

18 de Abril de 2008.
Professor Roberto Gomes.

Princípios de quimioterapia anti-neoplásica

Fases do ciclo celular

G0 não existe. Trata-se de um G1 prolongado: por isso não se pode dizer que uma pessoa esteja completamente curada do câncer: suas células malignas podem ter entrado num G1 prolongado. Entretanto, na grande maioria das vezes, se uma recidiva não ocorrer antes de 5 ou 10 anos depois do tratamento, diz-se que o paciente está curado.

Genes

A proteína p53 é considerada guardiã do genoma: ela prepara uma célula para morrer em casos de anomalia.

O câncer muitas vezes envolve a proteína p53.

Quimioterapia

A QTX consiste em drogas (venenos celulares) que atuam em determinadas fases do ciclo celular. Um tumor maligno tem células em todas as fases do ciclo celular: isso faz com que seja necessária a poliquimioterapia, para que as células em várias fases do ciclo sejam acometidas.

Mecanismos de ação

A) Agentes alquilantes

Ligam-se à molécula de DNA já formada. Assim, originam um DNA anormal e a célula não consegue se dividir.

B) Antimetabólitos

C) Inibidores mitóticos

D) Antibióticos

Atuam nas fases M e G2 e impedem a formação das proteínas do fuso celular.

O ideal é associar grupos de substâncias que possam atuar em todas as fases do ciclo celular. As drogas modernas são muito caras, apesar de eficazes.

Alquilantes

Ciclofosfamida e Ifosfamida: são drogas eficazes para ca de mama, linfomas, leucemia, ca de pulmão.

Cisplatina e carboplatina: são mais caras. Derivadas da platina e são importantes para ca de cabeça e pescoço, mama e pulmão. São drogas nefrotóxicas.

Dacarbazina: utilizada em linfomas e leucemias.

Nitrosouréias: são as únicas que atravessam a barreira hematoencefalica.

Melfalan: leucemia e melanomas.

Anti-metabólitos

5-fluoruracil: muito barato, mas muito eficaz para tumores do TGI. Muito utilizado e com poucos efeitos colaterais.

Metotrexato: para ca de cabeça e pescoço, colo do útero e linfomas.

Inibidores mitóticos

Vincristina e vinblastina são derivados de plantas. Utilizados para leucemias e linfomas.

Etoposide para ca de mama, pulmão.

Taxol: também derivado de uma planta. Para ca de mama e de pulmão.

Antibióticos

Bleomicina: para ca de cabeça e pescoço e útero.

Doxorrubicina: muito cardiotóxica. Muito boa para ca de mama, leucemias, linfomas e ca de pulmão.

Actinomicina D: dos 300 quimioterápicos que existem é a única que é produzida no Brasil.

Mitomomicina-C

Epirrubicina: para ca de mama, pulmão e linfomas.

QTX antineoplásica

A) Adjuvante: depois de um tratamento com cirurgia ou radioterapia. Quando, teoricamente, ainda possa ter ficado células tumorais na corrente sanguínea. A QTX é em doses menos agressivas do que a de câncer avançado. Assim, há menos efeitos colaterais e os resultados são muito bons. A quimioterapia adjuvante aumentou muito a sobrevida dos pacientes: é utilizada há 20 anos no ca de mama; antes dela a sobrevida de 5 anos era de 50% e agora é de 75% (o mesmo aconteceu com o ca de intestino grosso). O ca de estômago, que sempre teve resultado ruim (recidiva e morte elevadas) apresentava sobrevida de 5 anos de 25% e agora alcança 50%. Ou seja, a QTX adjuvante é feita durante a cirurgia ou após ela.

B) Neoadjuvante: nesta situação, ao diagnóstico o tumor é muito grande. Assim, faz-se 3-4 ciclos de terapia, reduz-se o tumor e, só a seguir, faz cirurgia, radioterapia ou outro tratamento.

C) Finalidade curativa: existem tumores que o tratamento é basicamente com quimioterapia - coriocarcinoma, mieloma múltiplo, leucemia.

D) Finalidade paliativa: é a mais utilizada no país. Apenas 30% dos pacientes respondem a ela e desses, apenas 30% tem sobrevida de 30%. Ou seja, 9% dos pacientes submetidos a quimioterapia paliativa apresentam sobrevida razoável.

Linfomas e leucemias respondem bem a QTX e RTX.

Vias de administração

Oral

Endovenosa: é a mais utilizada.

IM

Intra-arterial

Intra-cavitária

Intra-luminal

Complicações

Os principais efeitos colaterais: anemia, plaquetopenia, leucopenia, alterações do TGI.

Um ciclo de quimioterapia deve durar no máximo 5 dias e deve-se dar um intervalo de pelo menos 15 dias para que a medula recupere a taxa de plaquetas e hemácias no sangue circulante. Se no próximo ciclo o paciente tiver menos de 150 mil plaquetas ou menos de 4 mil leucócitos ele não pode ser realizado.

A preparação dos medicamentos utiliza câmeras com fluxo de ar laminar para evitar contaminações.

A equipe envolvida no tratamento é multidisciplinar: são importantes psicóloga, enfermeira, nutricionista.

A) Hematológicas : anemia, plaquetopenia, leucopenia (pode levar a infecções graves). Fatores de crescimento podem ser administrados ao paciente para estimular a medula óssea. O intervalo entre os ciclos é importante e o hemograma sempre se faz necessário no intervalo entre eles.

B) Digestivas: principalmente náuseas, vômitos, diarréias, gastrite, enterite, esofagite. As células do TGI são afetadas porque apresentam turn-over elevado, assim como as da MOV.

C) Urológicas: drogas como Metotrexato e Ciclofosfamida são eliminadas pelo rim e podem levar a uma nefrite química por irritação. Também podem promover uma cistite química. A cistplatina pode levar a IR por irritação.

D) Hepáticas: ciclofosfamida e metotrexato também são eliminados pela bile e podem gerar hepatite e/ou colecistite química. Às vezes, o paciente faz QTX e apresenta icterícia: será metástase? Será um tumor primário? Pode ser somente a quimioterapia. Situação na qual aumenta-se o intervalo entre os ciclos.

E) Pulmonares: a Bleomicina é pneumotóxica e pode levar à fibrose pulmonar. Ela é dada em 15 mg e no máximo 300 mg (a chance de insuficiência respiratória acima disso é alta).

F) Cardíacas: Doxorrubicina e Epirrubicina são cardiotoxícas e também possuem um limite de administração. Muitas drogas têm sua dosagem baseada na superfície corporal e se o paciente engorda ou emagrece as dosagens deve ser alteradas. A Doxorrubicina é dada na dose de 50mg/m² e seu limite é de 550 mg/m² (a partir daí o paciente pode falecer por ICC). Assim, o paciente pode receber no máximo 11 ciclos de Doxorrubicina.

G) Dermatológicas: as células da pele, assim como os cabelos, também se dividem mais rapidamente.

H) Neurológicas: Vincristina e a Vinblastina são neurotóxicas e alucinógenas: levam a formigamento de extremidades.

I) Psicológicas