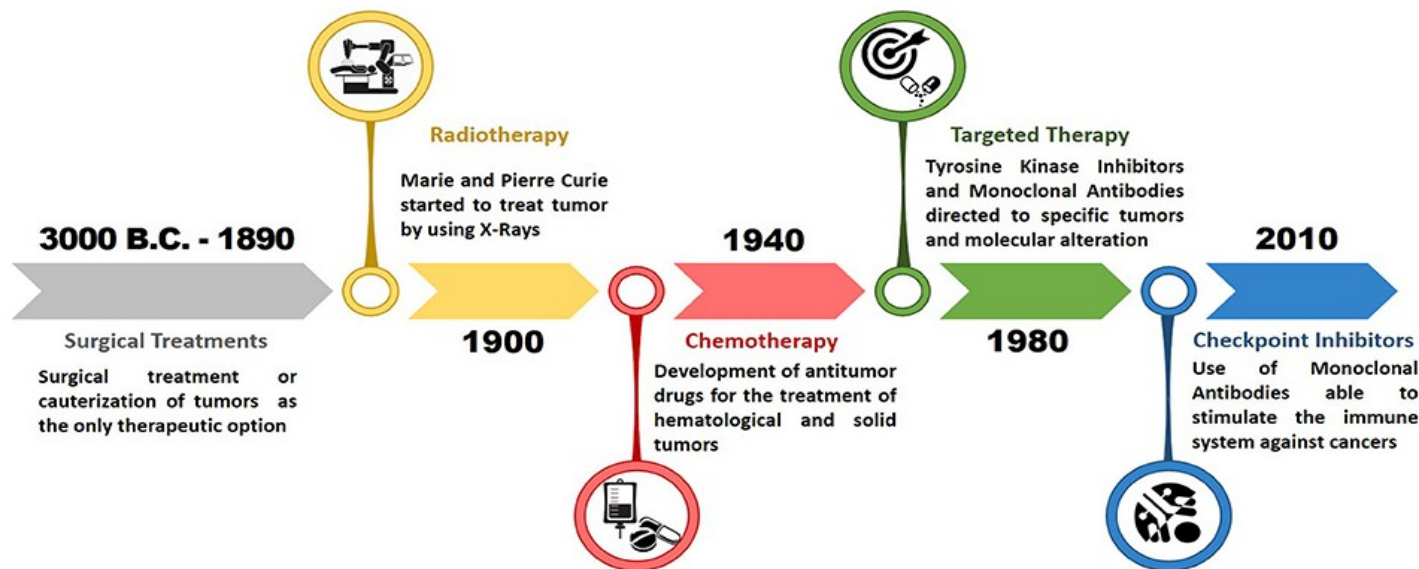
Intervenções

As doenças oncológicas são tratadas com:

Tratamentos locais: cirurgia e radioterapia;

Tratamentos sistêmicos (que atingem todo o organismo):

Quimioterapia, hormonoterapia, terapia genética, entre outros.





Intervenções

Estes tratamentos podem ser usados isoladamente ou de forma complementar.

As modalidades de tratamento e o plano estabelecido para cada doente dependem de múltiplos fatores, entre os quais:

- O tipo de tumor

- O seu estadiamento

- O estado geral do doente



Cirurgia

A cirurgia é a principal defesa contra qualquer tumor sólido. Quando não há metástase, pode ser curativa. Principais razões para realizar uma cirurgia oncológica:

- Diagnóstico e Estadiamento
- Curativa
- Preventiva ou Profilática
- Reconstrutiva
- Suporte
- Paliativa



Cirurgia - Diagnóstico e Estadiamento

Pode ser usado para diagnosticar o cancro através de biopsia, com a qual, uma parte dos tecidos ou todo o cancro é retirado, ou para estadiamento da doença no sentido de conhecer a sua extensão a outras partes do órgão ou do corpo.

Inclui remover gânglios linfáticos para saber se o cancro se espalhou.



Cirurgia - Curativa

Envolve a remoção do tumor, principalmente nos casos em que o tumor se encontra localizado.

É muitas vezes seguida de radioterapia ou quimioterapia para assegurar a destruição de qualquer célula maligna.



Cirurgia - Preventiva ou Profilática

É usada para evitar que o cancro apareça.

Existem vários tipos de cancro que podem ser evitados quando as lesões pré-malignas são removidas, como por exemplo polipos no caso do cancro colorretal.

Também às mulheres em risco elevado de cancro da mama devido a história familiar ou mutações genéticas pode ser sugerida uma mastectomia para prevenir o aparecimento de cancro.



Cirurgia - Reconstructiva

O objetivo é fazer com que o corpo ou a parte intervencionada do corpo voltem a ter um aspeto o mais normal possível e funcional.

As reconstruções mais comuns acontecem, p.ex. após a mastectomia no cancro da mama, cirurgia plástica na face nos cancros de cabeça e pescoço ou melanoma e para implantes testiculares.



Cirurgia - Paliativa

Utilizada para aliviar sintomas ou a dor causada pela presença de um tumor, por vezes já em fase avançada e sem hipóteses de tratamento.

Portanto, não é curativa.



Cirurgia - Suporte

É apoiar para apoiar outros tratamentos oncológicos.

Por exemplo, alguns tratamentos de quimioterapia induzida um cateter intravenoso que tem de ser inserido debaixo da pele.



Cirurgia - Especialidades - Cirurgia Geral

A Cirurgia Geral é a especialidade base de toda a Cirurgia, da qual derivaram as diversas especialidades cirúrgicas.

É a especialidade que se dedica ao tratamento cirúrgico de doenças de vários órgãos e sistemas, como doenças oncológicas do aparelho digestivo, endocrinológicas, metabólicas ou da obesidade e defeitos anatómicos como as hérnias, utilizando técnicas de abordagem clássica ou minimamente invasivas como uma laparoscopia.



Cirurgia - Especialidades - Cirurgia Geral

- cancro do esófago
- cancro do estômago
- cancro cólon e reto
- cancro do pâncreas
- cancro do fígado
- cancro da via biliar
- cancro neuroendócrino
- cancro da mama – Senologia
- cancro da tireóide
- outros cancros com lesões intra-abdominais como, p.ex, linfomas^{41 / 102}

Cirurgia - Especialidades - Cirurgia Torácica

A especialidade cirúrgica que se ocupa do tratamento e diagnóstico das doenças pulmonares e torácicas passíveis de abordagem cirúrgica, com exceção do coração e grandes vasos.

É fundamental na abordagem cirúrgica do cancro do pulmão e dos outros cancros intratorácicos. Os cirurgiões torácicos participam no tratamento das manifestações intratorácicas de tumores não torácicos, nomeadamente metástases pulmonares e derrames pleurais.

A Cirurgia Torácica trabalha estreitamente em equipa multidisciplinar com especialidades como a Pneumologia, a Oncologia Médica, a Radioterapia, entre outras.

Cirurgia - Especialidades - Dermatologia Oncológica

A especialidade que diagnostica e trata as doenças de pele, cabelo, unhas e mucosas, bem como as doenças de transmissão sexual. Dedicar-se, também, à correção dos distúrbios da aparência.

No âmbito da doença oncológica, a unidade intervém no diagnóstico e tratamento nas seguintes áreas:

Melanoma Maligno; Basalioma ou Carcinoma Basocelular; Outros tumores raros como sarcoma de Kaposi ou carcinoma das células de Merckel; Metástases cutâneas; Manifestações cutâneas de cancro; Toxicidade cutânea da quimioterapia; Infecções dermatológicas oportunistas nos doentes oncológicos que estão imunossuprimidos.



Cirurgia - Especialidades - Ginecologia Oncológica

A Ginecologia intervém no diagnóstico e tratamento dos seguintes tipos de cancro:

- cancro do útero
- cancro do colo do útero
- cancro do ovário
- cancro da mama



Cirurgia - Especialidades - Neurocirurgia

Intervém no diagnóstico, tratamento e reabilitação dos tumores do sistema nervoso (encéfalo / sangue, e coluna / medula espinhal), primários e secundários, bem como ao diagnóstico e tratamento de complicações neurológicas decorrentes de tratamentos oncológicos.

A Neuro-Oncologia inclui técnicos de várias áreas com perícia médica que lidam não só com o diagnóstico e tratamento de doenças oncológicas que afetam o sistema nervoso central e periférico, mas também diagnosticam, tratam e reabilitam os doentes com consequências neurológicas de tratamentos de doença oncológica de qualquer origem.



Cirurgia - Especialidades - Ortopedia

Trata as doenças do aparelho locomotor, tais como lesões ósseas, articulares, dos tendões, dos músculos e dos nervos periféricos.

Uma Unidade de Sarcomas intervém no diagnóstico e tratamento dos osteossarcomas, bem como nas metástases ósseas derivadas de outros tipos de cancro.

Cirurgia - Especialidades - Otorrinolaringologia

É uma especialidade que se dedica ao diagnóstico e tratamento médico e cirúrgico das doenças do ouvido, das fossas nasais e seios perinasais, da faringe e laringe, e da cirurgia da cabeça e pescoço (glândula tiroide, tumores das fossas nasais, laringe, faringe e cirurgia plástica facial).

No âmbito da doença oncológica uma Unidade de Cancro de Cabeça e Pescoço dedica-se ao diagnóstico e tratamento cirúrgico do cancro das fossas nasais, laringe, faringe - também conhecidos como cancros da cabeça e pescoço.



Cirurgia - Especialidades - Urologia

Diagnóstico e tratamento das doenças do aparelho urinário em ambos os sexos e das doenças do aparelho genital e reprodutor masculino.

No âmbito das doenças oncológicas, uma Unidade de Tumores Urológicos diagnostica, trata e acompanha doentes com:

- cancro do rim
- cancro da bexiga
- cancro da próstata
- cancro do testículo



Terapia Sistêmica

As terapias sistêmicas são a base da oncologia médica e de uma porção significativa de oncologia clínica.

A descrição é ampla e pode-se pensar como qualquer tratamento administrado a um paciente que é absorvido sistemicamente e pode afetar todo o corpo.

Tradicionalmente, seria considerado quimioterapia, mas a definição também inclui tratamentos hormonais, adjuvantes químicos, imunoterapia, agentes biológicos e tratamentos de radioterapia sistêmica.



Tipos de tratamentos sistêmicos

As terapias sistêmicas são a base da oncologia médica e de uma porção significativa de oncologia clínica.

A descrição é ampla e pode-se pensar como qualquer tratamento administrado a um paciente que é absorvido sistemicamente e pode afetar todo o corpo.

Tradicionalmente, seria considerado quimioterapia, mas a definição também inclui tratamentos hormonais, adjuvantes químicos, imunoterapia, agentes biológicos e tratamentos de radioterapia sistêmica.



Tipos de tratamentos sistémicos

- Quimioterapia (agente único ou em combinação)
- Tratamentos direcionados:
 - tratamentos hormonais, por ex. tamoxifen
 - anticorpos, por ex. rituximab, cetuximab
 - pequenas moléculas, por ex. imatinib, erlotinib
- Outros agentes: bisfosfonatos (p.ex. ácido zoledrónico); agentes imunológicos (p.ex. interferon)



Objetivo do tratamento sistémico

- **Curativo**

A quimioterapia é administrada como o tratamento definitivo para a cura, p.ex. leucemia aguda.

- **Adjuvante**

O tratamento é administrado após outro tratamento, como cirurgia ou radioterapia, com o objetivo de destruir a doença residual micrometastática e, assim, aumentar as chances de cura, p.ex. quimioterapia após cirurgia para cancro de mama.



Objetivo do tratamento sistémico

- **Neoadjuvante**

Um tratamento é administrado antes de outro tratamento, como cirurgia para facilitar o procedimento e / ou melhorar a hipótese de cura, por exemplo, a quimioterapia administrada a pacientes com osteossarcoma antes da ressecção e substituição por prótese.

- **Consolidação**

Tratamento contínuo para reduzir ainda mais a carga tumoral até o ponto de remissão em que nenhuma célula tumoral seja detectável.



Objetivo do tratamento sistémico

- **Manutenção**

Tratamento contínuo com doses mais baixas para manter a remissão.

- **Paliativo**

Um tratamento é administrado para melhorar a qualidade de vida e os sintomas de um paciente sem intenção de cura. Pode prolongar a vida do indivíduo, mas não é necessariamente o caso. A qualidade de vida é a avaliação principal.



Objetivo do tratamento sistémico

- **Manutenção**

Tratamento contínuo com doses mais baixas para manter a remissão.

- **Paliativo**

Um tratamento é administrado para melhorar a qualidade de vida e os sintomas de um paciente sem intenção de cura. Pode prolongar a vida do indivíduo, mas não é necessariamente o caso. A qualidade de vida é a avaliação principal.



Quimioterapia

Envolve o tratamento com produtos químicos citotóxicos para matar as células cancerosas.

O seu benefício depende da alta taxa de proliferação de células cancerosas em comparação com as células não cancerosas do corpo.

A descoberta da mostarda nitrogenada e seus efeitos sobre as células em proliferação foi descoberta em ambas as Guerras Mundiais, mas só posta em prática para tratar leucemias e linfomas na década de 1940.



Quimioterapia

Na década seguinte, diferentes classes de agentes quimioterápicos foram descobertas. A maioria deles era dirigida contra a síntese de DNA ou divisão celular.

Na década de 1970, observou-se que os agentes citotóxicos tinham um impacto significativo na cura de cancros específicos, como cancro testicular e leucemia.



Classes de medicação quimioterápica

Os agentes quimioterápicos são divididos em diferentes categorias de acordo com seu mecanismo de ação. A lógica por trás da quimioterapia é inibir ou matar as células cancerosas que se dividem rapidamente.

Isto pode ser devido à ação da medicação num ponto específico do ciclo celular - ou independente do ciclo celular.

Quimioterapia

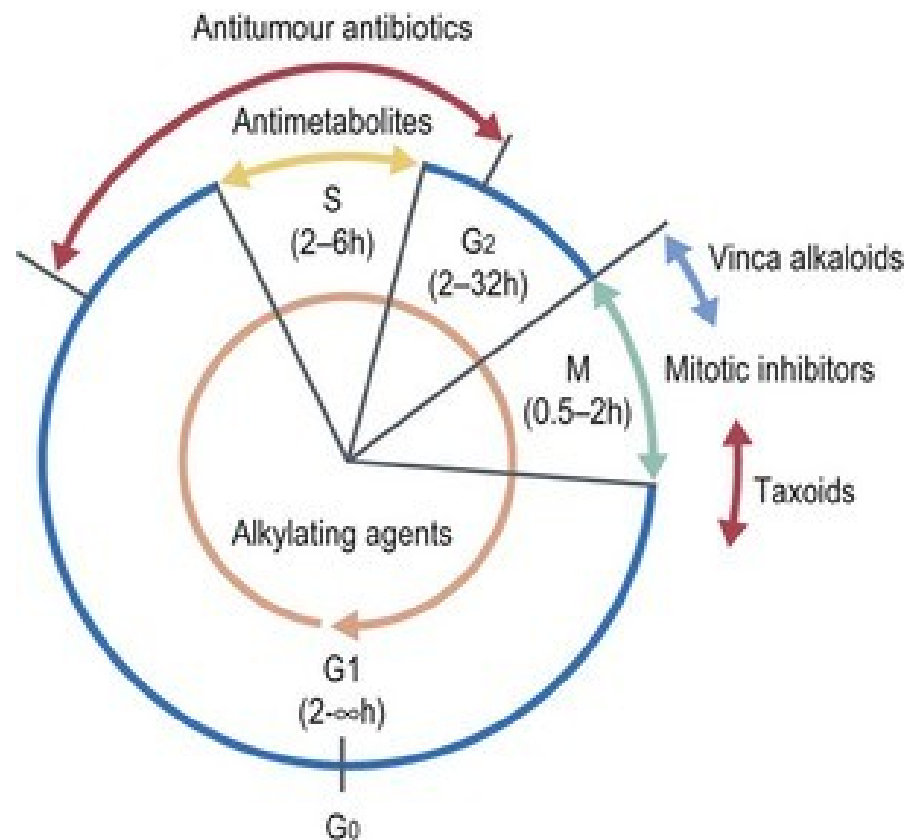
Fase S de antimetabólitos, p.e. metotraxato, capecitabina

Fase M de alcalóides vinca, p.e. vincristina, vinorelbina

Fase M de taxanos, p.e. paclitaxel, docetaxel

Epipodofilotoxinas G2, S, pré-mitótica, topo II, p.e. etoposido

Fase S dos camptotecanos, topo I, p. ex. irinotecano, topotecano





Quimioterapia

Quimioterapias não específicas do ciclo celular:

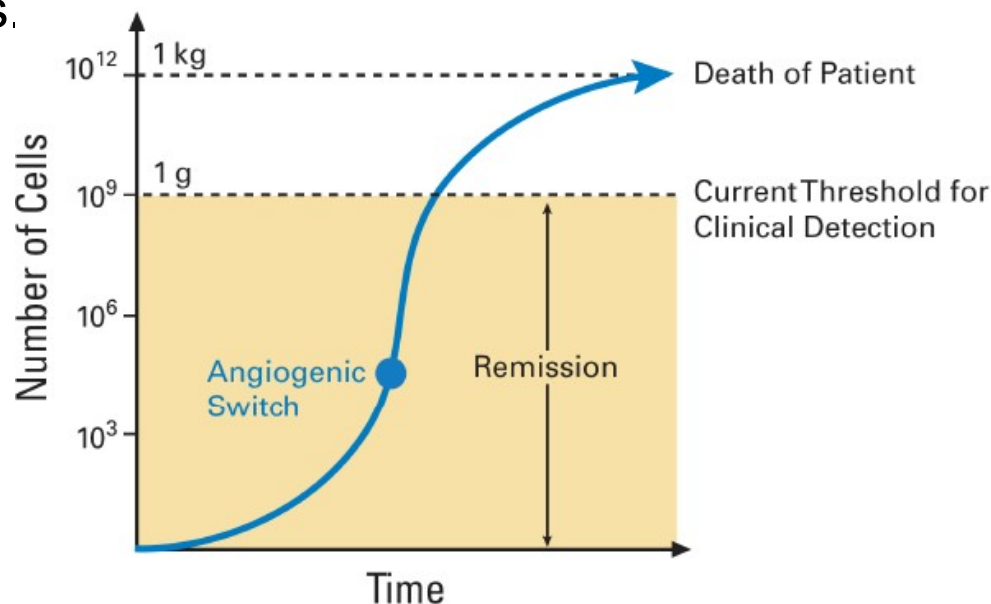
Antibióticos antitumorais, p ex. doxorrubicina, mitomicina-C

Agentes alquilantes, p ex. ifosfamida, clorambucil

Nitrosoureas, p ex. lomustina, carmustina

Como funciona a quimioterapia?

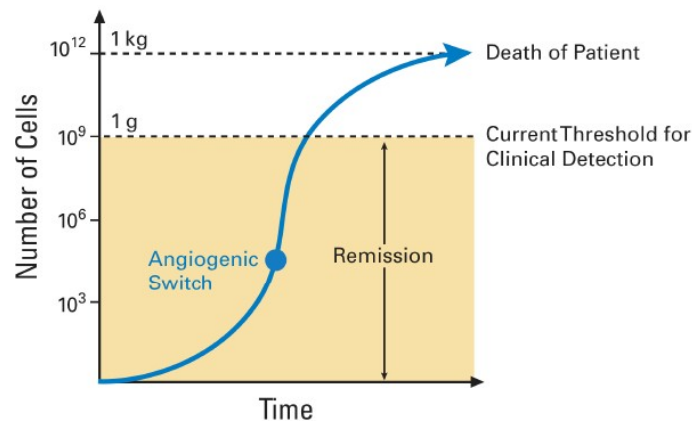
As células tumorais são detetáveis por meios convencionais com 10^9 células (equivalente a 1 g de tumor ou 1 cm³ de tumor) e continuam a crescer sem tratamento. Os pacientes geralmente morrem se permanecerem sem tratamento ou após um tratamento sem sucesso, quando a carga tumoral atinge 10^{12} células.



Como funciona a quimioterapia?

Quando um protocolo é administrado a um tumor sensível, causa a morte celular numa proporção das células cancerosas. Cada ciclo resulta em morte celular proporcional. Eventualmente, o tumor deixa de ser detectado por meios convencionais - chamada resposta “completa” ao tratamento.

Nesta altura, existe ainda a possibilidade de restarem $<10^9$ células e a interrupção do tratamento pode levar à progressão / recidiva precoce da doença.



Frangioni JV. "New technologies for human cancer imaging." *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 4012-21.

Como funciona a quimioterapia?

Portanto, os pacientes com tumores quimiossensíveis recebem cursos adicionais de quimioterapia para reduzir o número de células tumorais a um mínimo absoluto.

No entanto, nem mesmo isto resulta necessariamente na destruição completa das células tumorais no final da quimioterapia. Espera-se então que a imunovigilância do corpo normal ajudará a alcançar a cura em alguns casos.

Em alguns pacientes, o cancro pode voltar a crescer a qualquer momento durante a fase convencionalmente indetetável.

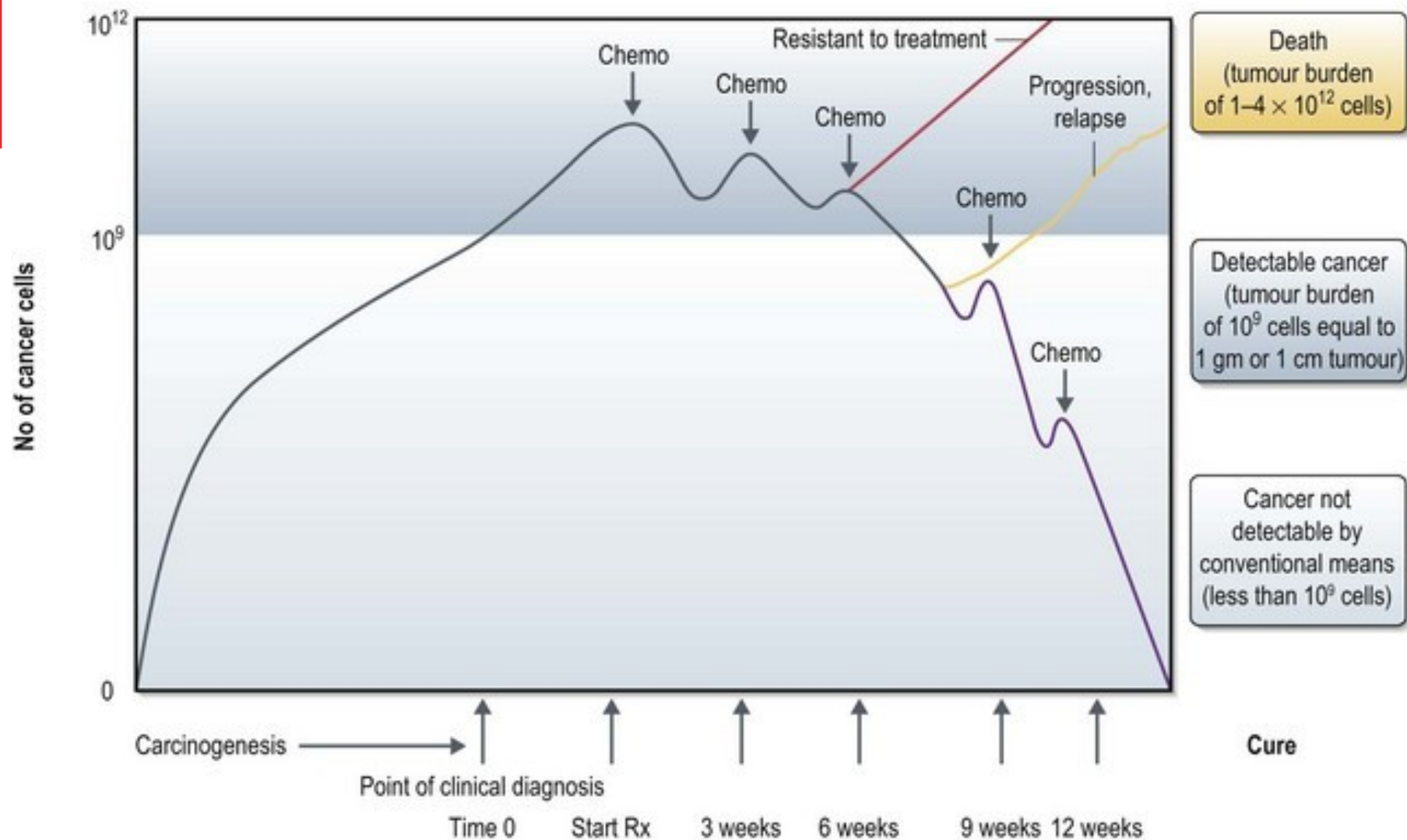
Em outros pacientes, os tumores não respondem à quimioterapia - há resistência, o que requer uma mudança de tratamento.

Duração e frequência dos tratamentos

- O número de tratamentos necessários, bem como a sua duração e frequência, dependem do tipo de doença, do tipo de quimioterapia e da resposta do seu organismo.
- Habitualmente a quimioterapia é administrada por ciclos, isto é, com uma determinada periodicidade, de modo a haver um período de descanso que lhe permita recuperar dos efeitos que possam surgir. Assim, cada “ciclo” repetir-se-á, por exemplo, todas as semanas, de 2 em 2, de 3 em 3 ou de 4 em 4 semanas.
- Há ciclos que se completam num só dia, enquanto outros abrangem 2 ou mais dias. Nestes casos, as administrações respeitam um esquema próprio de agendamento ou, então, são feitas de forma contínua, com o recurso a bombas infusoras.

Quantos ciclos de quimioterapia?

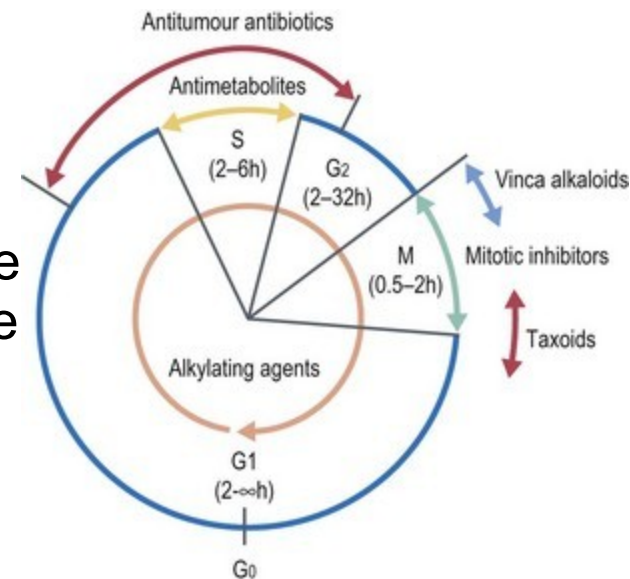
- Para um tratamento curativo, mais ciclos de quimioterapia são necessários após uma resposta clínica, para lidar com a carga tumoral indetetável. Portanto, a quantidade de quimioterapia pode variar de alguns ciclos a meses a anos, dependendo do cancro específico (por exemplo, a leucemia aguda precisa de mais de um ano de quimioterapia).
- Para muitos tratamentos adjuvantes, tradicionalmente são administrados 6 ciclos de quimioterapia. (por exemplo, cancro de mama geralmente 6–8 cursos de quimioterapia, dependendo do protocolo).
- Em tratamentos paliativos, é importante avaliar a resposta (geralmente após 2-3 ciclos de quimioterapia) antes de continuar com o tratamento, mas se os pacientes responderem aceitavelmente, podem continuar por mais ciclos, dependendo da toxicidade e dos medicamentos envolvidos.



Combinação de agentes quimioterápicos

As células cancerígenas tendem a desenvolver resistência com novas mutações genéticas ou o desenvolvimento de bombas celulares de efluxo que reduzem a dose do fármaco recebida pelas células. Consequentemente, o tumor terá um período de sensibilidade seguido por um novo crescimento do tumor. Isto pode ser parcialmente devido ao facto de que nem todas as células tumorais passam pela mesma fase do ciclo celular ao mesmo tempo.

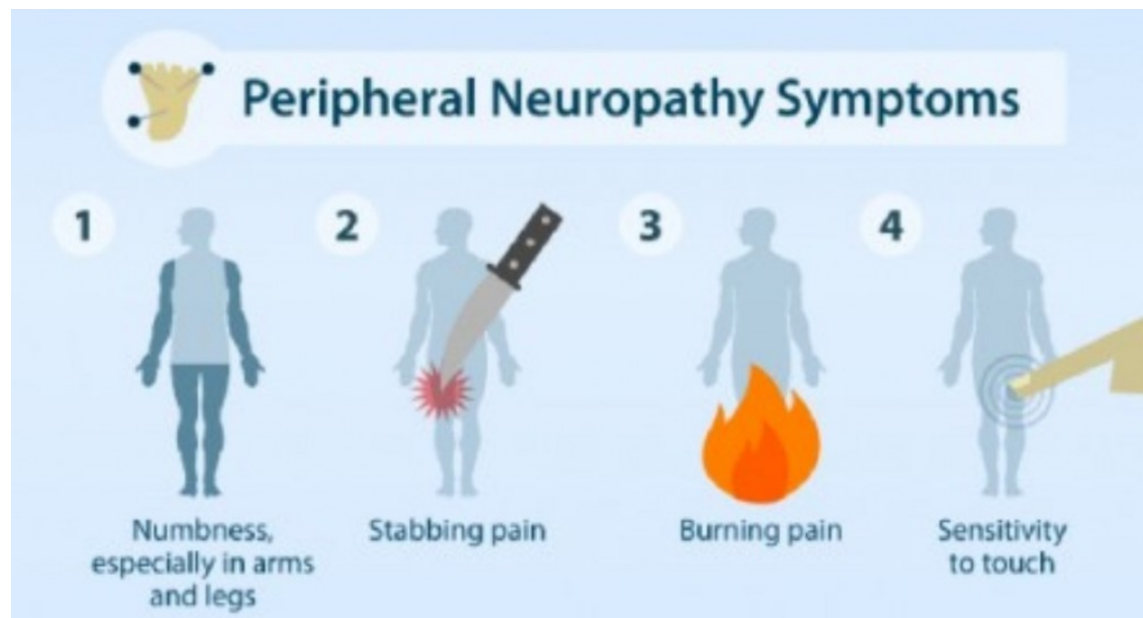
A combinação de medicamentos permite direccionar agentes com diferentes atividades ou contra diferentes partes do ciclo celular simultaneamente. A ideia é aumentar a morte celular no momento de cada tratamento e reduzir a resistência medicamentosa.



Efeitos adversos comuns da quimioterapia tradicional:

Fadiga - um sentimento persistente de exaustão física, emocional ou mental.

Neuropatia periférica - dor, dormência ou sensibilidade acrescida nas extremidades.



Efeitos adversos comuns da quimioterapia tradicional:

- Diarreia
- Obstipação
- Náuseas e vômitos - normalmente, medicamentos administrados antes e após cada dose de quimioterapia limitam a intensidade de náusea e vômitos.
- Mucosite - a quimioterapia pode danificar as células da boca e da garganta, provocando feridas dolorosas.
- Dor.





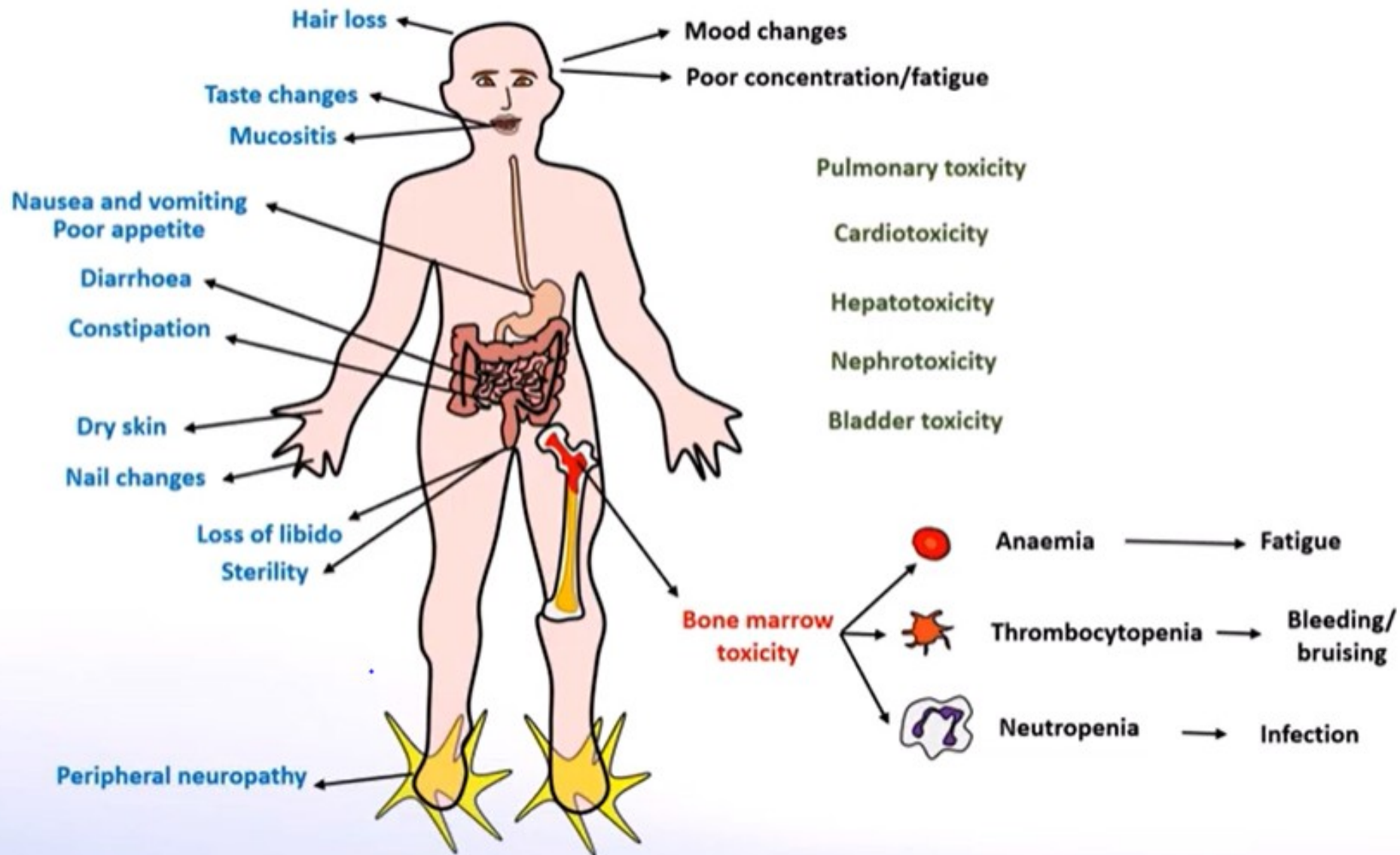
Efeitos adversos comuns da quimioterapia tradicional:

- Anemia ou leucopenia - a medula óssea, o tecido esponjoso dentro dos ossos, produz novas células sanguíneas. Mas a quimioterapia afeta o processo de divisão. Portanto, pode-se ter efeitos adversos devido a ter muito poucas células sanguíneas.
- Efeitos no sistema nervoso - alguns medicamentos causam danos nos nervos. Os sintomas do nervo ou do músculo podem incluir: dormência, queimadura, fraqueza ou entorpecimento nas mãos, nos pés, ou ambos; músculos fracos, doloridos, cansados, pescoço rígido; dor de cabeça; alterações da visão ou da audição; dormência, queimadura, fraqueza ou entorpecimento nas mãos, nos pés, ou ambos.



Efeitos adversos comuns da quimioterapia tradicional:

- Perda de apetite, assumindo várias formas: comer menos do que o normal, ter falta de fome, completamente satisfeito depois de comer uma pequena quantidade. Se isto durar durante o tratamento, pode ocorrer perda de peso, desnutrição ou perda de massa muscular e força.
- Mudanças no pensamento e na memória. Algumas pessoas têm dificuldade em pensar com clareza e se concentrarem durante e após a quimioterapia.
- Problemas sexuais e reprodutores. A quimioterapia pode afetar a fertilidade. Para as mulheres, esta é a capacidade de engravidar e levar a bom termo uma gravidez.
- Estes sintomas podem tornar mais difícil a recuperação da quimioterapia. Normalmente melhoram diminuindo a dose de quimioterapia ou após findo o tratamento. No entanto, por vezes, o dano é permanente.



Terapias Hormonais

As terapias hormonais ou endócrinas são usadas para tratar tumores que estão associados com tecido que, em circunstâncias normais, responde a substâncias hormonais específicas, como o tecido mamário ou a próstata.

A testosterona, as progestonas, as medicações anti-suprarenais são substâncias hormonais comumente usadas para interagir ou interferir com a proliferação de células em tipos específicos de tecido. Exemplos são o uso de terapia de estrogénio no cancro de próstata (leuprolide - Lupron) e o uso de terapia antiestrogénica (tamoxifen) em tumores de mama receptivos a estrogénio. Por vezes, os agentes endócrinos são usados por até 5 anos após o diagnóstico inicial, enquanto as quimioterapias são mais comumente usadas por 4-6 meses e até 2 anos.



Terapias Hormonais

Podem ser administradas de várias formas, por exemplo:

Via oral - comprimidos

Intramuscular ou intradérmica.

Via cirurgia – remoção de órgãos que produzem hormonas (p.ex. ovários ou testículos).

Necessidades especiais de dieta - na terapia hormonal para o cancro de próstata pode haver ganho de peso substancial.



Terapias Hormonais

Alguns efeitos colaterais comuns para os homens que recebem terapia hormonal para cancro de próstata incluem:

- Afrontamentos
- Perda de apetite sexual
- Ossos enfraquecidos
- Diarréia
- Náuseas
- Aumento dos seios mamários
- Fadiga

Alguns efeitos colaterais comuns para as mulheres que recebem terapia hormonal para cancro de próstata incluem:

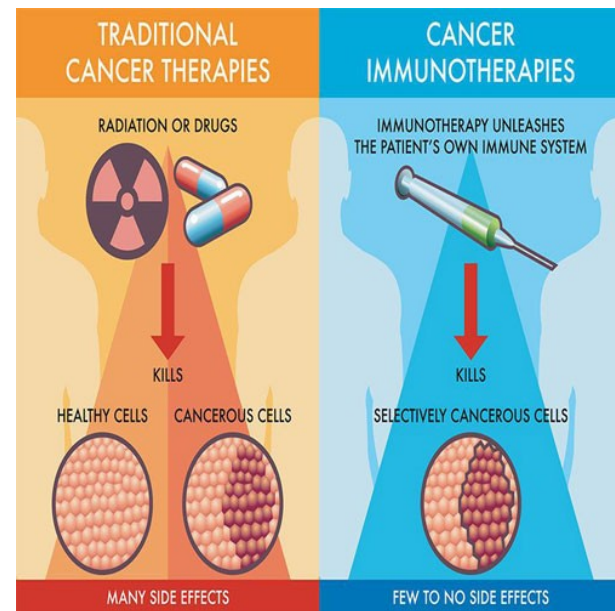
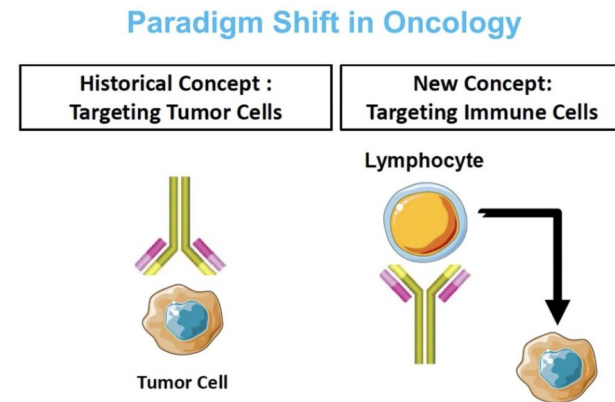
- Secura vaginal
- Alterações menstruais, se ainda não se atingiu a menopausa
- Perda de apetite sexual
- Náuseas
- Mudanças de humor
- Fadiga

Imunoterapia Oncológica

É um tipo de tratamento que ajuda o sistema imunológico a combater o cancro. É um tipo de terapia biológica, um tipo de tratamento que usa substâncias feitas de organismos vivos para tratar o cancro.

Como parte de sua função normal, o sistema imunológico detecta e destrói células anormais e muito provavelmente previne ou restringe o crescimento de muitos tipos de cancro.

Mesmo que o sistema imunológico possa prevenir ou retardar o crescimento do cancro, as células cancerígenas têm formas de evitar a destruição pelo sistema imunológico.



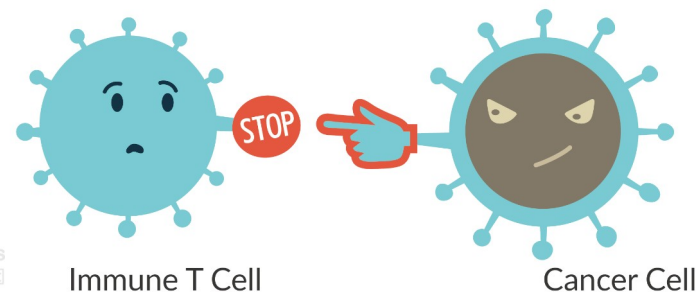
Imunoterapia Oncológica

Por exemplo, as células cancerígenas:

- Apresentam alterações genéticas que as tornam menos visíveis ao sistema imunológico.
- Têm proteínas na sua superfície que desligam as células do sistema imunológico.
- Alteram as células normais ao redor do tumor para que interfiram na forma como o sistema imunológico responde às células cancerígenas.

1

Cancer cell presses the STOP button of the immune T cell to stop the attack.

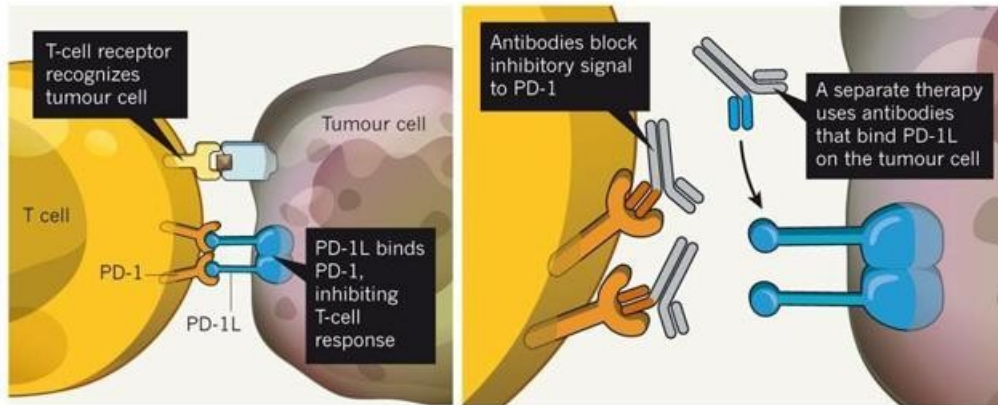


Imunoterapia Oncológica

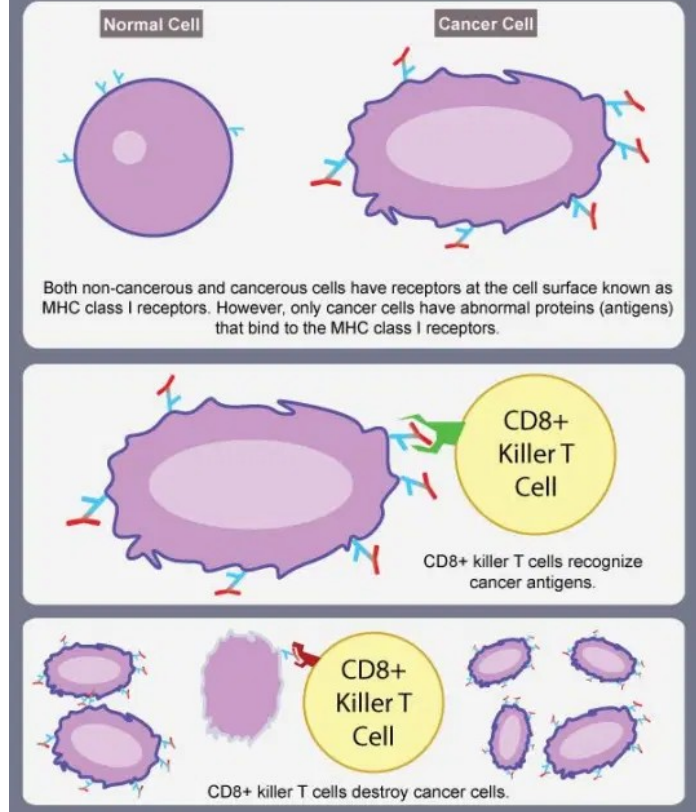
Inibidores do ponto de controle imunológico
Bloqueando estes pontos de verificação que são uma parte normal do sistema imunitário, o cancro impede que as respostas imunológicas sejam fortes. Ao bloqueá-los, a imunoterapia permite que as células imunológicas destruam adequadamente as células cancerígenas.

WAKING UP THE BODY'S DEFENCES

Tumour cells can inhibit the body's immune response by binding to proteins, such as PD-1, on the surface of T cells. Antibody therapies that block this binding reactivate the immune response.



One Way Our Immune System Recognizes and Targets Cancer Cells



Imunoterapia Oncológica

A **Terapia de transferência de células T** aumenta a capacidade natural das células T em combater o cancro. As células imunitárias são retiradas do tumor, as mais ativas contra o cancro são selecionadas ou alteradas no laboratório para melhor atacar as células cancerígenas, cultivadas e devolvidas via intravenosa.

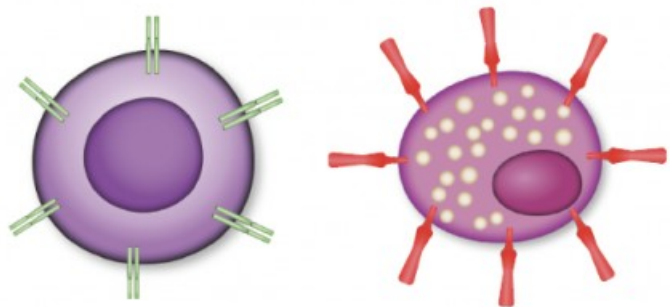


Fig. A Células T em estado natural não reconhecem a célula do câncer que permanece intacta.

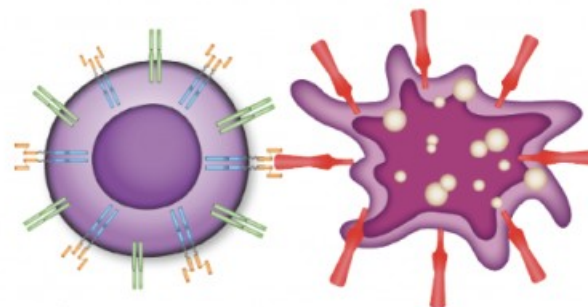
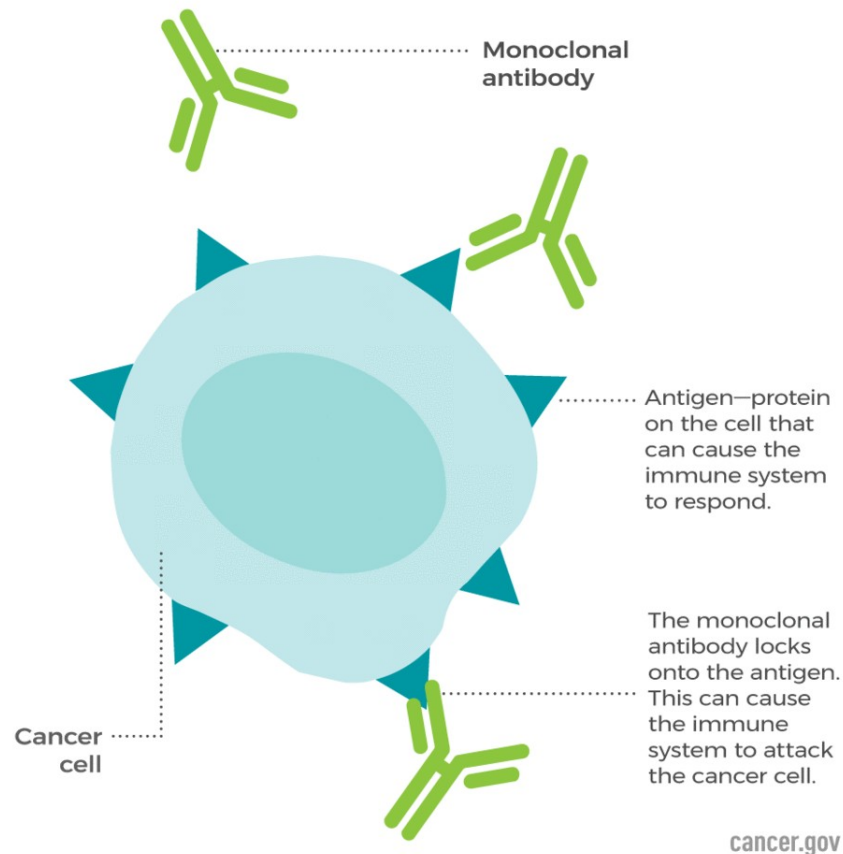


Fig. B Células CAR T reconhecem a célula do câncer destruindo-a.

Imunoterapia Oncológica

Os **anticorpos monoclonais** são proteínas do sistema imunitário criadas em laboratório e destinadas a se ligar a alvos específicos nas células cancerígenas, marcando-as para que sejam melhor identificadas e destruídas pelo SI.

As **vacinas de tratamento** atuam contra o cancro, aumentando a resposta do sistema imunitário às células cancerígenas.





Imunoterapia Oncológica

As diferentes formas de imunoterapia podem ser administradas de maneiras diferentes:

Via intravenosa

Via oral, em comprimidos ou cápsulas.

Via tópica, em creme (para cancro de pele em estágio inicial)

Via intravesical - diretamente para a bexiga

Imunoterapia Oncológica - efeitos secundários

Os efeitos secundários geralmente relacionados com estes tratamentos incluem frequentemente sintomas do tipo gripal (febre, náuseas, constipação, dores musculares, etc.)

Outros frequentes são:

- alterações cutâneas – como a comichão ou erupções cutâneas

- inflamação do intestino (colite)

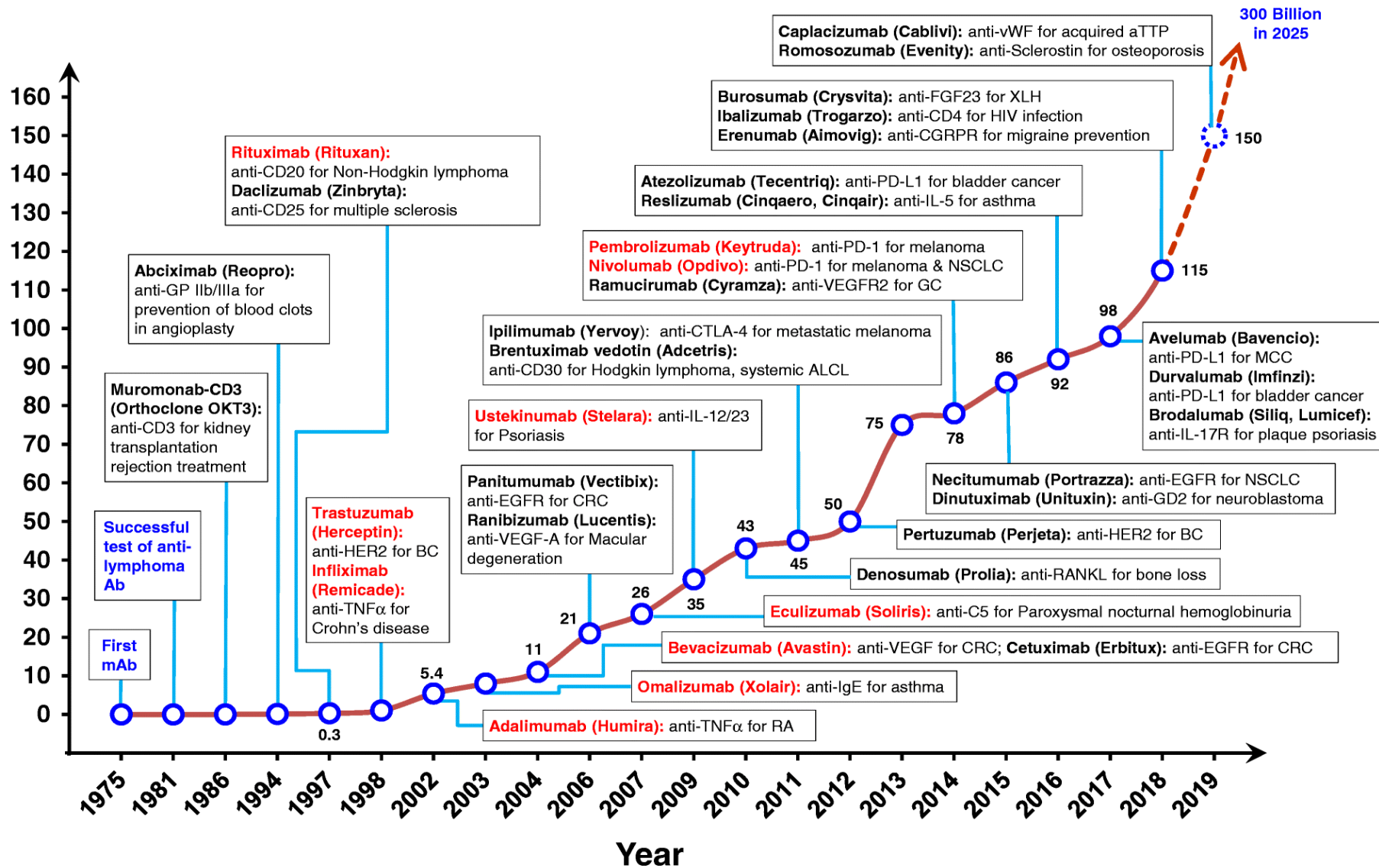
- inflamação do pulmão (pneumonite)

- doenças inflamatórias da hipófise (hipofisite)

- a inflamação da tiróide (tiroidite)

- entre outros

Market Value (Billion)



Radioterapia

É um tipo de tratamento do cancro em que se utiliza radiação para destruir as células cancerígenas. É considerado um tratamento local, visto ser, geralmente, aplicado apenas na região do corpo onde o tumor se encontra.

A radiação pode ser aplicada a partir do exterior do corpo (radioterapia externa), sendo direccionada apenas para o local onde se encontra o tumor; ou através de pequenos implantes que contêm o material radioativo (radioterapia interna ou braquiterapia) aplicados na zona do tumor.

É usado em situações em que as células tumorais residuais são uma preocupação, ou onde o estadiamento é muito tarde para a ressecção cirúrgica e a quimioterapia como uma terapia autónoma não é adequada.

Radioterapia

O objectivo pode também ser controlar a doença local num tumor não resecável. Aqui a radiação fulldose é usada e às vezes é suplementada por implantação intersticial de isótopos radioativos ou sementes.

Em doenças tardias, a radiação é usada para tratar metástases distantes, especialmente no osso e cérebro.

A terapia é geralmente dada cinco vezes por semana durante 5 a 8 semanas, com as últimas cinco a seis sessões sob a forma de um tratamento de reforço com maior dose de radiação direccionada apenas para o tumor.



Radioterapia

Cuidado a ter com doenças auto-imunes pré-existentes, porque os componentes inflamatórios dessas doenças são exacerbados por radiação, p.ex doença pulmonar ou cardíaca preexistentes.

Doenças vasculares do colagénio e diabetes não controlada poderão também ser contraindicações na radioterapia, devido a risco de atrofia dérmica, telangiectasia, necrose e fibrose.

Radioterapia- Quais os efeitos secundários?

É importante referir que a radioterapia não torna as pessoas radioativas. Tal como a quimioterapia, também pode afetar células saudáveis do organismo, o que, por conseguinte, poderá conduzir ao aparecimento de efeitos adversos como:

- cansaço
- inchaços
- irritação da pele
- perda de cabelo
- outros sintomas, dependendo do local onde é aplicada.



Quais os efeitos secundários da radioterapia externa a longo prazo?

- infertilidade (se aplicada sobre ou próximo dos órgãos genitais)
- problemas cardíacos ou pulmonares (se aplicada no peito)
- problemas gastrointestinais (se aplicada na barriga)
- problemas de tiroide e neurológicos (se aplicada no pescoço ou cabeça)
- pode provocar também osteoporose (diminuição de cálcio nos ossos)
- Pessoas que receberam radiação no peito apresentam maior risco de desenvolver cancro da mama e do pulmão.



Terapêutica Oncológica e Covid-19

As pessoas com cancro e as pessoas em tratamento oncológico ativo têm maiores riscos, sobretudo:

Pessoas em tratamento de quimioterapia, ou que fizeram tratamento nos últimos 3 meses;

Pessoas em tratamento de imunoterapia, ou outras terapêuticas dirigidas;

Pessoas em tratamento de radioterapia, sobretudo para cancro do pulmão;

Pessoas que realizaram, recentemente, cirurgias oncológicas radicais (como, por exemplo, a tumores localizados no pulmão);

Pessoas que realizaram transplante de medula óssea ou de células estaminais no último ano, ou que ainda estejam sob terapêutica imunossupressora;

Pessoas com determinadas doenças hemato-oncológicas, mesmo que não estejam em tratamento (como, por exemplo, leucemia crónica, linfoma ou mieloma).



A Medicina ainda é boa para nós?

Considerações sobre a prática convencional



Considerações sobre a prática convencional

A medicina avança rapidamente com mapeamento do genoma, técnicas cirúrgicas e novos equipamentos de diagnóstico, bem como medicamentos. Enquanto nos concentramos em eliminar sintomas e doenças com todas estas novas ferramentas ao nosso alcance, às vezes esquece-se que uma pessoa é mais do que a doença no seu corpo.

Os dados europeus, principalmente dos Estados-Membros da União Europeia, mostram de forma consistente que os erros médicos e os eventos adversos relacionados com os cuidados de saúde ocorrem em 8% a 12% das hospitalizações.



Considerações sobre a prática convencional

As infecções associadas aos cuidados de saúde afetam cerca de 1 em cada 20 pacientes hospitalares em média todos os anos (estimado em 4,1 milhões de pacientes), sendo os quatro tipos mais comuns: infecções do trato urinário (27%), infecções do trato respiratório inferior (24%), infecções cirúrgicas locais (17%) e infecções sanguíneas (10,5%). O *Staphylococcus aureus* multirresistente é isolado em cerca de 5% de todas as infecções associadas aos cuidados de saúde.



Considerações sobre a prática convencional

Enquanto 23% dos cidadãos da União Europeia afirmam ter sido diretamente afetados por erro médico, 18% afirmam ter experienciado um erro médico grave em meio hospitalar e 11% que receberam uma medicação errada. Evidência sobre erros médicos mostram que 50% a 70,2% destes danos podem ser evitados por meio de abordagens sistemáticas abrangentes para a segurança do paciente.



Considerações sobre a prática convencional

As estatísticas mostram que as estratégias para reduzir a taxa de eventos adversos na União Europeia por si só levariam à prevenção de mais de 750.000 erros médicos causadores de danos por ano, levando, por sua vez, a 3,2 milhões de dias a menos de hospitalização, 260.000 menos incidentes de invalidez permanente e menos 95.000 mortes por ano.



Considerações sobre a prática convencional

As condições de vida, sobretudo, no mundo ocidental, evoluíram bastante nos últimos anos, trazendo melhorias para a qualidade de vida das pessoas, contudo trouxeram também estilos de vida pouco saudáveis.

Estas mudanças no estilo de vida têm evoluído de tal forma que, muitas vezes, nem sequer tomamos consciência da espiral em que vivemos. Infelizmente, se nada for feito em contrário, estes novos estilos de vida têm hoje, e devem com segurança, no futuro cada vez mais efeitos nefastos na nossa saúde e conseqüentemente na nossa qualidade de vida.



Considerações sobre a prática convencional

A medicalização da experiência humana com a consequente terapêutica farmacológica, um rótulo nosológico e um medicamento podem trazer grandes transtornos, custos enormes, e o real perigo de efeitos colaterais, às vezes mortais.

Somos todos alvos expostos dos orçamentos multimilionários da indústria farmacêutica.

Traçar um outro rumo é, assim, inadiável. A tônica deve ser posta na promoção da saúde e na prevenção da doença.

Sobremedicação

Schleicher SM, Bach PB, Matsoukas K, Korenstein D. Medication overuse in oncology: current trends and future implications for patients and society. Lancet Oncol. 2018 Apr;19(4):e200-e208.

Os tratamentos anticâncer podem estar sujeitos ao uso excessivo, que é definido como a prestação de serviços médicos com maior probabilidade de prejudicar do que beneficiar o paciente.

Encontramos 30 estudos que documentam o uso excessivo de medicamentos no câncer, que incluíram 16 exemplos de uso excessivo de medicamentos de suporte e 17 exemplos de uso excessivo de medicamentos antineoplásicos em oncologia.



Sobremedicação

Poucos agentes específicos foram avaliados e nenhum estudo investigou o uso excessivo dos medicamentos mais tóxicos ou caros atualmente usados no tratamento do cancro.

Embora os danos financeiros, psicológicos ou físicos do uso excessivo de medicamentos no cancro possam ser substanciais, há poucas evidências publicadas abordando esses danos, então sua magnitude não é clara.

Mais pesquisas são necessárias para melhor quantificar o uso excessivo de medicamentos, entender suas implicações e ajudar a proteger os pacientes e o sistema de saúde contra o uso excessivo.

Sobremedicação

Gøtzsche PC. Survival in an overmedicated world: look up the evidence yourself. Copenhagen: People's Press; 2019. Chapter 10

[...]Os medicamentos contra o cancro são um desastre. Os requisitos regulamentares para estes medicamentos são quase nenhuns. São frequentemente aprovados com base em estudos de braço único que não podem dizer nada sobre se o medicamento aumenta ou reduz a mortalidade. De 27 indicações diferentes na Europa, das quais 14 eram novas aplicações e 13 extensões de aprovações anteriores, a documentação clínica consistia inteiramente em pequenos estudos de braço único em oito casos.

Sobremedicação

Gøtzsche PC. Survival in an overmedicated world: look up the evidence yourself. Copenhagen: People's Press; 2019. Chapter 10

O número total de pacientes era pequeno, uma mediana de 238, e na metade dos casos, fornecendo apenas resultados substitutos (surrogate endpoints), como resposta tumoral completa ou parcial, altamente propensos a avaliações tendenciosas, particularmente em estudos de braço único. Isto é muito preocupante porque a maioria dos medicamentos contra o cancro pode causar redução do tumor e aumento da mortalidade, se administrado em dose muito alta.

Os estudos que relataram sobrevivência encontraram uma diferença mediana de apenas um mês.

Sobremedicação

Gøtzsche PC. Survival in an overmedicated world: look up the evidence yourself. Copenhagen: People's Press; 2019. Chapter 10

Outro estudo, de 12 novos medicamentos contra o cancro aprovados na Europa de 1995 a 2000, mostrou que nenhum ofereceu qualquer progresso significativo e ainda um custo 350 vezes maior do que o concorrente. 63

É ainda pior no USFDA, que aprova a maioria dos medicamentos contra o cancro (68%) com base em outros resultados além da sobrevivência. Além disso, 35% dos medicamentos obtiveram licença até sem uma única intervenção randomizada.



感谢聆听