

O CÂNCER EM FUNÇÃO DE PERSPECTIVAS MULTIDISCIPLINARES

Estudante(s): Rafael Ken Hasegawa (120006757@gabarito.email)

Orientador(es): Mariana Antonello (olimpiadas.udi@gabaritoeducacao.com)

Coorientador(es): Alisson Júnio Parreira Peixoto (alisson.parreira@gabarito.pro.br)

Ediluce Batista Silveira ediluce.silveira@gabarito.pro.br

Leonardo Batista Neto (leonardo.neto@gabarito.pro.br)

Mariana Bisaio Quillici coordenacao1.rondon@gabarito.g12.br

Priscilla Cardoso Pereira Barbosa

coordenacao7.rondon@gabarito.g12.br

Escola: Gabarito Educação

Resumo

Câncer é um nome geral que contempla um conjunto de mais de cem doenças fundamentadas em fenótipos característicos, sendo os principais dentre eles a proliferação patológica e o desenvolvimento da invasividade. A discussão sobre a temática câncer é abrangente e envolve diversos aspectos humanos relativos não só à bioquímica e à ciência molecular, como também à filosofia e à consciência do homem. Percebe-se a presença de um imaginário coletivo de horror generalizado associado aos tumores malignos, o que afeta negativamente o diagnóstico e o tratamento dos pacientes afetados pela enfermidade. Sob esse viés, o presente artigo consistiu em uma revisão bibliográfica que promoveu análises sobre a biologia tumoral, desde o início da oncogênese a partir de mutações primordiais até a sua metastatização, bem como aspectos concernentes aos tratamentos clássicos e inovadores – com enfoque na imunoterapia e no papel do sistema imunológico no combate às neoplasias; e a simbologia associada aos tumores, que envolve tanto vieses jurídicos quanto individuais de cada ser humano que convive com o problema. Os resultados forneceram uma base bem estabelecida para a compreensão dos alicerces que sustentam a negatividade relativa ao câncer, tais como aspectos históricos e estatísticos da contemporaneidade, além de perspectivas para o

desenvolvimento da oncologia no futuro da medicina, que deverá sobrepujar os desafios impostos pela patologia a fim de proporcionar melhorias na qualidade de vida global.

Palavras-chave: câncer; proliferação; metastatização; horror; imunoterapia; oncologia; consciência; direito; qualidade de vida.

ABSTRACT

Cancer is a general name that encompasses a group of more than one hundred diseases based on characteristic phenotypes, the main ones being pathological proliferation and the development of invasiveness. The discussion on cancer is wide-ranging and involves various human aspects related not only to biochemistry and molecular science, but also to philosophy and human consciousness. There is a collective imagination of generalized horror associated with malignant tumors, which negatively affects the diagnosis and treatment of patients infected with the disease. From this perspective, this article consists of a literature review that analyzes tumor biology, from the onset of oncogenesis through primordial mutations to metastasis, as well as aspects related to classic and innovative treatments, with a focus on immunotherapy and the role of the immune system in combating neoplasms and the symbolism associated with tumors, which involves both legal and individual biases of each human being who lives with the problem. The results provided a well-established basis for understanding the foundations that underpin the negativity surrounding cancer, such as historical and statistical aspects of contemporary society, as well as perspectives for the development of oncology in the future of medicine, which should overcome the challenges posed by the disease in order to improve global quality of life.

Keywords: cancer; proliferation; metastasis; horror; immunotherapy; oncology; awareness; law; quality of life.

1. Introdução e justificativa

Remonta à Antiguidade Clássica o dualismo existente entre o físico e o metafísico. Formalmente, pode-se atribuir a origem desta discussão ao primeiro embate filosófico claro e evidente, travado entre duas mentes brilhantes, mas diametralmente opostas, da era Pré-Socrática (a dos filósofos cosmológicos): Parmênides de Eléia e Heráclito de Éfeso. Ainda que sem uma resposta clara, os autores impuseram seus legados em uma infinda batalha entre correntes, que não podem anular-se por completo. Defensores da existência conflituosa entre duas realidades, a material e a inteligível, representadas respectivamente por corpo e alma (tais como Platão, discípulo de Sócrates, ou o maior representante do Racionalismo Clássico, Descartes), contrapõem as ideias de outros pensadores que concedem primazia à necessidade de tomar como objeto de estudo a possibilidade de conhecer a realidade por si mesma, sem recorrer a uma causa primeira ou à essência das coisas (a exemplo de Aristóteles, considerado pai da Lógica Clássica, ou David Hume, sistematizador da corrente Empirista da Filosofia Moderna).

É evidente, portanto, que o presente trabalho deve contemplar ambas as vertentes de pensamento, em função de investigar as múltiplas facetas da manifestação cancerosa. Serão analisados os aspectos frios, meramente racionais e de caráter científico da doença, a fim de compreender a maneira com que a biologia classifica o tumor maligno e suas perspectivas no mundo contemporâneo. Cita-se também a ascensão ao mundo da medicina uma nova esperança quanto ao tratamento oncológico: a imunoterapia. Em termos gerais, ela consiste em uma modalidade específica de ações de combate a células tumorais mediante a ativação das próprias células de defesa do organismo. Os medicamentos, dessa forma, estimulam o sistema imunológico do paciente a enfrentarem os corpos estranhos mais eficazmente, com menor uso de toxinas e substâncias danosas a sua integridade física e consequente mental.

Porém, o artigo não demonstra inércia quanto ao componente espiritual do indivíduo enfermo. Por espiritualidade entende-se a busca por significação e a tentativa de conexão com algo superior, a alma e a consciência, conceitos que transcendem aspectos materiais da existência humana. Ela pode se concretizar por intermédio de crenças, costumes, tradições e religiões, além de atestar o estado psíquico e a razão por trás das atitudes pessoais do ser, além de suas motivações e metas a serem cumpridas; configura, assim, fração indissociável daquilo que é a vida do homem. A dimensão existencial é um dos parâmetros de diferenciação

empregados quando se compara a humanidade às demais espécies de animais, uma vez que aquela detém as exclusivas capacidades de produção cultural e de pensamento abstrato.

Defende-se, em vista disso, a imprescindibilidade da análise profunda tanto da *res cogitans* (coisa pensante) quanto da *res extensa* (coisa extensa) para a contemplação dos aspectos humanitários e biológicos da pessoa humana que enfrenta um dos mais temidos e horríveis males – o câncer.

Objetivos

No mundo contemporâneo, a simbologia e o imaginário coletivo associados ao termo “câncer” carregam amplas conotações de negatividade, apesar da efetividade dos esforços médicos diários na busca por abordagens terapêuticas melhores contra essa doença. De fato, o diagnóstico de um tumor maligno envolve tanto aspectos bioquímicos e moleculares quanto metafísicos e psicológicos. Empiricamente, é possível atestar que a enfermidade implica sofrimento intenso manifesto não somente pelo paciente, como também por toda a rede de companhias que o envolve – em especial, amigos próximos e familiares. Mas porque isso ocorre? Quais são os fundamentos biológicos, históricos, estatísticos e qualitativos responsáveis pelo embasamento de tamanho pessimismo associado às neoplasias? E o que a medicina moderna tem feito para desconstruir essas visões, ou seja, é possível prever que as melhorias nas modalidades de tratamento e na qualidade de vida dos indivíduos doentes resultará em maior positividade e menos medo generalizado da sociedade frente ao objeto de estudo monstruoso da oncologia?

Metodologia

Gil (2008) conceitua a pesquisa como um método racional e sistemático que objetiva a concessão de respostas a questões propostas, ao averiguar fatores que interferem nos fatos estudados.

O presente artigo consistiu em uma revisão bibliográfica resultante da pesquisa em duas fontes principais, a saber, Google Acadêmico (<https://scholar.google.com/?hl=pt-BR>),

PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) e Revista Science (<https://www.science.org/>), no ano de 2025.

“A pesquisa bibliográfica está inserida principalmente no meio acadêmico e tem a finalidade de aprimoramento e atualização do conhecimento, através de uma investigação científica de obras já publicadas” (Souza; Oliveira; Alves, 2021).

No campo de pesquisa, inseriu-se as palavras-chave que seguem elencadas: “câncer”, “oncologia”, “imunoterapia”, “imunologia”, “quimioterapia”, “radioterapia”, “metástase”, “angiogênese”, “telômeros”, “neoplasias” e “tumores malignos”.

Dentre os resultados da pesquisa, houve a seleção inúmeros artigos dos quais foram extraídos trechos e imagens pertinentes aos temas da pesquisa, que incluem amplo conjunto de aspectos associados à manifestação biológica do câncer e às suas perspectivas simbólicas.

Resultados e Discussão

1. O TUMOR MALÍGNO

1.1 Conceito da doença

Câncer é o nome geral que contempla mais de uma centena de doenças caracterizadas pelo crescimento anormal de células do corpo (INCA, 2022). Essa proliferação, ainda que aparentemente caótica e desordenada, é resultado de uma complexidade tremenda de fatores associados a aspectos ambientais e genotípicos em uma evolução molecular organizada que segue passos relativamente comuns entre as diversas manifestações. Localidades pontuais podem ser o epicentro de um desenvolvimento cancerígeno a partir de uma única célula, que se multiplica com um apetite insaciável e apresenta, à medida que o câncer progride, capacidade de comprometimento de tecidos e órgãos vizinhos e do restante do organismo. Segundo José Ernesto Belizário (2022), a formação do câncer – processo denominado carcinogênese – em alguns casos, pode demorar de um a trinta anos. O aspecto extremamente agressivo e pernicioso de tumores malignos vitima inúmeros indivíduos espalhados pelo mundo e contribui para a criação de um imaginário coletivo que estigmatiza vítimas e promove um medo generalizado amplamente disseminado nos diversos setores da sociedade civil quanto à possibilidade de contração da condição. Isso ocorre porque, há menos de um século, o diagnóstico da enfermidade era equivalente a uma sentença de morte, posto que os mais avançados tratamentos eram consideravelmente limitados em comparação com os atuais; ademais, o diagnóstico do

problema acontecia, em muitos casos, quando o male já encontrava-se em estágios avançados, o que diminuía/excluía as chances de cura.

Ao longo dos séculos, quem sofre dessa doença foi submetido a quase todas as formas concebíveis de experiência. Os campos e as florestas, a farmácia e o templo foram saqueados em busca de algum tipo de alívio para essa doença intratável. Quase nenhum animal escapou de dar a sua contribuição, fosse com pele ou pelo, dente ou unha, timo ou tireoide, fígado ou baço, na vã busca do alívio. (Bainbridge, 1918 *apud* Mukherjee, 2010, p. 51).

Dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA) apontam que, no Brasil de 2023, os homens foram majoritariamente acometidos, com exceção do câncer de pele não melanoma, por tumores na próstata, no cólon e no reto e em órgãos do sistema respiratório. As mulheres, por sua vez, sofrem com frequência de tumores malignos nas mamas, no cólon e no reto e no colo do útero (exceto câncer de pele não melanoma).

Figura 01 – Incidência estimada conforme a localização primária do tumor (sexo masculino)

Localização Primária	Casos Novos	%
Próstata	71.730	30,0
Cólon e Reto	21.970	9,2
Traqueia, Brônquio e Pulmão	18.020	7,5
Estômago	13.340	5,6
Cavidade Oral	10.900	4,6
Esôfago	8.200	3,4
Bexiga	7.870	3,3
Laringe	6.570	2,7
Linfoma não Hodgkin	6.420	2,7
Fígado	6.390	2,7
Todas as Neoplasias, exceto pele não melanoma	239.430	100,0
Todas as Neoplasias	341.350	

Fonte: INCA (2023)

Figura 02 – Incidência estimada conforme a localização primária do tumor (sexo feminino)

Localização Primária	Casos Novos	%
Mama feminina	73.610	30,1
Cólon e Reto	23.660	9,7
Colo do útero	17.010	7,0
Traqueia, Brônquio e Pulmão	14.540	6,0
Glândula Tireoide	14.160	5,4
Estômago	8.140	3,3
Corpo do útero	7.840	3,2
Ovário	7.310	3,0
Pâncreas	5.690	2,3
Linfoma não Hodgkin	5.620	2,3
Todas as Neoplasias, exceto pele não melanoma	244.160	100,0
Todas as Neoplasias	362.730	

Fonte: INCA (2023)

1.2 Explicação sobre as possíveis causas

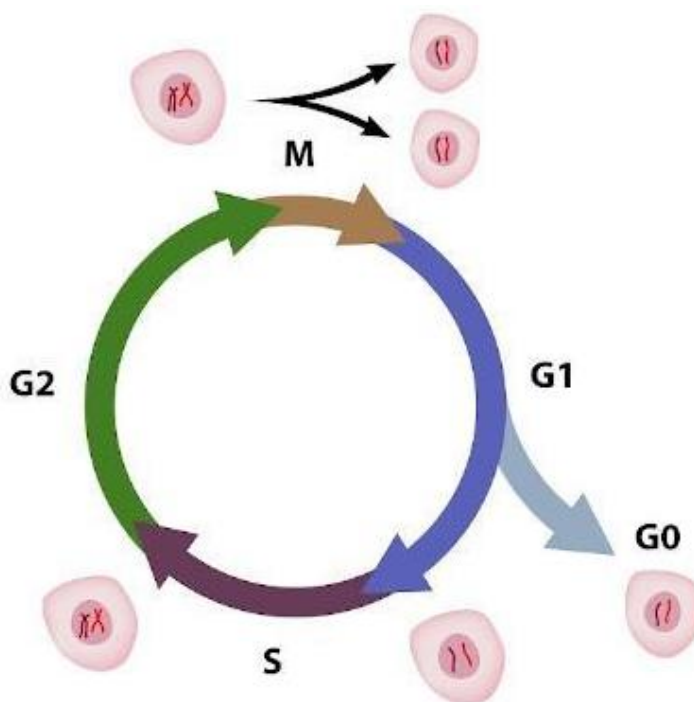
Hodiernamente, a ciência é capaz de identificar características comuns a todos os seres vivos. A principal delas diz que quaisquer seres pertencentes a algum dos cinco reinos – animal, vegetal, protista, fungi e monera – são constituídos de por uma (indivíduo unicelular) ou mais células (indivíduo pluricelular), estruturas tridimensionais nas quais realiza-se o infindo conjunto de reações químicas (metabolismo) que permitem a vida por serem capazes de sintetizar/manter substâncias boas e expelir as más. Um dos postulados da Teoria Celular definidos pela ciência pode ser caracterizado pela máxima “*omnis cellula e cellula*”, a qual significa “toda célula se origina de outra célula” (VIRCHOW, 1855). Embora aparentemente simplista, o mandamento se dissocia em duas linhas de raciocínio que explicam assertivamente a maneira com que se dá o processo de crescimento humano: por intermédio da expansão volumétrica da própria célula ou por sua divisão/multiplicação/aumento em número. O primeiro caso ocorre, por exemplo, nas células do tecido conjuntivo adiposo, intituladas adipócitos, presentes na tela subcutânea ou hipoderme (abaixo da derme), ou então nas células do tecido muscular, os miócitos, componentes fundamentais dos músculos (responsáveis diretos pela movimentação corpórea). A segunda hipótese, por sua vez, é observada em órgãos internos, como o fígado e o intestino, além de outras regiões do corpo.

De fato, essa compreensão não contempla somente o crescimento normal, mas também o patológico (Mukherjee, 2010 p. 32). O câncer é a mais impactante doença do universo das

hiperplasias patológicas – ou neoplasias – desencadeada por uma série de mutações que afetam o processo de divisão celular ao alterarem genes que codificam proteínas que o regulam – os proto-oncogenes e os genes supressores de tumor. Para compreendê-la, é preciso dominar o ciclo celular e suas especificidades.

Analogamente ao ciclo da vida e da morte dos seres vivos, as células que os compõem originam-se de outras células, desenvolvem-se, reproduzem-se (divisão e formação de células-filhas) e morrem. Nos seres vivos eucariotos, o processo do ciclo celular pode ser dividido em: interfase, período que contempla cerca de 90% do ciclo em que a célula não se divide, mas está em intensa atividade metabólica (duplicação do DNA, transcrição e tradução vigorosas e aumento de tamanho da estrutura); e fase M, na qual ocorre a mitose e a citocinese (divisão citoplasmática).

Figura 03 – Ciclo celular



Fonte: Brasil Escola

A interfase foi amplamente estudada por cientistas e subdividida em três fases para fins de melhor organização teórica: G1, S e G2. Após a divisão celular, a célula-filha entra no estágio G1, no qual acontece síntese de RNA, proteínas e organelas e a recuperação de seu volume. Em alguns tecidos de baixa regeneração, as células originadas interrompem o ciclo de reprodução e permanecem em um ponto denominado G0 (estado de repouso com desempenho normal de funções). As que seguem com os preparativos para a multiplicação ingressam no período S, que

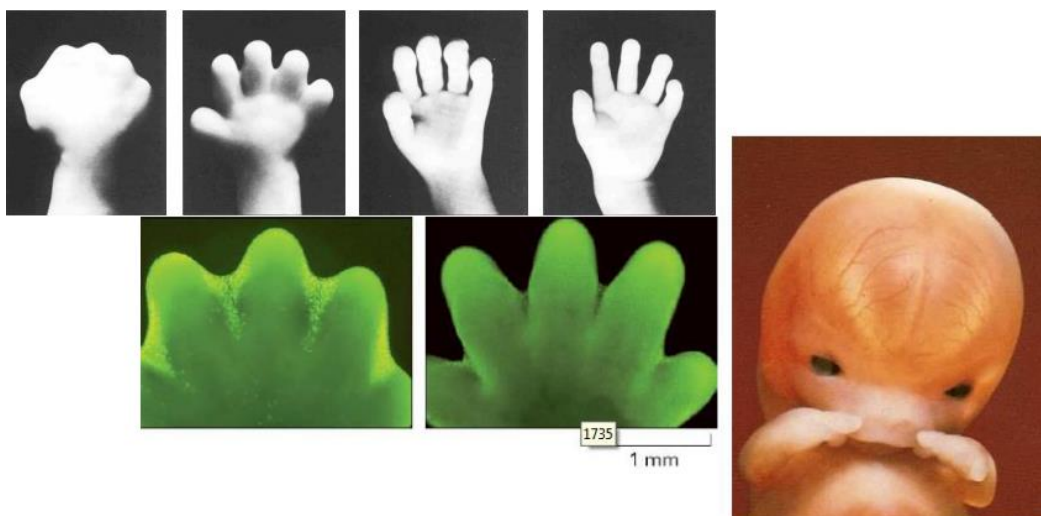
se refere à replicação do DNA por intermédio da ação enzimática (DNA polimerase), ou seja, a duplicação do material genético celular. Por fim, a etapa G2 supre as demais necessidades para a ocorrência da divisão (aumento do tamanho celular).

Ademais, nota-se a existência de dois tipos de divisão celular: mitose e meiose. Aquela pode ser definida pela manutenção da quantia de material genético contido na célula-mãe (divisão equacional – E!) e ocorre em seres unicelulares para a reprodução assexuada e em multicelulares para a reposição de células somáticas, por exemplo. Nesta, por sua vez, há redução do material genético pela metade (divisão reducional – R!), com o objetivo de formação de esporos em plantas, fungos e algas e de gametas em animais.

Salienta-se que o ciclo celular é amplamente controlado e regulado pela integração de proteínas altamente específicas e por sinais físicos e químicos recebidos pela célula. O seu início é estimulado por fatores de crescimento, tais como os derivados de plaquetas (PDGF) e hormônios de atuação majoritariamente regional. Esses compostos ligam-se aos receptores de membrana da célula e desencadeiam uma sucessiva rede de sinalização que autorizam a continuidade ou o bloqueio do processo. Alguns dos mecanismos de controle mais essenciais são os pontos de checagem M (durante a divisão, verifica-se a organização cromossômica e a sua correta segregação), G1 (determina o prosseguimento da divisão após a verificação da integridade do DNA, da suficiência de nutrientes e do tamanho celular) e G2 (revisão dos passos anteriores).

Em situações de normalidade, a checagem é responsável por permitir a continuidade ou cessar o ciclo, por intermédio da morte celular programada, a apoptose. Eis que se trata da lógica inversa da mitose. A sua execução exige gasto energético e síntese de proteínas e está intrinsecamente relacionada ao equilíbrio das funções corporais. Ela é um mecanismo de defesa contra a invasão do organismo por corpos estranhos e em situações nas quais o material genético celular estiver danificado. Naturalmente, além disso, esse processo pode ocorrer no desenvolvimento embrionário e contribuir para a formação de órgãos e tecidos (UNESP, 2021), por exemplo.

Figura 04 – Apoptose ou morte celular programada



Fonte: UNESP, 2021

Entretanto, caso haja falhas nessa regulação, o que é uma das causas para a oncogênese – a ativação dos proto-oncogenes (que se tornam oncogenes com ganho de função dominante ou hiper-expressão), relacionados ao controle positivo do ciclo celular (crescimento), e a deleção dos genes supressores de tumor (perda recessiva de função, em “dois eventos”), envolvidos no controle negativo do ciclo celular (inibição do crescimento) – a célula prolifera-se incessantemente (Bishop e Weinberg, 1996). Na maioria das situações, a mutação com potencial de evolução para um tumor ocorre em células somáticas do corpo. Em casos esporádicos, mutações hereditárias que comprometem a linhagem germinativa aumentam a probabilidade da ocorrência de câncer ao longo da vida (LODISH *et al.*, 2014; ALBERTS *et al.* 2009 *apud* ROCHA, 2014).

Os genes cancerosos [...] vinham em dois sabores. Genes “positivos”, como o *src* ou *ras*, são versões mutantes ativadas de genes celulares normais. Nas células normais, esses genes [proto-oncogenes] aceleram a divisão celular, mas apenas em circunstâncias apropriadas, como quando a célula recebe um sinal para crescer. Em sua forma mutante, esses genes são levados à hiperatividade perpétua, desencadeando divisões celulares descontroladas. Genes “negativos”, como o *Rb*, suprimem a divisão celular. Em células normais, esses antioncogenes, ou genes supressores de tumor, fornecem “freios” para a proliferação celular, interrompendo-a quando a célula recebe sinais apropriados. (Mukherjee, 2010, p. 431-432)

A associação idade avançada-desenvolvimento tumoral comprova a hipótese de que, raramente, uma neoplasia é iniciada em decorrência de mutações pontuais. Na verdade, o acúmulo de uma multiplicidade alta de variações genéticas maléficas é o que gera a síntese de um tipo celular com capacidade elevada de proliferação; esse processo pode levar longos períodos de tempo para ser completo. Outrossim, embora os proto-oncogenes estejam presentes em grande fração das células do indivíduo, a sua ativação depende de mutações, eventos

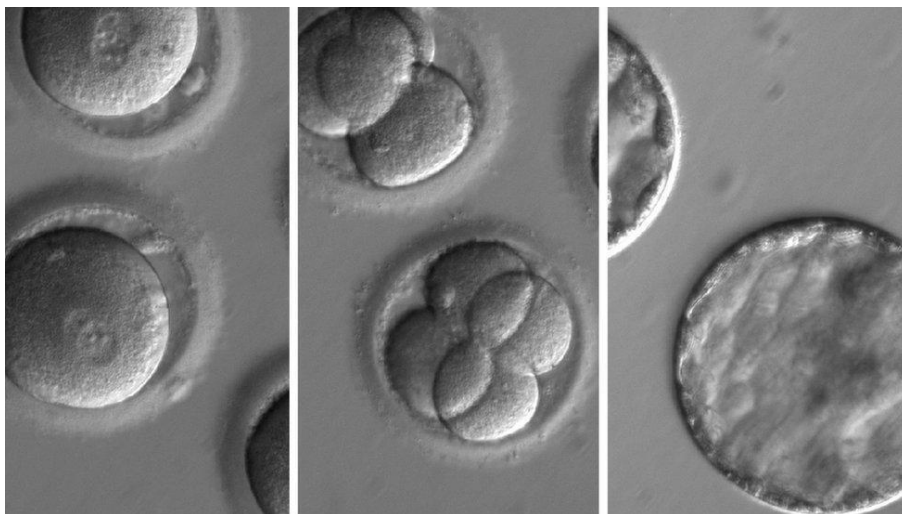
excepcionais e aleatórios. Isso é um dos fatores que impede a explosão simultânea de uma infinidade de manifestações tumorais no organismo.

Em suma, é certo afirmar que o desenvolvimento cancerígeno é semelhante, em muitos aspectos, à evolução biológica de Charles Darwin (seleção natural), na qual certos caracteres que conferem ao indivíduo fenótipos específicos relativos a vantagens de crescimento levam a conversão gradual de células humanas em tumores malignos (Foulds, 1954; Nowell, 1976 *apud* Hanahan; Weinberg, 2000). As novas células geradas após essas transformações, que não respondem aos sinais de controle relativos à proliferação, diferenciação e morte celular, originam uma população clonal de células filhas que herdaram as características vantajosas, alteram o equilíbrio do corpo e se afastam dos padrões naturais do organismo (Marques *et al.* 2016).

Vale ressaltar que o mecanismo relativamente “simples” que rege o comportamento de uma massa tumoral evidencia a necessidade dos organismos vivos de busca pela homeostase, a saber, o equilíbrio, a temperança. Destaca-se, aqui, o poderio inimaginável do processo de divisão celular: quando ocorre de forma saudável e regulada, ele permite com que os seres vivos reproduzam, sejam restaurados, se adaptem às condições ambientais – em suma, sobrevivam. Contudo, a sua desregulação, o caos metabólico, apresenta o potencial de criação de um dos maiores monstros biológicos já catalogados, de forma com que o conjunto de células cancerígenas formem uma comunidade independente, uma estrutura puramente individualista e sedenta; é possível, em alguns aspectos, considera-la tão ou até mesmo mais adaptada à sobrevivência do que os próprios seres humanos. À medida que ocorrem os avanços científicos, progride o sonho de que, um dia, a medicina será capaz de conduzir o homem pelo caminho da imortalidade. Em um sentido perturbador, o desejo do câncer é o mesmo da ambição dos *Homo sapiens*.

O sistema da divisão celular é, ao mesmo tempo, fascinante e intrigante. Estima-se que um adulto médio de massa 70kg apresente aproximadamente $3,7 \times 10^{13}$ células em seu organismo; a maioria delas são eritrócitos, estruturas efêmeras que se renovam a cada 120 dias (Genoma USP, 2020). Por sua vez, a Via Láctea – galáxia que contém o Sistema Solar, onde localiza-se o Planeta Terra – possui, em média, 200 a 400 bilhões de estrelas (INPE, 2024). A partir de um único óvulo fecundado, o corpo humano é capaz de ultrapassar, caso não seja impedido por quaisquer fatores exógenos ou endógenos, a quantia de astros brilhantes no céu.

Figura 05 – Divisão celular



Fonte: BBC News Brasil

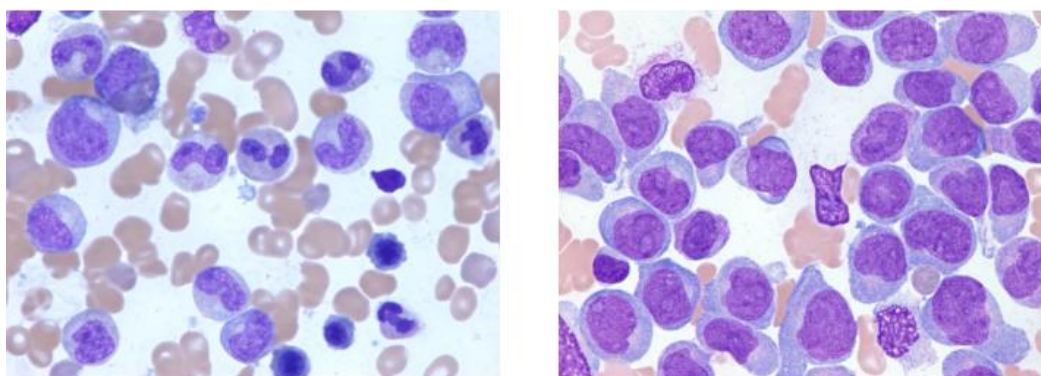
A divisão celular não acontece de forma uniforme ao longo do organismo. Alguns tecidos apresentam células que jamais se multiplicam, a exemplo dos neurônios. É válido o raciocínio, portanto, de que a morte de células do tecido nervoso é irreversível e pode ocasionar disfunções cognitivas de aprendizado, por exemplo. O mesmo modelo de pensamento se aplica às fibras musculares do coração – o infarto do miocárdio gera lesões irreparáveis. Outras regiões do corpo apresentam taxas de multiplicação rápidas e vigorosas, a exemplo do tecido epitelial que compõe a pele. Caso não fosse assim, quaisquer microlesões na superfície corporal poderiam resultar em ferimentos de grave restauração. Assim, nota-se que o processo descrito se diferencia conforme as funções fisiológicas da estrutura em evidência.

É de suma importância, enfim, enfatizar a ação de agentes carcinógenos que, por definição, induzem a conversão de uma célula saudável em cancerígena por intermédio de uma alteração irreversível em seu material genético (o DNA, que guarda informações hereditárias por conterem dados para a síntese proteica em uma sequência específica de nucleotídeos), mecanismo nomeado mutação (Düsman *et al.* 2012). Eles podem ser subdivididos em: químicos, os quais promovem alterações nas sequências de nucleotídeos; radiação, que desencadeia quebra e translocações – troca de material genético – cromossômicas; e luz ultravioleta, que gera modificações singulares na estrutura do DNA (Alberts *et al.* 2009 *apud* Rocha, 2014). Embora a exposição constante aos fatores cancerígenos aumente os riscos de desenvolvimento tumoral – como é o caso da relação existente entre tabaco e câncer – os fatores cancerígenos por si mesmos não são capazes de promovê-lo. Para que o indivíduo seja acometido por essa doença, é necessário que o agente específico (genética) seja capaz de

proporcioná-la e que, sobre ele, ajam forças predisponentes que o direcionem para o male (INCA, 2011).

A categorização dos tipos de câncer acontece conforme o tecido de origem da célula tumoral. Quando é o epitelial de revestimento interno e externo, denomina-se carcinoma; quando são os epitélios glandulares, denomina-se adenoma; quando são os de origem embrionária mesodérmica, denomina-se sarcoma; quando provém dos linfócitos, denomina-se linfoma; quando advém das células da medula óssea que geram os leucócitos, denomina-se leucemia; quando procede de células plasmáticas da medula óssea, denomina-se mieloma; quando resulta dos melanócitos, denomina-se melanoma; quando deriva das células da glia encefálica, denomina-se glioma.

Figura 06 – No microscópio: medula óssea normal (à esquerda) e medula óssea de um paciente pediátrico com leucemia mieloide aguda (à direita).



Fonte: St. Jude Children's Research Hospital

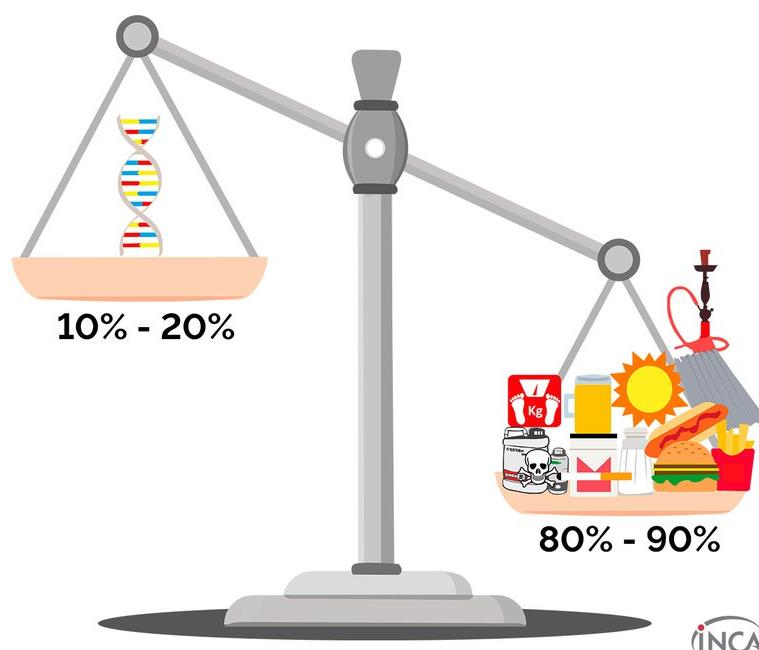
As causas do câncer variam entre endógenas e exógenas. Aquelas são definidas, em sua maioria, por uma pré-disposição genética do organismo relacionada à capacidade que tem de defender-se contra agentes externos e a condicionais fisiológicos (hormônios, sistema imunológico); estas, por sua vez, referem-se ao meio ambiente em que se insere o indivíduo, bem como hábitos e costumes socioculturais que implicam exposição a determinados tipos de fatores químicos, físicos ou biológicos (Ribeiro *et al.* 2003, p. 23).

Ademais, é possível classificar os fatores de risco em dois grupos determinados: os modificáveis e os não modificáveis. Os primeiros são relativos aos padrões ambientais que, por dependerem da vontade do indivíduo ou do coletivo, são mutáveis. No caso do tabagismo, por exemplo, a interrupção dessa prática nasce da mudança de postura individual; a erradicação de uma doença por intermédio da vacinação, por sua vez, só é possível caso a comunidade se envolva por completo em favor dessa causa. Já os segundos denominam-se fatores intrínsecos,

pois não estão em função de comportamentos pessoais ou sociais. São eles a raça/etnia, a herança genética, o gênero e a idade (INCA, 2012).

Cerca de 80 a 90% de todos os cânceres, ao se evitar o contato com certos agentes, poderiam ser prevenidos com sucesso (Alberts *et al.* 2009 *apud* Rocha, 2014). Pode-se afirmar que a dieta, o consumo de drogas (incluindo medicamentos específicos) e a ingestão de bebidas alcólicas são as principais fontes ambientais de potencial mutagênico e cancerígeno (Düsman *et al.* 2012).

Figura 07 – O que causa o câncer?



Fonte: INCA, 2022

Figura 08 – Fontes de exposição humana a agentes mutagênicos

Tipo	Exemplos
Endógenos	Óxido nítrico Radicais livres de oxigênio Formação de nitrosaminas endógenas
Ocupacional	Produtos petroquímicos Produção de energia nuclear Produção de ferro e aço
Dieta	Mutágenos naturais presentes na dieta Mutágenos gerados durante o cozimento de alimentos Mutágenos gerados no processo de preservação de alimentos
Radiação	Exposição médica – Raios X para diagnóstico e radioterapia Exposição a lixo nuclear
Poluição	Efluentes industriais Sub-produtos da cloração da água Emissões por motores de veículos Pesticidas usados na agricultura Incineração de lixo
Biológico	Mutágenos originados de infecção crônica por vírus, bactéria ou parasitas

Fonte: Mutagênese ambiental (Ribeiro *et al.* 2003, p. 24)

Uma das principais vias de contato do ser humano com um amplo conjunto de componentes químicos é a alimentação. Decerto, uma significativa fração de substâncias presentes em alguns alimentos possui capacidade de induzir mutações genéticas e promover o câncer. O efeito genotóxico (habilidade de promoção de alterações genéticas) na comida amplia-se à medida que nela são adicionados produtos (como o corante sintético) que visam à melhoria de certas propriedades, a exemplo da cor, do sabor e do tempo de conservação. O café é um caso de bebida de extrema popularidade entre as camadas sociais que contém moléculas associadas a danos no DNA (metilglioxal, peróxido de hidrogênio e dicarbonos alifáticos) formadas durante a torrefação (Düsman *et al.* 2012).

Consoante Vieira *et al.* (2012), a obesidade é um fator de risco para os cânceres de mama, de pâncreas e de endométrio. O tabagismo, por sua vez, tem relação direta com o desenvolvimento de tumores de cabeça e pescoço (90% dos pacientes de CCP já tiveram contato com isso), de laringe, de pulmão (considerando os fumantes passivos, aproximadamente 90% dos pacientes com câncer de pulmão são fumantes. A queima do cigarro libera mais de 4000 substâncias, dentre elas as com potencial cancerígeno, a exemplo dos hidrocarbonetos aromáticos policíclicos), de mama, de pâncreas (30% dos casos), gástrico, do colo uterino (agravado em associação com o HPV) e de próstata (Vieira *et al.* 2012). Ademais, demonstrase que o etilismo (transtorno associado ao consumo excessivo de álcool) aumenta a

probabilidade de aparição da enfermidade em regiões do corpo como cabeça, pescoço, mama, pâncreas, fígado (carcinoma hepatocelular). Por fim, aponta-se o elemento exposição excessiva à radiação solar como propulsores da oncogênese labial e cutânea (Vieira *et al.* 2012). Conforme o INCA (2022), o câncer de pele não melanoma é o mais comum no país, representando cerca de 30% dos casos totais registrados da enfermidade em território verde-amarelo. Todos esses fatores configuram causas evitáveis para a promoção de neoplasias. Dentre os agentes carcinógenos biológicos mais marcantes, os vírus HPV (papiloma vírus), EBV (Epstein-Barr), HBV (hepatite B) e HTLV-1 (vírus tipo 1 da leucemia de célula T humana) demonstram potencial de desencadeamento de transformação maligna. A bactéria *Helicobacter pylori* também está interligada ao câncer de estômago, uma vez que produz inflamações na mucosa gástrica (revestimento estomacal) do indivíduo e pode evoluir para casos mais severos de gastrite e úlcera péptica, caracterizada pela danificação do trato digestivo pelo ácido estomacal (Marques *et al.* 2016).

1.3 As marcas registradas

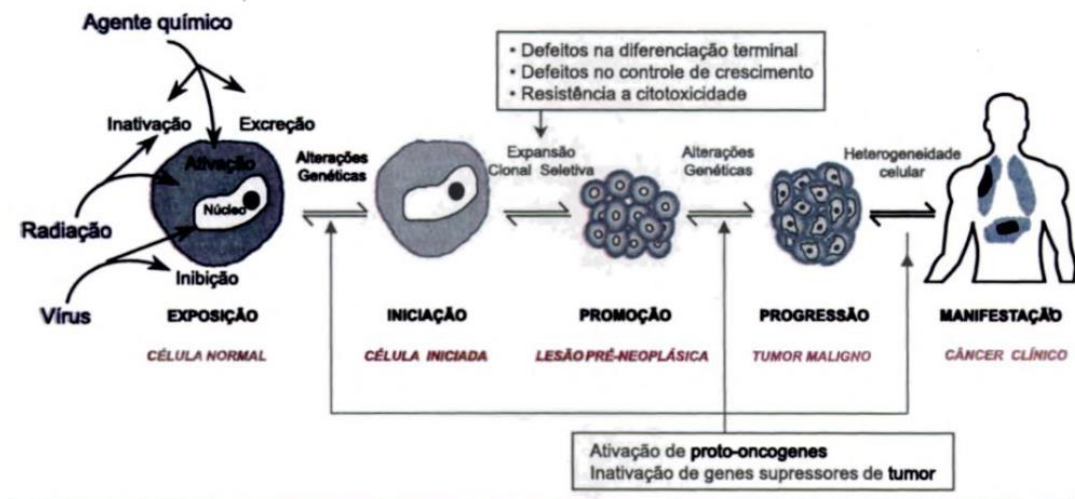
Nem todo crescimento anormal de células é intitulado câncer. Efetivamente, os tumores benignos proliferam-se de forma organizada, geralmente dentro de limites bem estabelecidos, lentamente (baixas taxas mitóticas), sem chances reais de invasão de outros tecidos. O adenoma é um exemplo de tumor benigno que afeta o tecido epitelial glandular (INCA, 2012).

A célula maligna, por sua vez, adquire capacidade de ignorar os indicativos de controle de crescimento (restrições) e maior autonomia que é expressa pela invasão de outras regiões do corpo por intermédio da habilidade de movimentação; assim, há a formação de novos tumores pelo organismo (Belizário, 2002; INCA, 2012). Além disso, esse processo de transformação (da pré-malignidade à neoplasia) confere ao tumor uma variedade de habilidades que possibilitam o estabelecimento de seu império pelos sistemas. Na maioria dos tumores malignos, segue-se o seguinte caminho durante a oncogênese: transformação maligna – alteração genética mediante a ação de agentes carcinógenos iniciadores, sem a manifestação poderosa característica dos tumores (há, aqui, apenas a iminência, o potencial de evolução); crescimento da célula transformada – ocorre o acúmulo de mutações e a formação de um tecido novo heterogêneo composto por subclones da célula-mãe a partir da ação de agentes carcinógenos promotores (a exemplo da alimentação desregulada ou da exposição desregulada

a hormônios), sendo que o câncer só é manifesto caso haja a atuação dos oncoiniciadores e oncopromotores; invasão de tecidos adjacentes – instalação do câncer e primeiras aparições clínicas da doença em um processo de divisão celular incontrolável (câncer *in situ* ou não invasivo: não se espalhou para outras regiões e mantém-se no tecido/órgão de origem); metástase – o tumor espalha-se pelo restante do corpo (câncer invasivo: grande disseminação e queda exponencial nas probabilidades de cura) de forma complexa utilizando de microambientes celulares e de vasos sanguíneos para essa “colonização” (Marques *et al.* 2016; INCA, 2012).

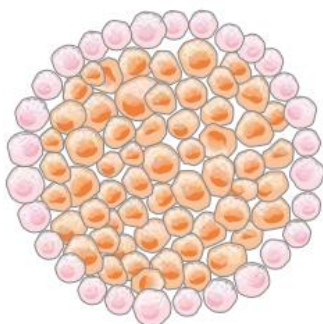
Esse processo de formação do tumor é variável em função da exposição aos agentes cancerígenos, do tipo do câncer e do lócus original (INCA, 2012).

Imagem 09 – Múltiplas etapas da carcinogênese

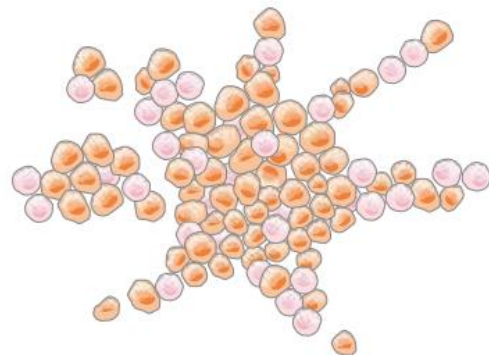


Fonte: Mutagênese Ambiental (Ribeiro *et al.* 2003, p. 23)

Figura 10 – As diferenças entre os tipos de tumores



Tumor benigno

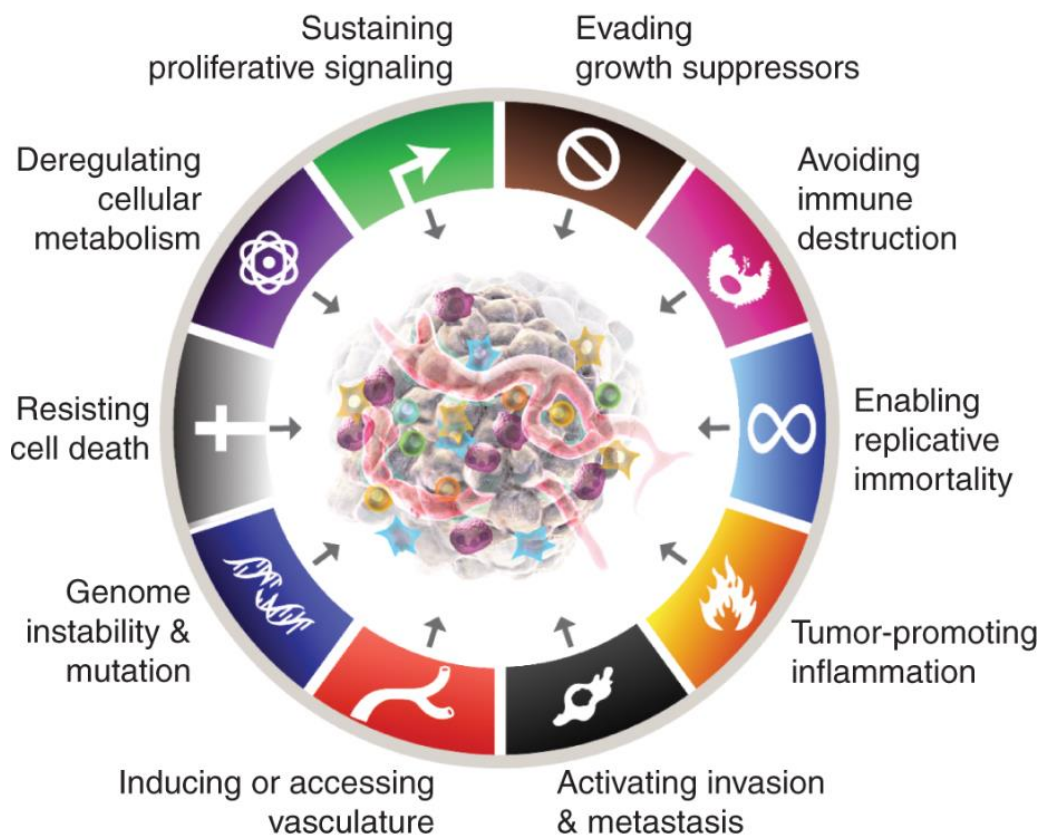


Tumor maligno

Fonte: INCA, 2012

Em uma linguagem pragmática, as marcas registradas do câncer são definidas como uma série de capacidades funcionais que atuam em conjunto durante a transformação do tecido normal em neoplásico, essenciais nesse processo de conversão. De fato, a tumorigênese humana é um evento que envolve múltiplas etapas que resultam de uma alteração genotípica e implicam tumores malignos de dimensões avassaladoras. Hanahan e Weinberg (2000) propuseram, com o objetivo de estruturar um raciocínio conceitual capaz de associar os fenótipos complexos de manifestação cancerígena por intermédio de um conjunto comum de semelhanças que unem as células tumorais, seis mudanças que ditam o crescimento maligno: autossuficiência em sinais de crescimento, insensibilidade a sinais inibitórios de crescimento (anticrescimento), evasão da morte celular programada (apoptose), potencial replicativo ilimitado (imortalidade), angiogênese sustentada (indução/acesso da vasculatura) e invasão e metástase tecidual. Com o avanço da ciência dos tumores, houve a reformulação dessa visão com a adição de duas novas perspectivas essenciais para o processo descrito, a saber, o poder para a reprogramação do metabolismo celular e o bloqueio da destruição imunológica (Hanahan; Weinberg, 2022). Ademais, é imperioso elucidar que a instabilidade e mutação do genoma e a inflamação promotora de tumores configuram características facilitadoras que alicerçam a ativação das outras oito fundamentais para a progressão da doença.

Figura 11 – As marcas registradas do câncer



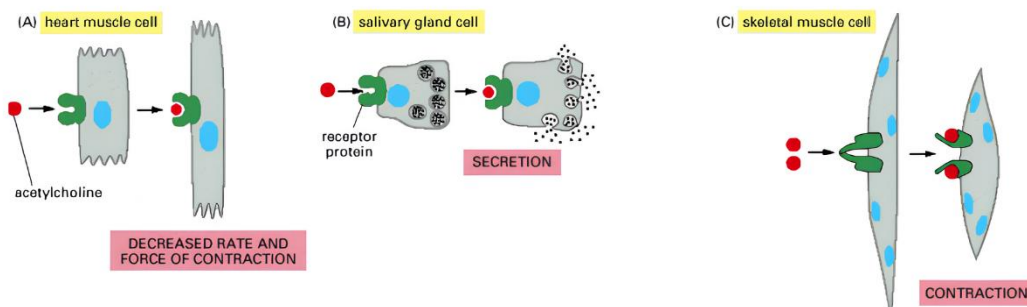
Fonte: Hallmarks of Cancer: New Dimensions (Hanahan; Weinberg, 2022)

1.3.1 Sustentando a sinalização proliferativa

O desenvolvimento de seres multicelulares de alta complexidade, a exemplo dos *Homo sapiens*, e a manutenção de suas funções vitais estão alicerçados em uma grande rede de cooperação entre as células que os constituem, posto que a coordenação é fundamental para a existência da vida. Isso só é possível em função da comunicação existente entre as unidades morfofisiológicas básicas do organismo, o que configura o princípio da sinalização celular (Souza *et al.* 2014). Efetivamente, a homeostasia em tecidos depende do exercício correto da célula de percepção e resposta ao microambiente em que se encontra. Para isso, são empregadas moléculas sinalizadoras – geralmente aminas, peptídeos, esteroides ou pequenas moléculas – reconhecidas por receptores específicos, comumente proteínas, presentes nas superfícies das células (receptores de membrana, divididos em três classes: associados ao canal íon, à proteína G e à enzima) ou no interior delas (receptores intracelulares). Após a ligação receptor-sinal, acontece a transdução, processo que consiste na conversão do estímulo (elétrico, físico ou químico) em um sinal mensageiro de constituição proteica dentro da célula-alvo, responsável por mudar a seu comportamento (resposta celular) ao ativar o receptor celular e desencadear

uma cadeia de eventos bioquímicos (Wintheiser, 2022). Pode-se citar, por exemplo, que a liberação de acetilcolina (neurotransmissor colinérgico) em uma célula muscular cardíaca ocasiona diminuição da frequência, intensidade e força das contrações (Vasconcelos, 2018).

Figura 12 – Respostas celulares específicas a moléculas sinalizadoras



Fonte: EBMSP (Vasconcelos, 2018)

Os sinais intercelulares podem ser classificados em endócrinos (hormônios são produzidos por células endócrinas especializadas e utilizam a corrente sanguínea como meio de transporte para percorrerem longas distâncias até atingirem as células-alvo em alguma região do corpo), parácrinos (os sinais emitidos visam ao alcance de células-alvo somente na vizinhança da emissora, portanto, percorrem curtas distâncias. Ocorre nas sinapses, local onde há “junção” das células nervosas e transmissão do impulso nervoso, a partir dos neurotransmissores), justácrinos (são aqueles transmitidos através das membranas celulares via canais que promovem conexão citoplasmática direta célula vizinhas, como é o caso dos plasmodesmos nos vegetais ou junções comunicantes nos animais) e autócrinos (processo em que o sinal químico é segregado e afeta a própria célula emissora, a qual também é, portanto, célula-alvo) (Oliveira, 2018).

Células em pleno estado de funcionamento apresentam como pré-requisito obrigatório para a transição entre estados quiescente e proliferativo ativo sinais de crescimento mitogênico (GS), que atuam como fatores de crescimento (instruem a entrada e a progressão da divisão celular via ciclo). A transmissão deles para a célula acontece por intermédio de receptores transmembrana, os quais promovem ligações entre múltiplas moléculas de sinalização, sejam elas difusíveis, componentes da matriz extracelular ou substâncias que atuam na interação célula a célula (Hanahan; Weinberg, 2000). Tecidos normais, portanto, controlam meticulosamente a síntese e a liberação desses sinais a fim de manterem a estrutura e o funcionamento da organização impecáveis (Hanahan; Weinberg, 2011).

Os citados receptores transmembrana tipicamente contém domínios de tirosina quinase intracelular (Hanahan; Weinberg, 2011).

Mais comumente, a transdução de sinal ocorre quando uma molécula extracelular se liga a um receptor de proteína transmembrana, desencadeando a ativação da proteína quinase intracelular e a fosforilação de proteínas. Os receptores tirosina quinases (RTKs) constituem uma classe de receptores transmembrana e são caracterizados pela atividade tirosina quinase intrínseca de suas regiões citoplasmáticas.

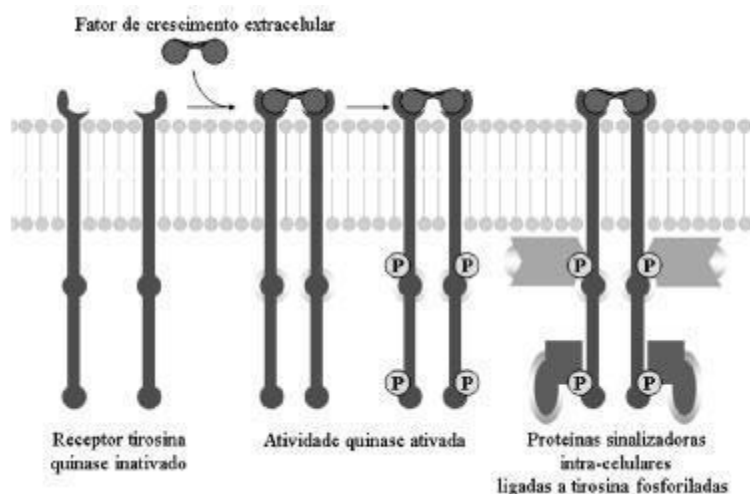
Os RTKs são expressos em tecidos por todo o corpo durante o desenvolvimento intrauterino e a vida adulta e desempenham um papel crucial na regulação da diferenciação, proliferação, sobrevivência, metabolismo e migração celular. Sem surpresa, pesquisas demonstraram que a disfunção dos RTKs desempenha um papel em diversas doenças humanas, principalmente o câncer. Uma compreensão aprofundada dos RTKs específicos, suas cascatas de sinalização e seus efeitos na função celular permitiu o desenvolvimento de diversas terapias medicamentosas direcionadas, com melhorias significativas nos resultados clínicos (Wintheiser, 2022).

Ao conjunto de reações químicas realizados pelas células, tanto de construção de moléculas complexas a partir de moléculas simples (anabolismo) quanto de decomposição ou quebra de moléculas complexas em moléculas simples (catabolismo), dá-se a nomenclatura metabolismo. Elas são essenciais para a transformação energética pelos seres vivos, conforme determina a lei da conservação de energia (não há criação ou destruição de energia, somente a sua transformação). Grande parte da energia utilizada pelos indivíduos é proveniente da oxidação de nutrientes disponíveis durante o catabolismo, a qual é conservada por intermédio da molécula de ATP (adenosina trifosfato). Ela é sintetizada a partir da ligação entre ADP (adenosina difosfato) e fosfato inorgânico (Pi), em uma reação de fosforilação (adição de radical fosfato) do ADP, caracterizada como endotérmica (absorve energia para acontecer). Ao contrário, a hidrólise do ATP promove rompimento da ligação entre grupos fosfatos e libera energia (reação exotérmica) para a realização de trabalhos celulares (Guyoti, 2009).

Proteínas quinases (PK) são enzimas responsáveis pela catálise da reação de fosforilação de proteínas por intermédio da transferência de um grupo fosfato de uma molécula de ATP ou, em casos mais excepcionais, de GTP, para treonina (Thr), serina (Ser) ou resíduos de tirosina (Tyr). Esses processos bioquímicos fornecem mecanismos eficientes de controle das atividades proteicas, via estímulos extra e intracelulares (Silva *et al.* 2009).

A ligação do fator de crescimento extracelular, um hormônio proteico, promove a formação de um dímero (forma ativa) em seus receptores superficiais. Acontece autofosforilação nos domínios intracelulares de tirosina quinase, o que desencadeia uma cascata de efeitos bioquímicos de sinalização dentro da célula-alvo (Silva *et al.* 2009).

Figura 13 – Ativação do receptor tirosina quinase após ligação de fator crescimento extracelular



Fonte: Química nova 32 p. 453-462 (Silva *et al.* 2009)

O conhecimento acerca dos sinais proliferativos é quase inacessível em tecidos saudáveis, posto que são emitidos em lapsos temporais altamente específicos, em locais dificilmente estudados experimentalmente (no espaço entre células) e submetidos à regulação comandada por vários complexos enzimáticos. Em contrapartida, esses sinais são melhor compreendidos em cânceres. Indubitavelmente, o mais visceral fundamento sobre o qual se alicerça uma célula cancerígena relaciona-se com a capacidade de sustentação da proliferação crônica. Essa habilidade adquirida (atuação de oncogenes, ativos por mutações gênicas) pode ser manifesta de várias formas: produção de ligantes dos fatores de crescimento pela célula neoplásica, aos quais podem se conectar via receptores cognatos (estimulação autócrina); envio de sinais para a estimulação de células normais no estroma associado ao tumor, que retornam a ele múltiplos sinais de crescimento; elevação dos níveis de proteínas receptoras na superfície da membrana da célula cancerosa (superexpressão), o que resulta em uma hiperresponsividade a quantias dos ligantes de crescimento que, em outras situações, seriam ignoradas pelo esgotamento da capacidade limite da própria célula (Hanahan; Weinberg, 2011). Ademais, percebe-se que há intrínseca dependência da sinalização de crescimento para a proliferação quando se trata de células dentro da normalidade. Esse comportamento não é verificado em células tumorais, as quais, em geral, apresentam laços muito mais fracos com a estimulação exógena de crescimento. Isso ocorre devido à capacidade que possuem de sintetizar seus próprios sinais, o que interrompe a homeostase tecidual padrão de organismos em pleno estado de funcionamento (Hanahan; Weinberg, 2000).

1.3.2 Evitando supressores de crescimento

Sinais inibidores de crescimento atuam em tecidos normais em vista de garantirem a homeostase do número de células e, em alguns casos, o repouso celular. Eles são recebidos por receptores transmembrana e desencadeiam circuitos de sinalização celular, de forma análoga aos seus correspondentes de ação positiva. O bloqueio da proliferação acontece segundo os processos de regulação do ciclo celular, em que ocorre análise ambiental e verificação dos fatores de crescimento necessários para a multiplicação. As células impedidas de prosseguir para a divisão entram em estado quiescente (G₀), do qual podem ou não sair durante o período de suas vidas (Hanahan; Weinberg, 2000).

As células cancerígenas, visando à prosperidade, também precisam burlar esses mecanismos antiproliferativos, os quais dependem das ações dos genes supressores de tumor. Esses foram descobertos por intermédio de experimentos e de sua inativação intrínseca a determinadas formas de tumor em animais e atuam para a limitação do crescimento das células. Quando desativados por mutações, perde-se grandes componentes do controle da multiplicação celular. Os exemplares mais típicos desse tipo de fragmento de DNA são aqueles que codificam as proteínas RB (retinoblastoma) e TP53. Eles efetuam papéis de controle centrais nos circuitos regulatórios celulares que comandam as decisões de proliferação ou, em contrapartida, ativação de programas de senescência (cessação da divisão decorrente do encurtamento telomérico ou do estresse celular) e apoptose, a morte celular programada (Hanahan; Weinberg, 2011).

A proteína RB transduz sinais inibitórios do crescimento originados em grande parte na região externa à célula (integração de sinais de fontes extra e intracelulares) e decide se haverá ou não prosseguimento no ciclo de crescimento e divisão (Hanahan, 2011). A TP53, por sua vez, atua como “policia molecular”: sua zona de influência abrange sistemas de operação intracelular, onde há busca por evidências de estresse e anormalidades, tais como deficiência nos níveis de promotores do crescimento, glicose, nucleotídeos livres ou oxigenação e, principalmente danos ao genoma. No caso de lesões ao DNA, sejam por agentes físicos (como radiação ultravioleta) ou químicos (indutores de mutações), essa proteína é transcrita com fervor e acumula-se no núcleo da célula, inibindo o ciclo mitótico no princípio da fase G₁. Busca-se, a partir de então, a normalização das condições requeridas para a continuação do programa de divisão por intermédio da reparação genética, o que impede a transmissão do ácido desoxirribonucleico danificado para as células-filhas. Se isso não for realizado de forma satisfatória e hajam anomalias irreparáveis nessas macromoléculas que comandam o metabolismo, a TP53 pode induzir a apoptose por intermédio da transcrição do gene bax em

uma proteína bax, a qual inibe a ação antiapoptótica do gene bcl-2 (Júnior; Klumb; Maia, 2002, p. 421).

Em geral, a perda de função da proteína p53 ocorre por interação com proteínas virais ou com outras proteínas regulatórias do ciclo celular e, mais frequentemente, por alterações genéticas pontuais (troca de um nucleotídeo). Essas mutações são as mais recorrentes nas neoplasias humanas e englobam cerca de 60% dos casos dessa doença (Júnior; Klumb; Maia, 2002, p. 420).

1.3.3 Resistindo à morte celular

É válido afirmar ser a morte celular programada por apoptose barreira natural de combate ao desenvolvimento de cânceres. De fato, avaliar a expansão de tumores malignos no organismo significa não somente compreender os dados que envolvem sua proliferação celular, mas também os que quantificam o desgaste de suas células. Experimentalmente, verifica-se que a resistência adquirida à apoptose constitui o cerne de múltiplos tipos de neoplasias humanas (Hanahan; Weinberg, 2000).

O programa apoptótico está presente na maioria das células do corpo, e a elucidação do circuito de sinalização que o governa revela que a apoptose resulta de uma grande variedade de estresses fisiológicos enfrentados pelas células cancerígenas durante a formação do tumor e em terapias anticâncer. Dentre eles, é imperioso destacar os elevados índices de sinalização oncogênica e os danos ao DNA relativos à hiperproliferação. Uma vez desencadeada a maquinaria apoptótica, a célula segue rumo a autodestruição: rompimento das membranas celulares, dos esqueletos citoplasmático e nuclear, degradação do citosol e do material genético e fragmentação do núcleo; por fim, é consumida por suas vizinhas ou por células fagocíticas por definição. Duas classes de componentes, sensores/reguladores e efetores, a compõem. Aqueles são responsáveis pelo monitoramento dos ambientes intra e extracelular em busca de condições (muitas vezes provenientes do contato célula-matriz ou célula-célula), sejam elas de normalidade ou anormalidade, que indiquem se a célula deve viver ou morrer. Estes, por sua vez, regulados pela primeira classe de compostos, efetuam a morte apoptótica caso necessário (Hanahan; Weinberg, 2000).

O mecanismo de transmissão de sinais entre reguladores e efetores é governado pelo equilíbrio de opostos membros da família Bcl-2 de proteínas reguladoras. A original, Bcl-2, bem como suas parentes mais próximas, Bcl-xl, Bcl-w, Mcl-1 e A1 são inibidoras da apoptose

que suprimem as proteínas Bax e Bak, pró-apoptóticas, presentes na membrana mitocondrial externa. Ao se livrarem da pressão de seus parentes anti-apoptóticos, a Bax e a Bak são capazes de promover quebra na integridade membranar mitocondrial externa e, conseqüentemente, a liberação de proteínas de sinalização pró-apoptótica (Hanahan; Weinberg, 2011).

A fim de limitar ou contornar os efeitos da apoptose, há recorrência a um amplo conjunto de estratégias pelas células cancerígenas. A mais comum dentre elas é a perda de função supressora de tumores da proteína p53, responsável pela indução de apoptose frente a danos na estrutura celular (principalmente no que se refere ao genoma). Outrossim, o aumento da expressão de sensores antiapoptóticos ou a regulação negativa de fatores pró-apoptóticos geram efeitos semelhantes, a saber, a inibição da morte celular programada (Hanahan; Weinberg, 2011).

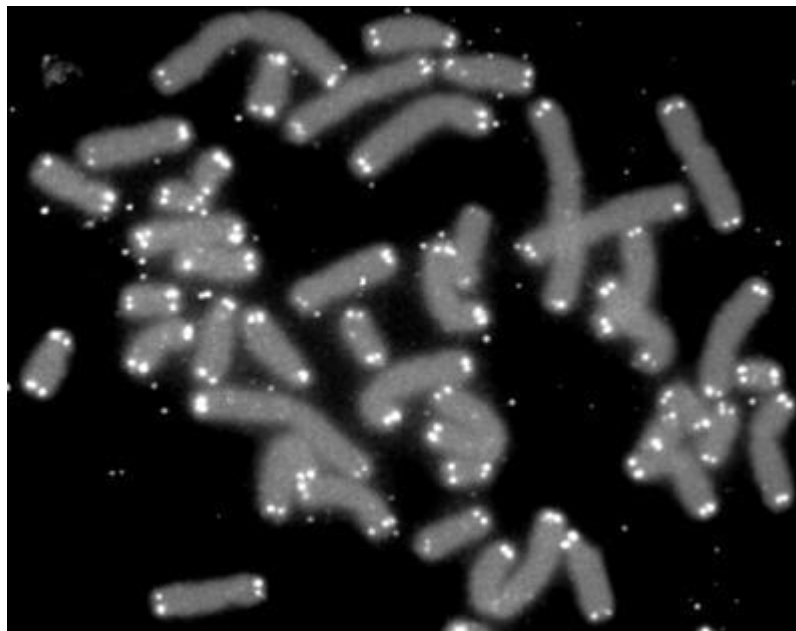
Contrastando com a apoptose, processo que transforma uma célula inválida em um cadáver insignificante, uma célula necrótica promove inchaço e posterior explosão e liberação do conteúdo intracelular no tecido local. Trata-se de um mecanismo sob controle genético em certas situações que pode levar à expansão do tumor maligno pelo organismo. Isso ocorre porque a morte de uma célula por necrose causa liberação de sinais pró-inflamatórios no microambiente tecidual, o que atrai células inflamatórias do sistema imunológico em uma resposta complexa a agentes nocivos que inclui a presença de leucócitos e sua ativação, indução de vascularização na localidade inflamada e reações sistêmicas. Para a neoplasia, a capacidade de formação de novos vasos sanguíneos (angiogênese) e a potencialização da proliferação de células cancerígenas resultam no aumento de sua invasividade. Dessa forma, ela obtém vantagem ao suportar certo grau de morte celular necrótica, a qual pode causar mais danos do que benefícios à integridade do corpo quanto ao impedimento da progressão cancerígena (Hanahan; Weinberg, 2011).

1.3.4 Habilitando a imortalidade replicativa

Telômeros são estruturas complexas caracterizadas pela associação DNA- proteína localizadas nas extremidades cromossômicas. São constituídos de seqüências repetidas de bases nitrogenadas TTAAGGG e apresentam papéis centrais na proteção do material genético, como a manutenção da integridade dos cromossomos via estabilidade, posto que os terminais cromossômicos são altamente reativos e se envolvem com frequência em recombinações aleatórias (principalmente fusões entre terminais) ou são simplesmente degradados por enzimas

presentes no núcleo (Parsons, 2003, p.54). Ademais, oferecem a garantia da replicação completa do DNA nas extremidades dos cromossomos (Oliveira, 2020, p. 110).

Figura 14 – Cromossomos humanos (cinza) fechados por telômeros (branco)



Fonte: Jornal da USP (2016)

Na maioria das células (as somáticas) do corpo, devido a algumas especificidades do sistema de duplicação do DNA, ocorre o encurtamento dos telômeros a cada divisão celular. Observações de células em cultura indicaram que o número de divisões que uma célula normal pode efetuar, via de regra, varia de 60-70 vezes (Hanahan; Weinberg, 2000). A análise comparativa de culturas mais velhas em relação a mais novas, além disso, demonstrou que, quanto mais antigas forem as células, menores são os seus telômeros, posto que já passaram por mais divisões (Oliveira, 2020, p. 115). Em decorrência desses processos, com o passar do tempo, ocorre perda da utilidade e de informações genéticas à medida que se atinja um comprimento telomérico crítico, a depender de seu tamanho inicial e do número sucessivo de ciclos mitóticos decorridos ao longo da vida (Lima; Simões, 2014, p.186). Portanto, é correto afirmar que células padrão têm um potencial replicativo finito (Hanahan; Weinberg, 2000), associado a duas barreiras centrais e distintas à proliferação: a senescência, que corresponde à entrada normalmente sem retorno em um estado de impossibilidade de divisão (mas metabolicamente ativo), e a crise, que envolve a morte celular (Hanahan; Weinberg, 2011). Em cultura, foi possível estimular o crescimento de células senescentes pela desativação das supressoras de tumor pRb e p53, o que gerou a multiplicação até a crise: houve colapso na estrutura cariotípica com fusão dos cromossomos de ponta a ponta. Em casos raros, ocorreu o

surgimento de uma variante celular que adquiriu capacidade replicativa ilimitada, a que foi dado o nome imortalização (Hanahan; Weinberg, 2000).

A senescência replicativa, enunciada pela primeira vez pelo médico pesquisador estadunidense Hayflick, em 1997, pode ser assertivamente julgada em um programa meticulosamente orientado por sistemas celulares que visam a amenizar os danos em face de situações de stress fisiológico. Dessa forma, os telômeros, ao identificarem determinadas condições em que há grande propensão a aberrações genéticas, instituem o estado de não proliferação ou senescência. Apesar de se encaixar na classe dos mecanismos de defesa, o aumento da população de células senescentes em tecidos é responsável pelo surgimento de diversos fenótipos associados ao envelhecimento, a exemplo de disfunções cardiovasculares e imunológicas e do desenvolvimento de doenças crônicas. Essa relação existente entre comprimento telomérico e envelhecimento é popularmente denominada por pesquisadores de “relógio biológico”, “relógio molecular” ou ainda “relógio mitótico”

Isso não ocorre, porém, em células germinativas (o que garante cromossomos intactos no embrião formado pela fecundação dos gametas), células cancerosas e células-tronco. A atividade da enzima telomerase garante a compensação da diminuição do tamanho dos guardiões cromossômicos. Ela é especializada em promover o aumento do número de cópias repetidas do DNA dessa estrutura e, para isso, apresenta composição proteica que realiza transcriptase reversa (enzima que polimeriza/sintetiza moléculas de DNA a partir de uma molécula de RNA molde) e um molde de RNA complementar à sequência de ácido desoxirribonucleico telomérico (Oliveira, 2020, p. 114). A ativação da telomerase, dito isso, é fator crucial para a imortalização celular. De fato, esse biocatalizador encontra-se reprimido em células somáticas do organismo, o que justifica seu caráter mortal (Parsons, 2003, p.54).

Uma característica marcante das células neoplásicas é a geneticamente determinada imortalidade. A razão por trás disso é a expressão da telomerase, a qual ocorre em cerca de 90% das células cancerígenas humanas (Hanahan; Weinberg, 2011). Isso se dá pelo acúmulo de mutações, as quais podem envolver ativação dos genes TERT (*telomerase reverse transcriptase*) e TERC (telomerase RNA componente), responsáveis pela codificação dos componentes constituintes da telomerase (Oliveira, 2020, p. 110). O resultado disso é o desenvolvimento dos tumores que, ao se tornarem macroscópicos, vitimam milhões de indivíduos ao longo por ano no mundo. Ao executar a extensão do DNA dos telômeros, essa enzima neutraliza o desgaste da estrutura protetora dos cromossomos e configura um fator de

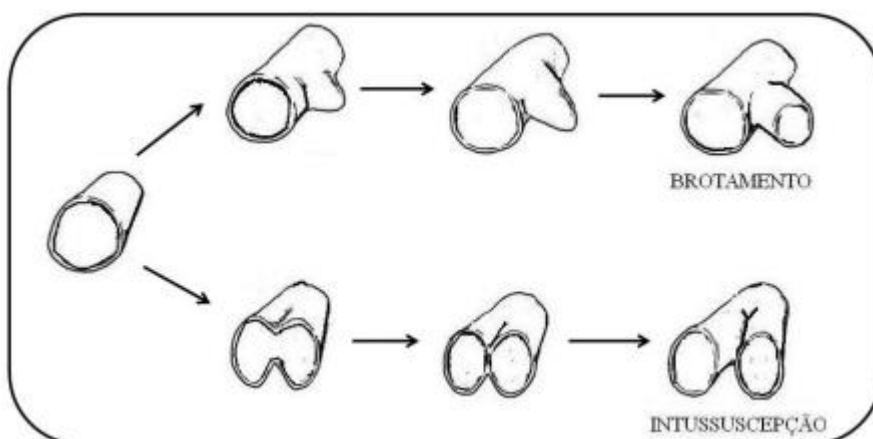
resistência às barreiras proliferativas estado senescente e crise/apoptose (morte celular), que geralmente são ativadas após a detecção de anormalidades mutagênicas (Hanahan; Weinberg, 2011).

1.3.5 Induzindo angiogênese

Toda unidade básica morfofisiológica dos seres vivos necessita de um modo de aquisição de oxigênio e de nutrientes para a própria sobrevivência, bem como de eliminação de dióxido de carbono (CO₂) e de resíduos metabólicos. Portanto, as células precisam desenvolver-se próximas a capilares sanguíneos, de modo que seja possível a realização de trocas gasosas, o recebimento de nutrientes e a expulsão de catabólitos.

Durante a organogênese (última fase do desenvolvimento embrionário animal, na qual os folhetos embrionários se diferenciam e originam os órgãos do organismo), origina-se a vasculatura corporal a partir de precursores mesodérmicos nomeados angioblastos, os quais, após processos de agregação e alinhamentos, formam uma rede de tubos constituída de novas células endoteliais (vasculogênese). O mecanismo de proliferação desse tipo celular associado a células musculares lisas, ou seja, o surgimento de novos vasos a partir dos já existentes, denomina-se angiogênese (Oliveira *et al.*, 2010, p. 13). Isso pode acontecer de dois modos distintos: por brotamento e por intussuscepção. A angiogênese por brotamento diz respeito à degradação da matriz extracelular seguida pela atração dos fatores endoteliais e das células endoteliais circulantes por quimiotaxia (migração de células orientada por um gradiente químico microambiental), que se organizam para a síntese do novo vaso. A angiogênese por intussuscepção, por sua vez, ocorre quando um único vaso se divide em dois por meio de um septo e é mais rápida em comparação com a primeira descrita (Mehanna, 2021, p. 106).

Figura 15 – Esquema da angiogênese por brotamento e da angiogênese por intussuscepção



Fonte: VITTALLE, 2010, p.15 (Oliveira *et al.*)

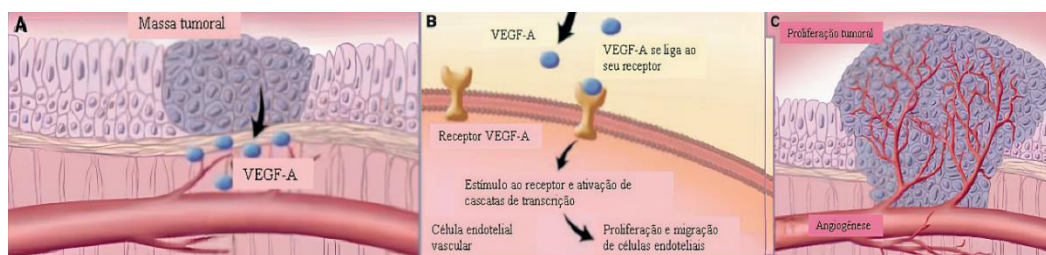
Em geral, após a formação da vasculatura no embrião, sendo ela normal, permanece em repouso celular (estado de quiescência). Quando atua debaixo de condições fisiológicas regulares, a angiogênese é essencial para a manutenção do equilíbrio das funções corpóreas e marca presença no desenvolvimento embrionário, na gravidez, no aparelho reprodutor feminino durante os ciclos menstruais, na cicatrização de ferimentos e em processos inflamatórios. Ademais, nas situações em que a demanda por nutrientes e oxigênio aumenta, a natural resposta do organismo envolve o aumento da densidade dos capilares sanguíneos. Ainda, essa reação é regulada de forma minuciosa e possui duração limitada determinada (Oliveira *et al.*, 2010, p.12).

Por outro lado, durante a carcinogênese e o desenvolvimento tumoral, o descontrole da angiogênese fornece o apoio necessário para a sustentação desse crescimento anormal das células cancerígenas e posterior metástase. A promoção ou a inibição da vasculatura é controlada por fatores regulatórios compensatórios, denominados pró-angiogênicos e angiostáticos (Oliveira *et al.*, 2010, p.15).

Ao longo da angiogênese, o fenótipo das células endoteliais é definido em conformidade com os mecanismos pró-angiogênicos, sejam eles ambientais (tais como a hipóxia, a necessidade por maior oxigenação em determinado local do organismo), mecânicos (estresse hemodinâmico) ou químicos (proteínas de sinalização ligantes a receptores de membrana exibidos por células do endotélio vascular). Quanto aos últimos, o mais importante dentre eles é o VEGF (fator de crescimento vascular endotelial; em inglês, *vascular endothelial growth factors*) (Mehanna, 2021, p. 108).

Nas células cancerígenas, a angiogênese acontece especialmente mediante hipóxia, a qual estimula a secreção de estímulos pró-angiogênicos pelas células endoteliais. Essa circunstância aumenta a expressão do fator induzível por hipóxia (HIF1), o qual é pré-requisito para a transcrição do gene codificante de VEGF e produção de suas proteínas. A mais importante das isoformas da molécula de VEGF é a VEGF-A, ligante envolvido na promoção de multiplicação, migração, proliferação, rearranjo do citoesqueleto celular e do controle da permeabilidade dos vasos. Quando se liga ao seu receptor tirosina quinase, o VEGFR2, transforma a célula estimulada em uma “*tip-cell*” (célula ponta), responsável pela secreção de enzimas que coordenarão a proteólise (degradação de proteínas por enzimas) da matriz extracelular e de tecidos adjacentes, o que permite o brotamento de vasos rumo às células em hipóxia. Também é desencadeada por essa ação a transição epitelial mesenquimal (EMT), efeito sobre as células do microambiente tumoral, que ganham mobilidade e perdem adesão (Mehanna, 2021, p. 108-111).

Figura 16 – Processo de angiogênese tumoral



Fonte: Adaptado de Volume 19 da Revista da SOCESP, 2009, p. 574 (Reiche *et al.*)

Por fim, fatores de crescimento fibroblástico (FGF) estão envolvidos na angiogênese como poderosos governantes da proliferação, motilidade e diferenciação celular. Embora não atuem especificamente sobre células endoteliais, executam influência sobre a iniciação da angiogênese (Oliveira *et al.*, 2010, p.17).

Um dos mais conhecidos protótipos inibidores da angiogênese é a trombospondina-1 (TSP-1), a qual se liga a receptores de membrana nas células endoteliais e neutraliza estímulos proangiogênicos. Eles servem, em circunstâncias normais, no contrabalanço da promoção de vasos: quando se atinge o objetivo buscado (por exemplo, o aumento da disponibilidade de oxigênio tecidual), promovem a regressão da neovascularização, o que garante sua propriedade característica da transitoriedade. Em casos mais particulares, também atuam como barreiras naturais ao desenvolvimento de neoplasias incipientes, quando elas recorrem à angiogênese patológica (Hanahan; Weinberg, 2011).

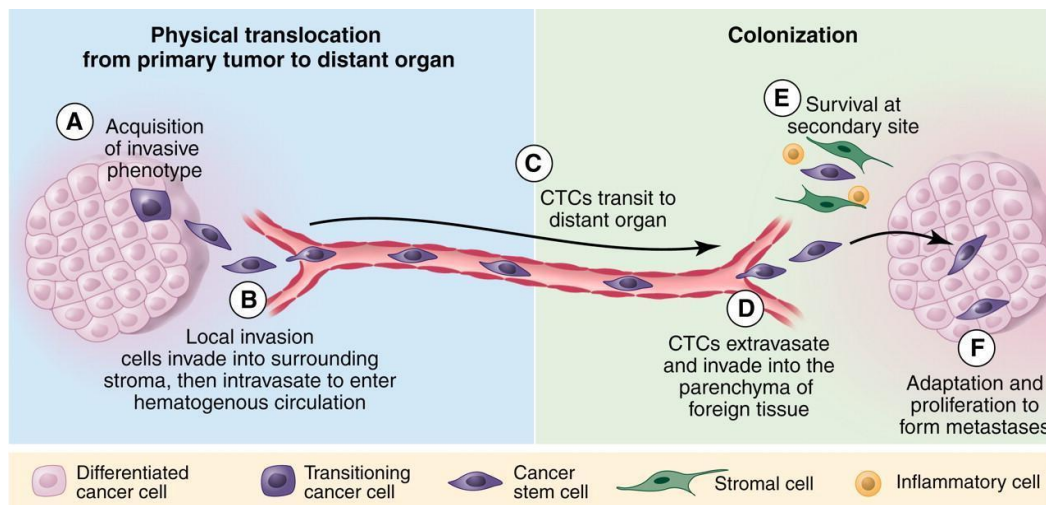
Os tumores alteram o equilíbrio por compensação natural existente entre indutores e inibidores de angiogênese. A transcrição gênica modificada (em alguns cânceres, provocada pela ação de oncogenes; em outros, isso ocorre pela presença de células inflamatórias imunes) aumenta a expressão de VEGF e/ou FGFs e regula negativamente a de inibidores endógenos, a exemplo da TSP-1 (Hanahan; Weinberg, 2000).

Os vasos sanguíneos tumorais, isto é, aqueles sintetizados pela angiogênese induzida por sinais proangiogênicos desregulados, apresentam fenótipos tipicamente aberrantes: são tortuosos, diametralmente irregulares, marcados por brotamento capilar precoce, distorções, dilatações, ramificações excessivas e enroladas, micro-hemorragias, vazamentos, apoptose de células endoteliais e alta permeabilidade. Essa última característica facilita a difusão de células cancerosas para o espaço entre células nos tecidos corpóreos (Mehanna, 2021, p. 108; Hanahan; Weinberg, 2011).

1.3.6 Ativando invasão e metástase

Responsável por 90% da mortalidade associada ao câncer, a metástase é um processo de fascinante de alta complexidade que envolve a ação conjunta de múltiplos fatores bioquímicos e ambientais. Chaffer e Weinberg (2011) sugerem que a célula cancerígena presente em um tumor primário, durante a expansão metastática, executa um típico procedimento composto pelas etapas: invasão do tecido circundante; intravasamento na microvasculatura dos sistemas linfático e sanguíneo; sobrevivência e translocação pela corrente sanguínea rumo a microvasos de tecidos distantes; extravasamento e sobrevivência no microambiente tecidual estranho com formação de nódulos de células cancerosas (micrometástase); adaptação a esse microambiente, proliferação celular (crescimento das lesões micrometastáticas) e formação de um tumor secundário macroscópico (colonização). É válido ressaltar que a evolução de micrometástases não é componente obrigatório da disseminação física das células tumorais, posto que elas podem apresentar deficiências quanto à manifestação de fenótipos intrínsecos ao crescimento vigoroso, tais como a incapacidade de ativação da angiogênese. Isso implica dormência ou interrupção permanente da progressão cancerosa (Hanahan; Weinberg, 2011).

Figura 17 – A cascata metastática



Fonte: Revista Science 331 (Chaffer; Weinberg, 2011)

A metástase pode ser imaginada como um processo que ocorre em duas fases principais: (I) translocação física de células cancerígenas do tumor primário para um órgão distante e (II) colonização das células translocadas dentro desse órgão. Para começar a cascata metastática, as células cancerígenas dentro do tumor primário adquirem um fenótipo invasivo (A). As células cancerígenas podem então invadir a matriz circundante e ir em direção aos vasos sanguíneos, onde intravasam para entrar na circulação, que serve como seu principal meio de passagem para órgãos distantes (B). As células cancerígenas que viajam pela circulação são CTCs. Elas exibem propriedades de sobrevivência independente de ancoragem (C). No órgão distante, as CTCs saem da circulação e invadem o microambiente do tecido estranho (D). Nesse local estranho, as células cancerígenas devem ser capazes de escapar da resposta imune inata e também sobreviver como uma única célula (ou como um pequeno aglomerado de células) (E). Para se desenvolver em um depósito macrometastático ativo, a célula cancerosa deve ser capaz de se adaptar ao microambiente e iniciar a proliferação (F) (Chaffer; Weinberg, 2011).

Embora seja muito variável o fundamento genético da tumorigênese, células cancerígenas metastáticas passam por degraus muito semelhantes na escalada pela invasão e colonização corporal. Elas precisam adquirir a capacidade de migração e invasão (Chaffer; Weinberg, 2011). O crescimento do tumor primário depende da geração de vasos sanguíneos (angiogênese), que abre portas para que as células tumorais alcancem a corrente sanguínea e, posteriormente, outras localidades no organismo; da proteólise de proteínas da matriz; da estimulação da migração e do ganho de motilidade por componentes da matriz, bem como produção de fatores de crescimento e inibição dos antiproliferativos; entre outros (Woodhouse; Chuaqui; Liotta, 2000).

A análise de carcinomas por pesquisadores revelou que a progressão desse tipo cancerígeno para graus mais elevados de malignidade envolve alterações na forma de suas células, bem como na ligação entre elas mesmas e delas com a matriz extracelular. Ocorre, por exemplo, a perda de uma molécula central de adesão célula a célula, a chamada E-caderina, a

qual compõe junções aderentes entre células epiteliais posicionadas lado a lado, auxilia na criação de camadas dessas células, na manutenção de sua quiescência e na transmissão de sinais regulatórios teciduais (a exemplo dos de anticrescimento). A supressão de sua expressão está associada à manifestação de fenótipos do câncer (Hanahan; Weinberg, 2011). Em muitos casos, a ligação firme que compõe camadas epidérmicas formada por junções celulares promotoras de coesão entre células adjacentes (junções aderentes, junções estreitas, desmossomos e hemidesmossomos) se desfaz à medida que o carcinoma progride, o qual dissolve, em primeiro plano, as membranas basais subjacentes, para posteriormente invadir os compartimentos estromais em proximidade (Chaffer; Weinberg, 2011).

A aquisição de múltiplas das características biológicas de malignidade de alto grau se deve à presença de células-tronco cancerosas (em inglês, *cancer stem cells* ou CSCs), que apresentam potencial de autorrenovação e de iniciação tumoral muito elevado em relação a outras células presentes no tecido tumoral (o que contribui para a execução das etapas da cascata invasão-metástase) e capacidade de gerar células descendentes não cancerígenas, de diferenciação/especialização e de evasão da apoptose. Dessa forma, fenótipos de motilidade, invasividade e autorrenovação podem ser consequências diretas das ações de populações de CSCs dentro dos cânceres.

As CSCs podem ser intrínsecas, isto é, existentes em tumores primários desde a sua formação, ou induzidas pela ETM, como descrito a seguir.

O programa biológico regulatório do desenvolvimento celular, a transição epitelial-mesenquimal (em inglês, *epithelial-to-mesenchymal transition* ou EMT), desempenha papéis essenciais na morfogênese embrionária inicial e na cicatrização tecidual. Trata-se de um programa de transdiferenciação desencadeado por fatores de transcrição indutores de EMT que permite a geração de derivados mesenquimais (as células do mesênquima derivam do folheto embrionário mesoderme, o qual é responsável pela formação do tecido conjuntivo em animais triblásticos) a partir de células de fenótipo epitelial. Em muitos contextos embrionários, é um processo reversível (Chaffer; Weinberg, 2011).

Células do carcinoma podem adquirir atributos facilitadores da invasão e metástase ao expressarem os reguladores transcricionais que orquestram a EMT. Dentre as características biológicas evocadas por eles estão a indução de células não-CSCs a ingressarem em um estado semelhante ao CSC (ganho de características, como a autorrenovação), a perda de junções aderentes (repressão do gene da E-caderina, supressor da capacidade de mobilidade), a

transformação da forma dos tecidos epiteliais, a síntese de enzimas degradadoras da matriz, o aumento da motilidade celular e a resistência à apoptose (Hanahan; Weinberg, 2011). A ativação de um programa de EMT na tumorigênese, em geral, necessita da sinalização entre células do câncer e suas vizinhas no estroma. Em muitos casos, carcinomas primários avançados recrutam grande variedade de células como fibroblastos, granulócitos e linfócitos para a criação de um estroma circundante “reativo”, um microambiente inflamatório que resultam na liberação de sinais indutores de EMT (Chaffer; Weinberg, 2011).

Outrossim, a comunicação entre células cancerígenas e aquelas pertencentes ao estroma neoplásico contribui para a invasividade e metástase. Os macrófagos presentes na periferia do tumor, por exemplo, ao serem estimulados pelas células do câncer, podem promover invasão local a partir do fornecimento de enzimas de degradação da matriz extracelular ou aumento das taxas de proliferação pela síntese de fator de crescimento epidérmico (EGF) (Hanahan; Weinberg, 2011).

A presença de CTCs (células tumorais circulantes) no sangue de muitos pacientes com carcinomas primários (muitas delas em um processo de metástase) correlaciona-se com o aumento do potencial metastático, a agressividade da neoplasia e o menor tempo de retorno da doença. As CTCs que transitam do local de origem (tumor primário) a locais metastáticos podem ficar presas em capilares sanguíneos (devido ao tamanho considerável que apresentam), realizar adesão a microvasos em órgãos específicos (especialmente se apresentam microambientes teciduais propícios a sua sobrevivência) ou ser atraídas por um gradiente químico (quimiotaxia). Assim que extravasam, são capazes de ingressar estado de dormência reversível frente a estresses adaptativos. Essas células dormentes seguem por dois caminhos distintos: em alguns casos, progridem para um depósito micrometastático, onde são mantidas constantes por um equilíbrio existente entre taxas de crescimento e controle por apoptose e fagocitose realizada pelas células imunológicas do tecido hospedeiro; em outras, desenvolvem macrometástase por intermédio do recrutamento de suprimento sanguíneo suficiente para a proliferação (via angiogênese) (Chaffer; Weinberg, 2011).

A maioria das células cancerígenas disseminadas provavelmente está mal adaptada, pelo menos inicialmente, ao microambiente do tecido em que se instalou. Consequentemente, cada tipo de célula cancerígena disseminada pode precisar desenvolver seu próprio conjunto de soluções ad hoc para o problema de prosperar no microambiente de um ou outro tecido estranho. Essas adaptações podem exigir centenas de programas de colonização distintos, cada um ditado pelo tipo de célula cancerígena disseminada e pela natureza do microambiente do tecido em que a colonização está ocorrendo (Hanahan; Weinberg, 2011).

Toma-se como ponto de partida o fato de que, para uma colonização bem-sucedida, são fundamentais: a capacidade de estimulação proliferativa mitogênica por fatores de crescimento presentes no novo microambiente, de autorrenovação, de geração de uma ampla progênie, de recrutamento de um estroma de suporte “reativo” e de indução da angiogênese sustentada. Assim sendo, a divisão celular ativa em micrometástases desencadeia uma série de alterações genéticas e epigenéticas (conjunto de alterações na expressão gênica sem mudanças na estrutura do material genético) nas células cancerosas; isso gera variantes cujos fenótipos são selecionados segundo o oferecimento de maiores vantagens nos microambientes secundários metastáticos (Chaffer; Weinberg, 2011).

Após o desenvolvimento dessas capacidades específicas para cada tecido, as células metastáticas disseminam-se rapidamente não somente em direção a novos locais do corpo, como também de volta à localidade original de surgimento do tumor (Hanahan; Weinberg, 2011).

1.3.7 Instabilidade e mutação do genoma

A promoção das diferentes e interconectadas marcas registradas do câncer baseia-se na sucessão de alterações genotípicas que ocorrem nas células de uma neoplasia. Contrários ao caos genético, porém, encontram-se os imprescindíveis e excepcionais sistemas biológicos de manutenção do genoma, que detectam, solucionam defeitos no polímero ácido desoxirribonucleico e garantem taxas baixas de mutações espontâneas durante os ciclos celulares. No processo de aquisição dos genes que governam a tumorigênese, células cancerosas promovem o aumento da sensibilidade a agentes mutagênicos via inibição da expressão de componentes do complexo de manutenção genômica, bem como comprometimento dos sistemas de vigilância e checagem que monitoram a integridade do DNA e forçam a entrada em estado de senescência ou a apoptose em células geneticamente danificadas de forma irreversível (com destaque para a ação da proteína p53, codificada por um gene supressor tumoral). Frequentes alvos de ataques são os comumente denominados “zeladores” do genoma, genes cujos produtos servem ao propósito de detecção de danos no DNA, sua reparação e a interceptação de moléculas mutagênicas antes do ataque ao conteúdo genético. Eles, junto com os supressores de tumor, perdem suas funções via mutações de inativação ou repressão epigenética (Hanahan; Weinberg, 2011).

1.3.8 Inflamação promotora de tumores

A maior parte das lesões neoplásicas apresentam células imunes em densidades variáveis, que variam de presenças humildes de anticorpos a inflamações macroscópicas. Apesar de bem-intencionadas, as participações imunológicas no combate ao câncer são envoltas em uma realidade paradoxal e controversa: ao invés de barrar a progressão cancerígena, elas a potencializam e facilitam o ganho de características fundamentais no crescimento patogênico em alguns casos (Hanahan; Weinberg, 2011).

A inflamação pode contribuir para múltiplas capacidades características ao fornecer moléculas bioativas ao microambiente tumoral, incluindo fatores de crescimento que sustentam a sinalização proliferativa, fatores de sobrevivência que limitam a morte celular, fatores proangiogênicos, enzimas modificadoras da matriz extracelular que facilitam a angiogênese, invasão e metástase, e sinais indutivos que levam à ativação da EMT e outros programas facilitadores de características (DeNardo *et al.*, 2010; Grivennikov *et al.*, 2010; Qian; Pollard, 2010; Karnoub; Weinberg, 2006–2007 *apud* Hanahan; Weinberg, 2011).

1.3.9 Reprogramação do metabolismo energético

A alimentação do crescimento e da divisão celular descontrolados em um quadro de proliferação crônica e patológica exige ajustes relativos ao metabolismo energético. Em condições normais e aeróbias, as células eucariontes catabolizam a glicose, inicialmente no processo de glicólise (quebra do monossacarídeo via gasto energético), que resulta em duas moléculas de piruvato. Relativamente pouco ácido pirúvico é destinado à mitocôndria para a sua degradação enzimática em dióxido de carbono e formação de ATP mediante a presença de oxigênio; isso contrasta com o metabolismo energético anômalo das células cancerígenas, que reprogramam-no de forma a limitá-lo em grande parte somente à glicólise, a qual é mediada pela participação de O_2 em um processo denominado “glicólise aeróbica”. A compensação da eficiência 18 vezes menor de síntese de adenosina trifosfato pela glicólise em comparação com a fosforilação oxidativa mitocondrial é realizada pelo aumento considerável da importação de glicose para o citoplasma, via regulação positiva dos transportadores dessa hexose. De fato, o abastecimento glicolítico é ligado à ativação de oncogenes e à mutação de supressores tumorais, bem como a condições hipóxicas (baixa oxigenação tecidual) operantes em muitos tumores. Outra justificativa para essa mudança aparentemente contraditória é o fato de que o crescimento das taxas de glicólise permite a destinação dos compostos intermediários desse processo para diversas vias de biossíntese (construção de macromoléculas e organelas essenciais para a montagem de novas células, especialmente quando esse processo é realizado em massa e rapidamente – como é o caso da proliferação cancerígena), a exemplo daquelas que geram

nucleosídeos (nucleotídeos sem a presença do grupo fosfato, ou seja, formados por uma base nitrogenada e uma pentose) e aminoácidos (Hanahan; Weinberg, 2011).

Descobriu-se ainda que certos tipos de tumores são formados por dois conjuntos de células neoplásicas que produzem energia de forma distinta: uma subpopulação (de células cancerígenas hipóxicas) é dependente de glicose como fonte energética e secreta lactato como resíduo metabólico, o qual é importado e empregado como combustível por sua irmã, mais oxigenada. Esse sistema de simbiose intratumoral não é invenção dos tumores, mas opera nos músculos em um mecanismo fisiológico normal. Vale ressaltar que o estado de hipóxia não é uma constante nos tecidos neoplásicos, situação resultante da instabilidade da neovasculatura dos tumores (Hanahan; Weinberg, 2011).

1.3.10 Resistir à destruição imunológica

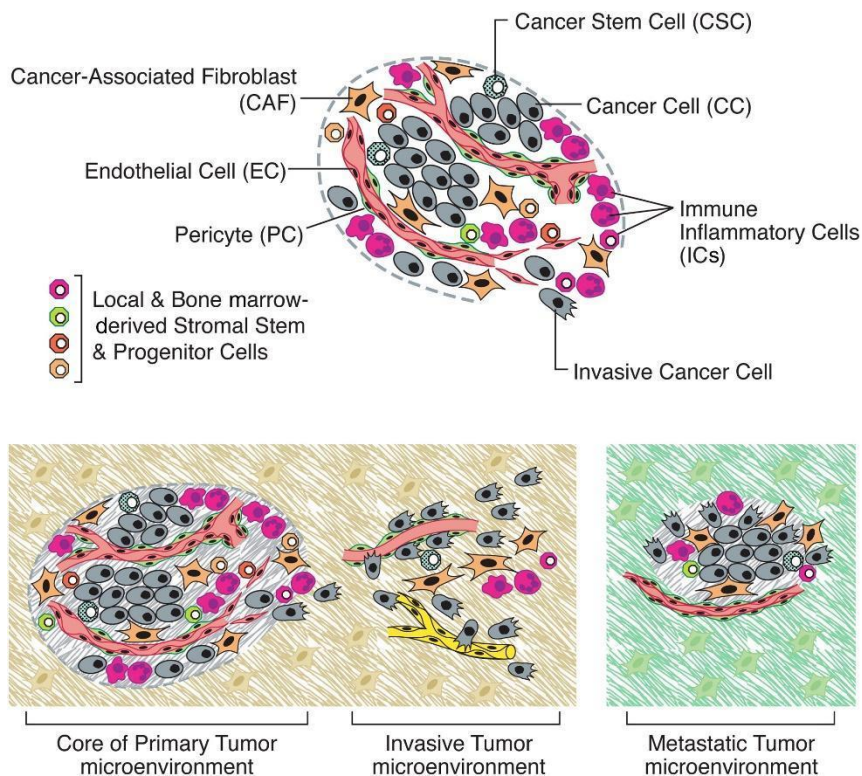
A teoria da “Vigilância Imunológica” afirma a transformação maligna de várias células ao longo da vida de um indivíduo, as quais expressam antígenos tumorais (moléculas de superfície) reconhecidas como estranhos pelo sistema imunológico que, em constante vigília, elimina essas células cancerosas (Jesus, 2002 *apud* Fudenberg *et al.*, 1980). Dessa forma, aqueles tumores que conseguem evitar serem detectados pelos mecanismos imunológicos evitam a erradicação e possibilitam a sobrevivência e a proliferação. Indivíduos imunocomprometidos apresentariam maior tendência à iniciação tumoral, segundo experimentos em laboratórios com camundongos geneticamente modificados, deficientes em certos tipos de células imunitárias responsáveis logicamente pela erradicação do câncer em organismos normais (Hanahan; Weinberg, 2011).

1.3.11 O microambiente tumoral

Contrastante com a visão reducionista que associa os tumores a uma simples coleção de células relativamente homogêneas, está a representação de que um tumor é um órgão de complexidade comparável a dos tecidos normais, formado por vários tipos celulares e um “microambiente tumoral” construído a partir do princípio do processo de carcinogênese. Neoplasias principiantes recrutam e ativam células estromais que respondem de forma recíproca, intensificando a manifestação fenotípica cancerígena do tecido contaminado; esse processo se mantém até a invasão dos tecidos adjacentes e posterior metástase pelo corpo. Em geral, quando células cancerígenas invadem microambientes teciduais normais, devem reiniciar

esse processo e dar origem a um novo conjunto de sinalizações propícias ao seu desenvolvimento (Hanahan; Weinberg, 2011).

Figura 18 – As células do microambiente tumoral



Fonte: Hanahan; Weinberg (2011)

A heterogeneidade intratumoral pode ser expressa pela existência de múltiplos tipos celulares durante o desenvolvimento cancerígeno. À medida que se desenvolve, o tumor produz subpopulações clonais distintas provenientes de mutações gênicas em gerações parentais que geram cada vez mais progênes distantes geneticamente entre si. Sendo assim, ele apresenta regiões bastante diversificadas, com diferenciação celular, proliferação, vascularização, inflamação e invasividade variados. Ademais, as células neoplásicas (alicerce sobre o qual sustenta-se o câncer como doença genética, dotado de mutações de ativação de oncogenes e inibição de supressores de tumor) também podem ser células-tronco (CSCs), definidas pela sua capacidade de semear novos tumores de forma eficiente, de se autorrenovar e de gerar descendentes diferenciados (Hanahan; Weinberg, 2011)..

Essa diversidade se impõe como inimiga ao sucesso de terapias contra o câncer. As CSCs são mais resistentes à morte terapêutica convencional (por quimioterapia e radioterapia) e dotadas de capacidade de regeneração tumoral após o fim do tratamento. Isso explica a taxa

de reincidência da doença mesmo depois de intervenções cirúrgicas ou químicas/físicas que foram “bem-sucedidas” em reduzir seu tamanho (Hanahan; Weinberg, 2011).

A plasticidade biológica em tumores, a qual é induzida por muitos fatores que afetam o microambiente tumoral (a exemplo da EMT), implica heterogeneidade fenotípica, devido aos diferentes estados de diferenciação e à variabilidade genética que se acumula durante a progressão do câncer, a uma população de células cancerígenas inicialmente homogêneas quanto ao genoma. Isso pode conceder à doença capacidades complementares, especializações funcionais e benefícios comuns no crescimento geral e expansão da massa neoplásica pelo corpo (Hanahan; Weinberg, 2011).

Dentre os constituintes do estroma (tecido conjuntivo dotado de vascularização que compõe a sustentação de uma estrutura funcional, seja ela órgão, glândula ou tumor maligno), destacam-se as células endoteliais, responsáveis pela constituição da neovasculatura tumoral. Isso ocorre, como já descrito, segundo mecanismos de desenvolvimento, diferenciação e homeostase complexos ativados pelos “interruptores angiogênicos”, que retiram o endotélio do estado de senescência por intermédio de vias de sinalização que se conectam a receptores transdutores de sinal de membrana. As células que formam os vasos linfáticos, por sua vez, provavelmente servem como canais para a disseminação metastática nos linfonodos de drenagem (Hanahan; Weinberg, 2011).

Os pericitos são um tipo especial de célula mesenquimal, associados a células musculares lisas, com projeções em formato de dedos que cercam o tubo endotelial dos vasos sanguíneos. Em tecidos normais, oferecem às células endoteliais (geralmente quiescentes) sinais parácrinos de suporte, a exemplo dos estabilizadores antiproliferativos; além disso, cooperam para a formação da membrana basal, que dispõe sustentação aos vasos. Nos tumores, por sua vez, a deficiência dos pericitos resulta na desestabilidade das funções vasculares, uma vez que essas estruturas, descobertas, sofreriam com uma instabilidade constante (Hanahan; Weinberg, 2011).

Há, além disso, prevalência de células imunes (incluindo mastócitos, neutrófilos, subtipos de macrófagos e linfócitos B e T) no estroma que aumentam as capacidades de aquisição de características malignas por tumores (a exemplo da invasividade, da metástase e da habilidade angiogênica). Uma série de moléculas de sinalização secretadas por células inflamatórias atuam de forma a estimular o crescimento tumoral (EGF), o crescimento angiogênico (VEGF), a ampliação do estado inflamatório, a liberação de enzimas

proangiogênicas e/ou proinvasivas que degradam a matriz e a supressão da atividade de células imunes que combatem o câncer (proporcionando um meio de evitar a destruição imunológica). Isso ocorre porque, para além de identificar e combater invasores, o sistema imunológico inato se envolve na cicatrização e na limpeza de células mortas e restos celulares nos tecidos. Para isso, secretam as substâncias descritas que, uma vez pervertidas do seu sentido original, servem ao propósito de indução e promoção dos tumores (Hanahan; Weinberg, 2011).

Os fibroblastos (células jovens de origem mesenquimal – tecido conjuntivo – de intensa atividade relacionada à síntese de componentes fibrilares – as proteínas colágeno e elastina – e não fibrilares – as glicoproteínas e proteoglicanas – presentes na matriz extracelular) e os miofibroblastos (células alongadas ou estreladas caracterizadas pela presença de aspectos intermediários aos fibroblastos e às células musculares lisas que atuam na coagulação sanguínea; apresentam aparato contrátil – feixes de miofilamentos de actina – e secretam substâncias que compõem a matriz extracelular, bem como citocinas – moléculas sinalizadoras do sistema imunológico –, enzimas degradadoras de matriz e fatores pró-angiogênicos) estão implicados na síntese do estroma e em sua sustentação (Hanahan; Weinberg, 2011).

[...] as células estromais associadas a tumores podem ser supridas aos tumores em crescimento pela proliferação de células estromais preexistentes, pela diferenciação in situ de células-tronco/progenitoras locais originárias do tecido normal vizinho ou pelo recrutamento de células-tronco/progenitoras derivadas da medula óssea (Hanahan; Weinberg, 2011).

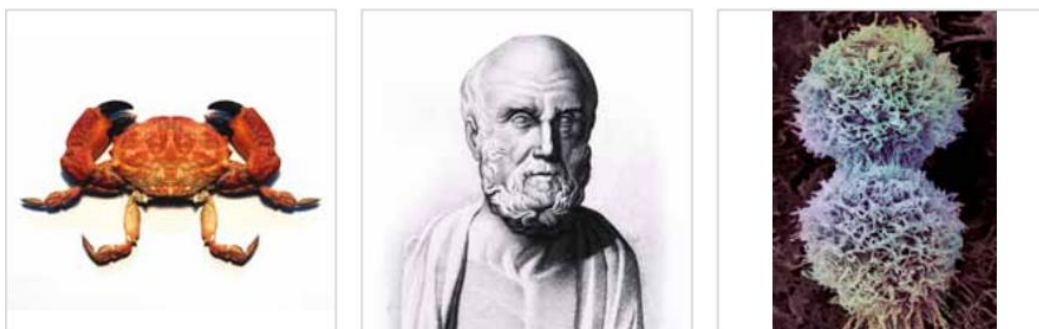
É imperioso destacar, destarte, que a tendência de comportamento de células cancerígenas é a inércia: elas são menos especializadas em suas funções quando comparadas as suas correspondentes saudáveis. Isso significa que os tecidos invadidos perdem suas habilidades, o que gera um desequilíbrio no organismo do indivíduo. Por exemplo, a invasão do cérebro pode desencadear mudanças neurológicas e cognitivas; caso ocorra no pulmão, ocasiona dificuldades respiratórias; entre outros (INCA, 2022).

2. HISTÓRICO DA EVOLUÇÃO DOS ESTUDOS SOBRE O CÂNCER

Hipócrates (c. 460–370 a.C.), médico grego comumente associado ao nome de “Pai da Medicina”, foi o primeiro criador do termo “câncer”. Ele utilizou as palavras gregas *carcinus* e

carcinoma, que significam “caranguejo”, para descrever tumores. O autor defendia a teoria humoral, que baseia-se no desequilíbrio dos “humores” corporais como causa da doença. É válido ressaltar que o entendimento da enfermidade na antiguidade era extremamente limitado, o que culminou em um tratamento inoperante. Avançando um pouco no tempo, concebe-se a contribuição do proeminente médico e filósofo romano Cláudio Galeno (129–216 d.C.) para o estudo do câncer: Galeno também defendia a teoria humoral e usou o termo *oncos* (inchaço) para se referir aos tumores, que deu origem à palavra “oncologia”.

Figura 19 – Representação visual: caranguejo, Hipócrates e células cancerosas



Fonte: INCA, 2012

Na Idade Média (séculos V – XV), houve uma considerável estagnação nos estudos sobre câncer como um todo, pois a medicina era dominada pela Igreja e pela astrologia e o conhecimento greco-romano foi parcialmente perdido na Europa Ocidental. Algumas contribuições médicas ocorreram em regiões árabes, com a preservação de manuscritos gregos. Médicos árabes descreviam tumores como massas duras ou inchadas, seguindo a tradição galênica, e diferenciavam entre tumores benignos e malignos (câncer) com base em sua aparência e comportamento (ulceração, crescimento rápido). A época do renascimento (séculos XV – XVII) foi de suma importância para o desenvolvimento humano não só pelo conhecimento intelectual, mas também o artístico. Nesse período, o anatomista Andreas Vesalius, professor da Universidade de Pádua ocupou um simbólico espaço no estudo da anatomia humana, mesmo não estudando o câncer diretamente, acabou criando as bases para que, séculos depois, o câncer pudesse ser estudado de forma mais precisa.

Figura 20 – Manuscrito árabe medieval



Fonte: Estadão (2015)

Quanto à Idade Moderna, são notórias as grandes contribuições do médico Matthew Baillie (1761–1823); em sua célebre obra “The Morbid Anatomy of Some of the Most Important Parts of the Human Body ” (1793), o autor propiciou o desenvolvimento da anatomia patológica. Em sua obra principal, Baillie descreveu tumores em vários órgãos, como mama, fígado e estômago. Ele distinguia tumores benignos de tumores malignos, baseando-se em características anatômicas e nos efeitos sobre os tecidos vizinhos. Além disso, Baillie descreveu a invasão local dos tumores, ou seja, a ideia de que os cânceres poderiam crescer e se infiltrar em tecidos vizinhos, algo fundamental para a cirurgia oncológica moderna. Um breve salto temporal permite a análise do físico alemão Wilhelm Röntgen (1845–1923), o qual descobriu uma radiação invisível capaz de atravessar objetos opacos (raios-X). Com isso, os médicos conseguiam visualizar fraturas e tumores sem precisar de recorrer a processos cirúrgicos, tornando os procedimentos mais tecnológicos e abrangentes. Embora Röntgen não tenha aplicado raios-X para tratar o câncer, sua descoberta inspirou médicos como Emil Grubbe a experimentar o uso de raios-X para terapia tumoral (1896).

Indubitavelmente, o principal nome feminino na história da humanidade quando a ciência se torna o centro de discussões é o de Marie Curie, detentora de dois Prêmios Nobel (Física em 1903 e Química em 1911). Juntamente com seu marido Pierre Curie, a mulher estudou substâncias que emitiam um tipo misterioso de energia, posteriormente denominada “radiação”. O empenho de Marie a esse campo levou à descoberta de dois novos elementos químicos: o polônio e o rádio. Com essas descobertas, torna-se possível o tratamento de diversas doenças antes tratadas como incuráveis, com ênfase ao câncer e ao início do tratamento nomeado de radioterapia.

Figura 21 – Raio-X da mão da esposa de Röntgen



Fonte: ResearchGate (2010)

Em tempos de guerra, é comum que haja uma aceleração exacerbada em vários fatores estratégicos em prol da combatividade necessária. Na Segunda Guerra Mundial não foi diferente: a quimioterapia iniciou-se durante o período e passa a contribuir para o tratamento do câncer de forma revolucionária. Na época, militares da marinha expostos ao “gás mostarda” durante atividades militares demonstraram alterações tóxicas nas células da medula óssea, que se transformam em células sanguíneas. Nesta conjectura, o Exército dos EUA estudava vários produtos químicos relacionados ao gás de mostarda para desenvolver agentes mais eficazes para a Guerra, além de medidas de proteção. No desenvolvimento desses trabalhos, um composto chamado “mostarda nitrogenada” foi estudado e constatou-se que ele apresentava propriedades capazes de lutar contra o linfoma, isto é, o câncer dos linfonodos. Esse agente serviu de modelo para uma longa série de compostos semelhantes, porém mais eficazes (chamados de alquilantes), que mataram células cancerígenas de crescimento rápido, danificando seu DNA. Hodiernamente, o tratamento do câncer sofreu diversas alterações e melhorias em comparação com os tempos antigos. Ele envolve diversas áreas: desde a prevenção, passando pelo diagnóstico precoce, até o tratamento e o acompanhamento de pacientes. Os cientistas modernos, ao olharem diretamente para os genes das pessoas, são capazes de discernirem as células normais e das cancerígenas; além disso, a detecção de tumores em seus estágios iniciais é imprescindível para que os profissionais possam mitigar ou erradicar o câncer pela raiz. Por fim, a tecnologia moderna possibilitou procedimentos mais precisos, tratamento mais humanizado e campanhas de prevenção.

Figura 22 – Alemães usando “gás mostarda” na Segunda Guerra Mundial



Fonte: DW (2014)

3. DIMENSÃO SIMBÓLICA E DESDOBRAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

3.1 O câncer como problema de saúde pública

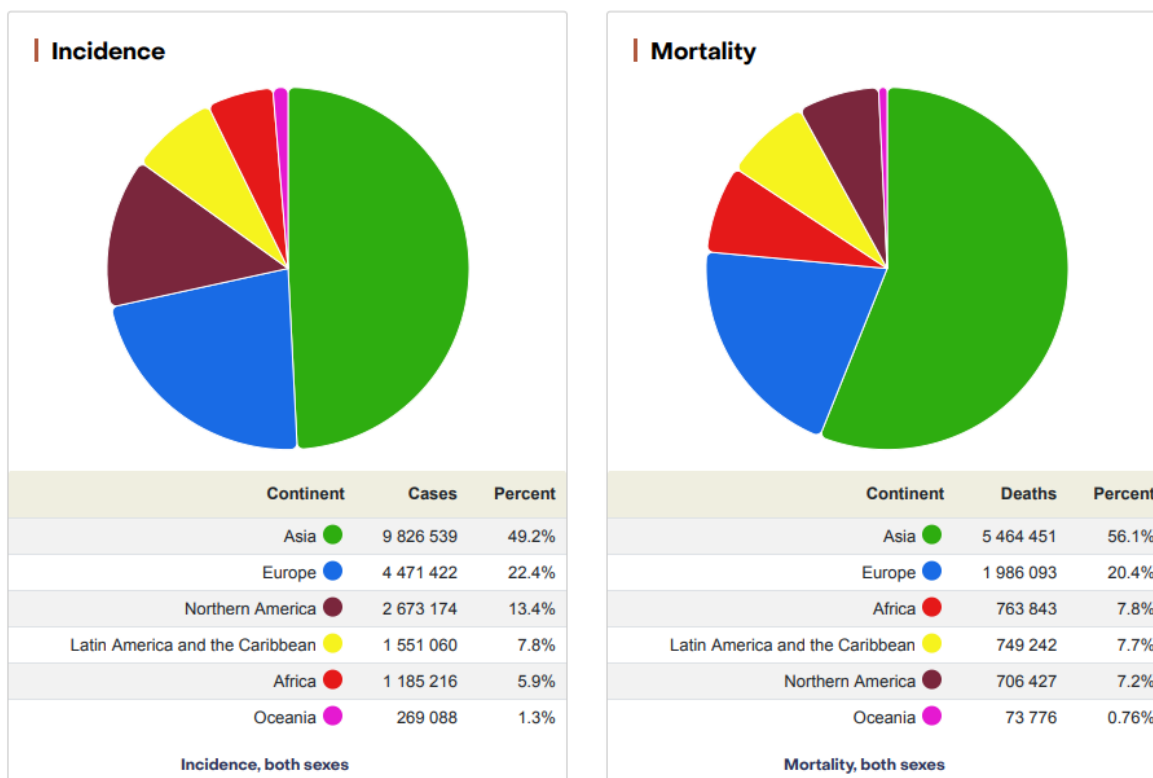
Entende-se por saúde pública o conjunto de medidas tomadas por uma instituição governamental que visam à manutenção do bem-estar físico, mental e social populacional. Isso inclui a conscientização da comunidade a respeito da responsabilidade que possui na efetivação da saúde, bem como na prevenção e no tratamento de doenças. Dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) apontam que, no ano de 2022, houve 19.976.499 novos casos de câncer em todo o mundo, considerando ambos os sexos e todas as idades. O número de mortes no mesmo período quase atingiu a marca dos dez milhões: foram registrados 9.743.832 óbitos, sendo que os tumores de pulmão, de fígado e colorretal lideram as causas de falecimento para homens; os de mama, de pulmão e colorretal para mulheres e, em geral, neoplasias de pulmão, colorretal e de fígado são as que mais vitimaram indivíduos pelo mundo em 2022.

É válido ressaltar que a probabilidade de desenvolvimento do câncer aumenta drasticamente em idades mais avançadas; por essa razão, países com maior expectativa de vida são muito mais afetados por essa doença quando comparados com aqueles que apresentam populações menos longevas. Países com Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) classificado como muito alto apresentaram, no ano de 2022, 9.296.171 novos casos e 3.643.502

óbitos. Como as três principais causas de morte, em ordem de maior para a menor, foram indicados os cânceres de pulmão, colorretal e de próstata para homens; de pulmão, de mama e colorretal para mulheres; de pulmão, colorretal e de pâncreas para ambos os sexos. Já os países com (IDH) classificado como baixo apresentaram, no mesmo ano, 812.211 novos casos e 544.600 óbitos. Como as três principais causas de morte, em ordem de maior para a menor, foram indicados os cânceres de próstata, fígado e colorretal para homens; de mama, de colo de útero e de fígado para mulheres; de mama, de colo de útero e de próstata considerando ambos os sexos.

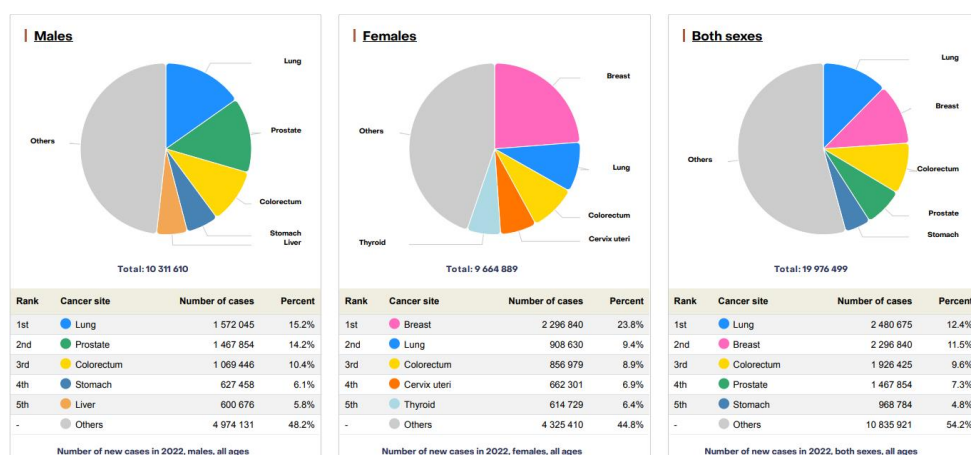
Grande parte das mortes por câncer se devem a fatores ambientais de risco, como é o caso do tabagismo, do alto índice de massa corporal, do consumo excessivo de álcool, do baixo consumo de frutas e vegetais, da falta de atividade física, dos altos índices de poluição e das infecções causadoras de câncer (apresentam maior potencial de danos a países de baixa e média-baixa renda). Ademais, a negligência individual quanto ao cuidado próprio pode diminuir as chances de sucesso do tratamento oncológico, posto que a cura é uma grandeza diretamente proporcional à detecção precoce da doença.

Figura 23 – Incidência e mortalidade do câncer para ambos os sexos



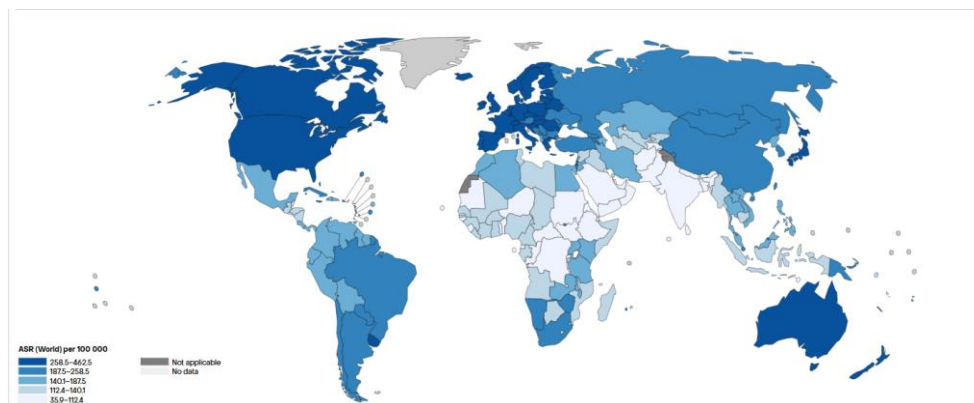
Fonte: Organização Mundial da Saúde (2022)

Figura 24 – Os cinco mais frequentes tipos de câncer



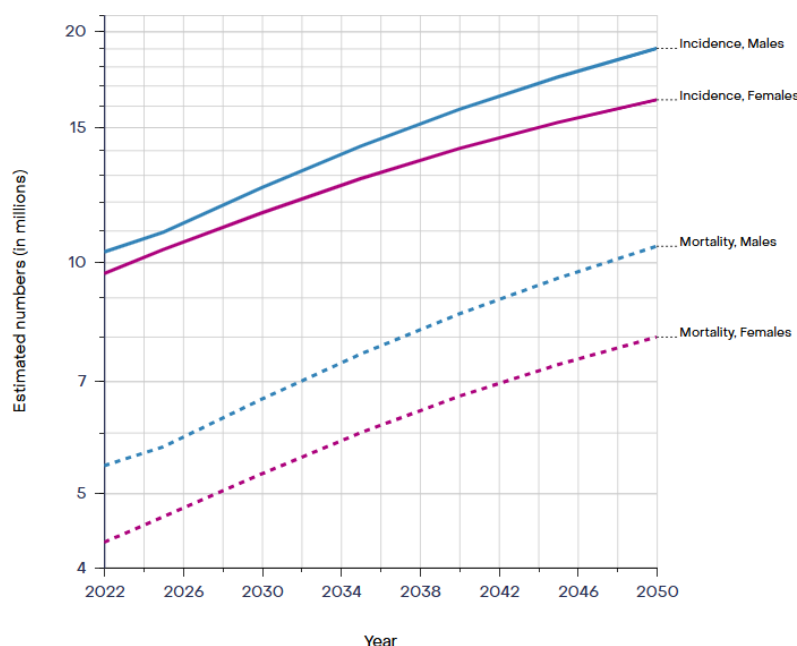
Fonte: Organização Mundial da Saúde (2022)

Figura 25 – Taxa padronizada por idade de incidência, todos os cânceres



Fonte: Organização Mundial da Saúde (2022)

Figura 26 – Números estimados de incidência e mortalidade do câncer de 2022 a 2050 para homens e mulheres com idade de 0 a 85+ anos



Fonte: Organização Mundial da Saúde (2022)

3.2 Tratamento humanizado

No Dicionário Aurélio, "humanizar" significa tornar-se humano, dar características humanas a algo ou alguém, ou tornar algo mais suportável ou agradável. Essencialmente, o tratamento humanizado na oncologia se baseia em uma abordagem que respeita a autonomia do paciente, valorizando sua experiência, medos e expectativas, e evitando tratá-lo apenas como um diagnóstico. Nos tempos modernos, é de suma importância a valorização das particularidades e desejos do paciente oncológico, uma vez que, em uma doença de difícil enfrentamento como o câncer, o paciente sofre com danos psicológicos e físicos. Para entendermos melhor o tratamento humanizado, é necessário a compreensão de como ele é composto, geralmente o trabalho é regido por uma equipe multidisciplinar, com profissionais de diversas áreas (médicos, enfermeiros, psicólogos, nutricionistas, fisioterapeutas, assistentes sociais, fonoaudiólogos, etc.), eles corroboram para que o paciente possa ter um presságio final digno.

Figura – Exemplificação de um trabalho de humanização oncológico



Fonte: FHEMIG (2021)

Muito se discute acerca da diferença do conceito do tratamento humanizado e cuidados paliativos. Para entender suas nuances, é necessário compreender que os cuidados paliativos são um tipo específico de abordagem para doenças graves ou ameaçadoras à vida, enquanto o tratamento humanizado é um princípio geral que deve estar presente em qualquer etapa do atendimento oncológico, inclusive (mas não apenas) nos cuidados paliativos. O foco principal desse tratamento é sanar os sintomas (dor, falta de ar, ansiedade) medidas como processos espirituais e psicológicos podem ajudar no procedimento.

O câncer e seus tratamentos impactam diretamente tanto a vida do paciente, como a do cuidador, podendo, na maioria dos casos, causar sentimentos como o de medo, angústia e impotência, principalmente quando se trata da morte iminente do paciente, além de impactar de forma considerável a rotina e hábitos do cuidador. A estratégia utilizada pelos cuidadores dos pacientes oncológicos consiste em uma relação direta com Deus e com a família, e dependendo do caso, utilizando de outros recursos para a manutenção da saúde mental do enfermo. A figura divina de Deus é utilizada muitas vezes como forma de explicação para todo o contexto da doença, quando por exemplo, alguém diz que a morte é a vontade de Deus.

A terapia sistêmica exerce papel fundamental no tratamento oncológico, ajudando a família a se adaptar melhor a todo o contexto do tratamento.

Os cuidados paliativos podem ser a melhor opção para esses pacientes, pois permitem um acompanhamento mais próximo e personalizado, focado nas suas necessidades e desejos. Além de ajudar no controle dos sintomas e na redução do sofrimento, eles envolvem a família no processo de cuidado e mantêm o paciente informado e participativo nas decisões.

A família é parte fundamental nos cuidados paliativos, por isso é importante que ela conheça bem o diagnóstico e a evolução da doença, para lidar melhor com o impacto emocional e psicológico. Uma das estratégias usadas é a conferência familiar, que ajuda os profissionais de saúde a apoiar a família e melhorar a qualidade do cuidado. Quando alguém enfrenta uma doença grave e incurável, toda a estrutura familiar pode ser abalada. Por isso, é essencial que a equipe de saúde promova encontros com a família e pessoas próximas, ajudando todos a entender melhor a situação e a lidar com as mudanças no dia a dia. Pacientes com câncer enfrentam decisões difíceis que afetam sua vida e a da família, por isso, costumam precisar de muita informação e apoio emocional. Atender bem essas necessidades ajuda a diminuir o sofrimento e os problemas emocionais.

Receber o diagnóstico de câncer e passar pelo tratamento é algo muito difícil, tanto para o paciente quanto para a família e a equipe de saúde. O cuidador, geralmente um familiar, também sofre e precisa de apoio. O psico-oncologista, como parte da equipe de cuidados, ajuda a lidar com os impactos emocionais dessa fase.

3.3 Filosofias e espiritualidade

O câncer possui efeitos negativos devastadores tanto no campo físico quanto no emocional, desencadeando múltiplos sentimentos, desequilíbrios e conflitos internos. Isso gera um sofrimento intenso que pode evoluir para uma desorganização psíquica (Correia, 2000 *apud* Porto, 2004). Essas consequências podem variar de acordo com a localização, do estágio da doença e do seu tratamento, segundo Penna (2004).

Apesar do avanço da medicina, a doença ainda é encarada muitas vezes como "sentença de morte". Embora seja comprovado que mais 50% dos casos sejam passíveis de cura ou controle, essa ideia persiste, muitas vezes, pelo rótulo "terminal" (Kovács, 1992).

Essas reações podem causar diversos sentimentos e percepções no paciente e em seus familiares. Segundo Scott (1991), após o choque do diagnóstico, os pacientes possuem tendência em apresentar respostas emocionais como depressão, raiva ou ansiedade. Assim, torna-se essencial uma atenção especial para essas reações, sendo de extrema importância o estudo sobre as filosofias e crenças do paciente, para que ele possa ter maior suporte no processo do combate da doença.

Em função das diversas complicações emocionais enfrentadas pelos pacientes durante o tratamento, a recorrência às crenças como ferramenta para a redução/amenização de alguns dos impactos negativos do diagnóstico e do desenvolvimento da doença e para uma melhor resposta no tratamento é comum. Este método é denominado Coping Religioso/ Espiritual (CRE), e pode ter resultados tanto positivos quanto negativos. Entende-se como resultado negativo quando o paciente passa a utilizar de suas crenças como forma de substituir os tratamentos médicos, acreditando que sua fé possa combater sua doença de forma autônoma. Porém, quando aliado às recomendações clínicas, o CRE ajuda no encorajamento do enfrentamento à doença e contribui beneficentemente nas funções orgânicas por meio de efeitos psiconeuroimunológicos, modulação da frequência respiratória e cardíaca, além de atuar na diminuição do estresse.

Portanto, o bem-estar religioso e espiritual, na maioria dos casos, proporciona estilo de enfrentamento positivo, influenciando a maneira de lidar com o diagnóstico e a adesão ao tratamento oncológico.

Os parágrafos seguintes contêm a análise de uma pesquisa qualitativa, descritiva e de campo. O estudo foi desenvolvido com dez pacientes com câncer em tratamento na modalidade fora do domicílio, em um município do extremo sul de Santa Catarina.

Embora o câncer possua diversas formas de tratamento, ele ainda é entendido por muitos como uma doença incurável, que evidencia a proximidade da morte. Portanto, diante de toda essa desesperança e sofrimento enfrentados pelo paciente na fase do diagnóstico, o paciente busca na fé um sentido para todas as experiências vivenciadas.

Para a maioria dos pacientes, a espiritualidade é considerada base para o enfrentamento da doença, buscando sentido para todo o adoecimento e sofrimento. Os pacientes ressaltaram que a espiritualidade proporciona força para superação, coragem, alívio no sofrimento, ajudando na adesão e acomodação ao tratamento.

Utilizou-se a letra “E” para os pacientes; seguido do respectivo número – E1 a E10. A discussão relatada envolveu a temática “A importância da espiritualidade para o enfrentamento do processo de adoecimento e tratamento”.

E1 - Traz um alívio nos momentos difíceis, e auxilia nos dando coragem para o tratamento.

E2 - É importante se apegar em algo, rezar, pedir e também agradecer. Agradeço todos os dias por minha recuperação.

E3 - Me dá força, para superar.

E5 - Dá força, é importante ter onde se apegar.

E6 - A força da oração, todo mundo rezando por mim, e eu sempre pedi para Deus ajudar, coloquei a vida nas mãos de Deus.

E9 - A melhora do tratamento.

E10 - Muito. Estou aprendendo a aceitar as coisas como são sem querer controlar tudo.

Dessa forma, a espiritualidade, considerada essencial para a prática de enfermagem, é descrita como sendo um conceito mais amplo do que religião, incluindo a busca pessoal por significado e propósito da vida, relacionando-se à essência interna da pessoa, bem como um

senso de conexão interna consigo mesmo, com os outros, com a natureza, com Deus e um fator integrador da pessoa humana, fundamental para o bem-estar do indivíduo.

A fé é uma fonte de apoio para o enfrentamento do câncer, para que se possa conseguir suportar os desafios provocados pelos tratamentos, ou até mesmo para o paciente confortar-se diante da possibilidade de morte. Destarte, a fé passa a ser uma ferramenta extremamente importante para o paciente e sua família no enfrentamento perante o diagnóstico, pela sua capacidade de proporcionar conforto e esperança na superação dos obstáculos impostos pela doença, agindo como um gerador de esperança.

3.4 Morte assistida e eutanásia

3.4.1 Morte assistida

O conceito de morte assistida, também chamada de suicídio assistido, é entendido como a antecipação voluntária da morte em situações clínicas extremamente graves e irreversíveis, seguindo todas as salvaguardas previstas nas legislações que a despenalizam. Vale ressaltar que a mesma pessoa executa o ato final que leva à fatalidade. A complexidade do debate se repercute em várias pautas políticas-sociais. No âmbito mundial, alguns países aderiram em suas legislações à morte assistida: na Suíça, desde 1942, o Art. 115 do Código Penal Suíço prevê que tal ação é permitida caso não tenha finalidade " egoísta "; o Tribunal Constitucional Federal da Alemanha, em 26 de fevereiro de 2020, declarou que o suicídio assistido não é mais proibido caso não haja motivação comercial ou derivados; a Lei Orgânica 3/2021, de 24 de março, regulamenta tanto a morte assistida quanto eutanásia ativa na Espanha nas condições em que o paciente é maior de idade, detém residência espanhola, tem total consciência do processo, apresenta dois pedidos escritos com intervalo de 15 dias e, por último, sofre de doença grave e incurável, ou condição crônica, incapacitante, que cause sofrimento físico e/ou psíquico intolerável. No contexto brasileiro, o suicídio assistido é considerado crime (art. 122 do Código Penal: induzimento, instigação ou auxílio ao suicídio). Uma das grandes adversidades que a morte assistida pode enfrentar caso seja legalizada em nosso país é o risco de pressão social. Pessoas que são idosas, doentes e vulneráveis economicamente podem sentir que são um “peso” para a família, para o sistema de saúde ou para a sociedade e, conseqüentemente, desejar a morte. Caso algum mecanismo legal possa concedê-las esse vil devaneio, o corpo social e os núcleos familiares enfrentariam problemas com essa questão. No viés religioso, essa pauta tem tendência a sofrer grande repressão. Para as grandes religiões monoteístas Cristianismo,

Judaísmo e Islamismo, que consideram a vida uma grande dádiva divina, essa lei iria totalmente contra esses preceitos.

Um caso comovente ocorreu em 2008, quando uma mulher inglesa de 45 anos chamada Debbie Purdy e seu marido, Omar Puente, escolheram a morte como fim do seu longínquo romance. Debbie foi uma jornalista musical britânica e ativista política de Bradford atingida com esclerose múltipla primária progressiva, uma condição degenerativa incurável. Nesse contexto, a mulher encontrava-se em estado de restrição a uma cadeira de rodas e à vida em uma casa adaptada. Debbie expõe ao público o seu desejo de cometer o suicídio assistido na ocasião em que sua doença tivesse atingido o limite do seu estado mental e físico. Dirigiu-se a Dignitas, organização suíça fundada em 1998 que ajuda estrangeiros a morrer através do suicídio assistido, a fim de cometer o ato e findar sua própria vida.

Figura 28 – Debbie Purdy e Omar Puente em Londres



Fonte: Folha de S. Paulo (2009)

3.4.2 Eutanásia

A palavra eutanásia, no campo etimológico, diz respeito à boa morte. Ela pode ser caracterizada atualmente como a abreviação do processo do morrer de um enfermo, por ação ou não-ação, com o objetivo último de aliviar um grande e insuportável sofrimento. Hodiernamente, a eutanásia vem ganhando muito espaço nas discussões teóricas e sociais, especialmente a partir da segunda metade do século XX: trata-se do momento histórico no qual entra em vigor os debates acerca da bioética, disciplina que disserta acerca das questões de

dimensões morais e éticas que envolvem pesquisas, decisões, condutas e procedimentos da área da biologia e da medicina ao direito à vida. A grande diferença entre a eutanásia e o suicídio assistido se dá no ato final, pois enquanto a morte assistida é realizada pela própria pessoa que deseja morrer, a eutanásia geralmente ocorre quando o médico prescreve o remédio a ser ingerido por conta própria do paciente. No campo da bioética, o princípio de respeitar o livre-arbítrio é de suma importância para argumentação em favor da eutanásia, já que essa disciplina pode alterar de forma vistosa os sistemas autopoiéticos. De forma notória, assim como no suicídio assistido, a sacralidade da vida também é uma grande adversidade quando o assunto é a implementação da eutanásia na Constituição Brasileira. Para os defensores do viés sagrado do fôlego de vida, geralmente associados a uma perspectiva religiosa (a qual é caracterizada por grande diversidade em nosso país), o ato da eutanásia corresponde a um ferimento dos dogmas e princípios. Do contrário, para aqueles que não defendem essa pauta, a eutanásia pode ser interpretada como moralmente positiva. A Holanda, considerado um dos países com políticas mais liberais do mundo, foi a primeira nação a autorizar a prática da eutanásia a partir de uma lei aprovada em abril de 2002. Dez anos depois, somente Bélgica e Luxemburgo criaram legislações para impedir a condenação dos médicos responsáveis por garantir a "prática da boa morte" a pacientes em estado terminal ou vítimas de doenças incuráveis. Na Suíça, uma prática semelhante é permitida.

Quando é discutido o contexto da eutanásia, o óbice prevê a necessidade de uma determinação externa e qualificada, o que é extremamente difícil. O conceito combina elementos objetivos (doença grave e incurável) com elementos subjetivos (sofrimento psicológico insuportável), de avaliação externa extremamente complexa. O fato de não se limitar a doenças terminais, mas abranger limitações à vida independente ou dificuldades de relacionamento, aumenta a incerteza. Suplementando, a grande adversidade que a nação verde-amarela poderia enfrentar caso aderisse a essa política, seria recriar ondas de incentivo ao suicídio. Ou seja, o ato de morrer por escolha própria pode passar a ser visto como uma solução aceitável para o sofrimento e tornar-se banal.

Figura 29 – Representação artística do processo de eutanásia



Fonte: Hay Derecho (2021)

Brittany Lauren Maynard, nascida no dia 19 de novembro de 1984 em Anaheim, Califórnia (EUA), era professora e ativista, formou-se na Universidade da Califórnia, Berkeley, e recebeu seu mestrado em educação pela Escola de Educação da Universidade da Califórnia, Irvine, em 2010. Durante os quatro anos seguintes, ela viajou muito pelo mundo, fez trabalho voluntário em orfanatos e instituições educacionais e se casou com Dan Diaz. O caso teve repercussão global acerca da morte assistida relacionada ao câncer, ocorreu em 1º de novembro de 2014, após suportar meses de dor causada por um tumor cerebral terminal, Brittany decidiu pôr fim ao seu sofrimento por meio da primeira Lei Morte com Dignidade do Oregon.

Figura 30 – Fotografia de Brittany Lauren Maynard



Fonte: BBC News Brasil (2014)

4. O TRATAMENTO IMUNOTERÁPICO

4.1 Tratamentos clássicos

4.1.1 Quimioterapia

A quimioterapia contra o câncer refere-se à administração de substâncias químicas citotóxicas, isto é, capazes de causar danos a uma célula que resultam tanto em morte quanto em disfunções metabólicas, sejam elas isoladas ou em combinação, com o objetivo de eliminação das células neoplásicas, contenção de danos da doença, redução do fardo dos sintomas tumorais e o prolongamento da vida do paciente. Isso ocorre via inibição da proliferação celular desenfreada e da multiplicação tumoral, impedindo ou retardando a invasão tecidual e a metástase do câncer pelo organismo. Agentes quimioterápicos combinados, em muitos casos, são escolhidos para o combate a linhagens clonais cancerígenas resistentes a certo grau de citotoxicidade. Essa resistência pode ser tanto intrínseca quanto adquirida após certa exposição aos medicamentos. Os mecanismos que regem a referida habilidade incluem efluxo (saída da substância do interior da célula tumoral), inativação ou alteração dos alvos do medicamento, evasão da morte celular, aumento do metabolismo das drogas, baixa vascularização das neoplasias, rápida proliferação (reposição) após a morte de células cancerígenas e baixa sensibilidade aos efeitos das drogas em função da hiperexpressão de algumas proteínas de membrana (Amjad; Chidharla; Karsi, 2023; Nygren, 2001).

A quimioterapia combinada também é uma escolha comum para produzir respostas adequadas. Ela parece prevenir o desenvolvimento de clones resistentes, promovendo citotoxicidade em células em repouso e em divisão. Os mecanismos celulares que promovem ou suprimem a proliferação e diferenciação celular são complexos, envolvendo diversos genes, receptores e transdução de sinal. Investigações em biologia de células cancerígenas levaram a um conhecimento significativo sobre os mecanismos de apoptose, angiogênese, metástase, transdução de sinal celular, diferenciação e modulação do fator de crescimento. Pesquisadores estão desenvolvendo terapias moleculares direcionadas a essas vias, inibindo seletivamente o crescimento, por exemplo, direcionando a sinalização celular ou a angiogênese, bloqueando a degradação de proteínas, etc (Amjad; Chidharla; Karsi, 2023).

Essa modalidade de tratamento pode seguir quatro caminhos distintos, de acordo com a sua finalidade específica: na terapia de indução, a primeira linha quimioterápica aplicada, o objetivo é a maior redução possível do volume tumoral, resultando em desde alívio nos sintomas até cura; na terapia adjuvante, o efeito buscado é a erradicação de células residuais ou circulantes que porventura escaparam do tumor primário após uma intervenção cirúrgica ou radioterapia, a fim de evitar futuras possíveis metástases à distância; na terapia neoadjuvante

ou prévia, a intenção é o aumento das chances de controle local do tumor em uma cirurgia que se seguirá após o tratamento; na terapia paliativa, a finalidade é apenas a melhoria da qualidade e o aumento da sobrevida do paciente (redução da massa tumoral e dos seus sintomas), sem possibilidades reais de cura da enfermidade (Vieira *et al.*, 2012; Nygren, 2012).

Diferentemente da cirurgia e da radioterapia, a quimioterapia se encaixa na classe dos tratamentos sistêmicos, isto é, aqueles que agem em todo o corpo. Dessa forma, nos casos caracterizados pela possibilidade do desprendimento e migração de células neoplásicas do tumor primário, ela apresenta grande eficiência. Fatores como as proporções da massa tumoral, a cinética celular e a sensibilidade natural das células aos medicamentos influenciam, seja positivamente ou negativamente, na resposta corporal à aplicação dos agentes anti-câncer. A diferenciação dos quimioterápicos pode ser realizada com base em sua atuação sobre o ciclo celular: os ciclo-inespecíficos atuam em células que podem ou não estar no ciclo proliferativo; os ciclo-específicos, por sua vez, agem sobre células que estão em proliferação; enfim, os fase-específicos operam sobre fases específicas do ciclo celular (Vieira *et al.*, 2012).

Ademais, as drogas citotóxicas, que induzem a morte celular ou a interrupção do crescimento patológicos, podem ser classificadas de acordo com seus respectivos mecanismos de ação (geralmente, intracelulares): os agentes alquilantes produzem grupos alquila (radicais orgânicos derivados de alcanos – hidrocarbonetos saturados de cadeia aberta de fórmula geral C_nH_{2n+2} – depois de sofrerem a perda de um hidrogênio) instáveis, os quais possuem a propriedade de se ligarem a múltiplas macromoléculas celulares, principalmente o DNA, inibindo a sua correta funcionalidade durante os processos de replicação (impede-se a separação dos filamentos de DNA na configuração de dupla hélice) e de expressão gênica (transcrição e síntese proteica); os antimetabólitos inibem a replicação do DNA ao, por mecanismos distintos, barrarem a execução das funções de moléculas normais que exercem papéis centrais na síntese do material genético da célula; os inibidores de topoisomerase interagem com essa enzima essencial para os processos de tradução, transcrição e reparação gênica e bloqueiam seu funcionamento, causando parada na síntese de DNA e RNA; os inibidores de mitose interferem na polimerização e despolimerização das proteínas tubulinas celulares, responsável pela formação dos microtúbulos que constituem o fuso acromático (migração dos cromossomos durante a metáfase), resultando na interrupção da divisão celular e em anormalidades na função da célula; os agentes de interação com os microtúbulos perturbam a síntese e a organização do citoesqueleto celular, formado por microtúbulos, guardião dos processos de transporte, adesão

e divisão celular; por fim, existem aquelas que utilizam de sistemas distintos para o mesmo fim (Vieira *et al.*, 2012; Amjad; Chidharla; Karsi, 2023; Nygren, 2001).

Tabela 1 – Drogas citotóxicas divididas por seus mecanismos de ação

Alkylators and alkylator-like drugs	Topoisomerase inhibitors
Cyclophosphamide	Etoposide
Ifosfamide	Teniposide
Chlorambucil	Topotecan
Melphalan	Doxorubicin
Epirubicin	Daunorubicin
Busulfan	Idarubicin
Thiotepa	Amsacrine
Mitoxantrone	Actinomycin D
Lomustine	Irinotecan
Cisplatin	
Carboplatin	
Mitomycin C	
Dacarbazine	
Temozolomide	
Altretamine	
Oxaliplatin	
Antimetabolites	Microtubule interacting agents
Methotrexate	Vincristine
Mercaptopurine	Vinblastine
Thioguanine	Vindesin
Cladribine	Vinorelbine
Fludarabine	Paclitaxel
Cytarabine	Docetaxel
Fluorouracil	Estramustine
Gemcitabine	
Hydroxycarbamide	
DNA interaction	Amino acid depletion
Bleomycin	Asparaginase
Membrane perturbation	
Miltefosine	

Fonte: Acta Oncologica (Nygren, 2001).

Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), a administração da quimioterapia pode ser feita pelas vias oral (o paciente ingere pela boca o medicamento, que assume as formas de comprimidos, cápsulas e líquidos), intravenosa (a medicação é inserida no organismo diretamente pela veia ou por meio de um cateter, dentro do soro; trata-se da forma mais comum por apresentar grandes taxas de absorção), intramuscular (a medicação é aplicada no músculo por injeções), subcutânea (aplicação da medicação por baixo da pele via injeções), intracranial (a medicação é introduzida pela espinha dorsal, no líquido cefalorraquidiano) e tópica (o medicamento, seja ele líquido ou pomada, é administrado na região afetada).

Embora devessem extinguir as células cancerígenas sem danificar os tecidos normais, os agentes quimioterápicos comumente afetam células em perfeito estado de funcionamento, o que desencadeia uma série de efeitos colaterais no paciente. Eles podem ser leves ou até mesmo

trazer risco de vida ao doente com o aparecimento de novas neoplasias (as drogas citotóxicas, em muitos casos, atacam as moléculas reguladoras metabólicas – proteínas e DNA), frequentemente as leucemias mielóides. As mais importantes toxicidades associadas a essas englobam mielossupressão (deficiência na produção de células pela medula óssea; pode desencadear estados de anemia, leucopenia e trombocitopenia), alopecia (perda de pelos/queda capilar), mucosite (inflamação dolorosa que acomete células da mucosa presentes nos tecidos do trato digestivo; ela é desencadeada pela interferência quimioterápica no rápido ciclo celular dessas células), náuseas, vômitos, diarreia, constipação intestinal, fadiga, esterilidade, infertilidade, imunossupressão, toxicidades pulmonar, hepática e neurológica e alterações cutâneas (Vieira *et al.*, 2012; Amjad; Chidharla; Karsi, 2023; Nygren, 2001).

4.1.2 Radioterapia

A radioterapia é uma modalidade de tratamento que se baseia na utilização de radiação ionizante, isto é, qualquer radiação capaz de promover ionização (remoção de elétrons) em átomos e moléculas, por sua habilidade de carregar energia. Ela é empregada com o objetivo de destruição do tecido doente (morte das células cancerígenas ocasionada por aberrações cromossômicas) e preservação, tanto quanto for possível, das estruturas normais e regidas pela homeostase (Nader, 2014). A radiação ionizante pode ser dividida entre partículas eletricamente carregadas com grande energia cinética (a exemplo das emissões beta e alfa), radiação eletromagnética com energia de fóton (raios X e raios gama) e nêutrons livres (Jham; Freire, 2006).

Fótons interagem pela ação de campos eletromagnéticos, atuando sobre partículas carregadas do meio; partículas carregadas têm sua ação em elétrons do meio aproximada por interações coulombianas [força eletrostática] consecutivas; já os nêutrons atuam sobre prótons e nêutrons de núcleos atômicos pela força nuclear forte (Yoshimura, 2009)

A radiação age sobre o meio iônico e o torna eletricamente instável, de forma direta (absorção da energia pelo meio biológico; ejeção de elétrons da órbita atômica; interação dos elétrons com componentes celulares, principalmente o DNA; alterações morfofisiológicas) ou indireta (dissociação da molécula de água em H^+ e OH^- , gerando radicais livres que interagem com as macromoléculas celulares, em especial o DNA, quebrando suas ligações químicas em busca do equilíbrio eletrônico). O efeito disso é a danificação das moléculas de ácido desoxirribonucleico presentes no núcleo, levando a célula à morte ou à perda de sua capacidade reprodutiva. Pelo fato de ocorrer duplicação do DNA durante o ciclo celular, as células com

alta atividade proliferativa (a exemplo das neoplásicas) são mais radiosensíveis em relação às aquelas com baixas taxas mitóticas (Jham; Freire, 2006).

A fim de quantificar a quantidade dessa grandeza física que é absorvida pelos tecidos, utiliza-se a unidade de medida Gray (Gy), equivalente a um joule por quilograma (J/Kg). A maioria dos pacientes que realizam o tratamento radioterápico são submetidos a uma dose total de 50-70 Gy, fracionada em cerca de 5-7 semanas, uma vez ao dia e cinco vezes por semana, com porção diária de aproximadamente 2 Gy (Jham; Freire, 2006). Esse fracionamento fundamenta-se nos “5 R’s” da radiobiologia, ramificação da biologia que estuda as interações da radiação ionizante com os tecidos vivos: reparação (possibilidade de reparo dos tecidos normais), redistribuição (ataque às células tumorais durante as fases sensíveis do ciclo celular, a saber, G2 e M, devido à maior condensação da cromatina e relativamente baixa presença de enzimas de reparação aos danos no genoma), repopulação (visa à erradicação das células clonogênicas tumorais que “escaparam” da morte radioinduzida, para que não repopulem o tumor), reoxigenação (indução de morte das células cancerígenas bem oxigenadas, mais sensíveis à radiação, e concomitante permissão do reparo dos vasos, o que gera maior disponibilidade de oxigênio para as células hipóxicas, naturalmente mais resistentes à radiação e mais propícias ao reparo e à repopulação tumoral) e radiosensibilidade (características moleculares intrínsecas que englobam aspectos genéticos) (Nader, 2014).

O número de aplicações radioterápicas necessárias varia de acordo com a extensão e a localização do tumor, bem como os aspectos laboratoriais específicos de cada paciente. A radioterapia pode ser realizada de duas formas: por teleterapia/radioterapia externa ou braquiterapia. Na primeira opção, a radiação é emitida à distância por um aparelho direcionado para a área do corpo a ser tratada, em seções comumente diárias. Na segunda alternativa, por sua vez, a fonte de radiação é posta em contato com a área a ser tratada por intermédio de mecanismos específicos (INCA, 2023). O tratamento pode ser classificado em radical (intenção de eliminação do tumor e cura), neoadjuvante (pré-operatório; objetiva facilitar a cirurgia de retirada da massa tumoral), adjuvante (realizado após o ato cirúrgico, a fim de evitar recorrências locais ou sistêmicas do câncer) e paliativo (intenção de controle dos sintomas e aumento da qualidade de vida do paciente).

Os efeitos colaterais da radioterapia variam segundo a área irradiada. As complicações do tratamento realizado na cabeça e no pescoço incluem xerostomia (sensação de “boca seca” decorrente na queda da quantidade ou na qualidade da saliva – alterações na produção por

glândulas salivares –, o que gera dificuldades na fala e deglutição, bem como desconforto na região da boca e perda do paladar), mucosite (irritação da mucosa e dor intensa na alimentação), candidose (desenvolvimento de infecções bucais pela ação de fungos e bactérias, principalmente o agente etiológico *Candida albicans*, patógeno oportunista componente da flora bucal em estado de normalidade), disgeusia (alteração da percepção dos alimentos pelo paciente, ocasionada pela radiosensibilidade dos botões gustativos e pela alteração na composição da saliva), osterorradiocrose (alterações nos ossos decorrentes de mudanças prejudiciais no tecido ósseo, que se torna hipóxico, hipovascular e hipocelular. Isso resulta em necrose, dor, exposição óssea, entre outros), cárie por radiação, trismo (dificuldade de abertura bucal), mielite (inflamação da medula espinhal), distúrbios no SNC (podem ser relativos aos sentidos), reações na pele (perda de pelos), entre outros. Quando é aplicado no tórax, pode desencadear mielite, fibrose pulmonar, pneumonite, alterações cardíacas, enjoo, náusea, esofagite e gastrite. Quando é aplicado no abdômen/na pelve, pode desencadear náusea, enjoo, cólica, irritação e ardência ao urinar, diarreia, impotência sexual e incapacidade reprodutiva (Jham; Freire, 2006; INCA, 2023; Freitas *et al.*, 2011).

4.1.3 Intervenção cirúrgica

A cirurgia oncológica compõe, juntamente com a quimioterapia e a radioterapia, o tripé dos tratamentos clássicos cancerígenos. Ela consiste na remoção do tumor por intermédio de operações no corpo do doente. Caso descoberto em fases iniciais, o câncer pode ser tanto controlado quanto curado com sucesso. O ato cirúrgico pode ser classificado segundo a sua finalidade: o curativo envolve a remoção completa do tumor macroscópico, bem como margens livres de lesão, e ocorre sobretudo quando há detecção precoce da doença; o paliativo, por sua vez, objetiva a redução da quantia de células tumorais ou o controle de complicações da neoplasia em estado avançado, as quais comprometem a qualidade de vida do paciente. São exemplos de tratamentos paliativos, segundo o INCA, “a descompressão de estruturas vitais, o controle de hemorragias e perfurações, o desvio de trânsitos aéreo, digestivo e urinário, o controle da dor e a retirada de uma lesão de difícil convivência” (2023). Além disso, ressecções tumorais também podem apresentar caráter profilático (quando há a retirada de uma estrutura do corpo, seja tecido ou órgão, com potencial de malignidade), diagnóstico (extração de amostras de tecidos para a identificação das especificidades da neoplasia, a exemplo do seu

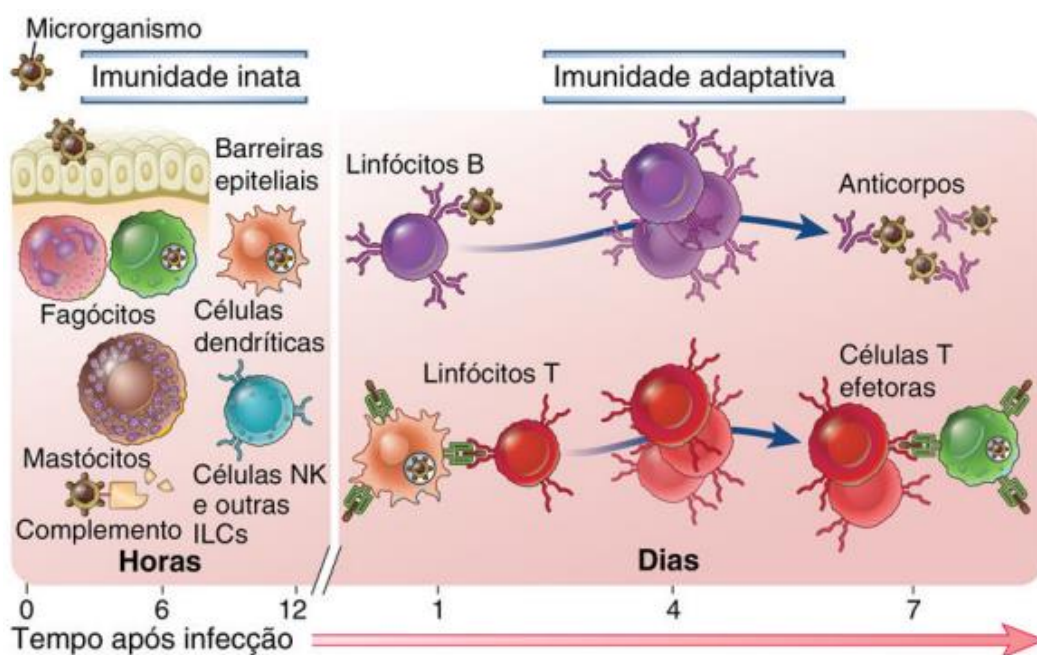
tipo, por intermédio da biópsia) ou de estadiamento (avaliação do grau de disseminação do câncer) (Vieira *et al.*, 2012).

Portanto, é válido ressaltar que, em termos de cura, sobrevida e qualidade de vida dos pacientes, a associação das diversas modalidades de terapia cancerígena resulta via de regra em melhores resultados (INCA, 2023).

4.2 Sistema imunológico

O constante contato do corpo humano com microrganismos e compostos causadores de reações indesejadas exige a existência de um sistema imune capaz de promover mecanismos de defesa que previnam o desenvolvimento inevitável e regular de enfermidades. Ele é composto por células e moléculas que atuam de forma coletiva e coordenada contra a invasão de substâncias estranhas, vivas ou não-vivas, de forma independente dos efeitos fisiológicos ou patológicos que podem ser desencadeados nessa conjuntura. Esse processo é denominado resposta imune e, em algumas situações, pode ser ativado indevidamente contra moléculas do próprio corpo, o que caracteriza uma doença autoimune. A imunidade é considerada sistêmica pela capacidade que possuem as células imunes de circulação tecidual e pode ser dividida em inata e adaptativa a depender de seu modo de ação (Abbas; Lichtman; Pillai, 2019).

Figura 31 – Imunidade inata e imunidade adaptativa



Fonte: Imunologia Celular e Molecular (Abbas; Lichtman; Pillai, 2019)

4.2.1 Imunidade inata

A imunidade inata (natural ou nativa) envolve mecanismos de defesa inespecíficos (procedimento de atuação frente ao contato e à invasão do corpo semelhante para todos os casos) presentes no corpo humano por ocasião de sua concepção. Ela é fundamental na luta contra micróbios nos primeiros momentos de infecção e oferece respostas velozes no combate aos invasores. As linhas de defesa da imunidade inata envolvem barreiras físicas (a colonização tecidual por microrganismos depende da penetração de duas estruturas: a pele, maior órgão do corpo humano e responsável pelo seu revestimento, constitui a primeira linha de defesa do organismo contra agentes estranhos e é composta por uma camada externa, fina e avascular denominada epiderme – a danificação da epiderme gerada por lesões pode permitir a entrada dos seres microscópicos – e por uma camada inferior vascularizada, espessa e complexa chamada derme; e a mucosa, tipo de tecido epitelial umidificado que reveste superfícies do corpo a fim de protegê-las e lubrificá-las), barreiras químicas (secreções de epitélios glandulares e outras substâncias, como as proteínas sanguíneas), movimentos involuntários (como o espirro, a tosse e o vômito) e barreiras/sentinelas celulares. As células fagocíticas (neutrófilos e macrófagos), as células dendríticas (em inglês, *dendritic cells* ou DCs), os mastócitos, células *natural killer* (NK), dentre outras compõem a defesa inicial do organismo. Ademais, a reparação histológica, que envolve a eliminação de células danificadas, estressadas ou mortas, é proporcionada pela imunidade inata. Por fim, o sistema imune inato também é capaz de promover reações inflamatórias (uma região lesionada é visitada intensamente por leucócitos circulantes ativos na fagocitose e proteínas, após os vasos se tornarem dilatados e mais permeáveis para a passagem de sangue; isso ocorre para a eliminação de agentes agressores e resulta em vermelhidão, aumento da temperatura no local da lesão, inchaço e geração de pus a partir de resíduos orgânicos) e mecanismos de defesa antiviral (por intermédio da ação de células NK, que eliminam as infectadas, bem como de proteínas inibidoras da replicação do vírus, como as interferons) (Abbas; Lichtman; Pillai, 2019; Lima; Nogueira; Sampaio, 2025).

Células pertencentes ao grupo de mecanismos inespecíficos de defesa reconhecem e são estimuladas por moléculas sintetizadas por patógenos microbianos, frequentemente compartilhadas por uma classe desses seres microscópicos e denominadas padrões moleculares

associados ao patógeno (em inglês, *pathogen-associated molecular patterns* ou PAMPs); produtos cruciais para a existência de microrganismos (a exemplo de componentes da parede celular bacteriana), garantindo que perdas mutacionais de antígenos específicos detectados pelo corpo não sejam capazes de promover evasão dessa classe de respostas imunes; compostos endógenos fabricados ou liberados por células que sofreram danos ou estão morrendo chamados padrões moleculares associados ao dano (em inglês, *damage-associated molecular patterns* ou DAMPs). Isso ocorre por intermédio de múltiplos tipos de receptores celulares – os receptores de reconhecimento de padrão (em inglês, *pattern recognition receptors* ou PPRs) – expressos na superfície, em vesículas associadas à fagocitose e no citosol de vários tipos de células presentes em localidades onde pode haver contato com microrganismos. Quando se ligam aos PAMPs e aos DAMPs, desencadeiam vias de transdução de sinais que dão início aos processos antimicrobianos e pró-inflamatórios nas células que os expressam. Outrossim, os PPRs também podem ser encontrados em moléculas solúveis presentes nos fluidos biológicos (como o sangue), as quais intensificam a fagocitose dos leucócitos e ativam as células NK. Não há interação entre sistema imune inato e células e tecidos saudáveis (Abbas; Lichtman; Pillai, 2019).

Tabela 2 – Exemplos de PAMPs e DAMPs

		Tipo de Microrganismo
Padrões Moleculares Associados ao Patógeno		
Ácidos nucleicos	ssRNA dsRNA CpG	Vírus Vírus Vírus, bactérias
Proteínas	Pilina Flagelina	Bactérias Bactérias
Lipídeos da parede celular	LPS Ácido lipoteicoico	Bactérias Gram-negativa Bactérias Gram-positiva
Carboidratos	Manana Glucanas	Fungos, bactérias Fungos
Padrões Moleculares Associados ao Dano		
Proteínas induzidas pelo estresse	HSPs	–
Cristais	Urato monossódico	–
Matriz extracelular proteoliticamente clivada	Peptídeos de proteoglicanas	–
Mitocôndria e componentes mitocondriais	Peptídeos formilados e ATP	–
Proteínas nucleares	HMGB1, histonas	–

ATP, trifosfato de adenosina; CpG, oligonucleotídeo rico em citosina-guanina; dsRNA, RNA de dupla fita; HMGB1, proteína de altamobilidade do grupo box 1; HSP, proteína de choque térmico; LPS, lipopolissacarídeo; ssRNA, RNA de fita simples.

Fonte: Imunologia Celular e Molecular (Abbas; Lichtman; Pillai, 2019)

As superfícies epiteliais (pele e mucosa dos tratos gastrointestinal, respiratório e genitourinário) invioladas constituem barreiras físicas entre o meio externo e o tecido do hospedeiro. As células do epitélio sintetizam compostos que impedem a entrada de microrganismos (os principais são os peptídeos defensina e catelicidina); formam zônulas de oclusão, que são junções do tipo bloqueadora (impedem o trânsito de substâncias); e secretam

o muco viscoso que bloqueia a invasão microbiana. A ação dessas barreiras é potencializada pela presença de cílios no sistema respiratório, do peristaltismo no intestino e de certas classes de linfócitos presentes no tecido epitelial (Abbas; Lichtman; Pillai, 2019).

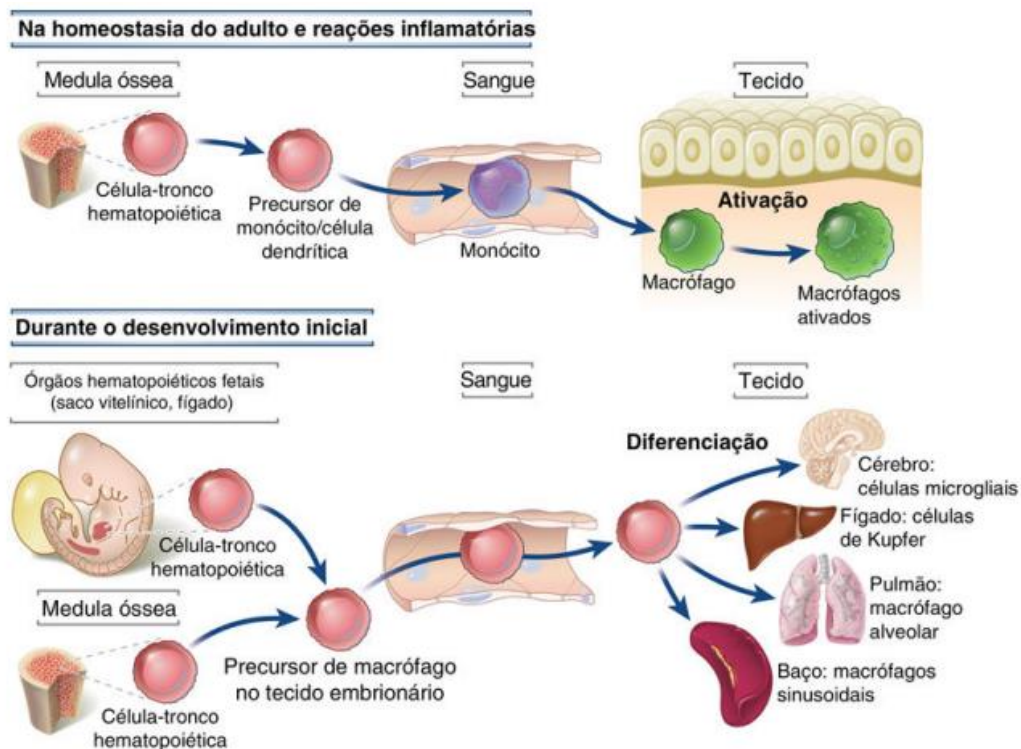
Os fagócitos são células que apresentam como função primária a ingestão e a destruição de seres microscópicos, bem como a remoção de tecidos danificados. Isso ocorre mediante as seguintes etapas: recrutamento dessas células para os locais onde há incidência de infecção; ativação por microrganismos; ingestão e destruição. Ademais, eles se comunicam com as demais células imunes por intermédio de mensageiros químicos (as citocinas) e do contato direto para a coordenação da resposta imunitária.

Os neutrófilos são o tipo celular de leucócitos fagocitários circulantes mais abundante, pertencente à classe dos polimorfonucleares (ou granulócitos), produzidos na medula óssea. Apresentam no citoplasma dois tipos de grânulos (pequenas partículas) ligados à membrana repletos de enzimas. A sua produção é intensa em humanos adultos e induzida pelo fator estimulador de colônia de granulócito (em inglês, *granulocyte colony-stimulating factor* ou G-CSF) e pelo fator estimulador de colônia de granulócito-macrófago (em inglês, *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* ou GM-CSF). São efêmeros, circulam no sangue e atuam em tecidos infectados por poucos dias e morrem (Abbas; Lichtman; Pillai, 2019).

Os fagócitos mononucleares, por sua vez, podem ser divididos em monócitos, células circulantes que se transformam em macrófagos (células fagocitárias do tecido conjuntivo) após a migração para tecidos, e macrófagos que residem nos tecidos provenientes de precursores hematopoiéticos durante o desenvolvimento inicial e a vida fetal. A estimulação da produção dessas células a partir de outras precursoras presentes na medula óssea é realizada por uma citocina denominada fator estimulador de colônia de monócito (ou macrófago) (em inglês, *macrophage colony-stimulating factor* ou M-CSF). O processo de migração e de maturação dos monócitos em macrófagos ocorre principalmente nas reações inflamatórias. As funções dos macrófagos incluem o mecanismo de fagocitose; a ingestão de células necróticas, incluindo neutrófilos que morrem e se acumulam em sítios de ligação, bem como aquelas que perecem em função de toxinas, traumatismo ou interrupção do suprimento sanguíneo; o englobamento de células apoptóticas; a secreção de citocinas que agem sobre células endoteliais (revestimento dos vasos sanguíneos) estimulando o seu crescimento e conseqüente recrutamento de outros macrófagos e leucócitos presentes no sangue em processos infecciosos (inflamação); a atuação como células apresentadoras de antígeno (em inglês, *antigen-presenting cells* ou APCs) que

envolve a exibição de frações de antígenos compostos de proteínas para a ativação de linfócitos T; e a promoção do reparo tecidual por meio da indução da vasculatura (angiogênese) e da síntese de matriz extracelular rica em colágeno. Em comparação com os neutrófilos, os macrófagos sobrevivem por mais tempo nos locais onde há processo inflamatório. Isso significa que são abundantes nas etapas tardias da resposta imune inata (Abbas; Lichtman; Pillai, 2019).

Figura 32 – Maturação dos fagócitos mononucleares



Fonte: Imunologia Celular e Molecular (Abbas; Lichtman; Pillai, 2019)

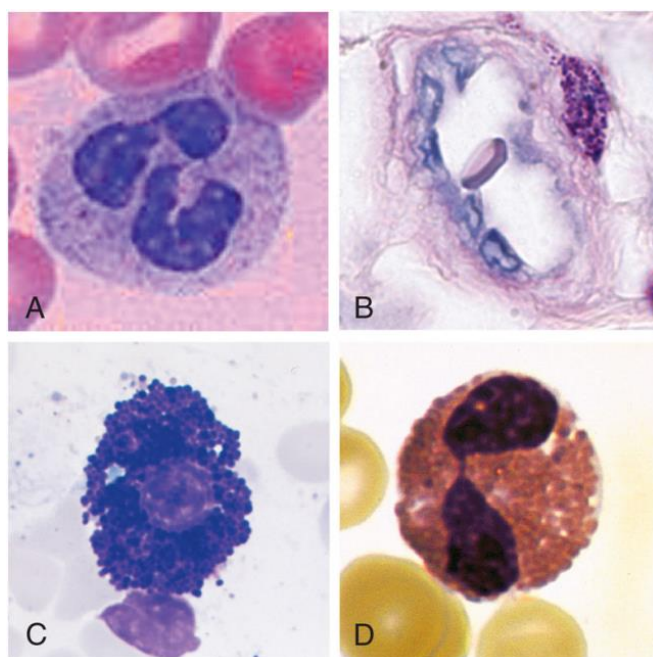
Mastócitos são células derivadas da medula óssea responsáveis pela liberação de muitos indutores de inflamação e pela promoção dos sintomas de reações alérgicas (permeabilidade vascular, vasodilatação, broncoconstrição, quimiotaxia de leucócitos, secreção de muco, proliferação de mastócitos), a exemplo da histamina. O seu desenvolvimento depende da atuação de uma citocina denominada fator da célula-tronco ou c-Kit-ligante. Mastócitos maduros são encontrados em tecidos adjacentes a vasos sanguíneos e em nervos. No citoplasma, apresentam múltiplos grânulos conectados à membrana preenchidos por mediadores inflamatórios, os quais são liberados mediante ativação (baseada em estímulos), além de proteoglicanas acídicas que se ligam a corantes básicos e conferem aos grânulos cor azul-escura quando são aplicados corante especiais. Eles expressam um receptor de membrana Fc (o chamado Fcε tipo I ou FcεRI) que se liga a um determinado tipo de anticorpo nomeado imunoglobulina E (IgE). Essas moléculas de IgE encontram-se fixas aos receptores Fc e,

quando expostas a antígenos específicos, promovem a ativação do mastócito (Abbas; Lichtman; Pillai, 2019).

Basófilos apresentam semelhanças morfofisiológicas claras com os mastócitos. Derivam de progenitores da medula óssea, amadurecem no mesmo local onde são formados e circulam na corrente sanguínea; são granulócitos, isto é, contêm grânulos capazes de promover ligações com corantes básicos e de sintetizar os mesmos mediadores inflamatórios que os mastócitos; também apresentam receptores FcεRI que se ligam a IgE (a ativação pode ocorrer pela reação entre o antígeno e a IgE); podem ser recrutados para sítios inflamatórios e contribuir para reações de hipersensibilidade imediata (Abbas; Lichtman; Pillai, 2019).

Eosinófilos são granulócitos mielóides envolvidos em múltiplos processos patológicos de reações alérgicas. A diferenciação e a maturação desses glóbulos brancos ocorrem por intermédio das citocinas GM-CSF, interleucina-3 (IL-3) e interleucina-5 (IL-5) a partir dos precursores da medula óssea vermelha. Possuem grânulos citoplasmáticos que contêm proteínas básicas que reagem com corantes ácidos e expõem uma cor avermelhada após a aplicação de mecanismos específicos, além de serem preenchidos por enzimas que danificam paredes celulares de parasitas, mas que também comprometem tecidos saudios do indivíduo. O número de eosinófilos aumenta no sangue em contextos inflamatórios ou de invasão por vermes (Abbas; Lichtman; Pillai, 2019).

Figura 33 – Morfofisiologia de neutrófilos (A), mastócitos (B), basófilos (C) e eosinófilos (D)

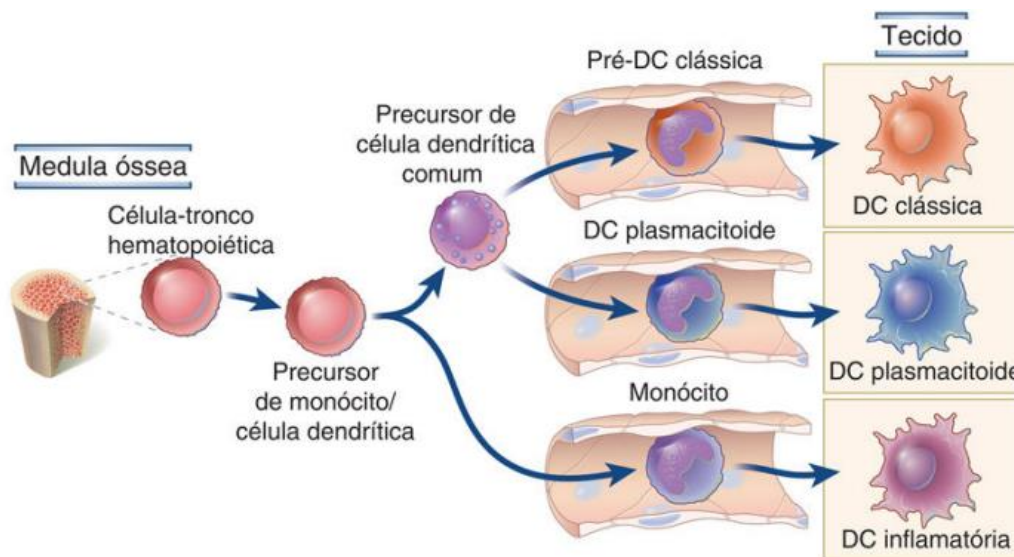


Fonte: Imunologia Celular e Molecular (Abbas; Lichtman; Pillai, 2019)

Células dendríticas (DCs) residem nos tecidos e circulam pelo corpo. São responsáveis pela percepção da presença de microrganismos e iniciação da defesa imune inata, bem como pela busca por proteínas microbianas a fim de exibi-las às células T e iniciar respostas imunes adaptativas. Apresentam projeções de membrana de grandes comprimentos com propriedades fagocíticas. Comumente, são originados na medula óssea vermelha a partir de um precursor comum ao grupo dos monócitos; a maturação das DCs baseia-se na atuação de uma citocina, a Flt3-ligante, a qual se liga ao receptor tirosina quinase Flt3 nas células precursoras. No grupo das células apresentadoras de antígeno (em inglês, *antigen-presenting cells* ou APCs), foram classificadas como as mais eficientes para o estímulo de iniciação de reações primárias de células T, por apresentarem as seguintes características: a exibição de complexos peptídeo-MHC (complexo principal de histocompatibilidade; em inglês, *major histocompatibility complex* ou MHC), fundamentais para a apresentação de antígenos às células T; o fornecimento de segundos sinais ou estímulos extra para a ativação de células T *naive*; a presença de moléculas denominadas coestimuladoras ligadas à membrana que atuam junto com os antígenos para a estimulação das células T; a secreção de citocinas, essenciais na diferenciação das células T *naive* em células efetoras; a localização estratégica em posições comuns de invasão corporal por microrganismos e corpos estranhos (nos epitélios gastrintestinal e respiratório, além da pele); a ativação das DCs por produtos microbianos e citocinas gera perda de adesividade pelos epitélios ou tecidos e início da circulação em regiões dos linfonodos onde também se encontram linfócitos T *naive*; a expressão de múltiplos receptores (como os receptores do tipo Toll; em inglês, *toll like receptors* ou TLRs) que tornam as células dendríticas capacitadas para capturar e responder aos microrganismos com a ativação de respostas imunes (reconhecimento padrão para PAMPs e DAMPs; secreção de citocinas inflamatórias para o recrutamento de leucócitos adicionais); a habilidade de englobamento de antígenos proteicos de micróbios e sua degradação em peptídeos que se ligam a moléculas do MHC para posterior exibição às células T (as classes I e II do MHC interagem respectivamente com as células T CD8⁺ e CD4⁺). As principais subpopulações de DCs são as DCs clássicas e as DCs plasmacitoides. Aquelas são as mais numerosas células dendríticas presentes nos epitélios e órgãos linfoides e atuam de forma ativa na captura de antígenos proteicos originados da vida microscópica que atravessam os epitélios e na apresentação desses antígenos às células T. Estas, por sua vez, são responsáveis pela síntese da citocina antiviral interferon (IFN) tipo I frente a ameaça de infecções por vírus

(reconhecimento de ácidos nucleicos), além de serem capazes de capturar microrganismos na corrente sanguínea e apresentar seus antígenos para células T contidas no baço. O nome plasmacitoides se deve à morfologia semelhante à dos plasmócitos. Por fim, vale citar que as células DCs inflamatórias surgem em ocasião de tecidos inflamados (Abbas; Lichtman; Pillai, 2019).

Figura 34 – Maturação de células dendríticas



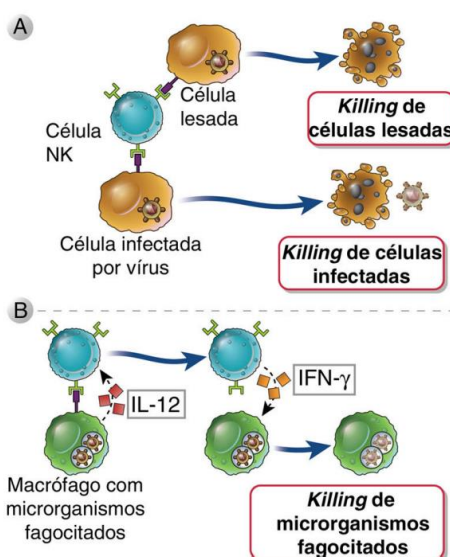
Fonte: Imunologia Celular e Molecular (Abbas; Lichtman; Pillai, 2019)

As células *natural killer* (NK) são mononucleares e estão presentes no sangue, no baço, no fígado e na placenta e apresentam inúmeros grânulos citoplasmáticos repletos de proteínas que governam a morte das células-alvo. As suas funções efetoras incluem o *killing* de células infectadas e a produção de IFN- γ , citocina responsável pela ativação de macrófagos para a destruição de microrganismos fagocitados.

O *killing* realizado por linfócitos T citotóxicos (em inglês, *cytotoxic T lymphocytes* ou CTLs) é responsável pela eliminação de microrganismos intracelulares a partir da morte de células infectadas. Ele envolve o reconhecimento altamente antígeno-específico em que os CTLs dizem aos alvos que expressam antígeno idêntico associado ao MHC de classe I que promoveu a diferenciação e a maturação das células T CD8⁺ *naive* que os originaram. As células adjacentes, saudáveis, não são prejudicadas. Isso ocorre porque as moléculas que executam a morte são secretadas em uma região conhecida como sinapse imunológica, formada entre o CTL e a célula-alvo que expressa o antígeno; portanto, não são espalhadas no ambiente tecidual vizinho. O principal mecanismo de *killing* é a liberação de proteínas citotóxicas contidas nos grânulos citoplasmáticos (ou lisossomos secretores) sobre a célula-alvo, o que desencadeia o processo

de morte celular programada (apoptose) – execução do “golpe letal”. Processo análogo ocorre com as células NK: quando ativadas, liberam as proteínas perforina, a qual é facilitadora da entrada de outras proteínas (perturbação membranar), as granzimas, todas armazenadas nos grânulos. Essas últimas são enzimas proteolíticas, isto é, catalizadoras de reações de degradação proteica; elas desencadeiam uma série de efeitos bioquímicos de sinalização que induzem a apoptose nas células-alvo após atingirem o citosol. Ligantes ativadores que se encontram em células infectadas (o estresse pode ser induzido por microrganismos ou por mutações – caso da célula cancerígena) e as citocinas interleucina-12 (IL-12) e interleucina-15 (IL-15) estimulam o funcionamento das células NK, que as eliminam antes da atuação das CTLs antígeno-específicas. Receptores de inibição, por sua vez, previnem a destruição das células saudáveis (Abbas; Lichtman; Pillai, 2019).

Figura 35 – Funções das células NK



Fonte: Imunologia Celular e Molecular (Abbas; Lichtman; Pillai, 2019)

4.2.2 Imunidade adaptativa

A imunidade adaptativa (específica ou adquirida) é mediada pelos linfócitos (B e T) e os compostos sintetizados por esse tipo celular. As propriedades fundamentais do sistema imune adaptativo são: especificidade e diversidade, memória e autotolerância.

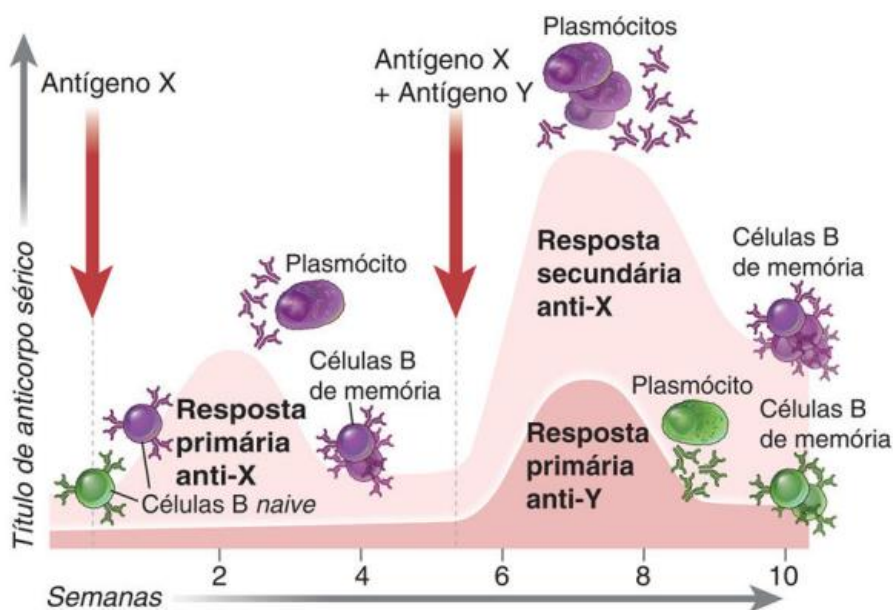
A especificidade de respostas imunes provém da expressão de receptores de membrana por linfócitos individuais capazes de perceber diferenças sutis existentes na composição de subunidades de antígenos complexos (determinantes ou epítopos; apresentam potencial para o desencadeamento de respostas imunes) distintos. O conceito de seleção clonal afirma que

clones de linfócitos antígeno-específicos são desenvolvidos no organismo puro, isto é, antes do contato/da exposição ao antígeno determinado. A introdução do antígeno seleciona células do clone antígeno-específico já formado e as ativa, o que gera intensa proliferação de descendentes com a mesma especificidade antigênica (expansão clonal). A quantia total de especificidades antigênicas em um indivíduo forma um massivo conjunto denominado repertório dos linfócitos, habilitado para o reconhecimento de incontáveis antígenos (diversidade). Isso resulta da grande variabilidade existente na disposição e na estrutura dos sítios de ligação ao antígeno dos receptores antigênicos presentes nos linfócitos. Essa diversidade é essencial para o combate aos múltiplos possíveis patógenos presentes no ambiente.

A diversidade dos repertórios de células B e T é criada por combinações aleatórias de segmentos gênicos da linhagem germinativa sendo unidos, e pela adição ou deleção de sequências nas junções entre estes segmentos. Vários mecanismos genéticos contribuem para esta diversidade e a relativa importância de cada mecanismo varia entre os diferentes loci do receptor antigênico (Abbas; Lichtman; Pillai, 2019).

Ademais, é notório que as respostas imunes a exposições subsequentes a um mesmo antígeno (respostas imunes secundárias) são, em geral, mais rápidas, mais vigorosas e de maior magnitude em relação à resposta primária àquele antígeno. Isso acontece devido à formação de células de memória longevas específicas para um antígeno determinado, que permitem um combate a infecções recorrentes e comuns no meio veloz e eficaz (Abbas; Lichtman; Pillai, 2019).

Figura 36 – Especificidade, memória e contração de respostas imunes adaptativas



Fonte: Imunologia Celular e Molecular (Abbas; Lichtman; Pillai, 2019)

Por fim, vale destacar que a não responsividade imunológica (tolerância) ao próprio corpo compõe o cerne do sistema imune, capaz de reconhecer, responder e eliminar corpos estranhos (químicos, físicos ou biológicos) não próprios enquanto não reage às entidades do que o possui indivíduo (Abbas; Lichtman; Pillai, 2019).

A imunidade específica pode ser dividida entre humoral e mediada por células.

A imunidade humoral é caracterizada pela atuação de glicoproteínas específicas, os anticorpos (Ac) ou imunoglobulinas (Ig), sintetizados exclusivamente pelas células da linhagem de linfócitos B (elas são originadas de precursores na medula óssea, local onde nascem e amadurecem. Aqueles que reconhecem antígenos – proteínas, polissacarídeos, lipídeos, moléculas pequenas – se diferenciam em plasmócitos, que secretam anticorpos). Trata-se do principal mecanismo de defesa corpóreo contra microrganismos e suas toxinas, ambos localizados no exterior das células, posto que os anticorpos são capazes de se ligar a eles e neutralizá-los, bem como de auxiliar na eliminação desses invasores estranhos. Eles podem ser expressos de duas formas: ligados à membrana (nesse caso, atuam como receptores antigênicos no reconhecimento dos corpos estranhos) e secretados (aqui, ressalta-se o combate aos microrganismos propriamente ditos) (Abbas; Lichtman; Pillai, 2019).

O reconhecimento dos antígenos pelos anticorpos ligados à membrana nas células B *naive* ativa esses linfócitos e inicia a resposta imune humoral. As células B ativadas se diferenciam em plasmócitos que secretam anticorpos com a mesma especificidade do receptor antigênico. As formas secretadas dos anticorpos estão presentes no plasma (a porção fluida do sangue), nas secreções mucosas e no fluido intersticial dos tecidos. Na fase efetora da imunidade humoral, esses anticorpos secretados neutralizam toxinas microbianas, previnem a entrada e disseminação dos patógenos e desencadeiam vários mecanismos efetores que eliminam os microrganismos (Abbas; Lichtman; Pillai, 2019).

As mais viscerais subpopulações de linfócitos B são: células B foliculares (tipo mais abundante, presente tanto nos tecidos linfoides quanto no sangue; expressa conjunto bastante diversificado de anticorpos e origina as células B de memória), células B-1 (encontradas em tecidos de mucosa) e células B da zona marginal (localizadas principalmente no baço). As duas últimas são raras e sintetizam anticorpos específicos e bastante situacionais (Abbas; Lichtman; Pillai, 2019).

A imunidade específica mediada por células envolve os linfócitos T. Eles surgem a partir de precursores da medula óssea (assim como as células B) e amadurecem no timo (órgão do sistema linfático). Exercem a função de auxílio aos fagócitos na destruição dos microrganismos e de morte às células infectadas; apresentam receptores antigênicos (receptores de células T; do inglês, *T cell receptors* ou TCRs) relacionados aos anticorpos e reconhecem

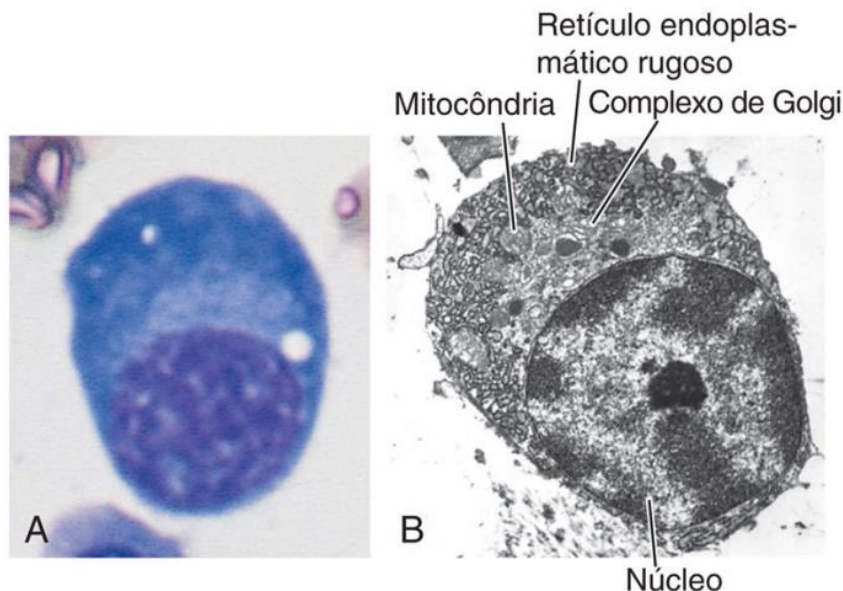
peptídeos associados à superfície celular (proteínas estranhas ligadas ao complexo principal de histocompatibilidade, o MHC). Os principais subconjuntos de linfócitos T são os linfócitos T auxiliares $CD4^+$ e os linfócitos T citotóxicos $CD8^+$. As auxiliares atuam na síntese e secreção de citocinas, as quais promovem o recrutamento e a ativação de leucócitos (inflamação), na produção de anticorpos por células B e na estimulação dos macrófagos. As CTLs $CD8^+$ eliminam células infectadas por microrganismos presentes no citoplasma, bem como células neoplásicas que expressam antígenos em sua superfície. Existem ainda as células T reguladoras, que constituem um terceiro grupo de células T responsável pela contenção de respostas imunes (supressão da função de outras células T; manutenção da autotolerância imunológica).

Células T e B maduras puras, isto é, que nunca tiveram contato com um antígeno, são chamados linfócitos *naive* (imunologicamente inexperientes). Eles emergem da medula óssea ou do timo e migram para os órgãos linfoides secundários (principalmente o baço), onde são armazenados, se proliferam e se diferenciam em células efetoras e de memória (após a exposição à molécula estranha). Funcionalmente, podem ser considerados quiescentes (estão em estado de repouso, assim como os linfócitos de memória; essa denominação decorre do fato de que ambos não se dividem nem desempenham funções efetoras). A morfologia desses tipos celulares não é especializada e, no período que antecede a estimulação antigênica, permanecem no estágio G0 do ciclo celular. Quando estimulados, seguem para a divisão e aumentam de tamanho, multiplicando suas organelas celulares e seu material genético. Os linfócitos T efetores incluem as células T auxiliares $CD4^+$ e os CTLs $CD8^+$; os linfócitos B efetores são as células secretoras de anticorpos (plasmócitos). A maioria deles tem vida curta e não é capaz de promover autorrenovação. Quanto ao metabolismo energético dessas células, diferentemente das T *naive*, nota-se a proeminência da glicólise aeróbia (apesar de gerar menor quantidade de ATP por mol de oxigênio, sintetiza aminoácidos e lipídeos fundamentais para a vida das células efetoras).

Os plasmócitos são dotados de núcleos que os caracterizam por estarem posicionados de forma excêntrica na célula, com material genético (cromatina) localizado em torno da membrana nuclear. Ademais, o citoplasma é amplo e contém retículo endoplasmático granuloso bem desenvolvido para a síntese de anticorpos (bem como de outras proteínas, como as de membrana); complexos de golgi próximos ao núcleo, onde as moléculas de anticorpos são modificadas em suas formas finais e empacotadas (vesículas de secreção) a fim de serem liberadas para o meio externo no processo de secreção celular (exocitose). Eles se desenvolvem

em órgãos linfoides e em sítios de infecção e são capazes de secretar milhares de anticorpos por segundo. Estima-se que cerca de metade do RNA mensageiro presente nessas células seja destinado à síntese desse polímero de combate aos antígenos (Abbas; Lichtman; Pillai, 2019).

Figura 37 – Morfologia de plasmócitos



Fonte: Imunologia Celular e Molecular (Abbas; Lichtman; Pillai, 2019)

Os linfócitos de memória, por fim, originam-se ao longo dos processos infecciosos e sobrevivem (em estado de quiescência) durante meses ou anos após a morte dos microrganismos. Elas são disponíveis para a produção de novas células efetoras caso o organismo entre em contato com o mesmo antígeno que desencadeou a resposta imune primária (por essa razão, a resposta imune secundária é muito mais vigorosa e, em certas ocasiões, há a eliminação do invasor antes mesmo da manifestação de quaisquer sintomas de uma doença) (Abbas; Lichtman; Pillai, 2019).

4.2.3 O Ciclo Câncer-Imunidade

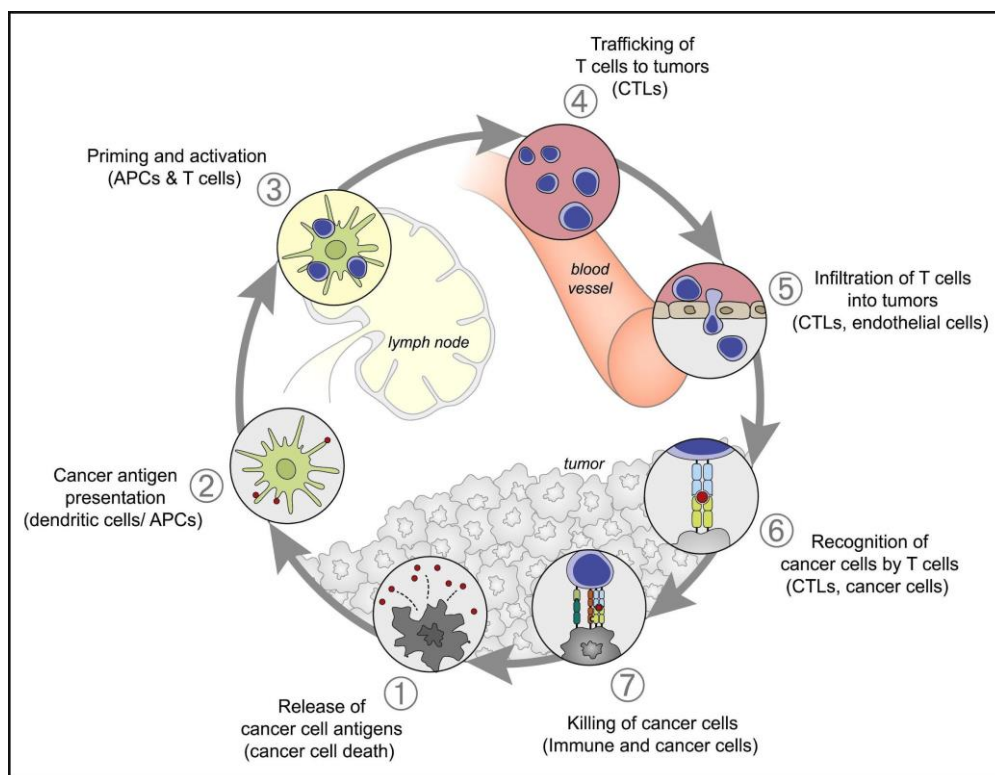
Embora tecidos tumorais estimulem respostas imunes adaptativas capazes de prevenir ou restringir o crescimento e o espalhamento dos cânceres (destaque para a atuação das CTLs CD8⁺), não é incomum que elas falhem nessas tarefas. Isso ocorre porque as neoplasias podem inibir as investidas do sistema imune, bloquear a expressão de antígenos passíveis de serem reconhecidos pelo organismo do hospedeiro e sobrepujar a capacidade limite de combate dos leucócitos por meio da veloz disseminação, a qual impede a eliminação total das células malignas. É possível, todavia, superar essa ineficiência por intermédio de estratégias

terapêuticas que induzem a ativação efetiva de células T antitumorais (Abbas; Lichtman; Pillai, 2019).

Caracterizadas essencialmente por mutações genéticas e pela perda de processos de regulação celular normais, células cancerígenas frequentemente expressam em suas membranas neoantígenos, antígenos de vírus oncogênicos e proteínas celulares superexpressas. Pertencem ao primeiro grupo os produtos de genes (geralmente não relacionados com o processo de tumorigênese) que sofreram mutações ou deleções aleatórias. As proteínas codificadas originam peptídeos de ligação ao MHC reconhecidos por células T como estranhas, posto que não estão presentes em células normais. O segundo grupo, por sua vez, é constituído dos frutos da ação de vírus indutores de tumor, a exemplo do Epstein-Barr (EBV). Por fim, vale ressaltar que alguns antígenos tumorais são sintetizados por genes suprimidos em células normais ou produzidos em excesso nas neoplasias. Normalmente, compõem esse subconjunto os antígenos presentes em tempos determinados do desenvolvimento (por exemplo, durante a fase embrionária), portanto, não são tolerados pelo sistema imunológico de forma duradoura (Abbas; Lichtman; Pillai, 2019).

A edição imunológica (exclusão de células cancerosas que expressam antígenos alvos de células T) permite a evolução do câncer para a evasão dos ataques pelas células de defesa do hospedeiro. Dessa forma, a destruição efetiva das células cancerosas pela resposta imune depende de uma série de eventos graduais em um ciclo câncer-imunidade.

Figura 38 – O ciclo câncer-imunidade



Fonte: Chen; Mellman, 2013

Na primeira etapa, há a liberação dos neoantígenos com a morte de células cancerígenas e a captura dessas moléculas por células dendríticas (DCs – APCs) para processamento. Em seguida, as DCs apresentam os antígenos (fixados nos MHC I e MHC II) às células T, o que resulta na ativação desses linfócitos contra os antígenos câncer-específicos. Ressalta-se, aqui, a existência de um intrínseco equilíbrio entre as forças opostas proporção de células T efetoras (que servirão no combate ao tumor) e proporção de células T reguladoras (as quais inibem a resposta imune). Enfim, as CTLs $CD8^+$ em atividade se dirigem ao tecido anormal, reconhecem e se ligam às células do câncer (interação entre receptores celulares de células T e antígenos ligados ao MHC I), promovendo a destruição das células-alvo. Isso gera novos antígenos, o que dá continuidade ao ciclo. Cada passo desse esquema exige a coordenação de muitos fatores, sejam eles de natureza estimulatória (promoção da imunidade) quanto inibitória (controle da resposta imune e prevenção da autoimunidade).

Tabela 3 - Exemplos de reguladores positivos e negativos em cada etapa do ciclo câncer-imunidade

Passos	(+) Estimuladores	(-) Inibidores	Outras Considerações
1. Liberação de antígenos cancerígenos	Morte celular imunogênica ou necrótica	Morte celular tolergênica ou apoptótica	Neoantígenos associados a tumores e antígenos de testículos cancerosos
2. Apresentação do antígeno cancerígeno	<ul style="list-style-type: none"> Citocinas pró-inflamatórias (por exemplo, TNF-α, IL1, IFN-α) Fatores de células imunes: CD40L/CD40 Adjuvantes endógenos liberados de tumores moribundos: CDN (ligante STING), ATP, HMGB1 Produtos do microbioma intestinal: ligantes TLR 	IL-10, IL-4, IL-13	Maturidade das células dendríticas
3. Preparação e ativação	CD28:B7.1, CD137 (4-1BB)/CD137L, OX40:OX40L, CD27:CD70, HVEM, GITR, IL-2, IL-12	CTLA4:B7.1, PD-L1:PD-1, PD-L1:B7.1, prostaglandinas	Tolerância central, repertório de células T, células T reguladoras
4. Tráfego de células T para tumores	CX3CL1, CXCL9, CXCL10, CCL5		
5. Infiltração de células T em tumores	LFA1:ICAM1, selectinas	VEGF, receptor de endotelina B	
6. Reconhecimento de células cancerígenas por células T	receptor de células T	Expressão reduzida de peptídeo-MHC em células cancerosas	
7. Morte de células cancerígenas	IFN- γ , conteúdo de grânulos de células T	PD-L1:PD-1, PD-L1:B7.1, TIM-3:fosfolipídios, BTLA, VISTA, LAG-3, IDO, Arginase, MICA/MICB, B7-H4, TGF β	Células T reguladoras, células supressoras derivadas de mielóides, macrófagos M2, hipóxia

Fonte: Chen; Mellman, 2013

As abreviações são as seguintes: IL, interleucina; TNF, fator de necrose tumoral; IFN, interferon; CDN, dinucleotídeo cíclico; ATP, trifosfato de adenosina; HMGB1, proteína B1 do grupo de alta mobilidade; TLR, receptor Toll-like; HVEM, mediador de entrada do vírus do herpes; GITR, gene relacionado à família TNFR induzido por glicocorticoide; CTLA4, antígeno-4 de linfócitos T citotóxicos; PD-L1, ligante 1 de morte programada; CXCL/CCL, ligantes de motivo de quimiocina; LFA1, antígeno-1 associado à função de linfócitos; ICAM1, molécula de adesão intracelular 1; VEGF, fator de crescimento endotelial vascular; IDO, indoleamina 2,3-dioxigenase; TGF, fator de crescimento transformador; BTLA, atenuador de linfócitos B e T; VISTA, supressor de Ig de domínio V da ativação de células T; LAG-3, proteína do gene 3 de ativação de linfócitos; MIC, proteína de sequência relacionada ao polipeptídeo de classe I do MHC; TIM-3, domínio de imunoglobulina de células T e domínio de mucina-3 (Chen; Mellman, 2013).

O funcionamento do ciclo câncer-imunidade não é ideal em pacientes com câncer, posto que: pode não haver a detecção dos antígenos tumorais; as DCs e as células T podem tratar moléculas estranhas como próprias, o que promove reações reguladoras ao invés de efetoras; pode acontecer de fatores do microambiente tumoral suprimirem a ação de células efetoras produzidas, a exemplo das moléculas inibidoras que, em condições de normalidade, atuam prevenindo a autoimunidade (Chen; Mellman, 2013).

4.3 Imunoterapia

Em teoria, as respostas imunológicas, potencialmente, podem ser a modalidade de tratamento mais tumor-específico que se pode idealizar. Ainda que abordagens inovadoras usadas clinicamente estimulem o sistema imune para o controle tumoral, elas não são totalmente específicas e podem produzir efeitos colaterais e danificar tecidos normais. Contudo, esses

mecanismos são benéficos a muitos pacientes. Ademais, é possível que a medicina oncológica alcance uma resposta imune adaptativa efetiva de forma que ela se sustente por um longo tempo e possua caráter sistêmico.

A imunoterapia é uma classe de tratamento extremamente vasta, que tem chamado atenção diante do crescente número de ensaios pré-clínicos e clínicos com resultados encorajadores. Esse novo tipo de tratamento representa uma alternativa aos pacientes com câncer nos quais as terapias convencionais não alcançaram respostas satisfatórias. O mecanismo de ação do método imunoterápico, basicamente, tem como premissa melhorar e capacitar o sistema imunológico do próprio paciente para que ele reconheça e combata as células do tumor, tornando-o hábil para driblar as barreiras imunossupressoras criadas pelas células cancerígenas (Júnior et al. 2020, p. 148).

O fundamento do tratamento imunoterápico é a inclusão de agentes celulares que, em outro momento, deveriam ter promovido a erradicação de um grupo de células após o reconhecimento de mutações as quais ocasionaram proliferação mitótica descontrolada, no combate ao câncer. Esse processo está intimamente associado ao conceito de vigilância imunológica praticada por células efetoras, muitas vezes enganadas por mecanismos de imunossupressão presentes nos tumores. É comum que o uso da imunoterapia ocorra em conjunto com a realização dos tratamentos clássicos – quimioterapia e radioterapia – de forma a combinar uma cooperação ativa dos leucócitos corporais do hospedeiro com os fármacos e a radiação aplicadas introduzidas no organismo para impedir a proliferação ou destruir a massa tumoral (Júnior et al. 2020, p. 149).

A seguir, serão apresentados os principais sistemas de imunoterapia antitumoral.

4.3.1 Bloqueio das vias de inibição das células T

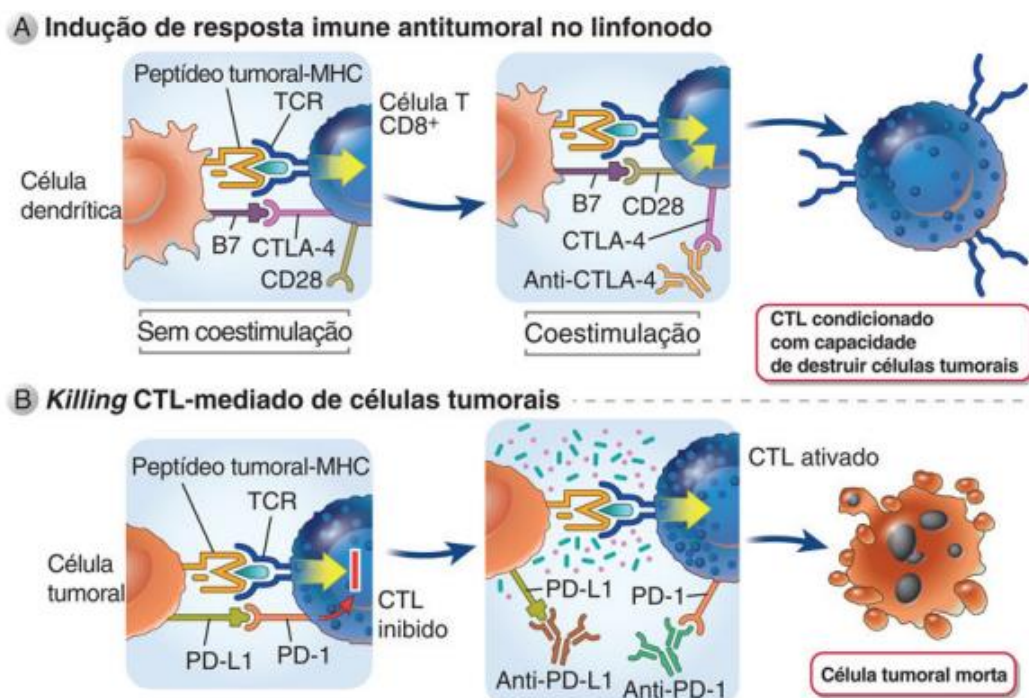
Neoplasias malignas possuem a capacidade de usurpação das vias de *checkpoint* imunológico e evadir respostas imunes a partir da expressão de espécies moleculares inibidoras, a exemplo da proteína 4 associada a linfócitos T citotóxicos (do inglês, *cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4* ou CTLA-4) e da proteína de morte celular programada 1 (do inglês, *programmed cell death protein-1* ou PD-1). Esses agentes funcionam como contrapeso do reconhecimento antigênico pelas células T, equilibrado com os sinais derivados dos receptores de ativação (Júnior et al. 2020, p. 151; Abbas; Lichtman; Pillai, 2019). Em situações de normalidade, atuam na imunorregulação e na tolerância imunológica. O CTLA-4 é membro da família de receptores CD28 e liga-se a moléculas B7. Proteínas da família B7 são um tipo de proteínas integrais de membrana presentes em APCs que promovem ligações a receptores em linfócitos. Elas produzem um sinal coestimulatório ou coinibitório para expandir ou limitar a

atividade do sinal MHC-TCR (complexo principal de histocompatibilidade – receptor de células T) entre as APCs e as células T (Getu *et al.* 2023). O PD-1 é outro membro da família CD28 e recebe esse nome em função da antiga e refutada crença de que ele era um receptor envolvido na morte celular programada. Ele reconhece os ligantes PD-L1 (expresso nas APCs e em outras células teciduais) e PD-L2 (expresso principalmente nas APCs) e está presente em células T ativadas por antígeno (Abbas; Lichtman; Pillai, 2019). PD-L1 é um modulador imunológico expresso em 20%-50% dos cânceres humanos (Chen; Mellman, 2013).

Com esse conhecimento o bloqueio do ponto de checagem imune foi explorado como tratamento terapêutico. Ele tem se provado eficiente contra diversos casos de tumores sólidos, como o melanoma, o câncer de pulmão, o câncer de células renais e o câncer urotelial e possui como alvo interações entre o receptor tumoral e a proteína estimulatória do linfócito (tais como PD-L1:PD-1, PD-L1:B7.1 e PD-L2:PD-1) (Chen; Mellman, 2013). A primeira classe de medicamentos envolve anticorpos monoclonais (isto é, provenientes de apenas um clone de linfócito B parental) específicos tanto para CTLA-4 quanto para PD-1 ou seu ligante, PD-L1. Eles estimulam o killing tumoral por células T e intensificam a contenção da progressão de cânceres (inclusive os avançados) nos pacientes (Abbas; Lichtman; Pillai, 2019). Para muitos cânceres humanos, o Ciclo Câncer-Imunidade pode ser fortemente inibido por PD-L1. O bloqueio da interação PD-L1:PD-1 permite o retorno da função efetora das células T anticâncer preexistentes, as quais produzem e secretam mediadores citotóxicos necessários para a eliminação (Chen; Mellman, 2013).

Apesar de todos os aspectos apresentados, em vista da função que possuem os inibidores imunológicos na autotolerância e na inibição das respostas de células T, efeitos colaterais frequentes na introdução de anticorpos anti-PD-1 e anti-CTLA-4 no corpo do hospedeiro são as reações autoimunes e inflamatórias (Abbas; Lichtman; Pillai, 2019).

Figura 39 – Bloqueio de pontos de controle



Fonte: *Imunologia Celular e Molecular* (Abbas; Lichtman; Pillai, 2019)

Pacientes com tumor frequentemente montam respostas de célula T ineficientes contra seus tumores, devido à regulação positiva de receptores de inibição, como CTLA-4 e PD-1, nas células T tumorospecíficas, bem como à expressão do ligante PD-L1 nas células tumorais. Anticorpos bloqueadores anti-CTLA4 ou anti-PD-1 ou ainda anti-PD-L1 são altamente efetivos no tratamento de vários tipos de tumores avançados, via liberação da inibição de células T tumor-específicas por essas moléculas. O anti-CTLA4 pode atuar bloqueando CTLA-4 nas células T efetoras (Abbas; Lichtman; Pillai, 2019).

4.3.2 Vacinação contra tumores

A vacinação é um ramo da imunoterapia específica contra o câncer que consiste na administração de compostos indutores da resposta imune contra antígenos tumorais, a fim de induzir o sistema imune para impedir a progressão do tumor, efetuar a sua regressão ou inibir a sua reincidência. Ela é dividida em duas vertentes: a profilática é utilizada para prevenir cânceres originados ou desencadeados por agentes infecciosos, tais como o vírus da hepatite B (HBV) e o papilomavírus humano (HPV); a terapêutica, por sua vez, visa ao combate de cânceres já estabelecidos e possui a função de conter os sintomas da metástase (Rocha, 2014). As vacinas terapêuticas podem ser compostas por células tumorais mortas, antígenos tumorais recombinantes ou células dendríticas incubadas com antígenos tumorais (intensificação da apresentação de antígenos às células T do organismo). Ainda, pode haver a clonagem de genes codificadores de antígenos tumor-específicos reconhecidos por CTLs, o que abre margem para múltiplas perspectivas da vacinação contra tumores (Abbas; Lichtman; Pillai, 2019).

Em geral, as limitações das vacinas contra o câncer podem ser explicadas pelos motivos: incerteza quanto às identidades dos antígenos a serem utilizados e seu modo de administração; habilidade das neoplasias de evasão da imunidade do hospedeiro (Chen; Mellman, 2013; Abbas; Lichtman; Pillai, 2019).

4.3.3 Terapia celular adotiva

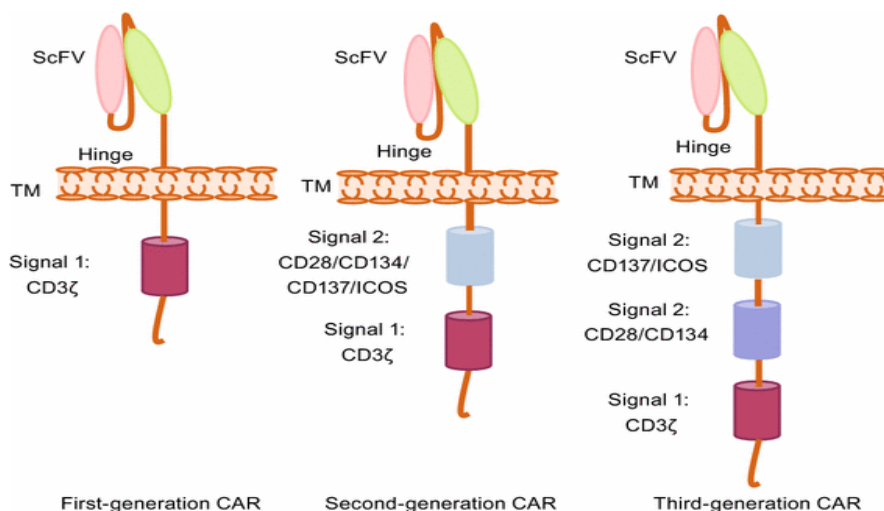
A imunoterapia celular adotiva refere-se à transferência de células imunes extraídas dos próprios pacientes submetidos ao tratamento imunoterápico. Após essa extração, são mantidas em meio nutritivo, uma cultura com reatividade antitumoral onde permanecem em contato com antígenos específicos do tecido neoplásico. Esse contato expande o número de células e intensifica a atividade antitumoral que apresentam. Posteriormente, ocorre a reinfusão de volta no paciente (Júnior, 2020, p. 152; Abbas; Lichtman; Pillai, 2019).

De fato, as células T receptoras de antígenos quiméricos (do inglês, *chimeric antigen receptors* ou CARs; funcionam como gatilhos da resposta tumoral) configuram ferramentas precisas no tratamento imunoterápico, principalmente em cânceres hematológicos. A célula T CAR é produzida de forma artificial via engenharia genética e aplicada no paciente por intermédio do método conhecido como transferência de células T CAR adotivas (Júnior, 2020, p. 152; Abbas; Lichtman; Pillai, 2019).

CAR são proteínas de membrana construídas a partir de três componentes principais: um domínio de reconhecimento de antígeno presente na região externa da célula, um domínio de dobradiça e transmembrana e um domínio de sinalização promotor da ativação de células T intracelulares. Os CARs de primeira geração possuem apenas um domínio de sinalização, o CD3 ζ , fornecedor do sinal 1 de ativação de células T. Contudo, a ativação eficiente de células T depende do sinal 2 proveniente de moléculas coestimulatórias (ou sinais coestimulatórios). Dessa forma, células T CAR de primeira geração não são dotadas de sinais de ativação suficientes para o suporte da expansão de células T de longo prazo, a qual, por sua vez, é imprescindível para a efetividade de mecanismos antitumorais. Os CARs de segunda geração surgiram para suprir a demanda gerada pelos anteriores, por intermédio da adição de um domínio de sinalização advindo de compostos de coestimulação, como CD28, 4-1BB (CD137), ICOS ou OX40 (CD134). Eles são essenciais para o fornecimento de sinais de estimulação e ativação de células T. Por fim, os CARs de terceira geração contêm múltiplos domínios de coestimulação para a sinalização intracelular; apesar disso, não são significativamente melhores

em comparação com a segunda geração, o que os torna menos empregados terapêuticamente (Li; Zhao, 2017).

Figura 40 – Design de CAR



Fonte: Li; Zhao, 2017

A parte de reconhecimento de antígeno consiste em um fragmento variável de cadeia única (scFv) derivado de regiões hipervariáveis das cadeias pesadas e leves de imunoglobulina de um anticorpo ou uma porção de ligação ao antígeno ligada a uma região de dobradiça flexível derivada de uma molécula CD8 ou outras moléculas, como a região CD28 ou Fc de um anticorpo. Uma transmembrana é derivada de CD8 ou CD28. O domínio de sinalização intracelular é projetado para a ativação de células T e geralmente é derivado da porção citoplasmática da cadeia CD3 ζ . ScFv, fragmento variável de cadeia única; ICOS, coestimulador de células T induzível; TM, transmembrana (Li; Zhao, 2017).

As células T transferidas de volta para o paciente proliferam de forma intensa em resposta ao reconhecimento do antígeno tumoral por CAR. Todas elas são ativadas pelo antígeno neoplásico que se liga ao sítio de ligação antigênico expresso a partir do gene CAR. O *killing* da célula cancerosa ocorre por citotoxicidade mediada por citocina (Abbas; Lichtman; Pillai, 2019).

O resultado final do tratamento com células T CAR depende da capacidade elevada de tráfego/migração eficiente para ambientes tumorais, de expansão e de persistência após a estimulação tumoral, além da habilidade de destruição de cânceres. Em geral, tumores sólidos apresentam estroma circundante e vasculatura anormais que funcionam como barreiras físicas e bioquímicas para a neutralização da imunidade antitumoral. Com o objetivo de contornar essa situação, a administração de injeção local em vez de a aplicação de infusão intravenosa sistemática proporciona melhor eficácia no tratamento para alguns tipos de câncer. O microambiente hipóxico relativo ao tumor, moléculas de *checkpoint* inibidoras imunológicas,

células supressoras expressas em tumores e subprodutos metabólicos configuram obstáculos para o funcionamento eficaz da terapia (Li; Zhao, 2017).

Os vieses negativos dessa abordagem terapêutica incluem: a síndrome da liberação de citocinas, desencadeada pela ativação em massa de células T concomitantemente a uma intensa resposta inflamatória gerada pela secreção de citocinas; a perda do antígeno alvo de CAR seguida pela recidiva do tumor; os riscos de danos neurológicos, por razões ainda desconhecidas (Abbas; Lichtman; Pillai, 2019).

4.3.4 **Imunoterapia passiva mediada por anticorpos**

A imunoterapia passiva baseada nos anticorpos consiste na transferência dessas proteínas tumor-específicas em hospedeiros. É uma modalidade de tratamento rápida, teoricamente bastante específica, mas que não leva a uma imunidade duradoura.

Algumas moléculas de anticorpos promovem ligações com moléculas da superfície de células neoplásicas e desencadeiam mecanismos efetores do organismo responsáveis pela destruição dessas células anormais. Isso inclui a citotoxicidade realizada por células NK e a fagocitose de macrófagos (Abbas; Lichtman; Pillai, 2019).

Outros anticorpos monoclonais, por sua vez, ligam-se a receptores de fatores de crescimento contidos nas células tumorais e inibem a sinalização fundamental para o crescimento e a sobrevivência dos cânceres. Ademais, existe um anticorpo aprovado para uso clínico em vários cânceres que bloqueia um fator de crescimento, o VEGF, estimulador da angiogênese requerida para o mecanismo de proliferação tumoral (Abbas; Lichtman; Pillai, 2019).

Os chamados engajadores de células T bi-específicas (do inglês, *bispecific T cell engagers* ou BITEs) atuam como facilitadores do direcionamento de células T do hospedeiro para o ataque às células do tumor. Eles promovem sinapses imunes entre as células tumorais e as células T por intermédio de diferentes sítios de ligação antigênica semelhantes aos CARs anteriormente descritos (Abbas; Lichtman; Pillai, 2019).

As imunotoxinas, enfim, representam uma classe de anticorpos antígenos tumorais-específicos conectados a um composto quimioterápico ou a um radioisótopo. Hipoteticamente, seria possível administrar grandes concentrações de substâncias danosas às células tumorais em massas cancerígenas, em função da alta especificidade do anticorpo. Contudo, essas proteínas

são danosas por desencadearem toxicidade sistêmica ao se acumularem em tecidos diversos no organismo (Abbas; Lichtman; Pillai, 2019).

Tabela 4 – Anticorpos monoclonais antitumorais aprovados para uso clínico

Especificidade do Anticorpo	Nome do Fármaco	Forma de Anticorpo Usada	Uso Clínico
HER2/Neu (EGFR)	Trastuzumabe	Humanizado	Câncer de mama
CD19	Blinatumomabe	Anticorpo CD19/CD3-biespecífico	Leucemia linfoblástica aguda
CD20	Rituximabe Ofatumumabe	Quimérico Humano	Leucemias e linfomas de célula B Leucemia linfocítica crônica
CD20	90Y-Ibritumomabe tiuxetana	Conjugado a radioisótopo, murino	Linfoma não Hodgkin de célula B transformada ou de baixo grau
CD30	Brentuximabe vedotina	Conjugado com fármaco, quimérico	Linfoma de Hodgkin ou de célula grande anaplásica sistêmico
CD33	Gemtuzumabe ozogamicina	Humanizado	Leucemia mieloide aguda
CD52	Alemtuzumabe	Humanizado	CLL, CTCL e linfoma de célula T
CTLA-4	Ipilimumabe	Humano	Melanoma metastático
PD-1/PD-L1	Nivolumabe Pembrolizumabe	Humanizado Humanizado	Melanoma metastático; câncer de pulmão
EGFR	Cetuximabe Panitumumabe Nimotuzumabe	Quimérico Humano Humanizado	Câncer colorretal, de mama e de pulmão; outros tumores Câncer colorretal Câncer de cabeça e pescoço
VEGFA	Bevacizumabe	Humanizado	Câncer colorretal e de pulmão
CD254 (RANK ligante)	Denosumabe	Humano	Metástases ósseas de tumor sólido

Fonte: Imunologia Celular e Molecular (Abbas; Lichtman; Pillai, 2019)

Conclusões

Com o trabalho, conclui-se que o câncer é uma doença que não pode ser analisada a partir de uma ótica reducionista, uma vez que envolve uma série de marcas registradas, um microambiente favorável à sua progressão, os fatores genéticos e ambientais, a perda de função tecidual, a colonização corpórea e a morte de milhares ao redor do mundo. A partir de uma análise crítica, percebe-se que a negatividade associada ao câncer é determinada por quatro fatores primordiais: a sua imensidão e a sua complexidade biomolecular, que acarretam ignorância coletiva no que diz respeito à doença pela população; os aspectos históricos relativos

à construção de um imaginário coletivo de grande horror a respeito das neoplasias; os dados estatísticos alarmantes, que apontam para uma hegemonia global da enfermidade à medida que a população torna-se progressivamente mais velha; os tratamentos invasivos e danosos, causadores de muitos desgastes e fadigas tanto emocionais quanto físicas no paciente oncológico.

Atualmente, porém, é notório que a ciência médica evolui para uma realidade de certezas quanto ao tratamento do câncer. Verifica-se que a imunoterapia apresenta potencial de protagonismo futuro no processo de cura e de involução do mal em muitos indivíduos. Há um século, o diagnóstico dessa patologia era sinônimo de morte; hoje, médicos estudam para a capacitação do sistema imunológico do enfermo no combate à massa tumoral, como também para o aprimoramento das abordagens terapêuticas clássicas, a saber, a quimioterapia, a radioterapia e a intervenção cirúrgica; amanhã, é possível que as melhorias produzidas no presente sejam aplicáveis até mesmo para tecidos malignos em estágios avançados de metastatização. Dadas as considerações, é imprescindível, por fim, que haja consciência pública acerca do tema, de modo que as pessoas venham a descobrir tumores de forma precoce, maximizando as chances de erradicação das células anormais. A realização de exames periódicos e de consultas regulares a médicos de confiança, bem como a adoção de hábitos de vida saudáveis, configuram as principais formas de prevenção desse tão temido obstáculo para a saúde.

Referências

ABBAS, Abul K.; LICHTMAN, Andrew H.; PILLAI, Shiv. **Imunologia Celular e Molecular**. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier Editora Ltda, 2019. Disponível em: https://ava.pr2.uerj.br/pluginfile.php/10614/mod_resource/content/1/10_Livro%20Imunologia_compressed.pdf. Acesso em: ago. 2025.

AMJAD, Muhammad T.; CHIDHARLA, Anusha; KARSI, Anup. **Cancer Chemotherapy**, 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564367/>. Acesso em: jul. 2025.

BELIZÁRIO, José Ernesto. **O PRÓXIMO DESAFIO: reverter o câncer**. Ciência hoje, v. 31, n. 184, p. 50, 2002. Disponível em: <https://biologia.bio.br/curso/cancer1.pdf>. Acesso em: jul. 2025.

BRASIL, Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação; Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais (INPE). **Quantas estrelas existem no universo?**, 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/inpe/pt-br/aceso-a-informacao/perguntas-frequentes/principais-produtos-e-servicos-do-inpe/observacoes-astronomicas/quantas-estrelas-existem-no-universo#:~:text=Estima-se%20que%20a%20nossa,centenas%20de%20bilh%C3%B5es%20de%20estrelas>. Acesso em: jul. 2025.

BRASIL, Ministério da Saúde; Instituto Nacional do Câncer (INCA). **ABC do câncer**. 2. ed. Rio de Janeiro, 2012. Disponível em: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/abc_do_cancer_2ed.pdf. Acesso em: jul. 2025.

BRASIL, Ministério da Saúde; Instituto Nacional do Câncer (INCA). **Cirurgia**: A cirurgia oncológica é um tipo de tratamento do câncer que consiste na retirada do tumor através de operações no corpo do paciente, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tratamento/cirurgia>. Acesso em: jul. 2025.

BRASIL, Ministério da Saúde; Instituto Nacional do Câncer (INCA). **Como se comportam as células cancerosas?** Saiba como é o processo de formação dos tumores, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/como-surge-o-cancer/como-se-comportam-as-celulas-cancerosas>. Acesso em: jul. 2025.

BRASIL, Ministério da Saúde; Instituto Nacional do Câncer (INCA). **Estatísticas de câncer**: Ações de Vigilância do Câncer, componente estratégico para o planejamento eficiente e efetivo dos programas de prevenção e controle de câncer no país, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros>. Acesso em: jul. 2025.

BRASIL, Ministério da Saúde; Instituto Nacional do Câncer (INCA). **Metástase:** Quando um câncer se espalha para outra parte do corpo, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-brasil/glossario/metastase>. Acesso em: jul. 2025.

BRASIL, Ministério da Saúde; Instituto Nacional do Câncer (INCA). **Quimioterapia**, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/aceso-a-informacao/perguntas-frequentes/quimioterapia>. Acesso em: jul. 2025.

BRASIL, Ministério da Saúde; Instituto Nacional do Câncer (INCA). **Radioterapia:** Tratamento no qual se utilizam radiações ionizantes (raio-x, por exemplo), para destruir ou impedir que as células do tumor aumentem, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tratamento/radioterapia>. Acesso em: jul. 2025.

CHEN, Daniel S.; MELLMAN, Ira. **Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle.** *immunity*, v. 39, n. 1, p. 1-10, 2013. Disponível em: [https://www.cell.com/immunity/fulltext/S1074-7613\(13\)00296-3](https://www.cell.com/immunity/fulltext/S1074-7613(13)00296-3). Acesso em: jul. 2025.

CHAFFER, Christine L.; WEINBERG, Robert A. **A perspective on cancer cell metastasis.** *science*, v. 331, n. 6024, p. 1559-1564, 2011. Disponível em: <https://www.science.org/doi/full/10.1126/science.1203543>. Acesso em: jul. 2025.

DE JESUS LIMA, Laila Candida; SIMÕES, Herbert Gustavo. **Telômeros: estrutura, função e relação com o exercício físico.** *Revista Brasileira de Ciência e Movimento*, v. 22, n. 4, p. 185-201, 2014. Disponível em: <https://portalrevistas.ucb.br/index.php/RBCM/article/view/4658>. Acesso em: jul. 2025.

DENTILLO, Daniel Blassioli et al. Divisão celular: representação com massa de modelar. **Genética na escola**, v. 4, n. 1, p. 33-36, 2009. Disponível em: <https://geneticanaescola.com.br/revista/article/view/71/62>. Acesso em: jul. 2025.

DE OLIVEIRA, Laura Beatriz Oliveira et al. **Angiogênese e tumorigênese: onde ocorre a intersecção e as possibilidades de terapias.** *VITTALLE-Revista de Ciências da Saúde*, v. 22,

n. 2, p. 11-22, 2010. Disponível em: <https://periodicos.furg.br/vittalle/article/view/1026/2179>. Acesso em: jul. 2025.

DE SOUSA, Angélica Silva; DE OLIVEIRA, Guilherme Saramago; ALVES, Laís Hilário. **A pesquisa bibliográfica: princípios e fundamentos**. Cadernos da FUCAMP, v. 20, n. 43, 2021.

DÜSMAN, Elisângela et al. **Principais agentes mutagênicos e carcinogênicos de exposição humana**. SaBios-Revista de Saúde e Biologia, v. 7, n. 2, 2012. Disponível em: <https://revista2.grupointegrado.br/revista/index.php/sabios/article/view/943/438>. Acesso em: jul. 2025.

FREITAS, Daniel Antunes et al. **Sequelas bucais da radioterapia de cabeça e pescoço**. Revista CEFAC, v. 13, p. 1103-1108, 2011. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rcefac/a/9rdJV7GC7jGCcPVCPyjHXRY/?lang=pt&format=html>. Acesso em: jul. 2025.

GALLAGHER, James. **Cientistas conseguem 'apagar' doença cardíaca genética com edição de DNA**, 2017. Disponível em: <https://www.bbc.com/portuguese/geral-40808728>. Acesso em: jul. 2025.

GEIGER, Thomas R.; PEEPER, Daniel S. **Metastasis mechanisms**. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer, v. 1796, n. 2, p. 293-308, 2009. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0304419X09000535>. Acesso em: jul. 2025.

GETU, Ayechew Adera et al. **New frontiers in immune checkpoint B7-H3 (CD276) research and drug development**. Molecular Cancer, v. 22, n. 1, p. 43, 2023. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12943-023-01751-9>. Acesso em: jul. 2025.

GIL, Antonio Carlos. Métodos e técnicas de pesquisa social. 6. ed. São Paulo: Atlas, 2008.

HANAHAN, Douglas; WEINBERG, Robert A. **The hallmarks of cancer**. *cell*, v. 100, n. 1, p. 57-70, 2000. Disponível em: [https://www.cell.com/fulltext/S0092-8674\(00\)81683-9](https://www.cell.com/fulltext/S0092-8674(00)81683-9). Acesso em: jul. 2025.

HANAHAN, Douglas; WEINBERG, Robert A. **Hallmarks of cancer: the next generation**. *cell*, v. 144, n. 5, p. 646-674, 2011. Disponível em: [https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(11\)00127-9?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867411001279%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(11)00127-9?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867411001279%3Fshowall%3Dtrue). Acesso em: jul. 2025.

HANAHAN, Douglas. **Hallmarks of cancer: new dimensions**. *Cancer discovery*, v. 12, n. 1, p. 31-46, 2022. Disponível em: [https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(11\)00127-9?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867411001279%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(11)00127-9?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867411001279%3Fshowall%3Dtrue). Acesso em: jul. 2025.

JESUS, Mariana Cintra de. **Imunologia do câncer**. 2002. Monografia – Faculdade de Ciências da Saúde do Centro Universitário de Brasília, Brasília, 2002. Disponível em: <https://repositorio.uniceub.br/jspui/bitstream/123456789/2487/2/9915020.pdf>. Acesso em: jul. 2025.

JHAM, Bruno Correia; FREIRE, Addah Regina da Silva. **Complicações bucais da radioterapia em cabeça e pescoço**. *Revista brasileira de otorrinolaringologia*, v. 72, p. 704-708, 2006. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rboto/a/ymMsSN8SJnmLfyg6HyJwGVv/?lang=pt>. Acesso em: jul. 2025.

JUNIOR, Aldren Thomazini Falconi et al. **Imunoterapia: uma revisão sobre os novos horizontes no combate ao câncer**. *Revista de Medicina*, v. 99, n. 2, p. 148-155, 2020. Disponível em: <https://revistas.usp.br/revistadc/article/view/151941/160281>. Acesso em: jul. 2025.

JÚNIOR, Geraldo Barroso Cavalcanti; KLUMB, Claudete Esteves; MAIA, Raquel C. **p53 e as hemopatias malignas**. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 48, n. 3, p. 419-427, 2002.

Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/2218/1379>. Acesso em: jul. 2025.

LI, Hua; ZHAO, Yangbing. **Increasing the safety and efficacy of chimeric antigen receptor T cell therapy**. *Protein & cell*, v. 8, n. 8, p. 573-589, 2017. Disponível em: <https://academic.oup.com/proteincell/article/8/8/573/6765126>. Acesso em: jul. 2025.

MARQUES, Cristiana. **Oncologia: uma abordagem multidisciplinar**. Carpe Diem, 2016. Disponível em: https://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=AmtVCwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PT3&dq=oncologia+uma+abordagem+multidisciplinar&ots=tmagwCc5zp&sig=s6DkivPIDIx7Jl4DnME-_2OZfI&redir_esc=y#v=onepage&q=oncologia%20uma%20abordagem%20multidisciplinar&f=false. Acesso em: jul. 2025.

MEHANNA, Samya Hamad *et al.* **Câncer e angiogênese: papel do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e terapias alvo**. *CÂNCER*, v. 79, n. 1, p. 106-111, 2021. Disponível em: https://cms.amp.org.br/arquivos/artigosrevistasarquivos/artigo-1604-revista-medica-do-parana-79-edicao-01-2021_1689601359.pdf. Acesso em: jul. 2025.

MUKHERJEE, Siddhartha. **O imperador de todos os males**. Estados Unidos da América: Scribner, 2010.

NYGREN, Peter. **What is cancer chemotherapy?**. *Acta Oncologica*, v. 40, n. 2-3, p. 166-174, 2001. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/epdf/10.1080/02841860151116204?needAccess=true>. Acesso em: jul. 2025.

NADER, Gustavo. **Radiobiologia: princípios básicos aplicados à prática clínica**. Diagn. tratamento, 2014. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/upload/S/1413-9979/2014/v19n1/a3970.pdf>. Acesso em: jul. 2025.

OLIVEIRA, Jordana Inácio Nascimento et al. **Conectando telômeros e o envelhecimento: é possível viver para sempre?**. *Genética na Escola*, v. 15, n. 2, p. 108-117, 2020. Disponível em: <https://www.geneticanaescola.com.br/revista/article/view/341>. Acesso em: jul. 2025.

PARSONS, Henrique A. **Telômeros, telomerase e câncer**. *Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba*, v. 5, n. 1, p. 54-59, 2003. Disponível em: <https://revistas.pucsp.br/index.php/RFCMS/article/download/122/68/322>. Acesso em: jul. 2025.

REICHE, Fernando Vissoci; BACAL, Fernando; MANO, Max Senna. **Inibidores da angiogênese e seus efeitos cardiovasculares no paciente com câncer: Importância do manejo multidisciplinar**. *Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo*, v. 19, n. 4, p. 572-583, 2009. Disponível em: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2021/09/429333/inibidores-da-angiogenese-e-seus-efeitos-cardiovasculares-no-pa_sZ2wbPk.pdf. Acesso em: jul. 2025.

RIBEIRO, Lucia Regina; MARQUES, Edmundo Kanan; SALVADORI, Daisy Maria Fávero. **Mutagênese ambiental**. Editora da ULBRA, 2003. Disponível em: https://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=rjynd4Yg8aIC&oi=fnd&pg=PA5&dq=mutag%C3%AAnese&ots=3DzSSw7R9y&sig=GoDDUDo_PM0PwrogkqIuoXnE7zA#v=onepage&q&f=true. Acesso em: jul. 2025.

ROCHA, Bianca Bonicenna. **Imunoterapia para o câncer**. 2014. Monografia – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. USP/Divisão de Assistência Farmacêutica, Ribeirão Preto, 2014. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/ses-sp/2014/ses-31786/ses-31786-5840.pdf>. Acesso em: jul. 2025.

SOUZA, Waldemir Fernandes de et al. **Sinalização celular em câncer**. *Ciência e Cultura*, v. 66, n. 1, p. 30-33, 2014. Disponível em: http://cienciaecultura.bvs.br/scielo.php?pid=S0009-67252014000100013&script=sci_arttext&tlng=en. Acesso em: jul. 2025.

VIEIRA, Sabas Carlos *et al.* **Oncologia básica**. Teresina, MA Fundação Quixote, 2012. Disponível em: <https://unisalesiano.com.br/lins/wp-content/uploads/2024/04/VIEIRA-Oncologia-Ba%CC%81sica.pdf> . Acesso em: jul. 2025.

WARD, Laura Sterian. **Entendendo o processo molecular da tumorigênese**. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, v. 46, p. 351-360, 2002. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abem/a/vNG3zLQKMLsKPG8D8qHnJ3y/?lang=pt>. Acesso em: jul. 2025.

WOODHOUSE, Elisa C.; CHUAQUI, Rodrigo F.; LIOTTA, Lance A. **General mechanisms of metastasis**. Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society, v. 80, n. S8, p. 1529-1537, 1997. Disponível em: [https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19971015\)80%3A8%2B%3C1529%3A%3AAID-CNCR2%3E3.0.CO%3B2-F](https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/(SICI)1097-0142(19971015)80%3A8%2B%3C1529%3A%3AAID-CNCR2%3E3.0.CO%3B2-F). Acesso em: jul. 2025.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Cancer**, 2025. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>. Acesso em: jul. 2025.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO), International Agency for Research on Cancer. **Cancer today**, 2022. Disponível em: <https://gco.iarc.who.int/today/en>. Acesso em: jul. 2025.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO), International Agency for Research on Cancer. **Cancer tomorrow**, 2022. Disponível em: <https://gco.iarc.who.int/tomorrow/en>. Acesso em: jul. 2025.

YOSHIMURA, Elisabeth Mateus. **Física das Radiações: interação da radiação com a matéria**. Revista Brasileira de Física Médica, v. 3, n. 1, p. 57-67, 2009. Disponível em: <https://www.rbfm.org.br/rbfm/article/view/35/v3n1p57>. Acesso em: jul. 2025.