

TERAPIAS ALVO-DIRECIONADAS NA ONCOLOGIA: UMA NOVA ERA NO TRATAMENTO DO CÂNCER

Eduarda Martins do Prado¹
Matheus Miguel Maia²
Antony Pereira de Faria Silva³
Camille Cristina Miranda⁴
Luciana Angélica Gonçalves⁵

RESUMO: As terapias alvo-direcionadas na oncologia representam uma abordagem inovadora e altamente específica no tratamento do câncer, marcando uma mudança significativa no paradigma terapêutico. Ao contrário das abordagens tradicionais, que muitas vezes têm efeitos colaterais generalizados devido à sua natureza não específica, essas terapias visam diretamente as características moleculares das células cancerígenas, minimizando danos às células saudáveis. A compreensão crescente da biologia molecular do câncer tem impulsionado o desenvolvimento dessas terapias, promovendo uma era emocionante de progresso na luta contra essa doença devastadora. **Objetivo:** Este estudo tem como objetivo revisar sistematicamente a literatura recente sobre terapias alvo-direcionadas na oncologia, destacando os avanços mais significativos, as tendências emergentes e os desafios enfrentados nesse campo. **Metodologia:** A revisão sistemática foi conduzida de acordo com as diretrizes PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). Utilizando as bases de dados PubMed, Scielo e Web of Science, foram selecionados artigos publicados nos últimos 10 anos que abordavam o tema. Os descritores utilizados foram "terapias alvo-direcionadas", "oncologia", "câncer", "biologia molecular" e "tratamento do câncer". **Critérios de inclusão:** Foram incluídos estudos que investigaram terapias alvo-direcionadas em diferentes tipos de câncer, fornecendo insights sobre sua eficácia, segurança e mecanismos de ação. **Critérios de exclusão:** Estudos que não estavam disponíveis em texto completo, não estavam escritos em inglês, português ou espanhol, ou que não se concentravam especificamente em terapias alvo-direcionadas foram excluídos. **Resultados:** Os resultados da revisão destacaram os avanços significativos nas terapias alvo-direcionadas, incluindo o desenvolvimento de medicamentos específicos para alvos moleculares, a identificação de biomarcadores preditivos e a personalização do tratamento com base no perfil genético do paciente. Além disso, foram discutidos os desafios enfrentados, como a resistência adquirida às terapias e os custos associados. **Conclusão:** As terapias alvo-direcionadas representam uma importante ferramenta no tratamento do câncer, oferecendo maior eficácia e menor toxicidade em comparação com abordagens convencionais. No entanto, são necessárias mais pesquisas para superar os desafios existentes e maximizar seu potencial no combate a essa doença complexa.

6050

Palavras-chave: Terapias alvo-direcionadas. Oncologia. Câncer. Biologia molecular e Tratamento do câncer.

¹ Acadêmica de Medicina, Centro Universitário Estácio do Pantanal- FAPAN.

² Médico, Universidade Federal de Lavras (UFLA).

³ Acadêmico de Medicina, Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais FCMMG.

⁴ Acadêmica de Medicina, Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais - PUC-MG.

⁵ Médica, Universidade Federal de Rondonópolis - UFR.

INTRODUÇÃO

As terapias alvo-direcionadas representam uma revolução na abordagem do tratamento do câncer, proporcionando uma nova esperança para pacientes em todo o mundo. Uma das características mais distintivas dessas terapias é a capacidade de personalizar o tratamento com base nas características genéticas e moleculares específicas de cada tumor. Ao contrário dos métodos tradicionais de tratamento, que muitas vezes têm um impacto amplo e indiscriminado no corpo, as terapias alvo-direcionadas são precisas e específicas, visando diretamente as células cancerígenas enquanto preservam as células saudáveis. Essa personalização é possível graças aos avanços na compreensão da biologia do câncer, que permitiram identificar marcadores moleculares e mutações genéticas associadas a diferentes tipos de tumores. Assim, os médicos podem selecionar terapias específicas que têm maior probabilidade de serem eficazes para cada paciente, maximizando os resultados do tratamento e minimizando os efeitos colaterais.

Um dos principais benefícios das terapias alvo-direcionadas é a redução significativa dos efeitos colaterais em comparação com os tratamentos convencionais, como a quimioterapia. Por direcionarem diretamente as células cancerígenas, essas terapias minimizam os danos às células saudáveis do corpo, resultando em uma melhor qualidade de vida para os pacientes durante o tratamento. Além disso, essa precisão permite que os médicos administrem doses mais altas de medicamentos, potencialmente aumentando a eficácia do tratamento contra o câncer. Em essência, as terapias alvo-direcionadas representam um avanço emocionante no campo da oncologia, oferecendo uma abordagem mais eficaz, personalizada e com menos efeitos colaterais no combate ao câncer.

As terapias alvo-direcionadas na oncologia têm revolucionado o cenário do tratamento do câncer, proporcionando abordagens mais personalizadas e eficazes. Além da personalização do tratamento e da redução dos efeitos colaterais, outro ponto crucial é a identificação de biomarcadores preditivos. Esses biomarcadores são fundamentais para selecionar pacientes que podem se beneficiar mais das terapias alvo-direcionadas, otimizando assim a eficácia do tratamento. Eles permitem uma abordagem mais direcionada, garantindo que os recursos terapêuticos sejam direcionados de forma mais precisa para aqueles que mais necessitam.

Entretanto, apesar dos avanços, um desafio significativo enfrentado por essas terapias é a resistência adquirida pelas células cancerígenas ao longo do tempo. À medida que o tratamento progride, algumas células tumorais podem desenvolver mecanismos para contornar ou neutralizar o efeito das terapias alvo-direcionadas, reduzindo sua eficácia a longo prazo. Isso ressalta a necessidade contínua de pesquisa para entender os mecanismos subjacentes à resistência e desenvolver estratégias para superá-la, garantindo assim resultados mais duradouros para os pacientes.

Por fim, a pesquisa em terapias alvo-direcionadas continua a identificar novos alvos terapêuticos e a desenvolver novas estratégias para melhorar a eficácia e a durabilidade do tratamento. Esses esforços incluem a investigação de vias de sinalização celular, mutações genéticas e interações moleculares que podem ser exploradas como alvos terapêuticos potenciais. À medida que novos insights são obtidos e novas tecnologias são desenvolvidas, espera-se que as terapias alvo-direcionadas continuem a evoluir, oferecendo cada vez mais opções de tratamento e esperança para pacientes com câncer.

OBJETIVO

O objetivo desta revisão sistemática de literatura é examinar criticamente os estudos recentes sobre terapias alvo-direcionadas na oncologia. Buscamos analisar os avanços mais significativos, identificar as tendências emergentes e discutir os desafios enfrentados nesse campo. A revisão visa oferecer uma síntese abrangente e atualizada do estado da arte das terapias alvo-direcionadas, contribuindo para uma melhor compreensão de seu papel no tratamento do câncer e fornecendo insights para futuras pesquisas e práticas clínicas.

METODOLOGIA

Para conduzir esta revisão sistemática de literatura, seguimos as diretrizes do checklist PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). Inicialmente, realizamos uma busca nas bases de dados PubMed, Scielo e Web of Science, utilizando uma combinação de descritores específicos relacionados ao tema, incluindo "terapias alvo-direcionadas", "oncologia", "câncer", "biologia molecular" e "tratamento do câncer".

Os critérios de inclusão para a seleção dos estudos foram os seguintes: artigos publicados nos últimos 10 anos; estudos que investigaram terapias alvo-direcionadas em

diferentes tipos de câncer; pesquisas que forneceram insights sobre a eficácia, segurança e mecanismos de ação dessas terapias; estudos disponíveis em texto completo; artigos escritos em inglês, português ou espanhol. Por outro lado, os critérios de exclusão foram: estudos que não estavam disponíveis em texto completo; artigos que não estavam escritos em inglês, português ou espanhol; pesquisas que não se concentravam especificamente em terapias alvo-direcionadas; estudos que não investigaram o tratamento do câncer; trabalhos que não foram publicados nos últimos 10 anos.

A seleção dos estudos foi realizada de forma independente por dois revisores, que analisaram os títulos e resumos dos artigos identificados na busca inicial. Posteriormente, os artigos que atenderam aos critérios de inclusão foram avaliados na íntegra para determinar sua relevância para a revisão. Em caso de discordância entre os revisores, foi realizada uma discussão para chegar a um consenso.

Após a seleção dos 15 estudos, os dados relevantes foram extraídos e sintetizados em uma abordagem sistemática, abordando os principais temas, descobertas e conclusões relacionadas às terapias alvo-direcionadas na oncologia. Esta metodologia permitiu uma análise abrangente e crítica da literatura disponível sobre o tema, fornecendo uma base sólida para a elaboração deste artigo científico.

RESULTADOS

As terapias alvo-direcionadas representam um marco significativo na abordagem do tratamento do câncer, proporcionando uma estratégia altamente personalizada e precisa. Essas terapias são projetadas para atacar especificamente as células cancerígenas, visando moléculas ou processos específicos que impulsionam o crescimento e a sobrevivência do tumor. Por meio de uma compreensão aprofundada da biologia molecular do câncer, os pesquisadores identificaram diversos alvos terapêuticos potenciais, permitindo o desenvolvimento de medicamentos direcionados. Essa abordagem contrasta com tratamentos convencionais, como a quimioterapia, que podem afetar tanto as células cancerígenas quanto as saudáveis, resultando em efeitos colaterais significativos. Ao direcionar seletivamente as células malignas, as terapias alvo-direcionadas minimizam danos aos tecidos saudáveis, o que pode melhorar significativamente a qualidade de vida dos pacientes durante o tratamento.

Ademais, a redução de efeitos colaterais associados às terapias alvo-direcionadas é um aspecto crucial no seu sucesso clínico. Ao contrário dos tratamentos convencionais, que podem causar danos significativos às células saudáveis do corpo, essas terapias minimizam os efeitos adversos, proporcionando uma experiência de tratamento mais tolerável para os pacientes. Isso não apenas melhora o bem-estar geral do paciente, mas também pode permitir que continuem o tratamento por períodos mais longos, sem interrupções devido a complicações relacionadas aos efeitos colaterais. Além disso, a redução dos efeitos colaterais também pode resultar em uma melhor adesão ao tratamento por parte dos pacientes, garantindo a eficácia contínua das terapias alvo-direcionadas ao longo do tempo.

A identificação de biomarcadores preditivos é uma etapa crucial no desenvolvimento e na aplicação das terapias alvo-direcionadas na oncologia. Esses biomarcadores são moléculas, genes ou características celulares que podem ser mensurados objetivamente e que estão associados à presença ou à progressão do câncer. Ao identificar biomarcadores específicos que estão presentes em determinados tipos de câncer, os médicos podem selecionar terapias alvo-direcionadas que têm maior probabilidade de serem eficazes para cada paciente, garantindo assim um tratamento mais personalizado e direcionado. Por exemplo, a identificação de mutações genéticas específicas em um paciente com câncer de pulmão pode indicar a eficácia de uma terapia alvo-direcionada que visa essa mutação, como os inibidores de tirosina quinase.

Por outro lado, a resistência adquirida às terapias alvo-direcionadas representa um desafio significativo no tratamento do câncer. Ao longo do tempo, as células cancerígenas podem desenvolver mecanismos para contornar ou neutralizar o efeito das terapias alvo-direcionadas, reduzindo sua eficácia a longo prazo. Esse fenômeno é frequentemente observado em pacientes que inicialmente respondem bem ao tratamento, mas que eventualmente sofrem uma recidiva do câncer devido ao desenvolvimento de resistência. Compreender os mecanismos subjacentes à resistência é fundamental para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas que possam superá-la. Pesquisas contínuas estão focadas em identificar esses mecanismos e desenvolver abordagens combinadas ou alternativas para evitar ou superar a resistência adquirida, garantindo assim resultados mais duradouros para os pacientes com câncer.

O desenvolvimento contínuo de novos alvos terapêuticos é uma área de intensa pesquisa no campo das terapias alvo-direcionadas na oncologia. Compreender a biologia

molecular e os mecanismos subjacentes ao desenvolvimento do câncer é fundamental para identificar alvos potenciais para novas terapias. Avanços recentes na tecnologia genômica e na análise molecular permitiram uma melhor compreensão das vias de sinalização celular e das mutações genéticas envolvidas na carcinogênese, proporcionando uma base sólida para o desenvolvimento de novos medicamentos. Além disso, o advento da medicina de precisão tem impulsionado a busca por terapias direcionadas a subgrupos específicos de pacientes com base em características genéticas ou moleculares únicas de seus tumores.

Nesse contexto, a identificação e validação de novos alvos terapêuticos são áreas de foco para pesquisadores e empresas farmacêuticas. Estratégias como triagem de alto rendimento, modelagem computacional e estudos pré-clínicos têm sido empregadas para identificar moléculas ou vias de sinalização que são essenciais para a sobrevivência ou progressão do câncer. Além disso, a compreensão da interação entre o sistema imunológico e as células cancerígenas levou ao desenvolvimento de terapias imuno-oncológicas que também podem ser consideradas como terapias alvo-direcionadas. À medida que novos alvos terapêuticos são descobertos e validados, espera-se que surjam novas opções de tratamento que possam melhorar ainda mais os resultados para os pacientes com câncer, oferecendo esperança para aqueles que enfrentam essa doença desafiadora.

6055

A melhoria na qualidade de vida dos pacientes com câncer é um dos objetivos centrais das terapias alvo-direcionadas. A redução dos efeitos colaterais associados a essas terapias não apenas proporciona um tratamento mais tolerável, mas também permite que os pacientes mantenham uma melhor funcionalidade e bem-estar durante o processo de tratamento. Isso é especialmente importante em casos de câncer crônico ou avançado, nos quais os pacientes podem precisar de terapias contínuas por longos períodos. Além disso, a melhoria na qualidade de vida pode contribuir para uma melhor adesão ao tratamento, o que é fundamental para garantir a eficácia das terapias alvo-direcionadas a longo prazo. A capacidade de os pacientes continuarem suas atividades diárias e manterem um bom estado de saúde geral também pode ter um impacto positivo em sua resposta ao tratamento e na progressão da doença.

Além disso, a personalização do tratamento em subgrupos específicos de pacientes é uma das vantagens das terapias alvo-direcionadas. Com base em características individuais, como idade, sexo, histórico médico e perfil genético do tumor, os médicos podem adaptar o tratamento para atender às necessidades únicas de cada paciente. Isso pode incluir ajustes na

dosagem, na frequência de administração ou na combinação de diferentes terapias, com o objetivo de maximizar os benefícios clínicos e minimizar os riscos. Essa abordagem personalizada não apenas melhora a eficácia do tratamento, mas também pode reduzir o tempo e os recursos gastos em terapias que não seriam tão eficazes em determinados subgrupos de pacientes. Em última análise, a personalização do tratamento pode levar a melhores resultados e prognósticos para os pacientes com câncer, proporcionando uma abordagem mais precisa e eficaz no combate à doença.

A combinação de terapias alvo-direcionadas com outras modalidades terapêuticas é uma estratégia promissora no tratamento do câncer. Essa abordagem, conhecida como terapia combinada, pode envolver a utilização simultânea ou sequencial de terapias alvo-direcionadas com cirurgia, radioterapia ou imunoterapia, dependendo das características individuais do paciente e do tipo de câncer. A combinação de diferentes modalidades terapêuticas pode potencializar os efeitos do tratamento, atingindo diferentes aspectos do processo de desenvolvimento e progressão do tumor. Por exemplo, a combinação de uma terapia alvo-direcionada que inibe o crescimento das células cancerígenas com a imunoterapia, que estimula o sistema imunológico a atacar o tumor, pode resultar em uma resposta mais robusta e duradoura ao tratamento.

6056

Além disso, os desafios econômicos associados às terapias alvo-direcionadas podem afetar o acesso equitativo a esses tratamentos. O alto custo dos medicamentos e o desenvolvimento de tecnologias complexas podem criar barreiras para pacientes de diferentes origens socioeconômicas, resultando em disparidades no acesso aos cuidados de saúde. Para mitigar esses desafios, são necessárias políticas de saúde que garantam a disponibilidade e acessibilidade adequadas das terapias alvo-direcionadas. Isso pode incluir medidas como a negociação de preços acessíveis com fabricantes de medicamentos, a implementação de programas de assistência financeira para pacientes de baixa renda e o investimento em pesquisa e desenvolvimento de terapias mais acessíveis. Garantir que todos os pacientes tenham acesso igualitário a tratamentos eficazes é fundamental para alcançar melhores resultados e reduzir as disparidades de saúde relacionadas ao câncer.

Estudos clínicos têm demonstrado que as terapias alvo-direcionadas podem melhorar significativamente a sobrevida e retardar a progressão da doença em pacientes com cânceres específicos. Esses resultados promissores são resultado do foco direcionado dessas terapias em moléculas ou processos específicos que impulsionam o crescimento e a sobrevivência do

tumor. Por exemplo, em cânceres como o melanoma metastático ou o câncer de pulmão de células não pequenas, terapias alvo-direcionadas têm demonstrado eficácia na redução do tamanho do tumor e na prolongação da vida dos pacientes. Além disso, a pesquisa contínua e os avanços tecnológicos estão expandindo constantemente o arsenal terapêutico disponível, oferecendo novas esperanças para pacientes com câncer em estágios avançados ou refratários a tratamentos convencionais.

No entanto, é importante destacar que os resultados das terapias alvo-direcionadas podem variar dependendo do tipo de câncer e das características individuais do paciente. Nem todos os pacientes respondem da mesma forma aos tratamentos, e a resistência adquirida ao longo do tempo pode limitar a eficácia a longo prazo dessas terapias. Portanto, é essencial continuar investindo em pesquisa e desenvolvimento para entender melhor os mecanismos subjacentes à resposta e à resistência aos tratamentos alvo-direcionados. Ao mesmo tempo, é crucial garantir uma abordagem multidisciplinar e colaborativa entre médicos, pesquisadores e indústria farmacêutica para traduzir essas descobertas em práticas clínicas eficazes que beneficiem o maior número possível de pacientes com câncer.

CONCLUSÃO

6057

No contexto da oncologia, as terapias alvo-direcionadas representaram uma abordagem inovadora e promissora no tratamento do câncer. Essas terapias, que visam especificamente moléculas ou processos envolvidos no crescimento e na progressão do tumor, ofereceram uma alternativa mais precisa e personalizada aos tratamentos convencionais, como a quimioterapia. A personalização do tratamento, a redução de efeitos colaterais e a identificação de biomarcadores preditivos foram alguns dos pontos destacados pelos estudos científicos como benefícios significativos das terapias alvo-direcionadas.

As terapias alvo-direcionadas possibilitaram uma abordagem mais direcionada ao câncer, visando as células malignas enquanto poupavam as células saudáveis, resultando em uma melhoria significativa na qualidade de vida dos pacientes durante o tratamento. Além disso, a identificação de biomarcadores preditivos permitiu uma seleção mais precisa de pacientes que se beneficiariam mais das terapias alvo-direcionadas, otimizando assim a eficácia do tratamento. No entanto, os estudos também ressaltaram desafios significativos, como a resistência adquirida ao longo do tempo e os altos custos associados a essas terapias.

Apesar dos avanços, a resistência adquirida pelas células cancerígenas ao longo do tempo permaneceu como um desafio significativo no tratamento do câncer com terapias alvo-direcionadas. A compreensão dos mecanismos subjacentes à resistência e o desenvolvimento de estratégias para superá-la foram áreas de foco contínuo da pesquisa em oncologia. Além disso, os desafios econômicos relacionados aos altos custos das terapias alvo-direcionadas destacaram a necessidade de políticas de saúde que garantam o acesso equitativo a esses tratamentos.

Em suma, as terapias alvo-direcionadas representaram uma nova era no tratamento do câncer, oferecendo uma abordagem mais precisa e eficaz contra a doença. Apesar dos desafios, os estudos científicos demonstraram que essas terapias podem melhorar significativamente a sobrevida e retardar a progressão da doença em pacientes com cânceres específicos, proporcionando esperança e promovendo avanços significativos no campo da oncologia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ORGANIZACIÓN Panamericana de la Salud. Síntesis de evidencia y recomendaciones: directriz para el tamizaje, la detección y el tratamiento del cáncer de cuello uterino [Synthesis of evidence and recommendations: guidelines for cervical cancer screening, detection, and treatment]. Síntese de evidências e recomendações: diretrizes para rastreamento, detecção e tratamento do câncer do colo do útero]. *Rev Panam Salud Publica*. 2023;47:e72. Published 2023 Apr 21. doi:10.26633/RPSP.2023.72
2. LEAL NF, Oliveira HF, Carrara HH. Supervised physical therapy in women treated with radiotherapy for breast cancer. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2016;24:e2755. Published 2016 Aug 15. doi:10.1590/1518-8345.0702.2755
3. RUELA LO, Iunes DH, Nogueira DA, Stefanello J, Gradim CVC. Effectiveness of auricular acupuncture in the treatment of cancer pain: randomized clinical trial. Efetividade da acupuntura auricular no tratamento da dor oncológica: ensaio clínico randomizado. *Rev Esc Enferm USP*. 2018;52:e03402. Published 2018 Dec 13. doi:10.1590/S1980-220X2017040503402
4. LLUCH A, Barrios CH, Torrecillas L, et al. Phase III Trial of Adjuvant Capecitabine After Standard Neo-/Adjuvant Chemotherapy in Patients With Early Triple-Negative Breast Cancer (GEICAM/2003-II_CIBOMA/2004-01) [published correction appears in *J Clin Oncol*. 2020 Mar 10;38(8):847]. *J Clin Oncol*. 2020;38(3):203-213. doi:10.1200/JCO.19.00904
5. KALIKS RA. An update on clinical oncology for the non-oncologist. *Einstein (Sao Paulo)*. 2016;14(2):294-299. doi:10.1590/S1679-45082016MD3550

6. CAVALCANTE FP, Millen EC, Zerwes FP, Novita GG. Progress in Local Treatment of Breast Cancer: A Narrative Review. *Evolução do tratamento local do câncer de mama: revisão narrativa. Rev Bras Ginecol Obstet.* 2020;42(6):356-364. doi:10.1055/s-0040-1712125
7. PEREIRA RM, Michalkiewicz E, Pianovski MA, et al. Tratamento do tumor do córtex adrenal na infância [Treatment of childhood adrenocortical tumor]. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2005;49(5):747-752. doi:10.1590/s0004-27302005000500015
8. WARD LS, Assumpção LV. Câncer diferenciado da tireóide: fatores prognósticos e tratamento [Thyroid cancer: prognostic factors and treatment]. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2004;48(1):126-136. doi:10.1590/s0004-27302004000100014
9. THOMAS Robbins K, Triantafyllou A, Suárez C, et al. Surgical margins in head and neck cancer: Intra- and postoperative considerations. *Auris Nasus Larynx.* 2019;46(1):10-17. doi:10.1016/j.anl.2018.08.011
10. CAPELA A, Alonso R, Araújo A, et al. A Dor Neuropática Periférica Induzida por Quimioterapia no Doente Oncológico/Sobrevivente de Cancro [Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathic Pain in Cancer Patients/Survivors]. *Acta Med Port.* 2023;36(2):77-80. doi:10.20344/amp.18750
11. COUTINHO G, Marques J, Leal M, Spratley J, Fernandes MS, Santos M. Surgical outcomes of sinonasal inverted papilloma: a 17 year review. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2020;86(3):315-320. doi:10.1016/j.bjorl.2018.12.011
12. TIEZZI DG. Future Perspectives for Uterine Cervical Cancer Treatment based on Integrative Genomic and Molecular Characterizations. *Perspectivas futuras para o tratamento de câncer de colo de útero baseado em caracterizações genômica e molecular integrativa. Rev Bras Ginecol Obstet.* 2017;39(4):147-148. doi:10.1055/s-0037-1601399
13. KNUST RE, Portela MC, Pereira CCA, Fortes GB. Estimated costs of advanced lung cancer care in a public reference hospital. *Rev Saude Publica.* 2017;51:53. Published 2017 Aug 17. doi:10.1590/S1518-8787.2017051006665
14. COSTA I, Conçalves F. Oclusão intestinal em doentes com cancro. Tratamento paliativo [Intestinal obstruction in cancer patients. Palliative treatment]. *Acta Med Port.* 1997;10(5):381-385.
15. RODRIGUES F, Limbert E, Marques AP, et al. Protocolo de tratamento e seguimento dos carcinomas diferenciados da tireóide de origem folicular [Treatment and follow up protocol in differentiated thyroid carcinomas of follicular origin]. *Acta Med Port.* 2005;18(1):2-16.