



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”

FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

CAMPUS DE ARARAQUARA

O CÂNCER E AS ALTERAÇÕES NO ESTADO NUTRICIONAL DO PACIENTE:

IMPORTÂNCIA DA ATENÇÃO FARMACÊUTICA

LUÍS OTÁVIO SOTTERO BRAZIL

ARARAQUARA-SP

2011

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”

FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

CAMPUS DE ARARAQUARA

LUÍS OTÁVIO SOTTERO BRAZIL

O CÂNCER E AS ALTERAÇÕES NO ESTADO NUTRICIONAL DO PACIENTE:

IMPORTÂNCIA DA ATENÇÃO FARMACÊUTICA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara, da Universidade Estadual Paulista para obtenção do grau de Farmacêutico-Bioquímico.

Orientador: Prof^a. Dr^a. Aureluce Demonte

Araraquara-SP

2011

AGRADECIMENTOS

Primeiramente à minha orientadora Prof^a Dr^a Aureluce Demonte, uma profissional exemplar, pela dedicação, comprometimento e disposição com este trabalho.

À minha irmã Maria Raquel, uma pessoa por quem tenho profunda admiração pela competência e determinação com que encara a vida, à quem sem dúvida busco me espelhar.

Ao meu Pai Elcio, por todos os conselhos, ensinamentos e compreensão passados durante todos estes anos.

Principalmente à minha Mãe Inês pela força e incentivo durante todo o curso, acima de tudo por ter acreditado em mim durante os momentos mais difíceis, e que por muitas vezes abdicou de seus próprios interesses para realização de meus sonhos.

À Heloísa, pela confiança e companheirismo, além dos ótimos momentos vivenciados.

Aos amigos e amigas que conviveram comigo durante os anos da graduação pelas novas descobertas, pelo aprendizado proporcionado e por fazerem parte de minha história.

SUMÁRIO

Resumo.....	5
Lista de Ilustrações.....	6
Lista de Tabela.....	6
Lista de Quadro.....	6
1. Introdução.....	7
1.1. Dados Epidemiológicos.....	7
1.2. Definição.....	9
1.3. Gênese do Câncer.....	10
1.3.1. Agentes Físicos, Químicos e Biológicos Associados à Doença.....	11
2. Ciclo Celular e Alteração na Expressão dos Genes no Processo Cancerígeno.....	17
2.1. Desenvolvimento Tumoral.....	22
2.2. Alimentação e Desenvolvimento Tumoral.....	24
2.3. Tratamentos.....	27
2.3.1. Tratamento Farmacológico.....	27
2.3.2. Efeitos Colaterais.....	36
2.3.3. Efeitos Do Tratamento/ Interação Medicamento.....	38
2.3.4. Efeito do Tratamento no Estado Nutricional do Paciente.....	38
2.3.5. Terapia Nutricional.....	41
3. O Papel do Farmacêutico Bioquímico na Oncologia.....	45
4. Referências Bibliográficas.....	49

RESUMO

O Câncer é uma doença epidêmica e multifatorial. O uso combinado ou não de cirurgia, radioterapia e quimioterapia formam o alicerce sobre o qual se assentam a quase totalidade dos tratamentos contra os mais variados tipos de câncer. Essas terapêuticas quase sempre são agressivas, o que leva a uma ameaça séria à integridade física, sabidamente associada a problemas nutricionais.

Pela legislação RDC nº220, publicada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em 21 de setembro de 2004, que regulamenta os estabelecimentos públicos e privados do país que realizam tratamento de quimioterapia antineoplásica, o farmacêutico deve fazer parte da equipe multiprofissional em terapia antineoplásica, como responsável pela manipulação de todos os antineoplásicos. Levando isso em consideração, o trabalho realiza uma descrição geral desde o desenvolvimento da doença, passando pelos principais agentes causadores e destaca a importância da terapia nutricional, principalmente no período pós-tratamento que influencia diretamente na morbi-mortalidade do câncer. Associando conhecimentos interdisciplinares entendemos que o farmacêutico possa exercer além da manipulação de drogas, a atenção farmacêutica contribuindo positivamente na equipe de saúde, visando uma maior adesão ao tratamento além do aumento da qualidade de vida do paciente oncológico.

A partir do levantamento bibliográfico apresentado ampliamos a compreensão da complexidade dos mecanismos da doença, a importância da Terapia Nutricional e o Papel que o profissional farmacêutico pode desempenhar nesse campo.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES:

Fluxograma 1 - Gênese do câncer.....	10
Figura 1 - Ciclo celular na etiologia do câncer.....	17
Figura 2 - Diferenças entre divisão celular normal, apoptose e formação de tumor.....	21
Figura 3 - Transformação de uma célula normal em célula cancerosa.....	22
Figura 4 – Estrutura de alguns alquilantes usados no tratamento de neoplasias.....	29
Figura 5 – Estruturas de alguns antimetabólitos usados no tratamento de neoplasias.....	31
Figura 6 - Composição química das antraciclinas usadas no tratamento do câncer.....	33
Figura 7 - Composição química dos inibidores mitóticos.....	34
Figura 8 - Estrutura da Dacarbazina.....	35

LISTA DE QUADROS:

Quadro 1 - Exemplos de efeitos tóxicos dos quimioterápicos	36
---	----

LISTA DE TABELAS:

Tabela 1 - Região anatômica irradiada e principais efeitos colaterais da radioterapia.....	37
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AVC: Acidente Vascular Cerebral

BCG: *Bacillus Calmette Guédes*

cdks: quinases dependentes de ciclinas

Cs: Césio

CFF: Conselho Federal de Farmácia

CNEN: Comissão Nacional de Energia Nuclear

DNA: Ácido Desoxirribonucléico

EBV: Epstein-Barr

EGF: Fator de Crescimento Epidermal

EN : Estado Nutricional

F: Flúor

FCVE: Fator de Crescimento Vascular Endotelial

H: Hidrogênio

HBV: Vírus da Hepatite B

HPV: Papilomavírus humano

HTLV 1: Vírus T-linfotrópicos humanos

HTP: Derivados Hematoporfirínicos

IAVB3: fatores de crescimento integrina alfa v beta 3

IL-1: Interleucina 1

IL-2: Interleucina 2

NH₂: Amina Primária

Nm: nanômetro

O: Oxigênio

OH: Hidroxila

OMS: Organização Mundial da Saúde

PDGF: Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas

RNA: Ácido Ribonucléico

RUV: Raio Ultra-Violeta

RUV-A: Raio Ultra-Violeta A

RUV-B: Raio Ultra-Violeta B

S: Enxofre

SAC: Síndrome da Anorexia-Caquexia

TBq: Tera-becquerel

TCGF: Fator de Crescimento da Célula T

TNF: Fator de Necrose Tumoral

1.INTRODUÇÃO

1.1 DADOS EPIDEMIOLÓGICOS

O câncer é responsável por cerca de 13% de todas as causas de óbito no mundo: mais de 7 milhões de pessoas morrem anualmente da doença ¹.

Estima-se que, para o ano de 2020, o número de novos casos anuais seja da ordem de 15 milhões em todo o mundo, e cerca de 60% desses ocorrerão nos países em desenvolvimento, número que deverá aumentar para 26 milhões até 2030^{2,3}.

Exceto os problemas cardiovasculares, infarto e AVC (Acidente Vascular Cerebral), que, desde a década de 1960, lideram as estatísticas de óbitos o câncer tem avançado nas estatísticas. Em 1930, de acordo com os dados disponíveis até então, o câncer era responsável por 1 em cada 37 mortes no país. Hoje, sete décadas mais tarde, 1 em cada 8 óbitos se deve à doença dados que podem estar relacionados a múltiplos fatores incluindo padrões de consumo da sociedade ⁴.

Em função do processo global de industrialização iniciado no século passado, conduzindo a uma crescente integração das economias e das sociedades dos vários países, desencadeou-se uma redefinição de padrões de vida com uniformização das condições de trabalho, nutrição e consumo ⁵.

Paralelamente, ocorreu uma significativa alteração na demografia mundial, associadas à redução nas taxas de mortalidade e natalidade, aumento da expectativa de vida e consequente envelhecimento populacional ⁵.

Tal modificação, conhecida como transição epidemiológica é caracterizada pela mudança no perfil de mortalidade com diminuição da taxa de doenças infecciosas e aumento concomitante da taxa de doenças crônico - degenerativas, especialmente as doenças cardiovasculares e o câncer ⁵.

Garafolo et al. (2004) cita a prevalência no mundo e um aumento significativo no último século do câncer, resultado relacionado, entre outros aspectos, com a industrialização e a urbanização ocorridas nesse período. Dessa forma entende-se que, a morbi-mortalidade associada ao câncer está presente em maior número de casos em países desenvolvidos, em comparação aos países em desenvolvimento⁶. Exemplificando, as taxas de câncer de mama no Reino Unido são quatro vezes maiores do que na África Oriental³. O fato dos países desenvolvidos apresentarem um portfólio amplo de tratamentos e com tecnologias mais avançadas para as mais variadas enfermidades, garante uma maior longevidade da população. Como o câncer corresponde à uma doença crônico – degenerativa que é desenvolvida com o tempo, o aumento da expectativa de vida da população, aumenta também a probabilidade de risco do desenvolvimento de um tumor.

Isto também é em parte porque o risco de câncer é afetado pelo estilo de vida e os cientistas estimam que um terço dos cânceres mais comuns no Reino Unido poderiam ser evitadas pelo controle de dieta, peso e prática de atividade física³.

O Reino Unido tem a taxa mais alta de câncer a cada ano e 22.267 em cada 100.000 pessoas no Reino Unido desenvolvem a doença. A Dinamarca lidera a taxa no mundo³.

Ainda que com números expressivos a revista americana *Fortune* estima que foram canalizados US\$200 bilhões de pesquisa sobre o câncer nos Estados Unidos desde 1971 até hoje⁴.

No Brasil, as estimativas válidas para o ano de 2011 apontam para a ocorrência de 489.270 casos novos de câncer. Os tipos mais incidentes, à exceção do câncer de pele do tipo não melanoma, serão os cânceres de próstata e de pulmão no sexo masculino e os cânceres de mama e do colo do útero no sexo

feminino, acompanhando o mesmo perfil da magnitude observada para a América Latina⁷.

A distribuição dos casos novos de câncer segundo localização primária mostra-se heterogênea entre Estados e Capitais do país; o que fica evidente ao observar-se a representação espacial das diferentes taxas brutas de incidência. As regiões Sul e Sudeste, de maneira geral, apresentam as maiores taxas, enquanto que as regiões Norte e Nordeste mostram as menores e as taxas da região Centro-Oeste apresentam um padrão intermediário⁷.

Neste trabalho, é apresentada uma revisão da literatura recente sobre risco de câncer, descrevendo os principais agentes associados à doença, o desenvolvimento cancerígeno, a influência da alimentação, os tratamentos farmacológicos, os efeitos colaterais e a terapia nutricional. Desta maneira, buscamos contribuir para uma melhor compreensão dos mecanismos da doença e a melhor atuação do farmacêutico na equipe de saúde ligada ao tratamento.

1.2. DEFINIÇÃO

Câncer é o nome dado a um conjunto de mais de 100 doenças que têm em comum o crescimento desordenado (maligno) de células que invadem os tecidos ou órgãos, podendo espalhar-se (metástase) para outras regiões do corpo.

As células cancerosas são, geralmente, menos especializadas nas suas funções do que as suas correspondentes normais. Ao alcançarem certa massa, formam tumores que comprimem, invadem e destroem os tecidos normais vizinhos⁸. Conforme as células cancerosas vão substituindo as normais, os tecidos invadidos vão perdendo suas funções. Por exemplo, a invasão dos pulmões gera alterações

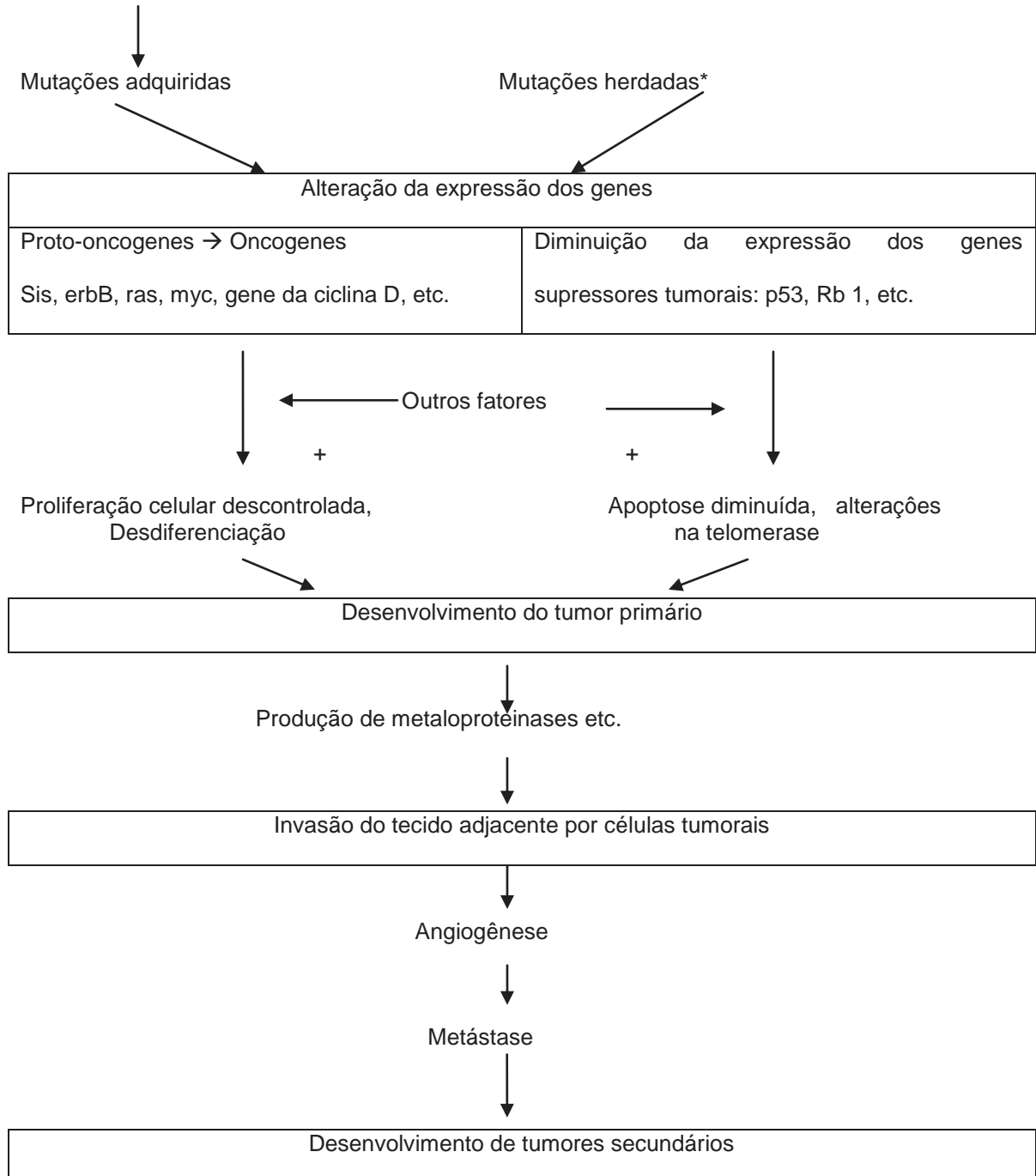
respiratórias, a invasão do cérebro pode gerar dentre outros sintomas, dores de cabeça, convulsões, alterações da consciência ⁹. As células alteradas podem também invadir outros órgãos incluindo o fígado que pode perder a sua função. Quando detectado no início, maiores são as chances de cura ou controle à longo prazo ¹⁰.

1.3. GÊNESE DO CÂNCER.

O fluxograma 1 exibido à seguir indica a gênese do câncer que o trabalho buscará descrever.

FLUXOGRAMA 1 – GÊNESE DO CÂNCER

Substâncias químicas, físicas, biológicas e alimentares.



Fonte: RANG, H. P. et al. Farmacologia. [Pharmacology]. Quimioterapia do Câncer ;5ª edição ;Capítulo 50; seção 5; pág 794. Elsevier, 2007.

1.3.1. AGENTES FÍSICOS, QUÍMICOS E BIOLÓGICOS ASSOCIADOS À DOENÇA.

A maioria dos casos de câncer (80%) está relacionada ao meio ambiente, em função da presença de um grande número de fatores de risco. Entende-se por ambiente o meio em geral (água, terra e ar), o ambiente ocupacional (indústrias químicas e afins), o ambiente de consumo (alimentos, medicamentos), o ambiente social e cultural (estilo e hábitos de vida) ¹¹.

Dessa maneira as mudanças provocadas no meio ambiente pela ação humana, e os "hábitos" e o "estilo de vida" adotados podem determinar diferentes tipos de câncer ¹¹.

As mutações associadas ao câncer podem ser causadas por agentes físicos e químicos, e biológicos presentes no meio ambiente ¹².

Agentes Físicos- A energia radiante, solar e ionizante, é o mais importante carcinógeno físico. Carcinógeno é uma substância que provoca o câncer ⁸. O mecanismo da carcinogênese pela radiação reside na sua capacidade de induzir mutações ¹³.

Essas mutações podem resultar do efeito direto da energia radiante ou do efeito indireto intermediado pela produção de radicais livres no meio celular. A energia de uma radiação pode ser transferida para o DNA modificando sua estrutura, o que caracteriza o efeito direto. Efeitos indiretos ocorrem em situações em que a energia é transferida para uma molécula intermediária (água, por exemplo) cuja radiólise acarreta a formação de produtos altamente reativos, os radicais livres, capazes de lesar o DNA ¹⁴.

Já a radiação solar pode causar câncer de pele a partir de dois tipos de radiação ultra-violeta (RUV): os RUV-A (320-400 nm) e RUV-B (280-320 nm). Os RUV-B são carcinogênicos e sua ocorrência tem aumentado muito com a destruição da camada de ozônio. Por sua vez, os RUV-A não sofrem influência da camada de ozônio e causam câncer de pele na exposição a doses altas e por um longo período de tempo em horários inapropriados ¹³.

As radiações eletromagnéticas e na forma de partículas são todas carcinogênicas e a sua ação negativa é evidenciada em várias relações de trabalho¹³.

As atividades como a de trabalhadores das mineradoras que trabalham com elementos radioativos apresentam risco aumentado de câncer de pulmão. Também a incidência de certas formas de leucemia foi relatada em sobreviventes das bombas atômicas lançadas sobre o Japão e do acidente atômico ocorrido em Chernobyl ¹³.

No Brasil houve em setembro de 1987 o acidente com o Césio-137 (¹³⁷Cs). O manuseio indevido de um aparelho de radioterapia abandonado onde funcionava o Instituto Goiano de Radioterapia, gerou um acidente que envolveu direta e indiretamente centenas de pessoas. A fonte, com radioatividade de 50.9 TBq continha cloreto de césio, composto químico de alta solubilidade. O ¹³⁷Cs, isótopo radioativo artificial do Césio tem comportamento, no ambiente, semelhante ao do potássio e outros metais alcalinos, podendo ser concentrado em animais e plantas. Sua meia vida física é de 33 anos ¹⁵.

As pessoas que tiveram contato com o material radioativo – contato direto na pele (contaminação externa), inalação, ingestão, absorção por penetração através de lesões da pele (contaminação interna) e irradiação apresentaram, desde os

primeiros dias, náuseas, vômitos, diarreia, tonturas e lesões do tipo queimadura na pele ¹⁵.

A Divisão de Vigilância Sanitária da Secretaria Estadual de Saúde, identificou o material como radioativo e as vias potenciais de exposição da população à radiação: inalação de material ressuspenso, ingestão de frutas, verduras e animais domésticos e irradiação externa devido ao material depositado no ambiente ¹⁵.

O acidente de Goiânia gerou 3500m³ de lixo radioativo, acondicionado posteriormente em containeres concretados. O repositório definitivo deste material está na cidade de Abadia de Goiás, a 23 km de Goiânia, onde a Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN) instalou o Centro Regional de Ciências Nucleares do Centro-Oeste, que executa a monitoração dos rejeitos radioativos e controle ambiental ¹⁵.

Agentes Químicos: A oncogênese química é um processo seqüencial, dividido em duas fases – a iniciação e a promoção. A primeira etapa (iniciação) consiste de um fator iniciador ou carcinogênico que causa dano ou mutação celular. A mutação dos ácidos nucléicos é o fenômeno central da etapa de iniciação da carcinogênese. Um exemplo é o benzopireno, um dos componentes da fumaça do cigarro ⁸. As células “iniciadas” permanecem latentes até que sobre elas atuem agentes promotores. A segunda etapa (promoção) estimula o crescimento da célula que sofreu mutação, e pode acontecer sem tempo definido, após a transformação celular inicial. Os fatores de promoção podem ser agentes químicos (por exemplo, amianto), processos inflamatórios, hormônios, fatores protéicos que atuam no crescimento celular normal. O agente promotor atua sobre as células já iniciadas. Nesta etapa a célula alterada

continua sofre ação de agentes que estimulam a sua multiplicação e transformam-se em células cancerosas ¹³.

Depois de um longo e continuado contato com o agente cancerígeno promotor, a célula iniciada vai se transformando de maneira lenta e gradual em célula maligna. A interrupção do contato com agentes promotores pode interromper o processo nesse estágio ¹⁶. Muitos dos agentes carcinogênicos químicos encontram-se no meio ambiente humano e relacionam-se a hábitos sociais, alimentares ou ocupacionais ¹³. Nos processos de iniciação e promoção, a célula ainda pode encontrar-se sob a ação dos fatores de inibição do crescimento, e o resultado final dependerá do balanço obtido entre estes fatores e a intensidade das alterações provocadas na células pela ação dos agentes iniciadores e promotores ¹³.

O amianto, por anos chamado de "mineral mágico" é considerado atualmente um dos agentes químicos de aparecimento do câncer. Tem sua utilização principalmente na indústria da construção civil (pisos vinílicos, telhas, caixas d'água, divisórias, forros falsos, tubulações, vasos de decoração e para plantio e outros artefatos de cimento-amianto) e para isolamento acústico ou térmico. Tem ampla aplicação em materiais de fricção, tecidos para vestimentas e acessórios anti-chama ou calor, tintas, instrumentos de laboratórios e nas indústrias bélica, aeroespacial, petrolífera, têxtil, de papel e papelão, naval, de fundições ⁹.

A exposição ao amianto está relacionada à ocorrência de diversas patologias, malignas e não malignas, não sendo identificados níveis seguros para a exposição às suas fibras. Ocorre deposição de fibras de amianto nos alvéolos pulmonares, provocando uma reação inflamatória, seguida de fibrose e, por conseguinte, sua rigidez, reduzindo a capacidade de realizar trocas gasosas, promovendo a perda da elasticidade pulmonar e da capacidade respiratória com sérias limitações ao fluxo

aéreo e incapacidade para o trabalho. Câncer de pulmão, de laringe, do trato digestivo e de ovário estão relacionados ao amianto ⁹.

A Organização Internacional do Trabalho (OIT) estima que a exposição à crisotila, como é conhecido o amianto branco, provoque a morte de 100 mil trabalhadores todos os anos. Em todo o mundo cerca de 125 milhões de pessoas ainda convivem com o mineral no ambiente de trabalho ¹⁷.

O Brasil é um grande produtor e utilizador do mineral, somos o terceiro maior exportador do mundo, diante desse cenário, interesses econômicos influenciam fortemente a decisão de banir ou não a crisotila ¹⁸.

O amianto tornou-se agente pró-cancerígeno quando cientistas apontaram a associação entre a exposição ao mineral e a ocorrência de doenças como a asbestose – caracterizada pela formação de cicatrizes no pulmão, ocasionando a perda de elasticidade do órgão – e o câncer de pulmão, na metade do século XX. Inicialmente, a substância era considerada um risco restrito aos trabalhadores envolvidos com a sua exploração. Hoje, estudos científicos internacionais demonstram que qualquer exposição ao amianto traz sérios riscos à saúde. O mineral desprende fragmentos no ar que, quando inalados, podem provocar doenças pulmonares graves. A Organização Mundial da Saúde (OMS) alerta que a exposição ao amianto branco, em função do trabalho ou não, pode provocar câncer de pulmão e outras doenças graves ¹⁸.

O amianto branco, ou crisotila, é proibido em 59 países e o principal avanço que faz o Brasil caminhar para a proibição é a aprovação de leis municipais e estaduais que vedam a comercialização do mineral. Hoje, quatro estados já instituíram a proibição: Rio de Janeiro, São Paulo, Pernambuco e Rio Grande do Sul. O grande problema é a fiscalização do uso controlado do amianto onde o

mineral ainda não foi proibido, pois as condições em que o material é manipulado não são conhecidas. Embora não se possa de forma alguma dizer que o debate está paralisado no Brasil, o argumento que sustenta a permissão da exploração da crisotila em países como o Brasil é a suposta segurança associada ao uso controlado do mineral ¹⁸.

Na fabricação de telhas, caixas d'água, pastilhas e lonas de freio, o amianto pode ser substituído por materiais como polietileno, polipropileno ou fibras de vidro, celulose e carbono, que são extremamente resistentes a alterações físico-químicas e a altas temperaturas. Enquanto houver comércio e consumo da crisotila, haverá sempre a necessidade de comprar o material – no Brasil ou em outros países que ainda o produzam. Por isso, é fundamental a adoção de medidas restritivas ao comércio, para que ele não demande produtos à base de amianto ¹⁸.

Agentes Biológicos: Os agentes carcinogênicos biológicos atuam como promotores da proliferação celular, criando condições propícias para mutações por erros de transcrição do DNA. Diversos vírus de DNA e de RNA produzem cânceres em animais, e alguns estão implicados na gênese do câncer humano. Entre os vírus de DNA, encontram-se os do Papilomavírus humano (HPV), de Epstein-Barr (EBV) e o da hepatite B (HBV) ¹³.

Os vírus de RNA (retrovírus) se relacionam mais raramente com o câncer humano. O único comprovadamente oncogênico é o retrovírus HTLV 1, responsável pela leucemia/linfoma da célula T do adulto e pelo linfoma cutâneo de célula T.

Os vírus agem pela incorporação do seu DNA (ou, no caso dos retrovírus, do DNA transcrito de seu RNA pela enzima transcriptase reversa) ao da célula hospedeira, que passa a ser utilizada para a produção de novos vírus. Durante este processo, ou

mesmo anos após ele, pode haver a inativação de anti-oncogenes celulares pelas proteínas virais (inibição da apoptose) ou a ativação de proto-oncogenes humanos ou virais (que estimulam a replicação celular). Apenas essas alterações genômicas, isoladamente, não são capazes de induzir a transformação maligna de uma célula. Para que esta aconteça, são necessárias mutações adicionais, facilitadas pelas freqüentes mitoses que ocorrem nas células infectadas ¹³.

O *Helicobacter pylori*, responsável pela gastrite crônica está entre outros agentes estudados na promoção da carcinogênese ¹³.

2.CICLO CELULAR E ALTERAÇÃO NA EXPRESSÃO DOS GENES NO PROCESSO CANCERÍGENO.

Existem diversos mecanismos que estão envolvidos na evolução de uma célula normal para uma célula potencialmente maligna, mas a maior parte deles interferem na divisão celular.

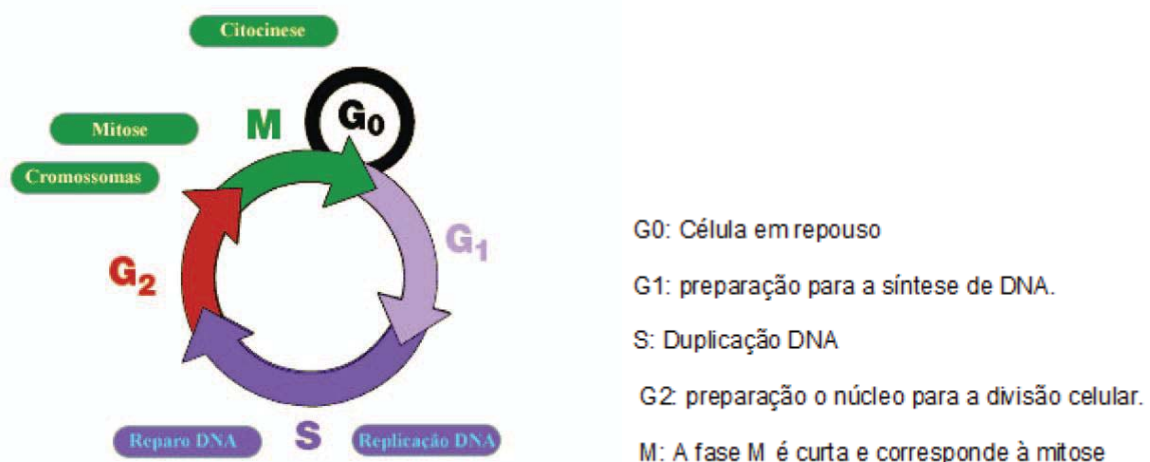


Figura 1 - Ciclo celular na etiologia do câncer

Fonte: Almeida V. L. Et AL.; Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: Uma introdução. *Quim. Nova*. Belo Horizonte, Vol. 28, No. 1, 118-129, 2005.

O ciclo celular compreende os processos de duplicação do DNA e divisão nuclear (mitose), e resulta na produção de nova célula. Para iniciar um ciclo, a célula em repouso (fase G₀) precisa ser estimulada por fatores de crescimento (como o fator de crescimento derivado de plaquetas, ou PDGF, e o fator de crescimento epidermal, ou EGF), hormônios esteróides e citocinas (proteínas que atuam como hormônios), todos produzidos por elas mesmas ou por células ao seu redor. Esses fatores ligam-se aos seus receptores de membrana, deflagrando uma série de reações químicas e eventos morfológicos, que devem ocorrer de modo sucessivo e ordenado dentro de cada fase do ciclo de divisão celular (G₁,S,G₂ e mitose).(12) Os fatores de crescimento, como os produtos de oncogenes, ativam a multiplicação celular, enquanto que os controles de retroalimentação (“feedback”) são inibidores da multiplicação celular. Estes controles são exercidos por genes supressores tumorais, que detém a replicação celular quando há dano no DNA, para que ele seja reparado ¹¹.

Essas reações e eventos são interrompidos durante a transição das fases G₁/S e G₂/mitose. Nesses momentos críticos do ciclo celular conhecidas como ‘pontos de checagem’ -, a célula continua o processo de divisão ou inicia o processo de morte celular por apoptose. Esse mecanismo de controle de falhas e acertos na síntese de uma nova célula é essencial. Portanto, qualquer defeito em um dos componentes ou operadores de um desses mecanismos provocará a proliferação contínua da célula ¹².

É comprovado que o crescimento descontrolado que se verifica nas neoplasias decorre da ativação de proto-oncogenes (como o c-Myc, c-Fos e c-Ras) envolvidos no controle positivo do ciclo celular. A ativação pode ser causada por

mutações, deleções (eliminação de trechos) e translocações cromossômicas. Se uma célula normal receber cópias extras dos oncogenes ativados, haverá estimulação constante dos eventos bioquímicos da proliferação celular ¹¹.

Por outro lado, em certos tipos de células neoplásicas, o crescimento descontrolado deve-se ao aumento no número de cópias, à mutação ou à deleção de proto-oncogenes (como p53, RB, p19, p21, p27, BAX e BCL-2) envolvidos no controle negativo do ciclo celular e na regulação da apoptose. Nesses casos, o que faz as células crescerem de forma autônoma é a inativação de genes supressores de tumor: com isso, a célula deixa de checar os erros e falhas que provocariam o bloqueio no ciclo celular ou a morte por apoptose ¹¹.

As interleucinas, dentre outras substâncias, podem afetar a replicação celular, porém seus mecanismos de ação ainda são inconclusivos ¹¹. Constituem um grupo de proteínas com origens diversas – a maioria em células T – com atuação em células-alvo e efeitos específicos sobre cada alvo. A principal atividade da IL-1 é a de ser mediadora da inflamação e associada ao Fator de Necrose Tumoral (TNF) partilha muitas propriedades biológicas. No endotélio, a IL-1 induz várias mudanças, a maioria relacionada ao nível de transcrição de gene. Associada ao TNF induz a resposta da fase aguda à infecção ou agressão tecidual. A IL-2 originalmente chamada Fator de Crescimento da Célula T (TCGF) é a principal citocina responsável pela progressão dos linfócitos T da fase G1 para a fase S do ciclo celular ¹⁹.

Outro mecanismo regulador é a apoptose. Apoptose é a morte celular programada, e mutações genéticas nos genes antipoptóticos normalmente são um pré-requisito para o câncer; na verdade, a resistência à apoptose é marco

importante da doença, podendo ser causada pela inativação de fatores pró-apoptóticos ou pela ativação de fatores antiapoptóticos²⁰.

Na fase G2 há a síntese de componentes para a mitose (divisão celular com manutenção do número de cromossomos específico da espécie) como a produção do fuso mitótico que é feita na fase M. Após a divisão do material nuclear ocorre a citocinese (que é a separação da célula mãe, formando as duas células filhas com suas organelas e demais constituintes celulares), finalizando o ciclo de replicação celular (retorna à fase G0). A célula tumoral ou transformada não finaliza o ciclo de replicação celular (não retorna à fase G0), assim passa da fase M para nova fase G1²⁰.

A inativação de genes de supressão tumoral ou a transformação de proto-oncogenes em oncogenes pode conferir autonomia de crescimento a uma célula e, assim, resultar em proliferação descontrolada ao produzir mudanças em diversos sistemas celulares, incluindo:

- Fatores de crescimento, seus receptores e vias de sinalização
- Os transdutores do ciclo celular, como por exemplo ciclinas, quinases dependentes de ciclinas (cdks) ou inibidores de cdk.
- o mecanismo apoptótico que normalmente coordena as células anômalas.
- Expressão de telomerase. Telômeros são estruturas especializadas que recobrem os terminais dos cromossomos protegendo-os da degradação, da recomposição e da fusão com outros cromossomos. Nesse processo, a DNA polimerase não consegue duplicar facilmente os últimos poucos nucleotídeos nos terminais do DNA, e os telômeros impedem a perda dos genes “finais”. Com cada ciclo de divisão celular, uma porção do telômero sofre erosão, de maneira que acaba por tornar-se

não-funcional. Neste ponto, a replicação do DNA pára e a célula torna-se desgastada²⁰.

-vasos sanguíneos locais, resultando de angiogênese direcionada ao tumor.

Potencialmente, todos os genes que codificam os componentes citados poderiam ser considerados como oncogenes ou genes de supressão tumoral, embora nem todos estejam igualmente propensos à transformação maligna. Contudo para o desenvolvimento do câncer é necessária a transformação maligna de diversos componentes²⁰.

A figura 2 indica as diferenças entre a divisão celular, apoptose e formação de tumor.

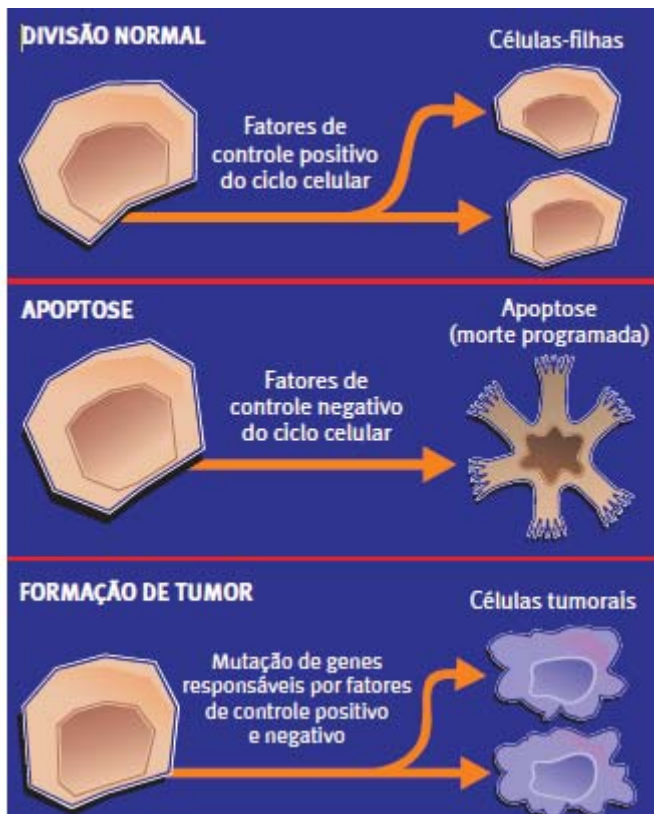


Figura 2 - Diferenças entre divisão celular normal, apoptose e formação de tumor.
 Fonte: BELIZARIO, J. E.; O próximo desafio: Reverter o Câncer; **Ciência Hoje**; São Paulo; Volume 31, número 184, julho 2002 páginas 50 – 57.

2.1. DESENVOLVIMENTO TUMORAL

As alterações que geram as neoplasias podem ocorrer em genes especiais denominados protooncogenes, que a princípio são inativos em células normais. Quando ativados, os protooncogenes transformam-se em oncogenes, responsáveis pela malignização (transformação) das células normais (Figura 3) ¹¹.

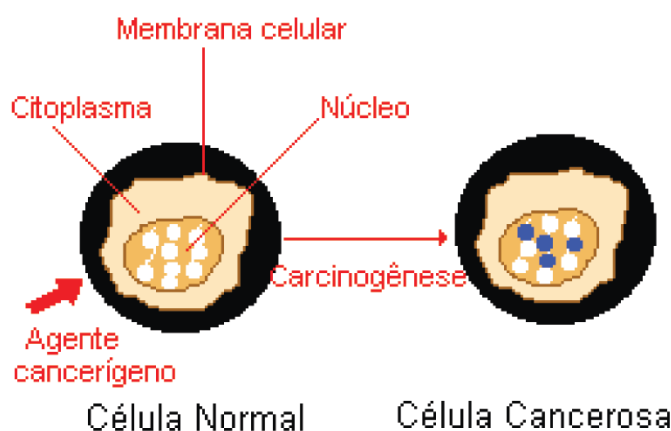


Figura 3 - Transformação de uma célula normal em célula cancerosa

Fonte: Almeida V. L. Et AL.; Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: Uma introdução. *Quim. Nova*. Belo Horizonte, Vol. 28, No. 1, 118-129, 2005.

Estas células diferentes são, então, denominadas cancerosas, ou tumorais ¹¹. Essas células alteradas passam então a se comportar de forma anormal, multiplicando-se de maneira descontrolada.

As células de um tumor sólido podem ser divididas em três compartimentos:

- o compartimento A, que consiste em células em divisão que, possivelmente, estão continuamente no ciclo celular;
- o compartimento B, que consiste em células e repouso (na fase G0): trata-se de células que, apesar de não estarem se dividindo, são potencialmente capazes de fazê-lo;

-o compartimento C, constituído por células que não tem mais a capacidade de sofrer divisão, mas que contribuem para o volume do tumor ¹².

Com a constante multiplicação celular, há a necessidade de que novos vasos sanguíneos sejam formados para que haja a nutrição destas células, em um processo denominado angiogênese ¹¹.

Os fatores angiogênicos, incluindo fatores de crescimento, angiogenina e integrina alfa v beta 3 (IAVB3), estimulam a formação de vasos sanguíneos. O fator de crescimento vascular endotelial (FCVE), os fatores de crescimento fibroblástico ácido/básico e o fator de crescimento celular endotelial derivado das plaquetas agem diretamente nas células endoteliais e/ou ativam células inflamatórias (monócitos e linfócitos T), que por sua vez sintetizam fatores angiogênicos ²¹.

Os vasos sanguíneos nos tumores em geral são capilares distendidos bastante anormais, com paredes muito permeáveis e fluxo lento. Tumores primários altamente vascularizados indicam o prognóstico de metástases precoces. Adicionalmente, um desequilíbrio entre metaloproteinases e seus inibidores teciduais pode ter um papel importante no fenótipo invasivo dos tumores malignos ²¹.

As metaloproteínas são uma família de enzimas zinco-dependentes, intimamente relacionadas, que degradam a matriz extracelular, e são consideradas como importantes facilitadoras para a invasão e disseminação tumoral. Estas enzimas coletivamente podem degradar todos os componentes da matriz extracelular e são classificadas em grupos, incluindo colagenases, gelatinases, estromalisinas e metaloproteinases de membrana ¹⁹.

A manutenção e o acúmulo de massa dessas células formam os tumores malignos e elas também podem adquirir a capacidade de se desprenderem do tumor e de migrarem, invadindo inicialmente os tecidos vizinhos, podendo chegar ao

interior de um vaso sanguíneo ou linfático e, através destes, disseminarem-se, chegando a órgãos distantes do local onde o tumor se iniciou, formando as metástases ¹¹.

Metástases são tumores secundários, formados por células que foram liberadas do tumor primário ou inicial e atingiram outros locais através dos vasos sanguíneos ou do sistema linfático, ou como resultado da sua desintegração nas cavidades corporais. As metástases são as principais causas de mortalidade e morbidade na maioria dos cânceres e constituem grande problema na terapia do câncer. Células cancerosas que apresentam metástase, sofreram uma série de mudanças genéticas que alteram suas respostas aos fatores reguladores que controlam a arquitetura celular dos tecidos normais, permitindo que elas se estabeleçam “extraterritorialmente”. O crescimento local de novos vasos sanguíneos induzidos pelo tumor facilita e aumenta a probabilidade de metástase ²⁰.

2.2 ALIMENTAÇÃO E DESENVOLVIMENTO TUMORAL

O desenvolvimento de várias das formas mais comuns de câncer resulta de uma interação entre fatores endógenos e ambientais, sendo o mais comum desses fatores a dieta. Acredita-se que cerca de 35% dos diversos tipos de câncer ocorrem em razão de dietas inadequadas ²².

Muitos compostos da alimentação têm sido associados com o processo de desenvolvimento do câncer, principalmente os de mama, cólon e reto, intestino grosso, próstata, esôfago e estômago ²⁰. Há evidências de que os alimentos ricos em gorduras, tais como carnes vermelhas, frituras, molhos com maionese, leite

integral e derivados embutidos, dentre outros, estejam relacionados ao aparecimento da doença ²¹.

O processo pelo qual a dieta calórica proporciona o aparecimento do câncer de cólon está ligado à atividade metabólica da microflora fecal e à concentração dos substratos esteróides localizados no intestino grosso. Grandes concentrações de gordura no bolo fecal proporcionam o aumento da liberação de ácidos biliares no intestino. Estes, em alta concentração são citotóxicos e podem agir como promotores de tumores ²³.

As gorduras saturadas possuem grande aptidão de aumentar as taxas de insulina, promovendo uma resposta conhecida como baixa regulação (“*down regulation*”), onde os números de receptores a esse hormônio diminuem, através de endocitose, após uma superexposição ao mesmo. Isso diminui a reatividade das células ao hormônio e dificulta o transporte de glicose para o músculo, retardando seu processo de absorção. Isso leva a produzir taxas muito mais altas de insulina, o que provocará, também, um aumento da taxa de gordura no sangue, obesidade e risco aumentado de câncer ²³.

Está bem documentado que os compostos N-nitrosos e o nitrato induzem à formação tumoral por meio da sua transformação em nitrito, um óxido desestabilizado, levando ao aumento na produção de radicais livres e lesão celular. O nitrito, que pode ser formado endogenamente, também provém das carnes curadas (conservadas com nitrito de sódio), embutidos e alguns vegetais que contêm nitrato, o qual é transformado em nitrito pela ação da saliva ²².

Os mecanismos postulados para o aumento do risco do câncer de estômago com o consumo de compostos nitrosos estão associados ao aumento de radicais

livres, que promovem lesão celular com redução na produção de muco, um fator de proteção à mucosa gástrica ²².

Métodos de preservação e preparo de carnes, que acarretam a formação de aminas heterocíclicas, além dos nitritos, também foram associados ao maior risco de cânceres do trato gastrintestinal ²².

Há evidências de que os nitritos e nitratos usados para conservar alguns tipos de alimentos, como pickles, salsichas e outros embutidos e alguns tipos de enlatados, se transformam em nitrosaminas no estômago ²⁰. As nitrosaminas, que têm ação carcinogênica potente, são responsáveis pelos altos índices de câncer de estômago observados em populações que consomem alimentos com estas características de forma abundante e freqüente. Já os defumados e churrascos são impregnados pelo alcatrão proveniente da fumaça do carvão, o mesmo encontrado na fumaça do cigarro e que tem ação carcinogênica conhecida ²⁰.

Acredita-se que uma alimentação pobre em fibras, com altos teores de gorduras e altos níveis calóricos (hambúrguer, batata frita, bacon etc.), está relacionada a um maior risco para o desenvolvimento de câncer de cólon e de reto, possivelmente porque, sem a ingestão de fibras, o ritmo intestinal torna-se lento, favorecendo uma exposição mais demorada da mucosa do conteúdo intestinal aos agentes cancerígenos ingeridos. Em relação a cânceres de próstata, a ingestão de gordura pode alterar os níveis de hormônio testosterona no sangue, aumentando o risco da doença ²³.

2.3. TRATAMENTOS

A base sobre a qual se assentam a maioria dos tratamentos se dá pelo uso combinado ou não da cirurgia, radioterapia e quimioterapia - o primeiro procedimento tenta extirpar as células do tumor do organismo enquanto os outros dois almejam matá-las – a base sobre o qual se assentam a quase totalidade dos tratamentos ⁴. Mais recentemente tem-se usado a terapia de fotorradiação com derivados hematoporfirínicos (HTP) e a imunoterapia, com que o objetivo de cada é erradicar a doença, normalmente por meio da terapia combinada ¹¹.

A técnica antineoplásica de fotorradiação é um importante avanço, pois permite a localização e a destruição com maior seletividade pelo uso de radiação específica com fluorescência (λ de 620-640 nm), para detecção e destruição de tumores com uso de fibras óticas. Contudo, pelo acúmulo de porfirinas em órgãos normais ainda não se obtém uso clínico interno, só em tumores superficiais ¹¹.

O tratamento antineoplásico tem usado o estímulo das próprias defesas do corpo pela imunoterapia, com o interferon α , interleucina-2 e mesmo o BCG (*Bacillus Calmette Guédes*), mas, apesar de promissora, a imunoterapia é ainda uma técnica antineoplásica adjuvante, usada especialmente para destruir as células cancerosas residuais após intervenção cirúrgica ou outro tratamento ¹¹.

2.3.1. TRATAMENTO FARMACOLÓGICO.

O objetivo primário da quimioterapia é destruir as células neoplásicas, preservando as normais. Entretanto, a maioria dos agentes quimioterápicos atua de forma não-específica, lesando tanto células malignas quanto normais,

particularmente as células de rápido crescimento, como as gastrointestinais, capilares e as do sistema imunológico. Isto explica a maior parte dos efeitos colaterais da quimioterapia: náuseas, perda de cabelo e susceptibilidade maior às infecções. O organismo recupera-se destes inconvenientes após o tratamento, e o uso clínico desses fármacos exige que os benefícios sejam confrontados com a toxicidade, na procura de um índice terapêutico favorável ¹¹.

Os agentes antineoplásicos mais empregados no tratamento do câncer incluem os alquilantes polifuncionais, os antimetabólitos, os antibióticos antitumorais, os inibidores mitóticos e outros. Em função da complexidade da doença, embora existam agentes antineoplásicos no tratamento, novas drogas estão sendo permanentemente isoladas e aplicadas experimentalmente em modelos animais antes de serem usadas no homem ²⁴.

Alquilantes

São compostos capazes de substituir no DNA um átomo de hidrogênio por um radical alquil. Eles se ligam ao DNA de modo a impedir a separação dos dois filamentos do DNA na dupla hélice espiralar, fenômeno este indispensável para a replicação. Os alquilantes afetam as células em todas as fases do ciclo celular de modo inespecífico. Apesar de efetivos como agentes isolados para inúmeras formas de câncer, eles raramente produzem efeito clínico ótimo sem a combinação com outros agentes fase-específicos do ciclo celular. As principais drogas empregadas dessa categoria incluem a mostarda nitrogenada, a mostarda fenil-alanina, a ciclofosfamida, o bussulfam, as nitrosuréias, a cisplatina e o seu análogo carboplatina, e a ifosfamida, indicadas a seguir ²⁴.

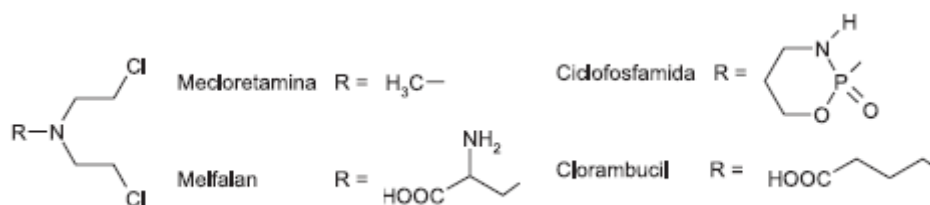


Figura 4 – Estrutura de alguns alquilantes usados no tratamento de neoplasias.

Fonte: Almeida V. L. Et AL.; Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: Uma introdução. *Quim. Nova*. Belo Horizonte, Vol. 28, No. 1, 118-129, 2005.

A mecloretamina a primeira mostarda nitrogenada é muito reativa e necrosante, não podendo ser administrada por via oral. O mecanismo se deve a capacidade de formar o íon aziridínico, que é o intermediária reativo desta substância. O princípio, se baseia na cadeia do DNA reagindo com o íon aziridínico ocorrendo a alquilação da fita. Isso pode resultar no pareamento anormal das bases devido à alquilação, ou em alquilação cruzada, dessa forma, alquila duas fitas, ou fitas diferentes do ácido nucléico comprometendo sua replicação.

As nitrosuréias também formam o íon aziridínico e promovem a alquilação de ácido nucléicos. Elas também podem reagir com proteínas fazendo com que percam sua função, através da formação do isocianato, este é um mecanismo adicional. As fosforamidas (ciclofosfamida) também são substâncias alquilantes porém no caso da ciclofosfamida é uma substância cujo planejamento foi feito inicialmente visando a possibilidade de ser ativada por fosforamidases presentes nas células neoplásicas que liberam a porção ativa, responsável pela formação do agente alquilante, numa tentativa de se dar certa seletividade à substância.

Antimetabólitos

Os antimetabólitos afetam as células inibindo a biossíntese dos componentes essenciais do DNA e do RNA. Deste modo, impedem a multiplicação e função normais da célula. Esta inibição da biossíntese pode ser dirigida às purinas – adenina e guanina- (como é a ação dos quimioterápicos 6-mercaptopurina e 6-tioguanina), à produção de ácido timidílico (5-fluoruracil e metotrexato) e a outras etapas da síntese de ácidos nucleicos (citosina-arabinosídeo C). Os antimetabólitos são particularmente ativos contra células que se encontram na fase de síntese do ciclo celular (fase S). A duração da vida das células tumorais suscetíveis determina a média de destruição destas células, as quais são impedidas de entrar em mitose pela ação dos agentes metabólicos que atuam na fase S. Como pode ser deduzido, as diferenças entre a cinética celular de cada tipo de tumor pode ter considerável efeito na clínica, tanto na indicação quanto no esquema de administração desses agentes ²⁴.

Os agentes antimetabólicos exercem seus efeitos principalmente por bloquearem bioquimicamente a síntese do DNA e, portanto, são restritos à fase S do ciclo celular. Há alguns antimetabólicos utilizados clinicamente no tratamento do câncer, conforme mencionado na Figura 5:

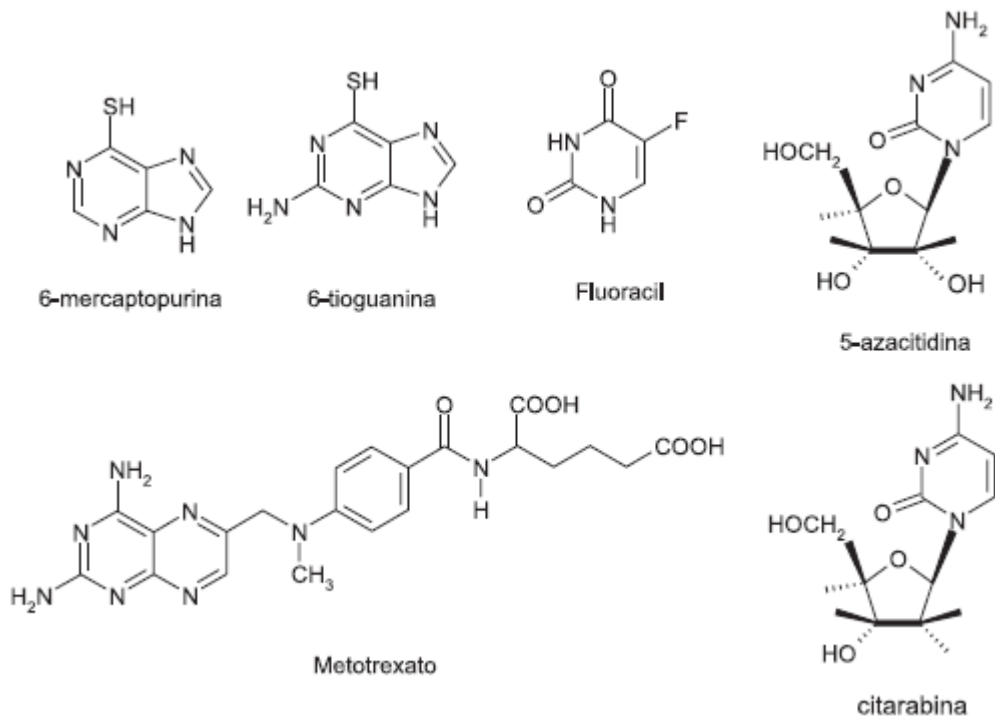


Figura 5 – Estruturas de alguns antimetabólitos usados no tratamento de neoplasias.
Fonte: Almeida V. L. Et AL.; Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: Uma introdução. *Quim. Nova*. Belo Horizonte, Vol. 28, No. 1, 118-129, 2005.

Análogos do ácido fólico: Metotrexato

O protótipo da classe é o metotrexato, que se diferencia do ácido fólico, na amina da posição 4 (ao invés de ter OH ou O dependendo da ressonância do fármaco) e no grupo metil da posição 10 (ao invés de H). O planejamento foi baseado no sistema superativo de transporte de ácido fólico. A célula neoplásica tem afinidade pelo ácido fólico, e baseado nisso se planejou fazer um análogo, de modo que ele pudesse “enganar” a célula e ela passasse a captar essa substancia como um substrato natural. No entanto , pode gerar efeito citotóxico sobre a célula normal.

Análogos da pirimidina: citaribina, fluoracil

A 5-fluoracil difere do seu protótipo porque apresenta, ao invés de um átomo de hidrogênio, um átomo de flúor. A citarabina modifica o açúcar: ao invés da ribose tem uma arabinose. Arabinose difere na orientação da hidroxila C2': ao invés de orientação alfa, está em orientação beta. Esta orientação beta, inibe a capacidade de rotação do açúcar. Isso já é o suficiente para enganar a célula neoplásica e prejudicar seu ciclo de vida.

Em relação á 5-fluoruracila, a troca do H pelo F não confere uma grande diferença. A célula neoplásica que esta em franca multiplicação não reconhece como um substrato estranho. A 5-fluoruracila deve ser ativada por fosforilação e , depois de ativada pode ser incorporada à fita de DNA ou RNA. Se for inorporada, impede o alongamento da fita, prejudicando a fisiologia normal do ácido nucléico.

Análogos da purina: 6-mercaptopurina

Na 6-mercaptopurina, temos um agrupamento NH_2 da adenina, substituído por um átomo de enxofre (S). A mercaptopurina, precisa ser ativada e sua ativação consiste da introdução da porção açúcar e da fosforilção. Quando isso acontece, ela é ativada e prejudica a via das purinas e por conseqüência, a formação do ácido nucléico.

Antibióticos

São um grupo de substâncias com estrutura química variada que, embora interajam com o DNA e inibam a síntese deste ácido ou de proteínas, não atuam especificamente sobre uma determinada fase do ciclo celular. Apesar de apresentarem tal variação, possuem em comum anéis insaturados que permitem a

incorporação de excesso de elétrons e a conseqüente produção de radicais livres reativos. Podem apresentar outro grupo funcional que lhes acrescenta novos mecanismos de ação, como alquilação (mitomicina C), inibição enzimática (actinomicina D e mitramicina) ou inibição da função do DNA por intercalação (bleomicina, daunorrubicina, actinomicina D e adriamicina e seus análogos mitroxantona e epirrubicina). Como todos os quimioterápicos, os antibióticos atuam tanto sobre as células normais como sobre as malignas. Por isso, também apresentam efeitos colaterais indesejáveis ²⁴. A figura 6 mostra alguns exemplos de antibióticos:

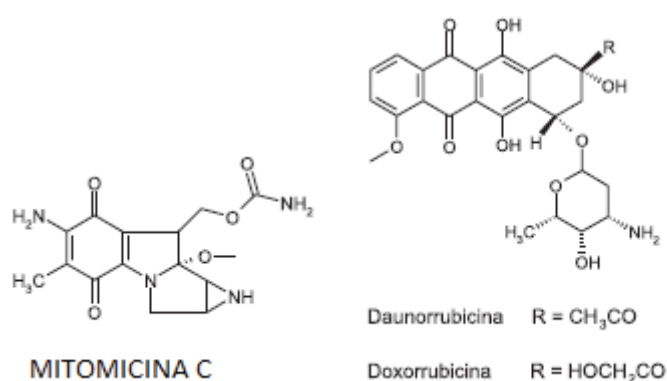


Figura 6 - Composição química das antraciclina usadas no tratamento do câncer.

Fonte: Almeida V. L. Et AL.; Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: Uma introdução. *Quim. Nova*. Belo Horizonte, Vol. 28, No. 1, 118-129, 2005.

As antraciclina são consideradas a maior classe de agentes antineoplásicos devido ao amplo espectro de ação contra uma série de tipos de neoplasias. Elas conseguem controlar o câncer em função da planaridade e da presença de anéis aromáticos que são capazes de intercalar ao DNA da célula maligna impedindo a sua síntese, seu alongamento. E isso gera também a quebra da fita e o reparo. A intercalação entre os pares de base do DNA muda a conformação do ácido nucléico

de forma que ele vai sofrer o desenrolamento e pode quebrar devido as tensões causadas pelas substancias que se intercalam. A outra possibilidade é devido á inibição da topoisomerase II , enzima cuja função é diminuir a tensão na fita, reparando-a.

Inibidores mitóticos

Os inibidores mitóticos podem paralisar a mitose na metáfase, devido à sua ação sobre a proteína tubulina, formadora dos microtúbulos que constituem o fuso espiralar, pelo qual migram os cromossomos. Deste modo, os cromossomos, durante a metáfase, ficam impedidos de migrar, ocorrendo a interrupção da divisão celular. Esta função tem sido útil na "sincronização" das células quando os inibidores mitóticos são combinados com agentes específicos da fase S do ciclo. Devido ao seu modo de ação específico, os inibidores mitóticos devem ser associados a outros agentes para maior efetividade da quimioterapia. Neste grupo de drogas estão incluídos os alcalóides da vinca rósea (vincristina, vimblastina e vindesina)²⁴.

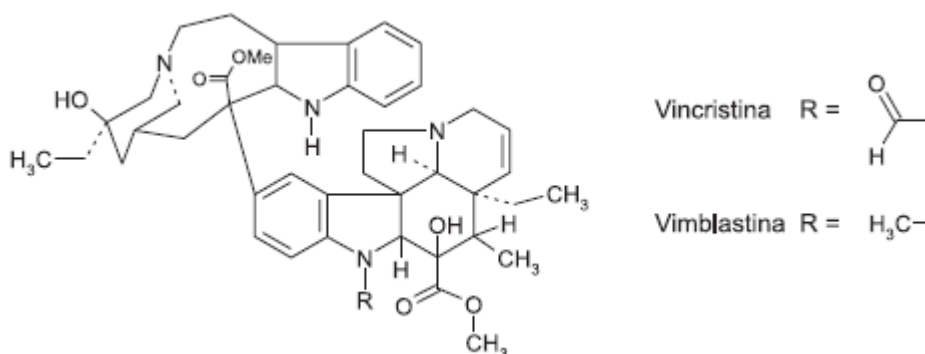


Figura 7: Composição química dos inibidores mitóticos

Fonte: Almeida V. L. Et AL.; Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: Uma introdução. *Quim. Nova*. Belo Horizonte, Vol. 28, No. 1, 118-129, 2005.

Vimcristina e vimblastina são exemplares que estruturalmente diferem apenas porque uma é alquilada e a outra é formilada. São eficientes antineoplásicos, mas tem a sua utilização limitada ou condicionada aos efeitos adversos que elas podem causar. Evidencia-se um prejuízo na formação do fuso seja na sua produção, seja na sua degradação. Isso prejudica a mitose celular.

Outros agentes

Algumas drogas não podem ser agrupadas em uma determinada classe de ação farmacológica. Entre elas, destacam-se a dacarbazina, indicada no tratamento do melanoma avançado, sarcomas de partes moles e linfomas. Três hipóteses prováveis da ação da dacarbazina são aceitadas: 1 - inibição da síntese de DNA pela ação como um análogo de purina; 2 - ação como um agente alquilante; 3 - interação com grupos SH.; A procarbazina, cujo mecanismo de ação não foi ainda completamente elucidado é utilizada no tratamento da doença de Hodgkin; a L-asparaginase, que hidrolisa a L-asparagina e impede a síntese protéica, utilizada no tratamento da leucemia linfocítica aguda ²⁴.

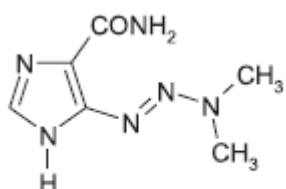


Figura 8 : Estrutura da Dacarbazina

Fonte: Almeida V. L. Et AL.; Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: Uma introdução. *Quim. Nova*. Belo Horizonte, Vol. 28, No. 1, 118-129, 2005.

2.3.2. EFEITOS COLATERAIS

Cada uma das modalidades do tratamento para o câncer pode resultar em efeitos colaterais que afetam as condições gerais do paciente incluindo o estado nutricional. As cirurgias ligadas ao tratamento podem resultar em dor local, dificuldade de mastigação e deglutição, jejum prolongado, fístulas, infecção da ferida operatória, dentre outras. A quimioterapia pode levar a mucosite, náusea, vômitos, estomatites, fadiga, aumento da suscetibilidade à infecção, e dessa forma contribuem para a piora do estado nutricional conforme indicação no Quadro 1 ²⁵.

Quadro 1- Exemplos de efeitos tóxicos dos quimioterápicos

Precoces* (de 0 a 3 dias)	Imediatos (de 7 a 21 dias)	Tardios (meses)	Ultra-Tardios (meses ou anos)
<ul style="list-style-type: none"> • Náuseas • Vômitos • Mal estar • Adinamia(diminuição da força muscular) • Artralgias(dor nas articulações) • Agitação • Exantemas(erupção cutânea) • Flebites(inflamação das veias) 	<ul style="list-style-type: none"> • Mielossupressão (diminuição da medula óssea) granulocitopenia plaquetopenia anemia • Mucosites • Cistite hemorrágica devida à ciclofosfamida • Imunossupressão • Potencialização dos efeitos das radiações devida à actinomicina D, à adriamicina e ao 5-fluoruracil 	<ul style="list-style-type: none"> • Miocardiopatia (deterioração do miocárdio) devida aos antracíclicos e outros • Hiperpigmentação e esclerodermia causadas pela bleomicina • Alopecia(redução parcial ou total de pêlos) • Pneumonite devida à bleomicina • Imunossupressão • Neurotoxicidade causada pela vincristina, pela vimblastina e pela cisplatina • Nefrotoxicidade devida à cisplatina 	<ul style="list-style-type: none"> • Infertilidade • Carcinogênese • Mutagênese • Distúrbio do crescimento em crianças • Seqüelas no sistema nervoso central • Fibrose/cirrose hepática devida ao metotrexato

* Síndrome da toxicidade precoce (Delgado 1983)

Fonte: INCA, Controle do Câncer: uma proposta de integração ensino-serviço. 2 ed. rev. atual. - Rio de Janeiro: Pro-Onco. 1993.

A radioterapia, dependendo da região irradiada, pode ocasionar efeitos colaterais agudos ou tardios, como demonstrado na Tabela 1 ²⁵.

Exemplos de efeitos tóxicos dos quimioterápicos, conforme a época em que se manifestam após a aplicação:

Tabela 1 - Região anatômica irradiada e principais efeitos colaterais da radioterapia.

LOCALIZAÇÃO	Efeitos colaterais agudos	Efeitos colaterais tardios
SNC	Anorexia, náuseas e vômitos	
Cabeça e pescoço	Mucosite, disfagia, xerostomia(boca seca), odinofagia(deglutição dolorosa),alterações gustativas e olfativas, anorexia	Xerostomia, cáries dentárias, osteorradionecrose(redução da atividade dos osteoblastos e alteração nos vasos sanguíneos), trismo(incapacidade de abrir a boca adequadamente), alteração do paladar, ulceração
Tórax	Disfagia, odinofagia(deglutição dolorosa), esofagite, náuseas e vômitos	Fibrose, estenose(estreitamento anormal de um vaso sanguíneo), fístula
Abdômen e Pélvis	Náuseas, vômitos, diarreia, anorexia, enterite aguda, colite aguda.	Malabsorção, diarreia, enterite actínica, colite crônica.

Fonte: Oliveira T.; A importância do acompanhamento nutricional para pacientes com câncer.São Paulo. Prática hospitalar – Ano IX, número 51, mai/jun 2007.

A combinação de radioterapia e quimioterapia pode aumentar significativamente os efeitos ²⁵.

Há uma correlação direta de quanto mais agressivo o tratamento, mais progressiva é a desnutrição do paciente, resultando em diminuição da qualidade de vida e piora dos resultados. A gravidade dos efeitos de radiação depende da área tratada, do volume , da dose e do tempo de tratamento. Apesar de temporários, esses sintomas levam a graves conseqüências nutricionais, em especial quando os pacientes não são submetidos a um acompanhamento nutricional precoce e

adequado. Portanto, as intervenções nutricionais proativas em substituição às reativas devem integrar a terapia do câncer para que haja melhora nos resultados clínicos e na qualidade de vida ²⁵.

2.3.3 EFEITOS DO TRATAMENTO/ INTERAÇÃO MEDICAMENTO

A interação medicamentosa pode ser definida como sendo a resposta farmacológica ou clínica da co-exposição do medicamento convencional com outra substância que acaba modificando a resposta do paciente a este medicamento ²⁶.

Uma preocupação adicional com o paciente oncológico é que este geralmente necessita receber vários outros medicamentos, além do quimioterápico, para minimizar as possíveis complicações deste último, como vômitos, diarreia, enjôos, dores de cabeça, baixa da imunidade etc ²⁶.

Os principais efeitos destas interações medicamentosas são relacionados com o aumento ou diminuição do potencial citotóxico do quimioterápico e o aumento dos efeitos colaterais, conforme observados na Tabela 1 e Quadro 1 ²⁶.

2.3.4. EFEITO DO TRATAMENTO NO ESTADO NUTRICIONAL DO PACIENTE.

A agressividade e a localização do tumor, os órgãos envolvidos, as condições clínicas, imunológicas e nutricionais impostas pela doença e agravadas pelo diagnóstico tardio e a magnitude da terapêutica são fatores que podem comprometer o estado nutricional do paciente adulto oncológico, com graves implicações prognósticas, e interferir diretamente no tratamento ²⁷.

O comprometimento do Estado Nutricional (EN) está associado ao aumento da morbi-mortalidade no câncer. Uma avaliação nutricional periódica deve fazer parte da rotina do tratamento, pois repercute na susceptibilidade a infecções, resposta terapêutica e no prognóstico. A identificação do risco nutricional e do estado nutricional é feita utilizando-se parâmetros clínicos, físicos, dietéticos, sociais, subjetivos, antropométricos, laboratoriais e de bioimpedância, visando um melhor conhecimento do paciente ²⁸.

A desnutrição calórica e protéica em indivíduos com câncer é muito frequente. Os principais fatores determinantes da desnutrição nesses indivíduos são a redução na ingestão total de alimentos, as alterações metabólicas provocadas pelo tumor e o aumento da demanda calórica pelo crescimento do tumor ²⁷.

A perda de peso e a desnutrição são os distúrbios nutricionais frequentemente observados em pacientes com câncer (40% a 80% dos casos), sendo que até 30% dos pacientes adultos apresentam perda superior a 10% do peso ²⁷.

A perda de peso significativa tem associação com a anorexia. A anorexia - perda espontânea e não intencional de apetite - é um dos sintomas mais comuns do câncer avançado. Resulta de alterações do paladar e olfato ou mudanças na regulação hipotalâmica. A desnutrição grave acompanhada de anorexia e astenia (perda de força muscular) é denominada Caquexia ²⁸.

Por ter intensa relação com a anorexia, o termo síndrome da anorexia-caquexia (SAC) tem sido utilizado com uma frequência cada vez maior ²⁸.

A perda de peso diminui a resposta do paciente ao tratamento quimioterápico e aumenta a toxicidade da droga no organismo. Os pacientes com câncer reclamam da capacidade diminuída de se alimentarem com o passar do dia. A esse sintoma,

atribui-se a digestão e esvaziamento gástrico vagarosos, como resultado de produção diminuída de secreções digestivas, atrofia da mucosa GI e atrofia gástrica muscular. Alimentações pequenas e freqüentes, com ênfase nas alimentações da manhã são sugeridas ²⁸.

Diversos são os efeitos que o alimento ingerido em uma refeição pode gerar no estômago, como exemplos, o atraso no esvaziamento gástrico, o aumento do pH intestinal, o aumento do fluxo sanguíneo entero-hepático e a diminuição do trânsito gastrintestinal. O atraso no esvaziamento gástrico devido aos alimentos faz com que o medicamento fique mais tempo em pH ácido, podendo ocorrer a sua degradação já no estômago. Um dos quimioterápicos antineoplásicos que sofre alteração na sua eficácia devido ao atraso no esvaziamento gástrico é o clorambucil, que sofre considerável grau de hidrólise pelo baixo pH estomacal, diminuindo assim a quantidade biodisponível para as células neoplásicas . Por outro lado, as alterações fisiológicas geradas pela alimentação acabam aumentando a absorção do Erlotinib® - um inibidor da ação tirosina quinase do receptor de EGF administrado pela via oral – , nesta situação, há um aumento da concentração máxima deste medicamento no organismo, promovendo, assim, efeitos tóxicos. Uma das ações que pode ser realizada pelo oncologista para diminuir possíveis interferências da alimentação na eficácia dos quimioterápicos antineoplásicos é o de alertar o paciente que o medicamento deve ser ingerido de uma a duas horas antes das refeições ²⁶.

As estratégias de tratamento para estes pacientes devem ter como objetivo tentar reverter a desnutrição associada à caquexia e melhorar as opções de tratamento. A terapia nutricional constitui uma arma terapêutica essencial para que esse paciente possa se submeter ao tratamento clássico, e deve ser instituído tão logo seja diagnosticada alteração do estado nutricional para prevenir a perda de

peso e desnutrição. Deve ser formulado levando em consideração cada paciente individualmente, suas necessidades nutricionais, estado nutricional , restrições dietéticas, tolerância, função gastrointestinal, estado clínico e efeitos colaterais atuais e esperados, em decorrência do tratamento ²⁵.

2.3.5. TERAPIA NUTRICIONAL.

A terapia nutricional pode ser feita por três vias, ou seja, a via oral, enteral ou parenteral. Cada método tem suas indicações precisas e adequadas. Havendo condições a via oral é a mais fisiológica, constituindo-se na ideal ²⁵.

Via Oral

É a via adequada para os pacientes que a podem utilizar; porém , modificações fisiológicas e anatômicas do trato gastrointestinal, como náuseas, alterações no paladar e disfagias podem ser contra-indicações relativas ²⁵.

Deve-se insistir na via oral , fracionando melhor as refeições, modificando a consistência da dieta e variando a alimentação para evitar monotonia. Se apesar destes ajustes não se conseguir atingir as necessidades calóricas, é válido o uso de suplementos nutricionais orais ²⁵.

A suplementação oral é o método mais simples, mais natural e menos invasivo para o aumento da ingestão de nutrientes em todos os pacientes. Os suplementos alimentares devem fornecer quantidades adequadas de todos os nutrientes – proteínas, energia, vitaminas e minerais, de modo a reforçar as necessidades nutricionais do paciente ²⁵.

O protocolo para o tratamento do câncer realizado pela The Life Extension Foundation cita pesquisas que indicam que a terapia nutricional pode exercer outros grandes benefícios ao tratamento oncológico por meio da minimização dos efeitos adversos produzidos pelo tratamento antineoplásico, promovendo um melhor estado de saúde ao paciente ²⁹.

Muitos alimentos contém compostos antioxidantes que podem neutralizar os danos provocados por radicais livres ⁸. Os radicais livres são produzidos por modificações químicas de proteínas, lipídios, carboidratos e nucleotídeos, resultando em uma variedade de consequências biológicas danosas, incluindo lesão tecidual, mutação, carcinogênese, comprometimento do sistema imunológico, doenças e morte celular ²⁹.

Os únicos compostos capazes de inibir a formação de radicais livres são os antioxidantes, os quais impedem, através de sua própria redução, o dano oxidativo celular e minimizam a toxicidade causada pelos radicais livres ²⁹.

As interações entre antineoplásicos e antioxidantes promovem a potencialização do mecanismo de ação das drogas, resultando em diminuição do tamanho do tumor com produção de menores efeitos colaterais, melhoria da qualidade de vida dos pacientes oncológicos e maior tempo de sobrevivência ²⁹.

As vitaminas mais investigadas como substâncias quimiopreventivas são as vitaminas A (retinol) incluindo os carotenóides (pró – vitaminas) e as vitaminas C (ácido ascórbico) e E (alfa-tocoferol). Sabe-se que, por um lado, as vitaminas C e E e os carotenóides funcionam como antioxidantes em sistemas biológicos, e por outro, o processo carcinogênico é caracterizado por um estado oxidativo crônico, especialmente na etapa de promoção. Além disso, a fase de iniciação está associada com dano irreversível no material genético da célula, muitas vezes devido

ao ataque de radicais livres. Desse modo, os nutrientes antioxidantes poderiam reduzir o risco de câncer inibindo danos oxidativos no DNA, sendo portanto considerados como agentes potencialmente quimiopreventivos ¹⁶. Podemos citar como alguns alimentos que apresentam oxidantes, o abacate, cenoura, couve, laranja, uvas vermelhas e castanha-do-pará ⁸.

A terapia nutricional pode ajudar os pacientes com câncer a obterem os nutrientes necessários para manter o vigor e o peso corporal, impedindo a perda do tecido corporal, constituindo novos tecidos e combatendo infecções. O comprometimento nutricional pode influenciar negativamente no tratamento como um todo, reduzindo sessões de quimioterapia e radioterapia, retardando cirurgias ou a recuperação pós-operatória, entre outros fatores. A intervenção nutricional durante o tratamento antineoplásico deve ser realizada de forma precoce, racional e individual. É importante para manter o balanço energético, prevenir perda de peso e oferecer os macronutrientes necessários ao indivíduo, desde que o consumo de micronutrientes seja adequado ³⁰.

O paciente oncológico apresenta frequentemente distúrbios nutricionais que interferem na tolerância à terapia empregada e isto se revela através de danos orgânicos como a toxicidade gastrointestinal, pela produção de radicais livres. A reduzida tolerância limita a dose e a eficácia do tratamento oncológico e resulta em toxicidade severa e diminuição dos efeitos desejados, podendo levar à morte ²⁹.

Via Enteral

Há indicação de nutrição enteral para pacientes que não conseguem suprir suas necessidades nutricionais exclusivamente pela via oral, seja com alimentos

comuns ou líquidos. Tal deficiência pode ser decorrente da incapacidade (ou habilidade limitada) de comer, por causa de disfagia, obstrução do trato gastrointestinal superior, obstrução parcial do trato gastrointestinal inferior ou patologias do sistema nervoso central ²⁵.

A nutrição enteral promove o aporte de nutrientes ao trato gastrointestinal através de sondas, e tanto quanto o aporte oral necessita que ocorra absorção pelo trato gastrointestinal. Com o suporte enteral, os nutrientes podem ser administrados lentamente de forma contínua, permitindo um maior período de absorção mesmo em pacientes com limitação na capacidade absorptiva. Podem ser utilizadas sondas nasoenterais, jejunostomia ou gastronomia, a depender do tipo de alteração no trato digestivo. Existe uma variedade de dietas industrializadas, muitas delas promovendo suporte nutricional completo ²⁵.

Via parenteral

Em pacientes impossibilitados de receber nutrição oral ou enteral, a via parenteral se torna a única opção. Esta via infunde os nutrientes diretamente na circulação, evitando os problemas como a baixa ingestão ou absorção pelo trato gastrointestinal. Como inconveniente, necessita de cateterização de veia central para as dietas hiperosmolares trazendo consigo todos os riscos e complicações deste procedimento ²⁵. Pela Resolução CFF 288/96, a exclusividade da elaboração da solução parenteral de antineoplásicos é do farmacêutico bioquímico.

No preparo dos medicamentos antineoplásicos, este deve ser realizado com técnica asséptica, em ambiente com infra-estrutura apropriada, segundo as normas

locais e padrões internacionais, e procedimentos pré-estabelecidos são responsabilidade do farmacêutico.

O controle de qualidade deve ser contínuo e diário numa central de manipulação de quimioterapia. Nessa etapa, podem ser identificadas não conformidades no preparo dos medicamentos ou desvio de qualidade, momento que é de fundamental importância na atuação do farmacêutico. A ação desse profissional nessa etapa da terapia antineoplásica é fundamental para diminuir os riscos associados ao manejo desses medicamentos além de prevenir erros como seleção errônea do diluente ³¹.

3. O PAPEL DO FARMACÊUTICO BIOQUÍMICO NA ONCOLOGIA.

Nas últimas décadas tem-se verificado uma tendência do farmacêutico ampliar seu foco original de fornecimento de medicamentos para um foco mais relacionado com o atendimento ao doente ³². O cuidado farmacêutico não envolve apenas a terapia medicamentosa, mas também envolve decisões sobre o uso adequado de medicamentos ³².

A principal missão do farmacêutico é proporcionar a atenção farmacêutica, ou seja, é a provisão responsável de cuidados relacionados com medicamentos, com o propósito de conseguir resultados concretos em resposta à terapêutica prescrita, visando sempre a melhora na qualidade de vida dos doentes ³².

A definição de atenção farmacêutica mais difundida, em nosso meio, é a de Linda Strand e Charles Hapler (EUA), de 1990, que diz: “Atenção farmacêutica é a provisão responsável do tratamento farmacológico com o propósito de alcançar

resultados terapêuticos concretos que melhorem a qualidade de vida dos pacientes”. A OMS, em 1993, definiu atenção farmacêutica como sendo o “conjunto de atitudes, comportamentos, compromissos, inquietações, valores éticos, funções, conhecimentos, responsabilidades e destrezas do farmacêutico na prestação da farmacoterapia, com o objetivo de alcançar resultados terapêuticos definidos voltados para a saúde e qualidade de vida do paciente”³¹.

Desde a década de 90 o farmacêutico vem ampliando a sua área de atuação no setor oncológico, quando o Conselho Federal de Farmácia estabeleceu como privativa deste profissional a manipulação de medicamentos citotóxicos, através da Resolução 288/96. Este foi o primeiro grande passo para que o farmacêutico assumisse espaço nesta área³¹.

Em oncologia, o principal instrumento para a qualidade da farmacoterapia é o farmacêutico. Suas atribuições excedem a simples dispensação da prescrição médica, ou a manipulação de quimioterápicos propriamente dita. Sua atuação é importante em várias etapas da terapia antineoplásica, a saber:

1. Seleção e padronização de medicamentos e materiais
2. Controle de Qualidade
3. Informação sobre Medicamentos
4. Manipulação dos agentes Antineoplásicos
5. Farmacovigilância
6. Educação continuada e participação em comissões institucionais
7. Monitoramento Terapêutico

A oncologia desenvolve-se, de forma muito rápida, e o farmacêutico é desafiado a manter-se atualizado sobre as novas terapias. Conhecer em detalhes os aspectos farmacológicos dos medicamentos no presentes no mercado é essencial

para o desenvolvimento de uma adequada atenção farmacêutica. Por meio desta, o farmacêutico torna-se co-responsável pela qualidade de vida do paciente ³¹.

Com base no que foi descrito referente ao paciente oncológico, a necessidade de desenvolver atenção farmacêutica passou a ser fundamental. Esta é uma atividade realizada pelo farmacêutico imediatamente no início do ciclo de quimioterapia ou hormonioterapia e, ainda, no transcorrer da terapia de suporte ou no controle dos sintomas dos pacientes em cuidados paliativos ³¹.

O objetivo da atenção farmacêutica em relação ao paciente oncológico está no aconselhamento e monitoramento da terapia farmacológica. O aconselhamento do paciente em regime de quimioterapia deve ser precedido de todas as informações necessárias para garantir a adesão ao tratamento, além de desenvolver a confiança entre o paciente e o farmacêutico ³¹.

O monitoramento da terapêutica é realizado através do acompanhamento detalhado do tratamento do paciente. O farmacêutico deve exercer sua atividade, auxiliando o(a) paciente quanto ao modo de usar e quanto ao armazenamento correto do medicamento, alertando sobre os prováveis efeitos colaterais e interações medicamentosas ou alimentares, alertando para não usar nenhum medicamento, se estiver grávida ou amamentando, a menos que tenha expressa orientação médica, e sobretudo seguir as orientações médicas sobre o horário de administração e as restrições na alimentação. Alguns alimentos modificam os efeitos dos medicamentos quimioterápicos ³¹.

O farmacêutico deve, também, informar o paciente se o medicamento que ele vai usar causa dependência física ou psíquica, informar os perigos da automedicação e de tratamentos alternativos não comprovados cientificamente, dentre outras orientações. O profissional deve ser capaz de fornecer, também,

recomendações para minimizar os efeitos colaterais da terapia, bem como determinar os medicamentos que podem interferir na eficácia do tratamento. Dessa forma, durante o tratamento, o farmacêutico deve estar atento para que as reações adversas aos medicamentos sejam as mínimas possíveis. Para isso, estabelecer uma boa relação farmacêutico- paciente é fundamental para o sucesso do tratamento³¹.

O paciente oncológico, em especial é diferenciado por dois fatores: pela complexidade da terapêutica e pela gravidade da doença. O câncer é uma doença que, dependendo do acompanhamento, o paciente pode vir a ter uma maior sobrevida e melhor qualidade de vida. Neste momento, a presença do farmacêutico agrega confiança e desenvolve uma relação que vem beneficiar o paciente quanto à adesão ao tratamento³¹.

Muitas ações podem ser desenvolvidas com o objetivo de melhorar o resultado da terapia e da qualidade de vida deste paciente, principalmente no que diz respeito ao surgimento de reações adversas causadas pela própria quimioterapia³¹. A alteração da dieta e o combate dos efeitos secundários com outros medicamentos são ações que podem ser exercidas pelo farmacêutico, orientando afim de evitar interações medicamentosas, quer sejam pela alimentação inadequada, quer sejam pela interação medicamentosa em si.

A terapia farmacológica deverá ser adequada ao estilo de vida de cada paciente, respeitando suas limitações, hábitos, sua motivação para cumprir o plano terapêutico, tendo como objetivo principal, garantir a adesão ao tratamento e melhorar a qualidade de vida do paciente. Trata-se de uma conquista diretamente relacionada com cumplicidade desenvolvida entre farmacêutico e paciente³¹.

A atividade do farmacêutico permite, assim, contribuir para aumentar a adesão do doente aos regimes farmacoterapêuticos, diminuir os custos no sistema de saúde visando o tratamento mais objetivo possível, monitorizar as reações adversas aos medicamentos e as interações medicamentosas, e melhorar a qualidade de vida dos doentes ³². São profissionais de saúde que tem como foco melhorar a qualidade da terapia medicamentosa através de estruturas organizadas que garantam o acompanhamento do uso racional de medicamentos e avaliando regularmente a sua performance ³².

O farmacêutico deve olhar para o doente como foco da sua atividade profissional. Para isso, este profissional de saúde deve ter um amplo conhecimento de doenças, de farmacoterapia, de terapia não-medicamentosa (alimentos), de análises clínicas, e deve possuir habilidades no que concerne à monitorização de doentes, na avaliação física, na informação sobre medicamentos e no planeamento terapêutico ³².

Em resumo, é um conceito de prática profissional em que o paciente é o mais importante beneficiado das ações do farmacêutico. O exercício profissional do farmacêutico passa, atualmente, pela concepção clínica de sua atividade, sua integração e colaboração com o restante da equipe de saúde e o cuidado direto com o paciente ³¹.

A variabilidade enorme de patologias unida à ampla disponibilidade terapêutica oferece múltiplas possibilidades de abordagem e resolução de problemas relacionados à terapêutica ³¹.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA); A situação do Câncer no Brasil; Livro-texto Ações de Enfermagem para o Controle do Câncer; 3ª edição, Capítulo 1 ; Rio de Janeiro, 2008.
2. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA); Livro-texto Ações de Enfermagem para o Controle do Câncer; 3ª edição, Introdução; Rio de Janeiro, 2008.
3. Adaptado de *World Cancer Research Fund and American Institute for Cancer Research*. Acesso em: 22 de jul. 2011.
4. MARCOS, PIVETTA; Câncer, Esperanças Divididas; Revista Ciência e Tecnologia no Brasil - Pesquisa Fapesp; 2004; Maio; nº99, página 48.
5. GUERRA, M. R.; GALLO C. V. M.; MENDONÇA G. A. S.; Risco De Câncer no Brasil: Tendências e Estudos Epidemiológicos Mais Recentes; Revista Brasileira de Cancerologia 2005; Escola Técnica Estadual “Professor Fausto Mazzola”; Avaré, 2005 ,página 227-234.

6. FRIEDRICH, R. R.; A influência da alimentação no câncer colorretal; Curso de Especialização em Saúde Pública ; Lume: Repositório Digital – Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) ;Porto Alegre; 2008.
7. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). Estimativa 2010. Disponível em: <www.inca.gov.br/estimativa/2010/index.asp?link=conteudo_view.asp&ID=2>. Acesso em: 8 de junho de 2011.
8. AVANÇOS DA MEDICINA CONTRA O CÂNCER; Revista Conhecer Fantástico; Arte Antiga Editora; ano 7;nº49; página 15.
9. INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA). Prevenção e Fatores de Risco. Disponível em : <(http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=13)>. Acesso em: 17 de julho de 2011.
10. L'ABBATE, R.; Sobre o Câncer; Zinnia Psicooncologia Integrada. Belo Horizonte, Minas Gerais. Disponível em:
<http://www.zinnia.com.br/5301/index.html>. Acesso em 18 de agosto de 2011.
11. ALMEIDA, V. L. Et AL.; Câncer e Agentes Antineoplásicos Ciclo-Celular Específicos e Ciclo-Celular Não Específicos que Interagem com O Dna: Uma

- Introdução. Quim. Nova. Belo Horizonte, Vol. 28, Nº 1; 2005; páginas 118-129.
12. BELIZARIO, J. E.; O próximo desafio: Reverter o Câncer; Ciência Hoje; São Paulo; Volume 31, número184, julho; 2002; páginas 50 – 57.
 13. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA); Fisiopatologia do Cancer; Livro-texto Ações de Enfermagem para o Controle do Câncer; 3ª edição, Capítulo 2 ; Rio de Janeiro, 2008.
 14. SCHABERLE, F. A.; SILVA N. C.; Introdução à Física da Radioterapia; Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC); Departamento de Física; Santa Catarina, 2000. Disponível em: <<http://www.fsc.ufsc.br/~canzian/introtrt/radioterapia.html>>. Acesso em 14 de maio de 2011.
 15. COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR (CNEN): Relatório do Acidente Radiológico em Goiânia. da Cruz AD (1997): Monitoring the Genetic Health of Humans Accidentally Exposed to Ionizing Radiation of Cesium-137 in Goiânia (Brasil); 1988. Disponível em: <www.sgc.goias.gov.br/upload/links/arq_254_historiadooacident.pdf>. Acesso em: 22 de julho de 2011.

16. SILVA, C. R. M.; NAVES M. M. V.; Suplementação De Vitaminas Na Prevenção De Câncer. *Rev. Nutr.* [online]. 2001; Vol.14; Nº2; Páginas 135-143.
17. ADAPTADO DE ASBESTOS DISEASE AWARENESS ORGANIZATION (ADAO). Disponível em: <www.asbestosdiseaseawareness.org>. Acesso em: 19 de julho de 2011.
18. GIANNASI, F.; Uma luta a favor da saúde; Novembro 2010; Revista Rede Câncer; Entrevista concedida ao Instituto Nacional do Câncer (INCA).
19. JUCÁ, M. ET. AL.; Metaloproteinases 1 e 7 e Câncer Colorretal; FAMED-UFAL; Alagoas; *Rev Bras Coloproct.*; 2008; Artigo 28; Volume3; Páginas 353-362.
20. RANG, H. P. et al. *Farmacologia. [Pharmacology]. Quimioterapia do Câncer* Capítulo 50; Seção 5; 5ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007; Página 789.
21. LOIOLA, A.; Terapia Antiangiogênica no Câncer; Boa Saúde UOI; Outubro, 2000. Disponível em:

<<http://boasaude.uol.com.br/realce/showdoc.cfm?libdocid=12321&ReturnCatID=1819>>. Acesso em 23 de agosto de 2011.

22. GARÓFOLO, A. ET. AL.; Dieta e Câncer: Um Enfoque Epidemiológico; Campinas; Revista de Nutrição; Vol 17; N°4; Outubro/Dezembro; 2004; Páginas 491-505. Disponível em www.scielo.br.
23. FIGUEREDO, V. A.; SILVA C. H. C.; A Influência da Alimentação Como Agente Precursor, Preventivo e Redutor Do Câncer. Universitas Ciências da Saúde, Brasília – UniCEUB; Vol.01; N°02 ;2001; Páginas 317-332 .
24. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). Quimioterapia. Controle do Câncer: Uma Proposta De Integração Ensino-Serviço. 2ª Ed.. Atual, Rio de Janeiro. Disponível em:
<http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?ID=101>. Acesso em 22 de julho de 2011.
25. OLIVEIRA, T.; A Importância do Acompanhamento Nutricional para Pacientes Com Câncer; Prática Hospitalar; São Paulo ; Ano IX, N° 51; maio/junho de 2007.

26. FUKUMASU, H. ET. AL.; Fitoterápicos e Potenciais Interações Medicamentosas Na Terapia Do Câncer. Revista Brasileira de Toxicologia, Nº2 ;2008; Páginas 49-59.
27. CONSENSO NACIONAL DE NUTRIÇÃO ONCOLÓGICA. Ministério da Saúde; Instituto Nacional de Câncer(INCA);Introdução; Rio de Janeiro: INCA; 2009; Página 25.
28. SILVA, M. P. N; Síndrome da anorexia-caquexia em portadores de câncer- Anorexia-cachexia syndrome in cancer patients. Revista Brasileira de Cancerologia 2006; Artigo 52; Volume 1; Páginas 59-77.
29. SANTOS, H. S.; CRUZ, W. M. S;A Terapia Nutricional com Vitaminas Antioxidantes e o Tratamento Quimioterápico Oncológico. Revista Brasileira de Cancerologia; 2001; Artigo 47; Volume 3; Página 303.
30. BRAZ, K. C. C.; MIOLA, T. M; Suplementação Nutricional em Pacientes Adultos com Câncer. Publicado na revista Nutrição Profissional 27 (Outubro/Novembro/Dezembro 2009. Disponível em: <<http://www.racine.com.br/nutricao-hospitalar/portal-racine/setor-hospitalar/nutricao-hospitalar/suplementacao-nutricional-em-pacientes-adultos-com-cancer>>. Acesso em 25 de agosto de 2011.

31. ANDRADE, C. C.; Farmacêutico em oncologia: Interfaces administrativas e clínica. Farmácia Hospitalar. Pharmacia Brasileira - Março/Abril 2009.

32. SOUSA, R. I. C. M.; Cuidados Farmacêuticos no Doente Oncológico; Monografia apresentada à Universidade Fernando Pessoa –Porto, 2010