

Cadernos da Escola de Saúde
FARMACOGENÉTICA – UMA REVISÃO

PHARMACOGENETICS - A REVIEW

Tayana Mara Kraag¹
Liya Regina Mikami²
Adriana de Oliveira Christoff³

RESUMO

Este trabalho relata a importância da farmacogenética no tratamento do paciente com câncer de pulmão de células não-pequenas (CPCNP), a herança genética e os genes envolvidos neste câncer, as técnicas utilizadas para se fazer mapeamento genético e quais os principais agentes antineoplásicos utilizados no tratamento do câncer de pulmão. O trabalho foi realizado através de revisão de literatura com base em artigos científicos, bancos de dados, revistas eletrônicas e literatura oficial como livros, publicados nos últimos 10 (dez) anos. A farmacogenética no CPCNP é importante, para a obtenção de uma farmacoterapia mais eficiente, proporcionando um tratamento eficaz, com menor toxicidade, pois se há o conhecimento da individualidade genética, é possível direcionar melhor o tratamento, com os quimioterápicos efetivos para cada caso e na dose correta, aumentando a sobrevida e proporcionando qualidade de vida para esses pacientes.

Descritores: farmacogenética, câncer de pulmão, CPCNP, genética, câncer de pulmão de células não-pequenas.

ABSTRACT

¹ Acadêmica do curso de Farmácia das Faculdades Integradas do Brasil – Unibrasil Curitiba (PR).

Endereço: Rua Comendador Pinto Bandeira, 346 – Curitiba/PR. tayana_90@hotmail.com

² Professora Doutora em Genética da Escola de Saúde das Faculdades Integradas do Brasil – Unibrasil Curitiba (PR).

³ Professora Mestre em Farmacologia da Escola de Saúde das Faculdades Integradas do Brasil – Unibrasil Curitiba (PR).

Cadernos da Escola de Saúde

This work reports the importance of pharmacogenetics in the treatment of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC), genetic inheritance and the genes involved in this cancer, the techniques used to make genetic mapping and what are the main agents used in antineoplastic treatment of lung cancer. The work was conducted through literature review based on scientific articles, databases, electronic journals and official literature as books, published in the last 10 (ten) years. Pharmacogenetics in NSCLC is important to obtain a more efficient pharmacotherapy, providing an effective treatment with less toxicity, because if there is knowledge of the genetic individuality, you can better target treatment with chemotherapeutic agents effective in each case and correct dose, increasing survival and providing quality of life for these patients.

Descriptors: Pharmacogenetics, lung cancer, NSCLC, genetic, non-small cell lung cancer.

INTRODUÇÃO

A farmacogenética estuda como a variabilidade genética influencia na resposta individual ao tratamento farmacológico convencional, pois a genética pode interferir na eficácia e na toxicidade de um fármaco. Devido a grande diversidade de respostas a drogas, ou seja, o fato de o mesmo tratamento farmacológico apresentar respostas diferentes com relação a eficácia e toxicidade, faz-se necessária a aplicação da farmacogenética. Isso permite identificar o que causa essa variação nas respostas, e então obter uma terapia personalizada, baseada na individualidade genética, que resultará em um tratamento mais eficiente e seguro e com menor toxicidade ^(1, 2, 3, 4, 5, 6).

A farmacogenética se faz importante no tratamento do câncer de pulmão, principalmente no câncer de pulmão de células não-pequenas (CPCNP), devido ao grande número de pessoas acometidas por esta doença, índice de mortalidade alto, o fato do CPCNP ser responsável por cerca de 80% dos cânceres e também que o tratamento quimioterápico padrão do câncer CPCNP com cisplatina ou carboplatina com etoposido tem efeitos colaterais graves ^(4, 7, 8, 9).

Portanto, nesta revisão bibliográfica será descrita a importância da farmacogenética no tratamento do paciente com CPCNP, a genética deste câncer, os métodos para a realização do mapeamento genético e o tratamento utilizado no câncer de pulmão.

METODOLOGIA

O trabalho foi realizado através de revisão de literatura sobre a farmacogenética no tratamento do CPCNP. A revisão foi realizada com base em artigos científicos, bancos de dados e revistas eletrônicas. Foi utilizada também fontes secundárias de informação bibliográfica sobre o tema, como livros de farmacologia e genética.

Na pesquisa foram selecionados 23 artigos publicados nos últimos 10 (dez) anos, das seguintes bases de dados: *Sciencedirect*, *Pubmed*, *Mediline* entre outros, realizando a pesquisa com as seguintes palavras chaves: *lung cancer and pharmacogenetic*, *lung cancer and genetic*, *pharmacogenetic*.

A revisão foi realizada no período de fevereiro a setembro de 2011 com a finalidade de documentação, discussão e percepção da importância da aplicação da farmacogenética no tratamento de pacientes com câncer de pulmão de células não-pequenas.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Nos dias atuais, a tendência na medicina é acabar com a prática de tratar do mesmo modo todos os pacientes que apresentam a mesma doença, visando assim racionalização da terapia alvo. Através de estudos das alterações genéticas envolvidas esta prática pode ser alcançada ^(4, 10).

Sabe-se que pacientes tratados com a mesma terapia farmacológica apresentam respostas diferentes ao tratamento, e até mesmo a toxicidade do fármaco pode variar, e que a mesma dose apresenta diferenças em relação à eficácia e toxicidade. Isto porque uma série de fatores influencia as respostas aos fármacos, dentre eles: idade, etnia, sexo, dieta, estado de saúde, o ambiente, e também a farmacocinética e a farmacodinâmica do fármaco. Contudo, é o polimorfismo genético que se destaca na resposta a um fármaco, como por exemplo, as enzimas metabolizadoras, transportadores ou receptores, fazendo com que os fatores genéticos sejam determinantes na eficácia e na toxicidade do fármaco ^(1, 2, 3, 5).

As diferenças encontradas no tratamento convencional são ocasionadas pela individualidade genética de cada um, que se dá devido às mudanças nos alelos, porém muitas dessas diferenças não acarretam em prejuízo fenotípico, ou seja, são alelos funcionais, mas

Cadernos da Escola de Saúde

em contato com o fármaco faz com que haja respostas diferenciadas, como a ausência de efeito da mesma ou até mesmo um aumento da toxicidade. Por isso é importante estudar o que faz com que essas respostas sejam diferentes, para se obter um tratamento personalizado que tenha melhor eficácia e segurança, além de uma menor toxicidade ^(2,5).

Neste contexto está a farmacogenética, que estuda a relação entre a terapia farmacológica e a individualidade genética, ou seja, o polimorfismo genético e a resposta individual ao fármaco. É o estudo de como a herança genética pode influenciar na resposta e eficácia ao fármaco. E para se estudar essa individualidade genética é realizado o perfil genético ^(3,4,6).

O perfil genético pode ser obtido através do mapeamento genético. Um dos métodos, que é bem difundido, é a análise de microarranjos de DNA, que consiste de um método simples e que permite a quantificação e identificação simultânea de milhares de genes ⁽¹¹⁾.

A tecnologia de microarranjos baseia-se na hibridização entre seqüências de DNA alvos, moléculas derivadas de um espécimen biológico que são marcadas por fluorocromos, e seqüências de DNA-sondas, moléculas que representam os genes de interesse e são imobilizados em uma matriz sólida (lâmina de sílica ou de vidro, substrato sólido de nylon). Os microarranjos podem ser encontrados em dois tipos de plataformas: uma com cDNA e outra com oligonucleotídeos como DNA-sonda. O microarranjo de cDNA é constituído por longas moléculas de DNA imobilizadas em uma superfície sólida e é freqüentemente usado para estudos de expressão gênica e em triagens com grande número de espécimens. O microarranjo de oligonucleotídeos é constituído de seqüências curtas de DNA sintetizadas artificialmente e imobilizadas em matriz de vidro, e é comumente utilizado para detecção de mutações, mapeamento genético e estudos de expressão gênica. Os arranjos de oligonucleotídeos têm custo mais elevado, mas podem detectar alterações moleculares de menor porte, tanto quantitativa como qualitativamente ⁽¹¹⁾.

Outra técnica muito utilizada é a reação em cadeia da polimerase (PCR), que permite amplificar sequências específicas de ácidos nucléicos de forma rápida e eficiente. Atualmente existe a PCR em tempo real que permite a quantificação precisa de moléculas de DNA enquanto a amplificação está ocorrendo. Esta técnica utiliza sonda ou indicadores fluorescentes, e com isso é feita a correlação da intensidade do sinal coletado com a quantidade de produto amplificado. A PCR em tempo real é vantajosa por não precisar dos

Cadernos da Escola de Saúde

procedimentos pós PCR, como eletroforese e coloração do gel, por evitar contaminação, pelo fato de usar o mesmo tubo para ampliação e análise do produto ⁽¹²⁾.

A PCR em tempo real tem sido adotada em estudos de expressão de genes que requerem alta sensibilidade e exatidão na quantificação dos níveis de mRNA de uma pequena amostra de tecido. Esta tecnologia tem sido utilizada na quantificação da expressão de genes em tumores, tendo grande importância na investigação de genes responsáveis pelo desenvolvimento do câncer, progressão da doença e resposta a tratamentos ⁽¹²⁾.

A influência dos fatores genéticos no tratamento farmacológico pode ser vista em várias doenças, como, por exemplo, a deficiência da alfa-1-antitripsina ($\alpha 1$ -AT), que é uma doença autossômica codominante que leva a redução dos níveis séricos de $\alpha 1$ -AT. A $\alpha 1$ -AT é inibidora das proteinases, é antiinflamatória e tem a função de proteger o tecido pulmonar das enzimas proteolíticas. A deficiência da $\alpha 1$ -AT leva a doença pulmonar obstrutiva crônica, enfizema pulmonar e cirrose ^(13, 14, 15).

Outra doença é a deficiência da glicose-6-fosfato-desidrogenase (G6PD), enzima que está ligada a uma via secundária da glicólise nas hemácias. Esta deficiência confere uma proteção contra a malária, e é comum na raça negra, em pessoas que vivem em áreas do mar Mediterrâneo e em áreas em que a malária é endêmica. Nesta deficiência as hemácias são destruídas, levando a um quadro de anemia hemolítica grave quando em ação de certos fármacos, como o ácido p-aminossalicílico, as sulfonaminas, naftaleno, fenacetina e primaquina. O pólen e as sementes de fava (*Vicia faba*) também levam a esse quadro ^(16, 17).

A deficiência da G6PD se deve a um alelo ligado ao cromossomo X. Há muitas variantes desse alelo, que atingem uma porção diferente da cadeia polipeptídica da enzima G6PD, o que pode levar a um aumento da atividade da enzima, ou efeitos que causam o quadro de anemia hemolítica ⁽¹⁶⁾.

A leucemia linfoblástica aguda representa outro exemplo da influência dos fatores genéticos. Nesta doença ocorre variantes não-funcionais da tiopurina metil transferase (TPMT), enzima responsável pela inativação de tiopurinas, o que leva ao acúmulo de nucleotídeos tioguanina após administração de doses padrões de tiopurinas. Como no tratamento quimioterápico desta leucemia há administração de 6-mercaptopurina e 6-tioguanina, os pacientes que possuem alguma variante da TPMT apresentam grande toxicidade hematológica e em casos mais graves vão a óbito. Neste caso a farmacogenética é

Cadernos da Escola de Saúde

muito importante para se determinar a capacidade de metabolização dos quimioterápicos através de genotipagem e/ou funcionalidade da enzima TPMT ⁽¹⁸⁾.

Devido a alta mortalidade do câncer e a baixa eficácia dos quimioterápicos, que provocam um aumento da toxicidade, a farmacogenética se faz necessária visando individualizar a terapia (personalização terapêutica), baseando-se na característica genética de cada indivíduo, com o objetivo de minimizar a toxicidade e aumentar a eficácia, alcançando o que se pode chamar de terapia ideal. Foca-se na previsão da resposta do fármaco no tecido tumoral à terapia convencional, e na caracterização genética para se selecionar os medicamentos e as doses mais adequadas para cada indivíduo, visto que a farmacoterapia (quimioterapia) para o câncer depende das variações de cada paciente na resposta e na toxicidade ^(2, 3, 5).

A triagem farmacogenética antes da administração da quimioterapia pode identificar populações específicas para predisposição à toxicidade e/ou resposta insatisfatória ao tratamento. O uso de marcadores genéticos tem a intenção de permitir que a decisão do tratamento seja tomada com base nas características individuais específicas do paciente e do tumor, ao invés de se basear em estatísticas da população em geral, pois os polimorfismos genéticos podem afetar enzimas de ativação e/ou desintoxicação de agentes quimioterápicos ^(1, 6, 9).

O câncer de pulmão é a doença com maior índice de mortalidade, e com uma alta incidência, sendo o quarto (4º) tipo de câncer mais incidente na população brasileira. Por estas razões a farmacogenética se torna de extrema importância no tratamento deste câncer ^(4, 8).

Também é relevante o fato do câncer de pulmão acometer principalmente indivíduos entre 50 e 80 anos, o que agrava o quadro devido a presença de co-morbidades frequentes nesta faixa etária como hipertensão arterial e diabetes. Essas co-morbidades exigem um tratamento contínuo que irá se somar ao tratamento quimioterápico e a terapia suporte. Isso potencializa a ocorrência de reações adversas, devido à administração de vários medicamentos (polifarmácia), as complicações relativas à idade e ao próprio câncer ⁽⁸⁾.

A farmacogenética também se faz importante para um diagnóstico precoce, favorecendo a retirada cirúrgica do tumor ao invés de se utilizar os quimioterápicos, já que a maioria dos diagnósticos de câncer de pulmão ser feito quando o mesmo se encontra avançado ou até mesmo disseminado, uma vez que os tumores iniciais geralmente não apresentam sintomas ⁽⁸⁾.

Cadernos da Escola de Saúde

Para a aplicação da farmacogenética no tratamento do câncer de pulmão é necessário saber que existem tipos histológicos de câncer de pulmão e que sua evolução está relacionada com o tipo histológico, tamanho e agressividade tumoral. E para a definição da farmacoterapia que será utilizada para o paciente individualmente, é importante saber a classificação do tumor. Os quatro tipos mais significativos e responsáveis por 95% dos casos são o carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, carcinoma de células pequenas e carcinoma de grandes células. Os mais comuns são adenocarcinoma e o carcinoma de células escamosas. Mas baseado na probabilidade de metástase e de resposta à farmacoterapia os diversos tipos histológicos podem ser agrupados em: carcinomas de células pequenas e carcinomas de células não-pequenas (CPCNP) ^(4, 7, 8, 9).

O CPCNP é um subtipo histológico distinto do câncer de pulmão, responsável por cerca de 80% dos cânceres de pulmão e é caracterizado por rápido crescimento, disseminação, quimiossensibilidade e radiosensibilidade ^(4, 7, 8, 9).

No caso do CPCNP foi observado que, uma das mutações envolvidas é no gene que codifica o receptor do fator de crescimento epidermal (EGFR). A família dos receptores EGF é composta de quatro receptores tirosina quinase, EGFR, erbB2, erbB3 e erbB4, e tem um papel fundamental na tumorigênese e progressão neoplásica. Quando a ligação do fator de crescimento epidermal (EGF) ao seu receptor (EGFR) promove a ligação do EGFR com outros membros da família, ocorrem alterações conformacionais do receptor que favorecem a fosforilação de resíduos de tirosina no mesmo. Isto desencadeia uma cascata, que permite interações horizontais e várias respostas que regulam a proliferação celular, apoptose, angiogênese, adesão e motilidade. Em células anormais, isso leva a hiperproliferação e metástase. Pacientes com CPCNP que apresentam a mutação do gene que codifica o EGFR, quando tratados via oral com inibidores competitivos da atividade tirosina quinase do EGFR (alguns produtos da classe das ansamicinas, como a geldanamicina e a herbimicina, ou erlotinib e gefitinib que é derivado da quinasolina e é um inibidor reversível) apresentavam uma resposta sensivelmente maior do que os pacientes com CPCNP que não apresentam esta mutação ^(4, 7, 10, 19, 20, 21, 22).

Em paciente com CPCNP em estágios precoces, o principal tratamento é a retirada do tumor por intervenção cirúrgica que oferece maior chance de cura. Mas apenas 20-25% dos pacientes são diagnosticados com câncer de pulmão em estágio inicial da doença. Outro

Cadernos da Escola de Saúde

tratamento que pode ser feito é a radioterapia juntamente com os quimioterápicos, sendo este adotado principalmente em casos inoperáveis de CPCNP ⁽⁸⁾.

No INCA (Instituto Nacional de Câncer) a combinação padronizada de quimioterápicos para o tratamento do câncer de pulmão é de cisplatina ou carboplatina com etoposido, tanto para CPCNP, quanto para o carcinoma de células pequenas. A cisplatina e a carboplatina são agentes citostáticos que ligam intrafilamentos de DNA e levam a sua desnaturação. Um dos maiores problemas que ocorrem no tratamento convencional é a resistência às drogas e efeitos colaterais graves. A resistência é a perda da eficácia do fármaco, devido a adaptação das células tumorais, que se tornam resistentes ao tratamento, isso acontece porque os quimioterápicos apresentam baixa seletividade em relação ao seu alvo de ação, atingindo também as células não tumorais, causando elevada toxicidade que também se dá devido às altas doses que tem que ser administradas para se obter o efeito terapêutico. Então, deve-se verificar qual agente citostático e que combinação farmacoterapêutica são mais adequados para o tumor individual ^(1, 4, 8, 23, 24).

A cisplatina (*cis*-diaminodicloroplatina) é um fármaco utilizado no tratamento de diversos tipos de câncer. Sua descoberta levou a um grande avanço no tratamento do câncer de mama, pulmão, cabeça e pescoço e ovário e testículo. A cisplatina e a carboplatina são compostos de platina, formados por complexos inorgânicos divalentes e hidrossolúveis que tem platina na sua estrutura. Seu mecanismo de ação consiste da interação com o filamento de DNA, formando ligações cruzadas intrafilamentares (em uma mesma fita do ácido nucléico) e interfilamentares (entre fitas distintas), principalmente na posição N7 da guanina, fazendo ligação cruzada (*cross-link*), levando a inibição da atividade da DNA polimerase, afetando o processo de replicação do DNA. A cisplatina também inibe a atividade da RNA polimerase II, interferindo no processo de transcrição do DNA, o que leva a apoptose (morte celular). A eficácia da cisplatina depende da capacidade do paciente de formar e manter esses produtos de adição ^(8, 23, 25, 26).

A carboplatina é um derivado da cisplatina, utilizada em substituição à cisplatina, devido a grande nefrotoxicidade causada por este fármaco, principalmente em pacientes que apresentam comprometimento renal e náuseas, pois a carboplatina apresenta menor nefrotoxicidade, neurotoxicidade, ototoxicidade, náuseas e vômito apesar de ser mais mielotóxica que a cisplatina ^(8, 23, 25, 26).

Cadernos da Escola de Saúde

O etoposido fosfato é convertido por desfosforilação em etoposido *in vivo*. Ele inibe a atividade mitótica, atuando no início da prófase, portanto, na síntese de DNA. É mais ativo nas fases S e G2 do ciclo celular. Acredita-se que este fármaco inibe a função mitocondrial (respiração celular), transporte de nucleosídeo (inibindo a duplicação) e a topoisomerase II, atuando sobre a duplicação do DNA. Isto acontece através da formação de complexo da enzima com o DNA, impedindo seu reparo, levando a apoptose. Seus efeitos adversos são náuseas, vômitos, mielossupressão e alopecia^(23, 25).

Por causa da variabilidade genética, os pacientes respondem de forma diferente ao protocolo de tratamento. Portanto, se há o conhecimento da individualidade genética, é possível direcionar melhor o tratamento, fazendo uso de fármacos efetivos para cada caso, na dose correta com menores efeitos tóxicos, pois, dependendo o receptor que apresenta mutação, o fármaco utilizado e a dose são diferenciados. O câncer de pulmão foi um dos primeiros tumores a serem estudados nesta abordagem. Desta forma, os pacientes podem ter melhor qualidade de vida.

CONCLUSÃO

A farmacogenética se mostra importante e essencial, para a obtenção de uma farmacoterapia mais eficiente, proporcionando um tratamento eficaz, com menor toxicidade, aumentando a sobrevida e proporcionando uma qualidade de vida melhor para os pacientes. Como por exemplo, o tratamento do câncer de pulmão de células não-pequenas (CPCNP) é complexo, apresentando alta toxicidade, e respostas diferentes, devido a pouca especificidade dos quimioterápicos, a individualidade genética e a biologia do tumor, portanto a farmacogenética contribui para um diagnóstico precoce e um tratamento com os quimioterápicos mais efetivos para cada caso e na dose correta, proporcionando assim o melhor tratamento para o paciente.

REFERÊNCIAS:

1. Iyer L, Ratain MJ. Pharmacogenetics and cancer chemotherapy. *European Journal of Cancer* 1998; 34(10): 1493-1499.
2. Efferth T, Volm M. Pharmacogenetics for individualized cancer chemotherapy. *Pharmacology & Therapeutics* 2005; 107(2): 155-176.
3. Abraham J, Earl HM, Pharoah PD, Caldas C. Pharmacogenetics of cancer chemotherapy. *Biochimica et Biophysica Acta* 2006: 168-183.
4. Reis M. Farmacogenética aplicada ao câncer. *Quimioterapia individualizada e especificidade molecular. Medicina (Ribeirão Preto)* 2006; 39(4): 577-586.
5. Metzger IF, Costa DCS, Santos JET. Farmacogenética: Princípios, aplicações e perspectivas. *Medicina (Ribeirão Preto)* 2006; 39(4): 515-521.
6. Gonzáles DM, Cabrera SJ, Hurlé AD. Farmacogenética em oncologia. *Medicina Clínica* 2008; 131(5): 184-195.
7. Lam WK, Watkins N. Lung cancer: Future directions. *Respirology* 2007; 12(1): 471-477.
8. Couto DHN. Acompanhamento farmacoterapêutico de pacientes com câncer de pulmão em tratamento no HCl/INCA [dissertação livre docência]. Rio de Janeiro (RJ): Instituto Nacional de Câncer- INCA; 2008.
9. Putila J, Remick SC, Lan Guo N. Combining Clinical, Pathological, and Demographic Factors Refines Prognosis of Lung Cancer: A Population- Based Study. *PLoS ONE* 2011; 6(2).
10. Lovly CM, Carbone DP. Lung cancer in 2010: One size does not fit all. *Nature reviews/ Clinical oncology* 2011; 8(1): 68-70.

11. Garcia MV. Análise Genômica: do laboratório à prática oncológica. Arquivo Ciência Saúde 2004; 11(1): 40-43.
12. Dias ANO. Expressão dos genes COX-2 e HER-3 em câncer de pulmão por PCR em tempo real [tese livre docência]. Porto Alegre (RS); 2008.
13. Brantly M, Nukiwa T, Crystal RG. Molecular basis of alpha-1-antitrypsin deficiency. The American Journal of Medicine 1988; 84(6): 13-3.
14. Pla RV, Zamora NP, Piñol FS, Margalef RJ, Frías FR, Ronsano JBM. Farmacocinética de la alfa-1-antitripsina utilizada en el tratamiento sustitutivo del enfisema congénito grave. Archivos de Bronconeumología 2006; 42(10): 553-556.
15. Frías FR, Vila-Auli B, Homs-Riba M, Pla RV, Calpe-Calpe JL, Margalef RJ. Diagnóstico del déficit de alfa 1-antitripsina: limitaciones de las pruebas de laboratorio de diagnóstico rápido. Archivos de Bronconeumología 2011.
16. Burns GW, Bottino PJ. Determinação do sexo e herança relacionada com o sexo. Genética. 6 ed. Rio de Janeiro (RJ): Guanabara Koogan; 1998. p.117.
17. Abid S, Khan AH. Severe hemolysis and renal failure in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient patients with hepatitis E. The American Journal of Gastroenterology 2002; 97(6): 1544-1547.
18. Emerick MC, Montenegro KBM, Degrave W. Novas Tecnologias na Genética Humana: Avanços e Impactos para a Saúde. GESTEC-Nit 2007: 252.
19. Rodrigues NA. Delimitação do perfil molecular relacionado à via do receptor de fator de crescimento epitelial (EGFR) em estudo de fase I da combinação de erlotinibe e quimiorradiação em portadoras de carcinoma epidermoide do colo uterino estadiamentos IIB a IIIB [dissertação livre docência]. Belo Horizonte (MG): 2009.

20. Silva BV, Horta BAC, Alencastro RB, Pinto AC. Proteínas quinases: características estruturais e inibidores químicos. *Quim Nova* 2009; 32(2): 453-462.
21. Geider TR, Song J-Y, Rosado A, Peeper DS. Functional Characterization of Human Cancer-Derived TRKB Mutations. *PLoS ONE* 2011; 6(2).
22. Nakajima T, Yasufuku K, Nakagawara A, Kimura H, Yoshino I. Multi-gene mutation analysis of metastatic lymph nodes in non-small cell lung cancer diagnosed by EBUS-TBNA. *Chest* 2011.
23. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ. *Quimioterapia do cancer. Rang & Dale Farmacologia*. 6 ed. Rio de Janeiro (RJ): Elsevier; 2007. p.723-729.
24. Horgan AM, Yang B, Azad AK, Amir E, John T, Cescon DW, et al. Pharmacogenetic and germline prognostic markers of lung cancer. *J Thorac Oncol* 2011; 6(2): 296-304.
25. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. *Goodman e Gilman: As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. 11 ed. Rio de Janeiro (RJ): Artmed; 2006.
26. Viana LF. *Síntese e caracterização de compostos formados entre a cisplatina e a glutatona ou penicilamina [dissertação livre docência]*. Rio de Janeiro (RJ): Pontifícia Universidade Católica; 2010.