

CENTRO UNIVERSITÁRIO CATÓLICO DE VITÓRIA

LEILA TATIANE VIGNOTTO DE OLIVEIRA

**CÂNCER DE MAMA: DIAGNÓSTICO, TRATAMENTO E ATRIBUIÇÕES DO
FARMACÊUTICO NO CUIDADO AO PACIENTE.**

VITÓRIA
2016

LEILA TATIANE VIGNOTTO DE OLIVEIRA

**CÂNCER DE MAMA: DIAGNÓSTICO, TRATAMENTO E ATRIBUIÇÕES DO
FARMACÊUTICO NO CUIDADO AO PACIENTE.**

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado ao Centro Universitário Católico de Vitória, como requisito obrigatório para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Profº. Msc. Rodrigo Alves do Carmo.

VITÓRIA
2016

LEILA TATIANE VIGNOTTO DE OLIVEIRA

**CÂNCER DE MAMA: DIAGNÓSTICO, TRATAMENTO E ATRIBUIÇÕES DO
FARMACÊUTICO NO CUIDADO AO PACIENTE.**

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado à Católica de Vitória Centro Universitário, como requisito obrigatório para do título de Bacharel em Farmácia.

Aprovado em 15 de dezembro de 2016, por:

Prof. Msc. Rodrigo Alves do Carmo – Orientador

Prof. Msc. Daniela Mendes Louzada de Paula

Prof. Msc. Filipe Dalla Bernardina Folador

Dedico esta conquista ao meu marido Jean Carlos pelo apoio e dedicação; obrigada por me acalmar nos dias de correria desses anos acadêmicos. Dedico também às minhas filhas Kaylla e Manuella, minha força para concluir cada etapa dessa trajetória.

AGRADECIMENTOS

À Deus por me levantar a cada vez que tropecei durante meu caminho e por manter em mim a vontade de vencer.

Ao meu orientador Rodrigo Alves do Carmo pelo apoio e orientação que se mostraram imprescindíveis no desenvolvimento deste trabalho, como também, pela disposição pessoal e dedicação que me incentivaram a atingir o objetivo de desenvolver o trabalho no tema proposto.

Aos professores que ministraram alguma disciplina nesses dez semestres do curso de Farmácia, desempenhando com sucesso seu papel de mediador no processo de ensino / aprendizagem.

Aos amigos que fiz nesses anos acadêmicos, companheiros de trabalho que vão continuar presentes em minha vida com toda certeza.

Aos meus pais e irmãos pelos valores atribuídos à minha vida e pelo incentivo de sempre.

Às minhas filhas Kaylla e Manuella que me motivaram a buscar o melhor de mim durante esses anos acadêmicos.

Ao meu marido Jean Carlos pelo incentivo e pela força que para mim foram essenciais nessa trajetória; sem você, sem seu apoio, nada disso seria possível.

Agradeço ainda, a todos que de alguma forma contribuíram e fizeram parte da minha formação acadêmica.

“O sucesso nasce do querer, da determinação e persistência em se chegar a um objetivo. Mesmo não atingindo o alvo, quem busca e vence obstáculos, no mínimo fará coisas admiráveis. ”

José de Alencar

RESUMO

O câncer de mama é a doença que mais acomete e mata mulheres no mundo todo. Houve um aumento contínuo no número de novos casos nos últimos anos, tornando o diagnóstico precoce da doença imprescindível para um prognóstico favorável e aumento da sobrevivência da paciente diagnosticada. O trabalho tem como objetivo avaliar a importância do diagnóstico por meio da mamografia e a atuação do farmacêutico no tratamento quimioterápico. Como metodologia foi utilizada a revisão de literatura, por meio de artigos científicos, sites oficiais governamentais e de organizações mundiais de saúde, e também em livros concernentes ao tema. A mamografia como método de primeira escolha para detecção do câncer de mama foi questionada em estudos apontando outros métodos como a ressonância magnética e a termografia sendo mais eficientes e seguras, sendo a mamografia indicada apenas em casos específicos. O tratamento da doença se dá por meio de tratamento local que envolve procedimentos cirúrgico e sistêmico envolvendo a quimioterapia. A manipulação de agentes antineoplásicos é de responsabilidade privativa do profissional farmacêutico e está descrita em resolução do Conselho Federal de Farmácia. Por fim, foi demonstrado a alta complexidade do tema analisado e a necessidade de interação de diversas áreas de estudo que são envolvidas desde o rastreamento da doença até o seu tratamento.

Palavras-chave: Mamografia. Quimioterapia. Efeitos colaterais da quimioterapia. Farmacêutico oncológico. Implantes mamários de silicone.

ABSTRACT

Breast cancer is the disease that most affects and kills women worldwide. There was a continuous increase in the number of new cases in recent years, making early diagnosis of the disease essential for a favorable prognosis and improved survival of patients diagnosed. The study aims to assess the importance of diagnosis through mammography and the pharmacist's role in chemotherapy treatment. The methodology used was a literature review, through scientific articles, and official government and global health organizations sites, and also in books concerning the topic. Mammography as the method of choice for detection of breast cancer was questioned in studies pointing to other methods such as magnetic resonance imaging and thermography being more efficient and secure, and mammography indicated only in specific cases. Treatment of the disease is through local treatment involving surgical and systemic procedures involving chemotherapy. The handling of antineoplastic agents is sole responsibility of the pharmacist and is described in the resolution of the Federal Council of Pharmacy. Finally, the analyzed theme showed its complexity and the need of studies of the interaction of several areas that are involved since the tracking of the disease to the treatment.

Keywords: Mammography. Chemotherapy. Side effects of chemotherapy. Oncology pharmacist. Silicone breast implants.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Tipos de câncer mais incidentes estimados para 2016.....	30
Tabela 2 - Novos caso de câncer por sexo e idade no Reino Unido entre 2011 e 2013 (excluindo o não melanoma de pele).	42
Tabela 3 - Estimativa de Câncer no Estado do Espírito Santo em 2016.....	46
Tabela 4 - Mortalidade de câncer de mama no Brasil por faixa etária de 2000 e 2013.	49
Tabela 5 - Mortalidade de câncer de mama no Estado do Espírito Santo por faixa etária entre 2000 e 2013.	51
Tabela 6 - Número de óbitos por câncer de mama na região sudeste entre os anos 2000 e 2013 e aumento percentual com base no ano 2000.	95

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Principais diferenças entre tumores benignos e malignos.	35
Quadro 2 - Classificação BIRADS.....	59
Quadro 3 - Síntese dos estudos epidemiológicos da associação entre câncer de mama e implantes de silicone.	62
Quadro 4 - Síntese das revisões da literatura da associação entre câncer de mama e implantes de silicone.	63
Quadro 5 - Fármacos anticâncer.....	73
Quadro 6 - Esquemas terapêuticos mais utilizados	74
Quadro 7 - Esquemas terapêuticos utilizados com menor frequência	75
Quadro 8 - Rotina de validação de prescrição de quimioterápicos.	84
Quadro 9 - Antieméticos utilizados na prevenção de náusea e vômito induzido por quimioterapia.....	89
Quadro 10 - Classificação da intensidade da dor correlacionada com a potência dos analgésicos.	90
Quadro 11 - Análise de fármacos quimioterápicos mais utilizados.	102
Quadro 12 - Interações medicamentosas dos fármacos antineoplásicos utilizados nos principais esquemas terapêuticos.	103
Quadro 13 - Síntese da análise bibliográfica sobre erros detectados em prescrições hospitalares quimioterápicas.	105
Quadro 14 - Exemplos de erros de medicação oncológica.	107
Quadro 15 - Exemplos de causas de erros de medicação com antineoplásicos.....	107
Quadro 16 - Principais instrumentos da farmacoeconomia.	109

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Comportamento das células cancerosas.	33
Figura 2 - Incidência Mundial de Câncer.	41
Figura 3 - Seguimento de rastreabilidade do câncer.	57
Figura 4 - Números de cirurgia de implante mamário no Brasil, Estados Unidos e no Mundo.	60
Figura 5 - Processos da Farmacocinética.	78
Figura 6 - Processos da Farmacodinâmica.	79
Figura 7 - Exemplos de imagens geradas no exame de termografia.	100
Figura 8 - Termogramas de acompanhamento de um paciente.	100

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Incidência de novos caso de câncer por sexo e idade no Reino Unido entre 2011 e 2013 (excluindo melanoma).	42
Gráfico 2 - Taxas de mortalidade por câncer no ano de 2011.....	45
Gráfico 3 - Taxas de Incidência de Câncer estimadas no Estado do Espírito Santo e Capital Vitória a cada 100 mil habitantes no ano de 2016.	45
Gráfico 4 - Mortalidade de câncer de mama no Brasil de 2000 e 2013.....	48
Gráfico 5 - Mortalidade de câncer de mama no Brasil por faixa etária de 2000 e 2013.	49
Gráfico 6 - Mortalidade de câncer de mama no Estado do Espírito Santo entre 2000 e 2013.	50
Gráfico 7 - Mortalidade de câncer de mama no Estado do Espírito Santo por faixa etária entre 2000 e 2013	51
Gráfico 8 - Comparação dos percentuais de mortalidade na região sudeste entre os anos de 2000 a 2013.....	96

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	27
2 REFERENCIAL TEÓRICO	29
2.1 CÂNCER.....	29
2.1.1 Surgimento das Células Tumorais.....	31
2.1.2 Diferenciação das Neoplasias	34
2.1.3 Estágios e Classificações do Processo de Carcinogênese.....	35
2.1.4 Gradação e Estadiamento da Doença.....	36
2.1.4.1 Estadiamento clínico.....	37
2.1.4.2 Estadiamento cirúrgico	37
2.1.4.3 Estadiamento patológico	38
2.1.5 Nomenclatura para os Diferentes Tipos de Câncer	38
2.1.5.1 Terminologia dos tumores	39
2.1.6 Epidemiologia Geral do Câncer.....	40
2.1.6.1 Situação mundial	40
2.1.6.2 Situação no Brasil.....	43
2.1.6.3 Situação no Espírito Santo	44
2.2 CÂNCER DE MAMA	46
2.2.1 Epidemiologia do Câncer de Mama.....	47
2.2.1.1 Epidemiologia do câncer de mama no mundo.....	47
2.2.1.2 Epidemiologia do câncer de mama no Brasil.....	47
2.2.1.3 Epidemiologia no Espírito Santo.....	49
2.2.2 Fatores de Risco	52
2.2.2.1 Idade.....	52
2.2.2.2 Hábitos alimentares	53
2.2.2.3 Consumo de álcool.....	54
2.2.2.4 Sedentarismo	54
2.2.2.5 Reposição hormonal.....	54
2.2.2.6 Contraceptivos orais.....	55
2.2.2.7 Hereditariedade	56
2.2.3 Diagnóstico Clínico	56

2.2.3.1	Avaliação diagnóstica	58
2.2.3.2	Implantes mamários.....	59
2.2.4	Formas de Tratamento do Câncer de Mama.....	63
2.2.4.1	Tratamento cirúrgico	64
2.2.4.1.1	<i>Mastectomia</i>	65
2.2.4.1.2	<i>Cirurgia conservadora</i>	65
2.2.4.2	Radioterapia.....	66
2.2.4.2.1	<i>Teleterapia</i>	67
2.2.4.2.2	<i>Radioterapia intraoperatória</i>	67
2.2.4.2.3	<i>Braquiterapia</i>	67
2.2.4.3	Quimioterapia.....	68
2.2.4.3.1	<i>Quimioterapia de indução primária</i>	68
2.2.4.3.2	<i>Quimioterapia neoadjuvante</i>	69
2.2.4.3.3	<i>Quimioterapia adjuvante</i>	69
2.3	TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO DO CÂNCER DE MAMA	70
2.3.1	Fármacos Quimioterápicos	71
2.3.2	Esquemas Terapêuticos	74
2.3.3	Efeitos Colaterais Relacionados à Quimioterapia.....	75
2.3.4	Farmacocinética.....	77
2.3.5	Farmacodinâmica.....	78
2.3.6	Interações Medicamentosas	80
2.4	O PAPEL DO FARMACÊUTICO NO TRATAMENTO ONCOLÓGICO.....	80
2.4.1	Seleção e Padronização de Medicamentos e Materiais	82
2.4.2	Auditorias Internas.....	82
2.4.3	Informação sobre Medicamentos	82
2.4.4	Análise da Prescrição Médica pelo Farmacêutico	83
2.4.4.1	Erros de medicação na quimioterapia.....	84
2.4.5	Manipulação dos Agentes Antineoplásicos	85
2.4.6	Farmacovigilância	86
2.4.7	Educação Continuada e Participação em Comissões Institucionais	86
2.4.8	Atenção Farmacêutica ao Paciente Oncológico	87
2.4.9	Terapia de Suporte.....	88
2.4.9.1	Manejo da náusea e vômitos	88
2.4.9.2	Manejo da dor	89

2.4.9.3 Alopécia.....	90
2.4.9.4 Mucosite	90
2.4.9.5 Manejo da diarréia	91
2.4.9.6 Terapia nutricional	92
3 METODOLOGIA.....	93
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	95
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	111

1 INTRODUÇÃO

O câncer possui uma história natural extremamente característica, onde uma célula saudável sofre modificações até se tornar uma célula maligna e atingir a forma de tumor. É uma doença que pode ser hereditária, porém a maioria dos casos está associado a outros fatores de risco (LOPES; CHAMMAS; IYEYASU, 2013).

De acordo com o Instituto Oncoguia (2015), no Brasil são esperados 596.070 novos casos no ano de 2016. Dentre os tipos com maior incidência está o câncer de mama.

Sendo uma causa importante de saúde pública, o câncer de mama é a neoplasia mais corriqueiramente detectada e a principal causa de morte por câncer na população feminina em todo o mundo. Em 2012 ocorreu cerca de 1,67 milhões de novos casos no mundo um representativo de 25% de todos os tipos de neoplasia diagnosticados em mulheres (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2015).

Por estar relacionado à fatores biológicos e endócrinos, vida reprodutiva e hábitos de vida, o câncer de mama é considerado multifatorial. Os fatores de risco mais habituais para o desenvolvimento dessa doença são: o envelhecimento, história familiar e os aspectos relacionados à vida reprodutiva, além desses, os aspectos relacionados ao consumo de álcool, excesso de peso e falta de atividade física também são agentes com potencial para o desenvolvimento dessa doença (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2015).

De acordo com pesquisas realizadas, o diagnóstico precoce e o aperfeiçoamento do tratamento têm melhorado de maneira significativa a sobrevida da paciente (LOPES; CHAMMAS; IYEYASU, 2013).

Hábitos alimentares saudáveis, prática de atividade física, a manutenção do peso ideal, são designadas como métodos de prevenção primária contra a doença, podendo evitar aproximadamente 30% dos casos. Para o rastreamento do câncer de mama, a mamografia é o exame de imagem mais recomendado de acordo com o Ministério da Saúde no Brasil (2006).

É possível observar que o câncer de mama é o tipo de neoplasia maligna mais frequente entre as mulheres e apresenta um índice de mortalidade elevado. É de grande relevância incentivar mulheres ao rastreamento precoce da doença. Em relação à uma forma específica de tratamento, a quimioterapia, é preciso frisar que

existem efeitos colaterais e que eles podem ocorrer com a paciente submetida a tal tratamento a qualquer instante mesmo após o término do tratamento.

O objetivo geral desse trabalho é avaliar a importância do diagnóstico por meio da mamografia e a atuação do farmacêutico no tratamento quimioterápico. Os objetivos específicos são: demonstrar a importância do diagnóstico precoce do câncer de mama, para o melhor direcionamento do tratamento e prognóstico; descrever os fatores de risco, o diagnóstico clínico e a epidemiologia do câncer de mama; avaliar a eficácia da mamografia como forma de diagnóstico primário; analisar os implantes mamários de silicone quanto ao impacto no diagnóstico precoce e como fator de risco no seu desenvolvimento; descrever as principais formas de tratamento do câncer de mama; analisar os efeitos colaterais relacionados à quimioterapia; e ressaltar a importância da atuação do farmacêutico no tratamento oncológico.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 CÂNCER

A palavra câncer tem origem no termo grego *karkínios*, o que significa caranguejo, devido à comparação com o seu modo de desenvolvimento infiltrante, aderindo à lama ou areia, sendo difícil a sua remoção. A constatação em múmias egípcias comprova que a doença já comprometia homens a mais de 3 mil anos a.C. (ALMEIDA et al., 2005; INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2011).

Nos dias de hoje, esta enfermidade, também conhecida pelo termo neoplasia, se refere diretamente aos tumores malignos. Anos atrás, o câncer era associado como doença de países desenvolvidos e industrializados, porém, na atualidade, as estatísticas comprovam um aumento na incidência dos casos nos países subdesenvolvidos e na classe baixa de países desenvolvidos (MOLINA; DALBEN; DE LUCA, 2003).

Guerra e outros (2005) corroboram com esse entendimento ao destacar que, atualmente, 55% dos novos casos diagnosticados anualmente, estão localizados em países subdesenvolvidos. Segundo o autor, o câncer se tornou um sério problema de saúde pública mundial.

Segundo a World Health Organization (WHO) (2015), o câncer está entre uma das causas predominantes de morbidade e mortalidade no mundo. Estatísticas demonstram que em 2012, por exemplo, foram diagnosticados 14 milhões de novos casos da doença, e aproximadamente 8,2 milhões de mortes. Nas duas décadas subsequentes, estima-se um crescimento aproximado de 70% nos novos casos.

Ainda de acordo com a World Health Organization (2015), o meio ambiente e as características hereditárias podem ser apontados como fatores de risco para a doença. Aproximadamente, 80% dos casos são relacionados com o meio ambiente, subdivididos em ambiente geral: ar, água e terra; ambiente ocupacional; ambiente sócio cultural: hábitos de vida; e o ambiente de consumo: alimentos e medicamentos.

Dentre esses fatores de risco, o sedentarismo, os hábitos alimentares, o tabagismo e o álcool, são responsáveis por um terço das mortes por câncer. O tabaco é o fator responsável por aproximadamente 20% das mortes globais causada por câncer e

cerca de 70% das mortes causadas por câncer de pulmão (WORD HEALTH ORGANIZATION, 2015).

Na classificação por gênero, a WHO (2015) relata que em 2012, os tipos de câncer mais diagnosticados nos homens foram os de: próstata, fígado, pulmão, colo-retal e estômago; e, nas mulheres, os tipos mais diagnosticados foram os de: mama, colo-retal, pulmão, estômago e colo do útero. A Tabela 1 demonstra os tipos de câncer mais comum em homens e mulheres de acordo com número de casos ocorridos.

Tabela 1 - Tipos de câncer mais incidentes estimados para 2016.

Localização Primária	Casos	%			Localização Primária	Casos	%
Próstata	61.200	28,6%	Homens	Mulheres	Mama feminina	57.960	28,1%
Traqueia, Brônquio e Pulmão	17.330	8,1%			Cólon e Reto	17.620	8,6%
Cólon e Reto	16.660	7,8%			Colo do útero	16.340	7,9%
Estômago	12.920	6,0%			Traqueia, Brônquio e Pulmão	10.890	5,3%
Cavidade Oral	11.140	5,2%			Estômago	7.600	3,7%
Esôfago	7.950	3,7%			Corpo do útero	6.950	3,4%
Bexiga	7.200	3,4%			Ovário	6.150	3,0%
Laringe	6.360	3,0%			Glândula Tireoide	5.870	2,9%
Leucemias	5.540	2,6%			Linfoma não Hodgkin	5.030	2,4%
Sistema Nervoso Central	5.440	2,5%			Sistema Nervoso Central	4.830	2,3%

Fonte: INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2015.

Calcula-se que 25% dos casos de câncer no mundo seja resultado de infecções, como as originadas pelo papiloma vírus humano (HPV), pelos vírus da hepatite B (HBV) e C (HCV), pelo Epstein-Barr, pelo vírus da imunodeficiência (HIV), pelo herpes vírus humano do tipo 8 (HHV8) e pela bactéria *Helicobacter pylori* (KUMAR et al., 2010).

Ainda de acordo com Kumar e outros (2010), o HPV está terminantemente ligado ao carcinoma uterino, sendo os vírus dos tipos 16 e 18 os responsáveis por aproximadamente 70% dos casos em diversos países, incluindo o Brasil. Os hepatocarcinoma são ligados às infecções causadas pelos vírus HBV e HCV, que de forma isolada ou em conjunto respondem, respectivamente, por aproximadamente 60%, 34% e 90% dos casos diagnosticados.

Cerca de 85% dos casos de linfoma de Burkitt africano, quase a totalidade de carcinoma de nasofaringe e 50% dos casos de linfoma de Hodgkin são causados pelo vírus Epstein-Barr. Com relação ao HIV, são associados a ele, o linfoma de Hodgkin e o sarcoma de Kaposi. O HHV8 também está ligado a casos de sarcoma de Kaposi. Já a infecção causada pela bactéria *Helicobacter pylori* está relacionada a 78% dos casos de câncer gástrico de vários países desenvolvidos (KUMAR et al., 2010).

2.1.1 Surgimento das Células Tumorais

Para que haja a proliferação nas células normais é necessário que ocorra o recebimento de um sinal extrínseco para que essas saiam de um estado adormecido e comecem a se multiplicar. A produção e liberação de sinais de crescimento segue um ciclo minucioso, controlado pelas próprias células, assegurando a ocorrência da homeostase. Nas células tumorais ocorre a perda do controle desse ciclo, tornando-as autossuficientes, portanto capazes de gerar seus próprios fatores de desenvolvimento com a incitação de seus receptores, alcançando uma resposta proliferativa autócrina (LOPES; CHAMMAS; IYEYASU, 2013).

Almeida e outros (2005) e Kumar e outros (2010), definem o câncer como o resultado de falhas nos processos que habitualmente controlam o desenvolvimento e multiplicação das células. Segundo os autores, as mutações nas células proto-oncogenes, encontradas em estado quiescente em células normais, quando sofrem mutações transformam-se em oncogenes, que se caracterizam pela eficiência em proporcionar o crescimento celular na ausência de sinais promotores normais, sendo responsáveis pela transfiguração das células normais em células intituladas cancerosas ou tumorais (ALMEIDA et al., 2005; KUMAR et al, 2010).

A proliferação dessas células é incontrolável e ocorre mais rapidamente que em células normais tornando-as mais agressivas e com total capacidade de se alastrar pelos tecidos ao redor (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 1996).

Apesar de todas as anomalias genéticas que as células sofrem no processo de transfiguração, os tumores sólidos são incapazes de crescer além de 1 a 2 mm de diâmetro sem vascularização, pois as células de modo geral, precisam de oxigênio e diversos nutrientes para se desenvolverem, assim como, eliminar os resíduos e

dióxido de carbono produzidos pelo processo metabólico, o que provavelmente demonstra que a zona de 1 a 2 mm é a distância máxima do qual essas necessidades serão atendidas pelos vasos sanguíneos (KUMAR et al., 2010).

Ainda de acordo com Kumar e outros (2010), as células tumorais são capazes de estimular a neoangiogênese, do qual novos vasos serão formados a partir de capilares já existentes, ou em outros casos a vasculogênese, onde as células são recrutadas da medula óssea. Essa vasculatura tumoral é anormal, os novos vasos vazam e são dilatados. A angiogênese não é apenas requisitada para o crescimento contínuo, mas também para o acesso ao sistema vascular para posterior desenvolvimento de metástase.

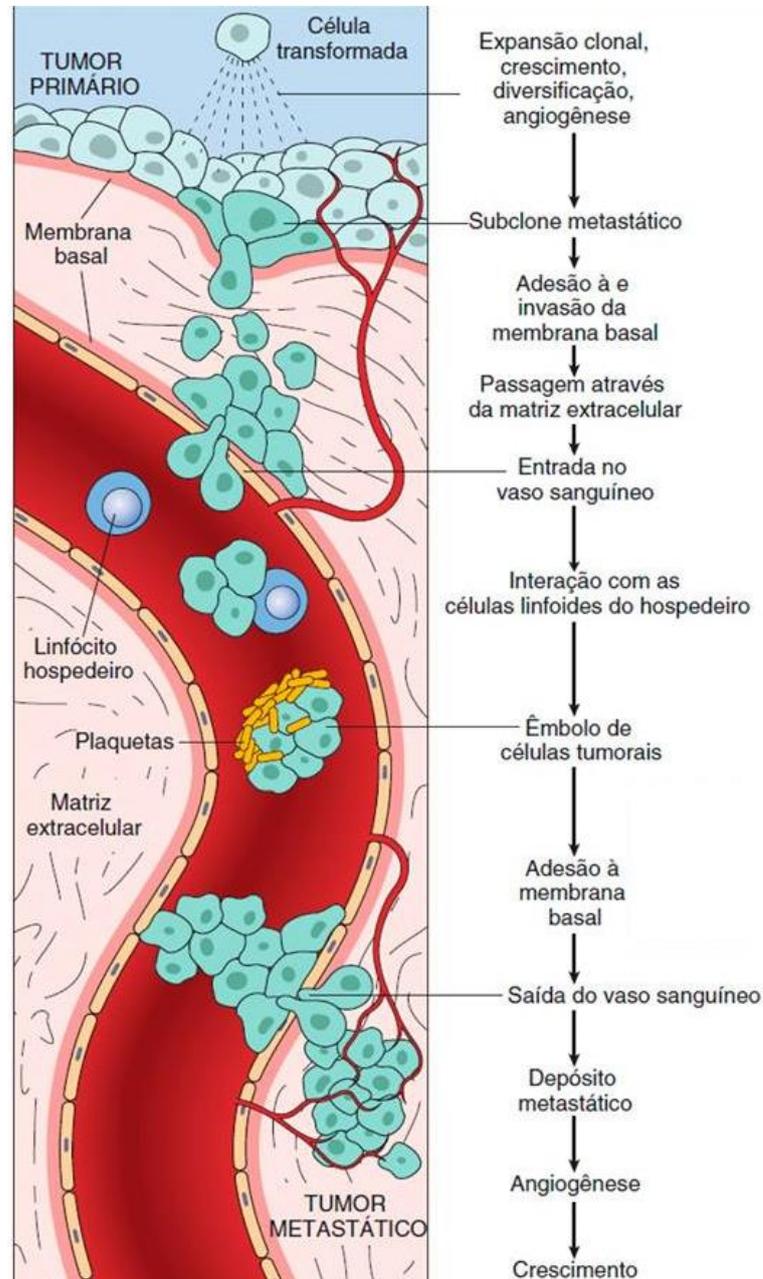
A constituição de novos vasos em tecido normal se dá pelos reguladores angiogênicos que são proteínas sinalizadoras (fator de crescimento endotelial vascular – VEGF ou Trombospondina 1 – TSP-1) que são ativadas por exemplo em processos fisiológicos como a cicatrização. A VEGF pode ter sua expressão gênica regulada em casos de ocorrência de hipóxia ou pela sinalização de oncogenes (LOPES; CHAMMAS; IYEYASU, 2013).

Atualmente, foi admitido que células como macrófagos, neutrófilos, mastócitos ou precursores mielóide, representam o sistema imune e tem atividade de importância na angiogênese patológica, além disso podem não apenas acionar e manter a angiogênese bem como, simplificar a invasão e manter a vasculatura fora do alcance do efeito de fármacos com ação em células endoteliais (LOPES; CHAMMAS; IYEYASU, 2013). Nagy e colaboradores (apud KUMAR et al., 2010, p. 297) consideram que “a angiogênese é, então, um correlato biológico necessário à malignidade.”

Na maioria dos tipos de câncer existe predisposição das células pioneiras se desligarem do tumor primário e migrar desde os tecidos vizinhos até os vasos sanguíneos e linfáticos e atingir órgãos distantes do tumor inicial onde podem estabelecer nova colônia, propiciando a metástase, que pode ser definida como uma cascata de fases que abrange inúmeras ações que ocorrem entre o hospedeiro e o tumor, que precisa apresentar algumas características como: a autossuficiência, neutralidade aos sinais de anti-crescimento, habilidade de escapar da apoptose e do sistema imune e também obter a angiogênese de sustentação (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 1996; LOPES; IYEYASU; CASTRO, 2008).

A Figura 1 demonstra as fases de divisão das células cancerosas desde sua origem até a propagação da metástase.

Figura 1 - Comportamento das células cancerosas.



Fonte: KUMAR et al., 2010.

Cada passo desse processo está suscetível a muitos controles, portanto em qualquer ponto da sequência o processo pode ser interrompido e a célula invasora não sobreviver. A rapidez desta metástase depende exclusivamente do tipo de célula

tumoral. A medida que as células cancerosas, que são menos especializadas que suas células normais semelhantes, vão substituindo as células normais, os órgãos ou tecidos atingidos vão perdendo suas funções (LOPES; IYAYASU; CASTRO, 2008).

A invasão e a metástase são sinais registrados biológicos de tumores malignos, sendo os principais fatores de morbimortalidade associada ao câncer. Alguns estudos demonstraram que ainda que sejam liberadas milhões de células na circulação a cada dia pelo tumor primário, apenas algumas metástases são produzidas (KUMAR et al.2010).

2.1.2 Diferenciação das Neoplasias

Para um indivíduo acometido pela doença, uma notícia muito esperada é a resposta para a pergunta: “É maligno ou benigno? ”, devido à relevância da sua diferenciação feita pelo patologista. Na maior parte dos casos, os tumores benignos podem ser diferenciados dos tumores malignos pela sua morfologia (KUMAR et al., 2010).

As neoplasias consideradas benignas possuem crescimento organizado, lento, expansivo e apresentam contornos evidentes. Apesar de não se alastrar pelos tecidos adjacentes, podem pressionar os órgãos e tecidos próximos. Para exemplificar, podemos citar o lipoma, o mioma e o adenoma. Por outro lado, as neoplasias malignas têm autossuficiência para se alastrar por tecidos adjacentes e causar a metástase, ser toleráveis ao tratamento e ocasionar até mesmo a morte do paciente (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2011).

Eventualmente alguns tumores desafiam as categorizações, não havendo uniformidade entre o aspecto do tumor e seu comportamento biológico; mesmo um aspecto inócuo pode esconder uma malignidade. Sendo assim, alguns testes e perfil moleculares podem conter informações esclarecedoras. De um modo geral, os tumores benignos e malignos podem ser diferenciados com base na sua taxa de crescimento, anaplasia, invasão de local e metástases (KUMAR et al., 2010).

A comparação realizada no Quadro 1 quanto aos dois tipos de tumores, maligno e benigno, demonstra as principais diferenças nas suas características.

Quadro 1 - Principais diferenças entre tumores benignos e malignos.

Tumor benigno	Tumor maligno
Formado por células bem diferenciadas (semelhantes às do tecido normal); estrutura típica do tecido de origem	Formado por células anaplásicas (diferentes das do tecido normal); atípico; falta diferenciação
Crescimento progressivo; pode regredir; mitoses normais e raras	Crescimento rápido; mitoses anormais e numerosas
Massa bem delimitada, expansiva; não invade nem infiltra tecidos adjacentes	Massa pouco delimitada, localmente invasivo; infiltra tecidos adjacentes
Não ocorre metástase	Metástase frequentemente presente

Fonte: INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2011

2.1.3 Estágios e Classificações do Processo de Carcinogênese

Segundo Almeida e outros (2005), a estruturação do câncer usualmente ocorre lentamente a ponto de que para um tumor ser detectado, formado por células cancerosas, pode levar alguns anos. O processo de formação do tumor é separado em três estágios.

No primeiro, o estágio de iniciação, é onde as células são submetidas ao efeito de um promotor carcinogênico que estimula modificações em seus genes. Apesar de não ser possível identificar o tumor clinicamente, nesse estágio as células já se situam modificadas geneticamente. Podemos citar como exemplos de substâncias cancerígenas o sulfato dimetila, dimetilnitrosamina e benzopireno (ALMEIDA et al., 2005).

No segundo, o estágio de promoção, as células já modificadas se submetem a ação dos agentes classificados como oncopromotores. A célula sofre uma transformação lenta e gradual, porém para que aconteça essa modificação o agente cancerígeno deve manter um contato longo e constante, caso ocorra a interrupção desse contato o estágio pode ser descontinuado (ALMEIDA et al., 2005).

No terceiro e último estágio, o de progressão, é onde ocorre a multiplicação descontrolada sendo classificado nesta fase como irreversível. Nesse ponto o câncer já está estabelecido e pode causar os primeiros sinais clínicos (ALMEIDA et al., 2005).

2.1.4 Graduação e Estadiamento da Doença

A aplicação de alguns métodos para avaliar a agressividade clínica de um neoplasma, sua extensão e a propagação no paciente, são necessários para que o prognóstico seja satisfatório, e também para confrontar resultados finais de vários protocolos terapêuticos. A graduação de um câncer é fundamentada no grau de diferenciação das células tumorais, e em alguns casos, no número de mitoses ou nas características físicas das células. Os esquemas de graduação dependem do tipo de malignidade e usualmente são divididas entre duas categorias, baixo ou alto grau, à quatro categorias, variando de acordo com a neoplasia (KUMAR et al., 2010).

Embora a graduação histológica seja útil, a relação entre as características histopatológicas e o comportamento biológico nas células não são harmoniosos. Sendo reconhecido essa falha e para evitar uma quantificação artificial, se torna comum caracterizar o neoplasma com termos descritivos (KUMAR et al., 2010).

A classificação do tumor de acordo com sua extensão, imparcialmente à fase que foi diagnosticado, é chamada de estadiamento e é de suma relevância para comprovar que a progressão da doença é diferenciada quando fica limitado ao órgão de origem de quando se expande a outros órgãos. O estadiamento pode ser clínico, cirúrgico ou patológico. O estágio do tumor vai além da averiguação das taxas de desenvolvimento e amplitude da doença, ele avalia o gênero do tumor e seu vínculo com o doente (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2011).

O sistema de estadiamento mais utilizado é o preconizado pela União Internacional Contra o Câncer (UICC), denominado *Sistema TNM de Classificação dos Tumores Malignos*. Esse sistema baseia-se na extensão anatômica da doença, levando em conta as características do tumor primário (T), as características dos linfonodos das cadeias de drenagem linfática do órgão em que o tumor se localiza (N) e a presença ou ausência de metástase a distância (M). Esses parâmetros recebem graduações, geralmente de T0 a T4; N0 a N3; e de M0 a M1, respectivamente. [...] Assim, além do TNM, a classificação das neoplasias malignas deve considerar também: localização, tipo histopatológico, produção de substâncias e manifestações clínicas do tumor, além do sexo, idade, comportamentos e características biológicas do paciente. (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2011 p.24)

O sistema TNM possibilita a divisão em grupos de pacientes de acordo com o estágio que se encontra. Pacientes num mesmo grupo terá o prognóstico semelhante. Através do seguimento propício é possível colher dados em relação a sobrevida sem a doença e sobrevida mundial. Portanto, o estadiamento é de suma importância para o esquema

terapêutico na oncologia. A padronização permite a comparação dos resultados encontrados e a efetuação de testes clínicos, acrescentando dados às pesquisas referentes à doença (LOPES; CHAMMAS; IYEYASU, 2013).

Para o médico oncologista essa determinação favorece a recomendação de um tratamento mais ajustado para cada paciente, levando-se em conta a individualidade de cada um, que mesmo acometido pelo mesmo tipo de câncer pode possuir estadiamentos distintos, requerendo, portanto, conduta terapêutica diferenciada (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2011).

É essencial ter conhecimento a respeito da enfermidade levando em conta seu comportamento biológico e sua linha de disseminação, para se estabelecer um estadiamento. A propagação do câncer pode acontecer através das vias linfáticas, afetando os linfonodos, ou por hematogênia, conforme o seu desempenho biológico (LOPES; CHAMMAS; IYEYASU, 2013).

2.1.4.1 Estadiamento clínico

De acordo com Lopes e outros (2013) em grande parte dos casos, a procura pelo médico só ocorre quando a doença já está estabelecida apresentando os sintomas. Uma anamnese bem realizada e exame físico são imprescindíveis para a concepção de um diagnóstico. No entanto, sob suspeita de câncer deve-se ressaltar a importância de confirmar o diagnóstico com exames citológico e histopatológico antes de iniciar qualquer tipo de tratamento oncológico.

Também podem ser utilizados exames complementares, endoscopias e métodos de imagem, ressonância, ultrassonografia e outros para uma avaliação bem aplicada. Assim, a definição do tratamento depende do estágio da doença. Os protocolos terapêuticos, ainda que não sejam curativos, tem a capacidade de modificar a trajetória clínica e a história natural do paciente oncológico. (LOPES; CHAMMAS; IYEYASU, 2013).

2.1.4.2 Estadiamento cirúrgico

Segundo Lopes e outros (2008) este tipo de estadiamento é relevante para avaliar a propagação da doença, propiciando esclarecimento real da extensão de tumores sólidos. “O câncer de ovário é um exemplo clássico de como a laparotomia fornece dados para melhor estadiamento por meio de inventário completo cavitário [...] além do tratamento cirúrgico (pan-histerectomia com omentectomia)”.

2.1.4.3 Estadiamento patológico

As análises das biopsias e peças cirúrgicas são realizadas pelo patologista. A determinação do tamanho do tumor, seu vínculo com as estruturas ao seu redor invadidas ou não, presença de embolização linfática ou vascular, de histiócitos e linfócitos, são referências que auxiliam a designar um esquema de tratamento e estabelecer o prognóstico (LOPES; IYEYASU; CASTRO, 2008).

2.1.5 Nomenclatura para os Diferentes Tipos de Câncer

Kumar e outros (2010) definem a neoplasia como “novo crescimento”, e um novo crescimento como neoplasma. Tumor é o termo usado para o edema ocasionado pela infecção, no entanto o uso da palavra tumor não estando relacionado a neoplasia praticamente desapareceu, demonstrando que o termo atualmente se iguala a neoplasma.

O Instituto Oncoguia (2015c) faz uma abordagem onde descreve que os diferentes tipos de câncer são ordenados em conformidade com a célula que deu origem, e não segundo os tecidos para onde se espalhou, podendo ser classificados em categorias mais extensas. As categorias prevaletentes abrangem:

Carcinoma: tem início na pele ou em tecidos que envolvem ou recobrem os órgãos internos.

Sarcoma: seu início se dá em tecidos conjuntivos como, ósseo, cartilaginoso, muscular, tecido adiposo, ou outros tecidos de suporte e vasos sanguíneos.

Leucemia: caracterizado por atingir a medula óssea, onde são produzidas as células sanguíneas jovens, promovendo a produção de uma ampla quantidade de células

deficientes do sangue que caem na circulação.

Linfoma: afetam os linfócitos que se localizam por todo organismo, especialmente em glândulas linfáticas e sangue.

Mieloma: afetam a princípio o sistema imunológico, atingindo as células plasmáticas da medula que origina os anticorpos.

Cânceres do Sistema Nervoso Central: responsáveis por afetar os tecidos do cérebro e da medula espinhal.

2.1.5.1 Terminologia dos tumores

Segundo o Instituto Nacional do Câncer (2011), a terminologia dos tumores é associada ao tipo de célula que os originaram e o tecido acometido. Para os tumores benignos adiciona-se o sufixo -oma ao nome do tecido que deu origem, como por exemplo, tumor benigno de tecido cartilaginoso: condroma; de tecido gorduroso: lipoma; de tecido glandular: adenoma.

Ao passo que em tumores malignos prevalece a origem embrionária do tecido onde o tumor se instalou. Para os tumores que tem origem nos tecidos epiteliais de revestimento são classificados como carcinomas; já quando o tumor em tecido epitelial é de origem glandular, leva o nome de adenocarcinoma. Em tecidos conjuntivos o nome do tumor leva a inserção de sarcoma ao final do termo que designa o tecido, um exemplo é o osteossarcoma (tumor de tecido ósseo). Usualmente, além da classificação histológica, adiciona-se a topografia, como nos casos de: adenocarcinoma de pulmão, osteossarcoma de fêmur (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2011).

No entanto, a nomenclatura também pode utilizar o nome dos cientistas que relataram pela primeira vez sobre o tumor, como por exemplo, linfoma de Burkitt, sacorma de Kaposi entre outros. Ou ainda se utiliza o nome sem mencionar que são tumores, podemos citar por exemplo: doença de Hodgkin e micose fungoide. Apesar dos nomes não sugerirem neoplasia, refere-se a tumores do sistema linfático e da pele (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2011).

2.1.6 Epidemiologia Geral do Câncer

A epidemiologia é descrita como a ciência que analisa os causadores, a evolução, a incidência e a disseminação das doenças na população, sendo empregada no controle da saúde. Desta forma a epidemiologia está ligada as epidemias, causas, diagnóstico e prevenção, tratamentos, serviços e custos com a saúde. Os dados adquiridos nas pesquisas podem auxiliar novos estudos e também apontar prováveis fatores de risco envolvidos, assim como contribuir na determinação de programas de prevenção. As informações conseguidas através de estudos observacionais não inferenciais a longo prazo podem ser úteis para conduzir novos estudos de propriedade inferencial (LOPES; IYEYASU; CASTRO, 2008).

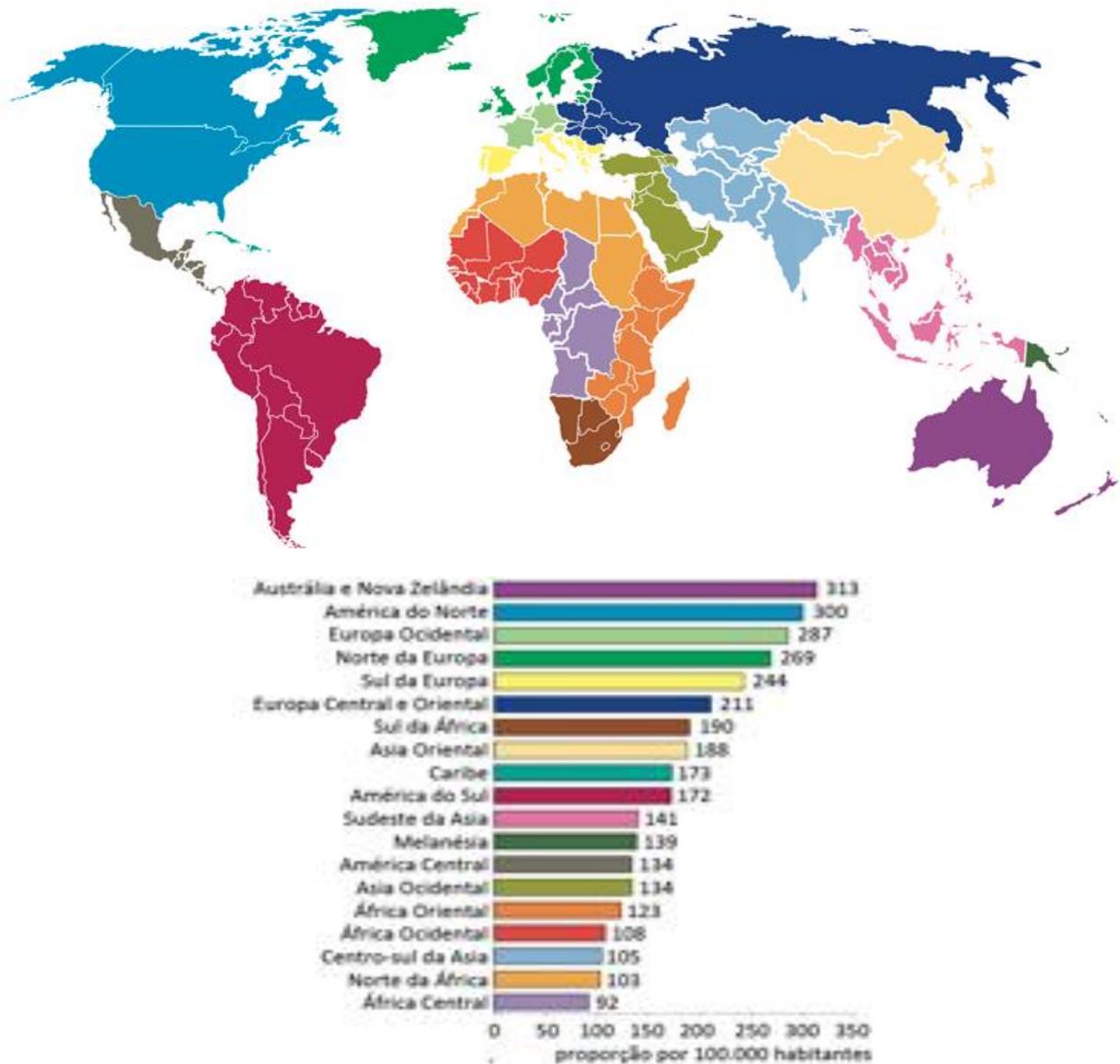
Sendo o câncer uma doença caracterizada pela desordem de desenvolvimento e do comportamento celular, sua consideração final é demonstrada em níveis celular e subcelular. O estudo dos padrões da doença na população é relevante para a compreensão das origens do câncer (KUMAR et al., 2010).

2.1.6.1 Situação mundial

O câncer é a doença apontada como causa de cerca de 12% de mortes no mundo. A cada ano, cerca de 7 milhões de pessoas acometidas por esta enfermidade vão a óbito. Uma previsão realizada em 2005 pela International Union Against Cancer (UICC), mostrou que em 2002 o número de novos casos estava em 11 milhões, e poderá alcançar em torno de 15 milhões até 2020 (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2006).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) (2015) estima que são esperados cerca de 27 milhões de casos supervenientes no mundo até 2030, 17 milhões de óbitos e 75 milhões vivendo com esta enfermidade, com dados apontando que a maior incidência dos casos será em países de baixa e média rendas. Em 2012 foram diagnosticadas cerca de 14 milhões de pessoas no mundo com câncer. Os dados ainda expõem que no ano de 2008 houve um aumento na incidência de casos, quando foram registrados cerca de 12,7 milhões de casos.

Figura 2 - Incidência Mundial de Câncer.



Fonte: INSTITUTO ONCOGUIA, 2015b.

Na Figura 2, estão representados os continentes e a magnitude de novos casos estimados numa escala de proporção por 100 mil habitantes. Como pode ser observado, os três lugares com maior incidência são a Nova Zelândia e Austrália (313/100 mil habitantes), a América do Norte (300/100 mil habitantes), e a Europa Ocidental (287/100 mil habitantes). Já o continente com menor índice foi a África Central (92/100 mil habitantes).

A variação no tipo de câncer relacionada às diferentes células do corpo pode afetar pessoas de qualquer idade (BRANDÃO et al., 2010), no entanto, verifica-se um

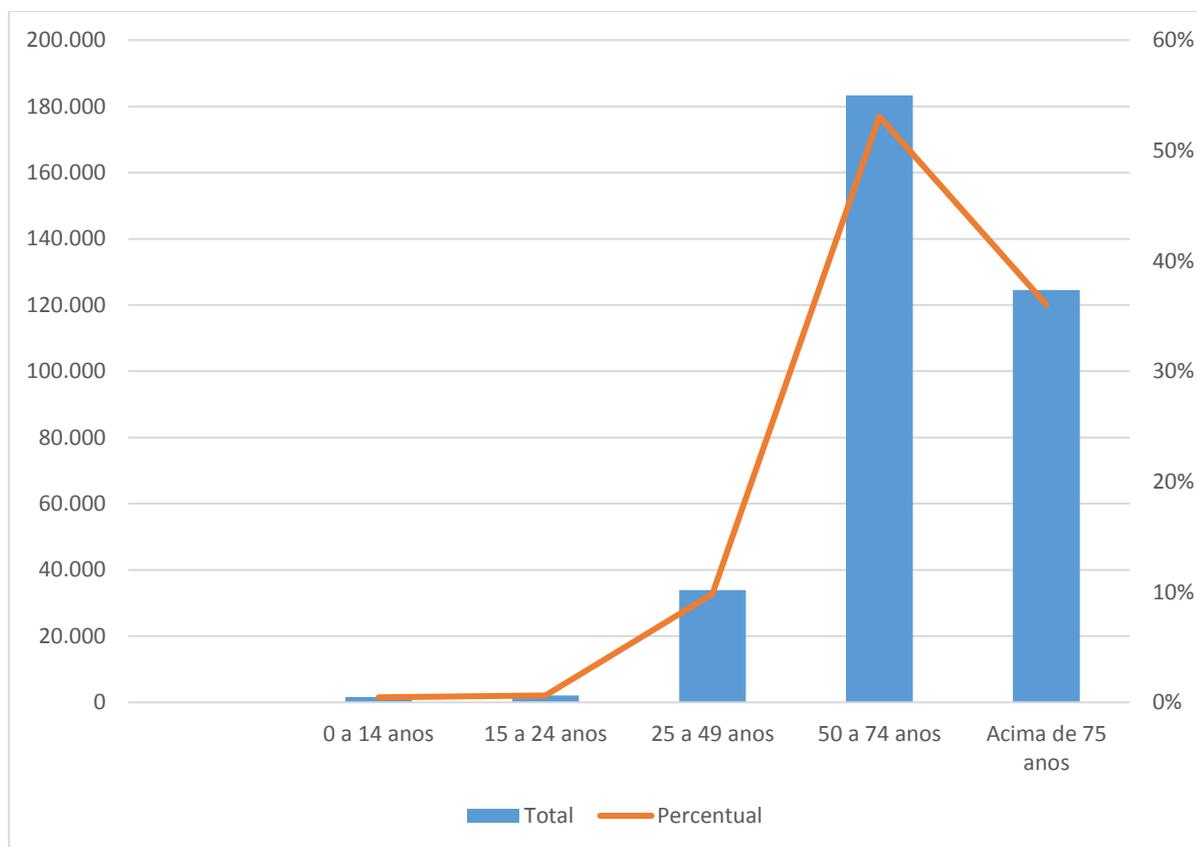
aumento significativo no risco do desenvolvimento da doença com o avanço da idade, conforme estudo realizado pelo Instituto CANCER RESEARCH UK (2013), demonstrado com adaptações na Tabela 2 e reproduzidos graficamente no Gráfico 1.

Tabela 2 - Novos caso de câncer por sexo e idade no Reino Unido entre 2011 e 2013 (excluindo o não melanoma de pele).

Faixa Etária	Masculino	Feminino	Total	%
	Novos Casos	Novos Casos		
0 a 14 anos	850	726	1.576	0,46%
15 a 24 anos	1.070	1.066	2.136	0,62%
25 a 49 anos	11.935	22.506	33.901	9,81%
50 a 74 anos	97.423	85.931	183.354	53,07%
Acima de 75 anos	64.789	59.708	124.497	36,04%
TOTAL	175.527	169.937	345.464	100,00%

Fonte: Adaptado de CÂNCER RESEARCH UK, 2013.

Gráfico 1 - Incidência de novos caso de câncer por sexo e idade no Reino Unido entre 2011 e 2013 (excluindo melanoma).



Fonte: Adaptado de CÂNCER RESEARCH UK, 2013.

Como pode ser observado no Gráfico 1 há um expressivo aumento percentual de novos casos para a faixa etária de adultos entre 50 a 74 anos, representando mais de 53% dos novos casos diagnosticados anualmente no Reino Unido.

Esse crescimento é resultante do maior contato das pessoas com os fatores de risco. Analisando alguns fatores, constata-se o processo de industrialização global com representação relevante no perfil epidemiológico, ao passo que a ampliação da expectativa de vida e o envelhecimento populacional, ocasionado pelas modificações demográficas e diminuição da taxa de natalidade e mortalidade, elevam a prevalência de doenças crônico-degenerativas, como Alzheimer, diabetes tipo 2, doenças cardiovasculares, câncer entre outras (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2006; GUERRA, GALLO, MENDONÇA, 2005).

2.1.6.2 Situação no Brasil

De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (2015), as informações que demonstram o efeito do câncer nas comunidades do Brasil são concedidas pelos Registros de Câncer de Base Populacional (RCBP), sendo de extrema importância para elaboração e verificação das medidas de prevenção e controle de câncer. Essas informações, juntamente com os Registros Hospitalares de Câncer (RHC) e com o Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) do DataSUS, estabelecem uma base organizada para a vigilância da doença e para o andamento das pesquisas sobre o assunto.

A modificação no perfil epidemiológico no Brasil nas últimas décadas é justificada pelas mudanças nas taxas de mortalidade e morbidade juntamente com as mudanças demográficas e socioeconômicas. O envolvimento do câncer nessa mudança de padrão de adoecimento da população no Brasil pode ser explicado por alguns fatores (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2011).

O primeiro fator, segundo o Instituto Nacional do Câncer (2011) é o aumento da exposição a agentes cancerígenos, que pode ser definido como o efeito sobre a mudança de hábitos no padrão de vida das pessoas e a industrialização que anda cada vez mais excessivos. O segundo fator citado é a incidência aumentada do

número de óbitos pela doença. Por último, são citados os fatores relativos à extensão da expectativa de vida e ao envelhecimento da população que estão associadas:

- i) A taxa de natalidade diminuída;
- ii) As condições econômicas, que proporciona melhora na questão de saneamento básico das cidades;
- iii) Ao avanço da medicina e tecnologia juntamente com o uso de antibióticos e vacinas existentes na atualidade;

Aproximadamente 600 mil novos casos são esperados no biênio 2016/2017 no Brasil. Com exceção do câncer de pele não melanoma, responsável por cerca de 180 mil novos casos, existirão por volta de 420 mil novos casos de câncer. Desses novos casos estimam-se que sejam diagnosticados 49% em mulheres e 51% em homens. Os tipos mais recorrentes nas mulheres serão o de pele não melanoma, pulmão, colo do útero, mama e colorretal; já nos homens serão o de próstata, estômago, colorretal, de pele não melanoma e pulmão (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2015).

2.1.6.3 Situação no Espírito Santo

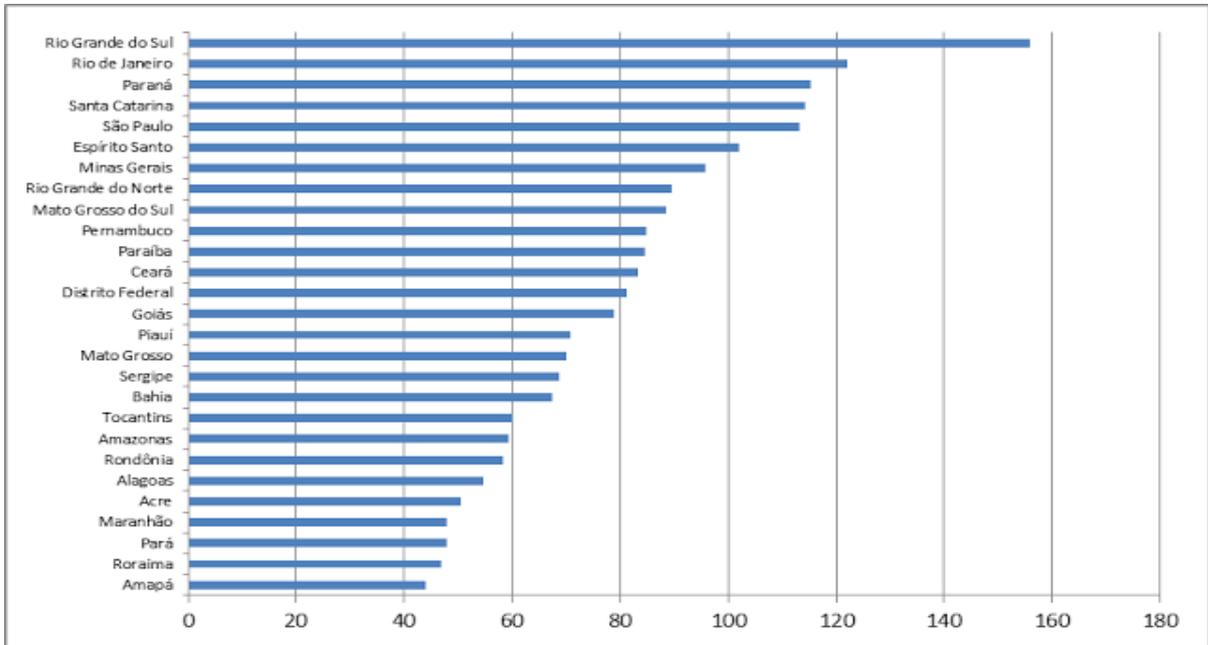
As mudanças demográfica e epidemiológica dos Estados provocam uma modificação nas taxas ocasionando a diversidade nos dados apresentados. Pode-se afirmar que os Estados que se encontravam em maior modificação demográfica possuíam uma idade média mais elevada na população acarretando em taxas de mortalidade por câncer mais acentuadas (MEDICI; BELTRÃO, 2015)

A incidência de câncer no Espírito Santo o colocaram entre os seis Estados com taxas superiores a 100 casos por 100 mil habitantes no ano de 2011, como podem ser observadas nas taxas estaduais demonstradas no Gráfico 2.

O Instituto Nacional do Câncer (2015) estima que aconteça cerca de 291.090 novos casos de câncer para cada 100 mil habitantes na região Sudeste no ano de 2016 em ambos os sexos. No Estado do Espírito Santo são esperados 5.890 novos casos em homens e 6.150 novos casos em mulheres, incluindo o câncer de pele não melanoma totalizando 12.040 novos casos no Estado. Já na capital são esperados 630 e 610 novos casos em homens e mulheres respectivamente. Esses dados podem ser

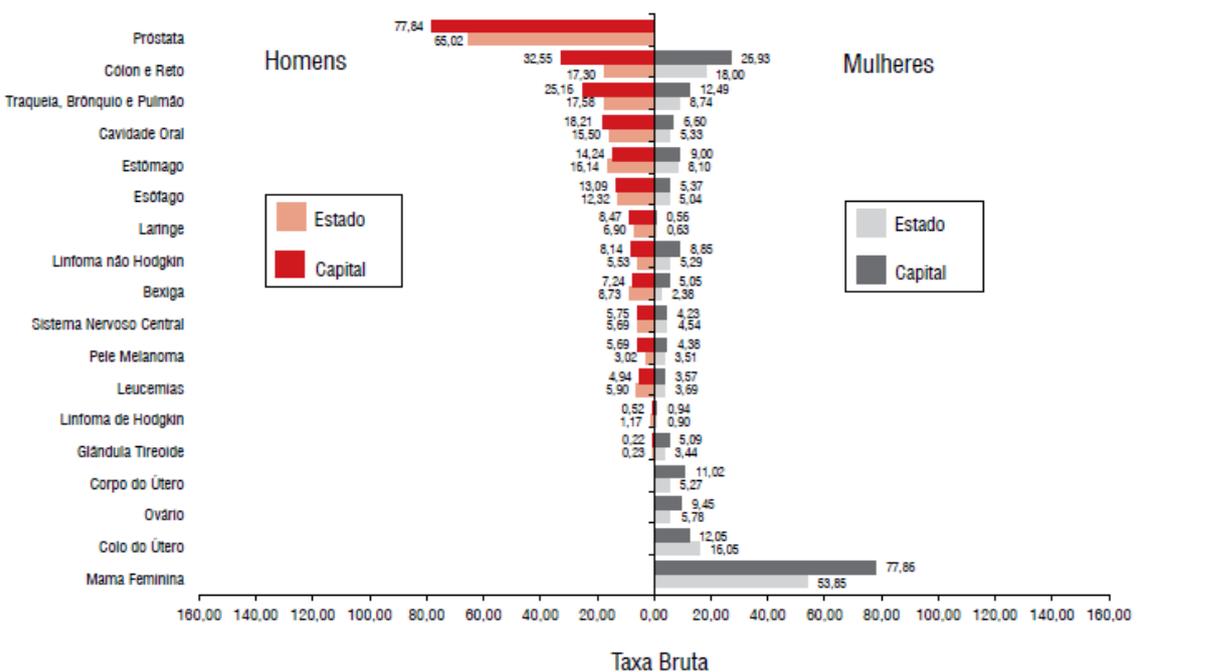
visualizados no Gráfico 3 e na Tabela 3.

Gráfico 2 - Taxas de mortalidade por câncer no ano de 2011.



Fonte: MEDICI; BELTRÃO, 2015.

Gráfico 3 - Taxas de Incidência de Câncer estimadas no Estado do Espírito Santo e Capital Vitória a cada 100 mil habitantes no ano de 2016.



Fonte: INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2015.

Tabela 3 - Estimativa de Câncer no Estado do Espírito Santo em 2016.

Localização Primária Neoplasia Maligna	Estimativas dos Novos Casos							
	Homens				Mulheres			
	Estado		Capital		Estado		Capital	
	Casos	Taxa Bruta	Casos	Taxa Bruta	Casos	Taxa Bruta	Casos	Taxa Bruta
Próstata	1.180	65,02	120	77,84	-	-	-	-
Mama Feminina	-	-	-	-	1.010	53,85	140	77,86
Colo de Útero	-	-	-	-	300	16,05	20	12,05
Traqueia, Brônquio e Pulmão	320	17,58	40	25,16	160	8,74	20	12,49
Cólon e Reto	310	17,3	50	32,55	340	18	50	26,93
Estômago	290	16,14	20	14,14	150	8,1	20	9
Cavidade Oral	280	15,5	30	18,21	100	5,33	**	6,6
Laringe	120	6,9	**	8,47	**	0,63	**	0,56
Bexiga	160	8,73	**	7,24	40	2,38	**	5,05
Esôfago	220	12,32	20	13,09	90	5,04	**	5,37
Ovário	-	-	-	-	110	5,78	20	9,45
Linfoma de Hodgkin	20	1,17	**	0,52	20	0,9	**	0,94
Linfoma não Hodgkin	100	5,53	**	8,14	100	5,29	20	8,85
Glândula Tireóide	**	0,23	**	0,22	60	3,44	**	5,09
Sistema Nervoso Central	100	5,69	**	5,75	80	4,54	**	4,23
Leucemias	100	5,9	**	4,94	70	3,69	**	3,57
Corpo do Útero	-	-	-	-	100	5,27	20	11,02
Pele Melanoma	50	3,02	**	5,69	70	3,51	**	4,38
Outra Localizações	780	42,83	80	52,24	800	42,75	80	45,99
Subtotal	4.040	222,89	430	266,78	3.610	193,3	480	263,71
Pele não Melanoma	1.850	102,03	200	123,29	2.540	136,22	130	71,25
Todas as Neoplasias	5.890	324,96	630	390,87	6.150	329,31	610	335,13

**Número de casos menor que 15

Fonte: Adaptado de INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2015.

2.2 CÂNCER DE MAMA

O câncer de mama é uma enfermidade díspar e de difícil compreensão, que se evidencia de formas clínicas e morfológicas variadas, se apresentando de maneira diferente nos períodos de pré e pós-menopausa, e com níveis de agressividade diferenciados com relação ao desenvolvimento tumoral e as chances de metástase. Embora possa ser observado um aumento nos índices a nível mundial de novos casos em uma população de faixa etária mais jovem, esse tipo de câncer atinge com frequência mulheres com idade superior a quarenta anos (PINHO et al., 2007).

O aparecimento do câncer de mama depende de vários fatores definidos pelo ambiente no decorrer da vida da mulher e pela hereditariedade (SZVARÇA et al.,2016).

Sendo considerada, presumidamente, a doença mais temida entre as mulheres, tanto pelo receio referente a eficácia do tratamento, quanto pela probabilidade de recorrência e o medo da morte, o diagnóstico do câncer traz consigo alguns transtornos psicológicos, ocasionando ansiedade e até uma condição depressiva, social e funcional. Esses transtornos intervêm de maneira negativa na visão que a mulher tem de si mesma, proporcionando uma baixa autoestima, e na percepção de sua sexualidade, com a diminuição da libido (PINHEIRO et al., 2013; PINHO et al., 2007).

2.2.1 Epidemiologia do Câncer de Mama

2.2.1.1 Epidemiologia do câncer de mama no mundo

O câncer de mama no mundo é a maior causa de morte por câncer em mulheres com cerca de 522 mil mortes estimadas em 2012. Em países desenvolvidos é a segunda maior causa de morte (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2015).

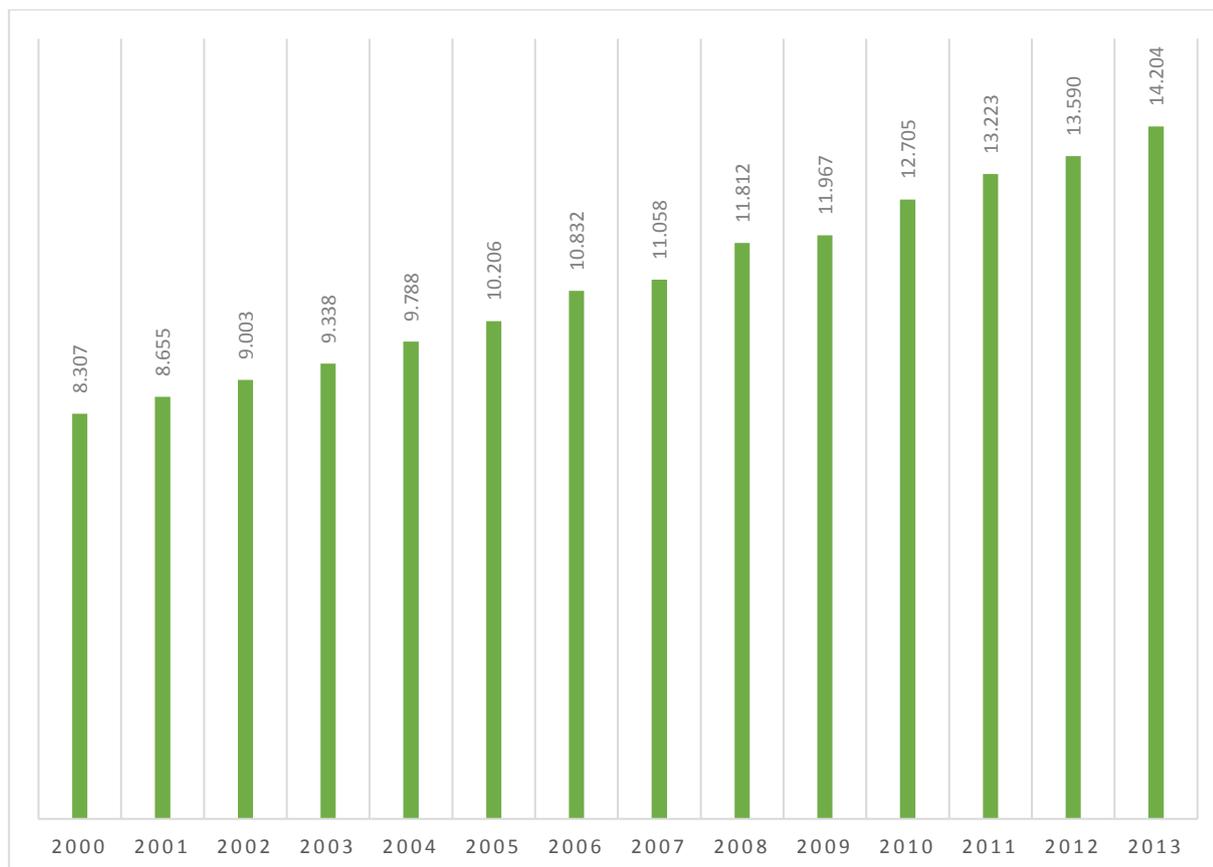
2.2.1.2 Epidemiologia do câncer de mama no Brasil

De acordo com pesquisas realizadas pelo Instituto Nacional do Câncer (2015), são estimados para o ano de 2016 no Brasil, cerca de 57.960 novos casos de câncer de mama, o que representa 56,20 casos a cada 100 mil mulheres. É o tipo de tumor mais incidente em mulheres da região Sul e Sudeste, com 74,30/100 mil e 68,08/100 mil casos respectivamente, seguido da região Centro-Oeste (55,87/100 mil) e Nordeste (38,74/100 mil). É o segundo tipo de tumor mais frequente na região Norte com 22,26/100 mil casos.

Entre os anos 2000 e 2013 as taxas de mortalidade por câncer de mama no Brasil tem crescido anualmente. Como pode ser observado no Gráfico 4, é possível constatar

um aumento contínuo aproximado de 4% a cada ano durante esse período. Analisando o número de óbitos registrados no primeiro ano da pesquisa (ano 2000) com o do último ano (2013), é possível constatar um aumento aproximado a 70% no número de óbitos nesse período.

Gráfico 4 - Mortalidade de câncer de mama no Brasil de 2000 e 2013.



Fonte: Adaptado de Atlas On-Line de Mortalidade, 2016.

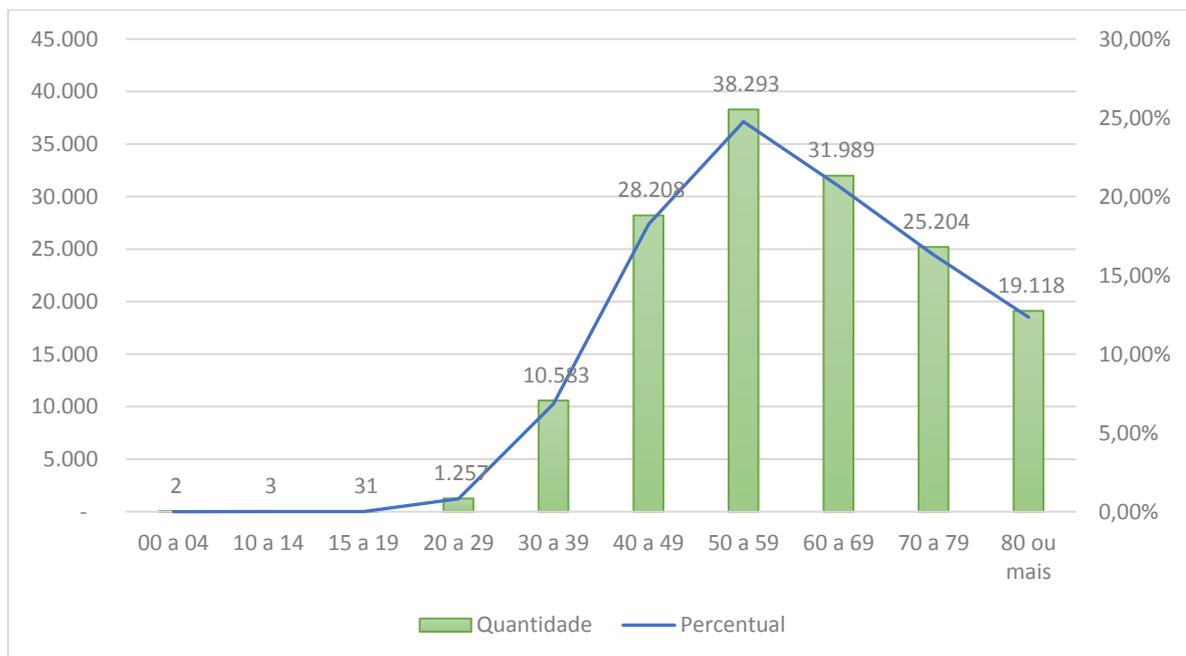
No mesmo período, quando analisadas as taxas de mortalidade sob o prisma de faixa etária, observa-se que o maior índice de morte é de 50 a 59 anos, com 38.293 óbitos, o que representa 24,75% dos casos. O segundo maior índice é da faixa etária de 60 a 69 anos, com 31.989 óbitos, representando 20,68% dos casos. A análise completa por faixa etária encontra-se discriminada na Tabela 4 e representada graficamente no Gráfico 5.

Tabela 4 - Mortalidade de câncer de mama no Brasil por faixa etária de 2000 e 2013.

Faixa Etária	Quantidade	Percentual
00 a 04	2	0,00%
10 a 14	3	0,00%
15 a 19	31	0,02%
20 a 29	1.257	0,81%
30 a 39	10.583	6,84%
40 a 49	28.208	18,24%
50 a 59	38.293	24,75%
60 a 69	31.989	20,68%
70 a 79	25.204	16,29%
80 ou mais	19.118	12,36%
Total	154.688	100,00%

Fonte: Adaptado de Atlas On-Line de Mortalidade, 2016.

Gráfico 5 - Mortalidade de câncer de mama no Brasil por faixa etária de 2000 e 2013.



Fonte: Adaptado de Atlas On-Line de Mortalidade, 2016.

2.2.1.3 Epidemiologia no Espírito Santo

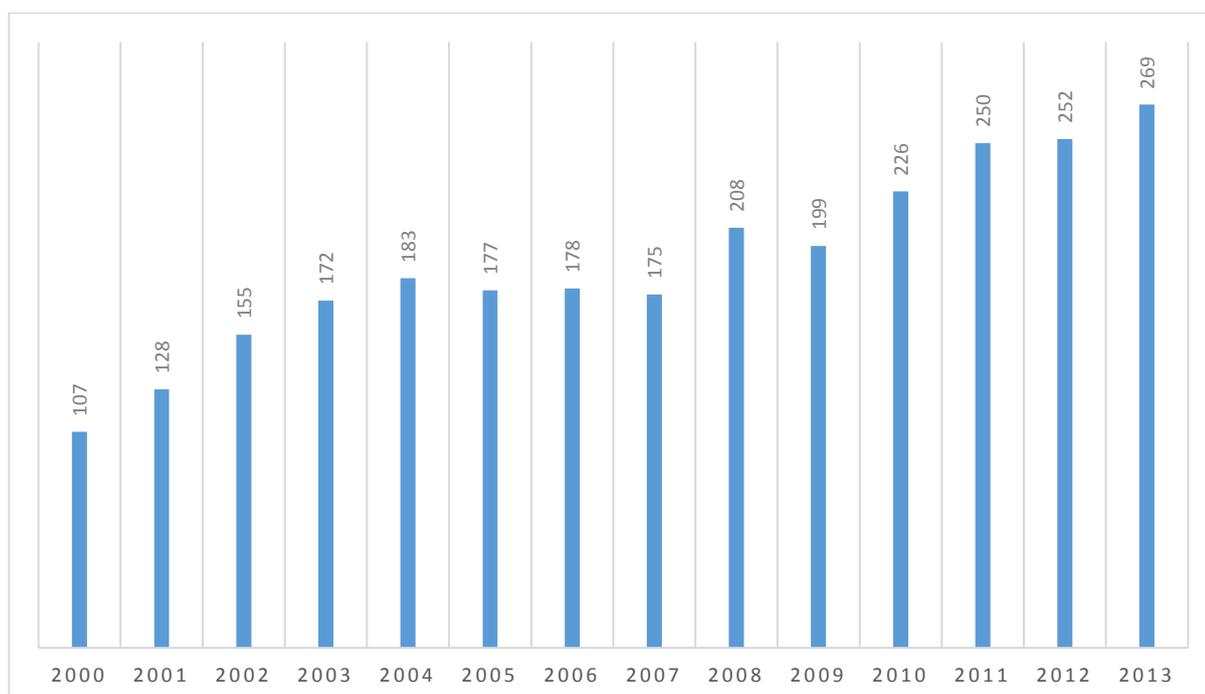
Segundo o Instituto Nacional de Câncer (2015), estima-se que para o ano de 2016 a região Sudeste tenha cerca de 29.760 novos casos, representando aproximadamente 30,3% do quantitativo nacional. Desse total, o Estado do Espírito Santo possui uma

estimativa de 1.010 novos casos.

Como pode observado no Gráfico 6, entre os anos de 2000 a 2013 houveram 2.679 óbitos causados pelo câncer de mama no Estado do Espírito Santo. Ao analisar especificamente o número de óbitos registrados no ano 2000 com o do ano de 2013, é possível constatar um aumento superior a 151% na taxa de mortalidade causada pelo câncer de mama no período pesquisado.

Comparativamente ao aumento nacional relatado no tópico anterior, aproximado em 70% durante o mesmo período, é possível constatar a expressiva evolução da mortalidade dessa enfermidade no Estado do Espírito Santo.

Gráfico 6 - Mortalidade de câncer de mama no Estado do Espírito Santo entre 2000 e 2013.



Fonte: Adaptado de Atlas On-Line de Mortalidade, 2016.

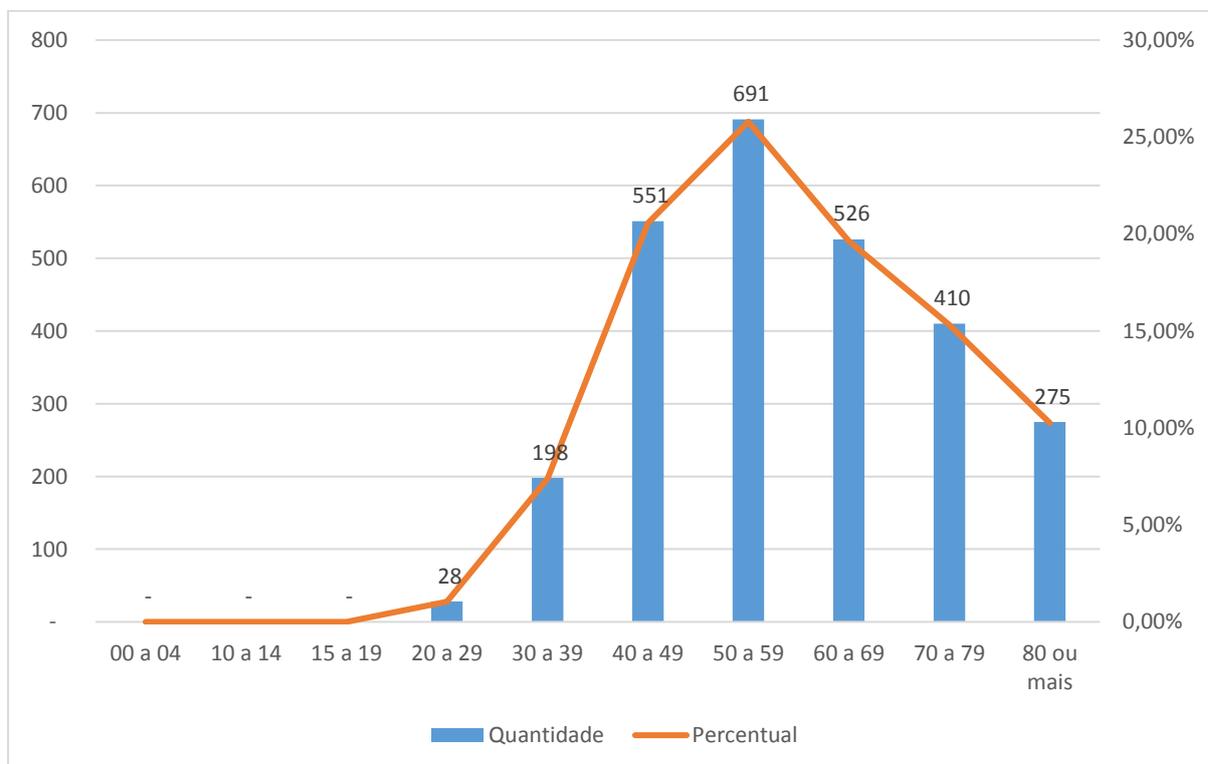
Em relação à faixa etária é possível verificar que o maior índice de casos com mortes, assim como no Brasil, está na faixa entre 50 a 59 anos, com 691 casos, representando 25,79% dos casos de morte no Estado. Já a segunda faixa etária com maior representatividade, essa divergente do índice brasileiro, está na faixa de 40 a 49 anos, com 551 casos, representando 20,57% (Tabela 5 e Gráfico 7).

Tabela 5 - Mortalidade de câncer de mama no Estado do Espírito Santo por faixa etária entre 2000 e 2013.

Faixa Etária	Quantidade	Percentual
00 a 04	0	0,00%
10 a 14	0	0,00%
15 a 19	0	0,00%
20 a 29	28	1,05%
30 a 39	198	7,39%
40 a 49	551	20,57%
50 a 59	691	25,79%
60 a 69	526	19,63%
70 a 79	410	15,30%
80 ou mais	275	10,27%
Total	2.679	100,00%

Fonte: Adaptado de Atlas On-Line de Mortalidade, 2016.

Gráfico 7 - Mortalidade de câncer de mama no Estado do Espírito Santo por faixa etária entre 2000 e 2013



Fonte: Adaptado de Atlas On-Line de Mortalidade, 2016.

2.2.2 Fatores de Risco

Os fatores de risco, ou as circunstâncias que ampliam a chance de uma mulher desenvolver o câncer de mama, estão relacionados à idade, à idade de menarca, à idade de menopausa, à idade da primeira gestação, à amamentação, à radiação, à obesidade, à ingestão de álcool, à atividade física, à utilização de contraceptivos, à dieta e à fatores hereditários (BARROS; BARBOSA; GEBRIM, 2001).

2.2.2.1 Idade

De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA) (2016), a idade é vista como um dos fatores mais relevantes para o aumento na chance de desenvolver a doença. A soma das exposições no decorrer da vida e as próprias modificações biológicas, como o envelhecimento, ampliam o risco.

Cerca de 80% dos casos atingem mulheres na faixa de idade igual ou superior a 50 anos, ao passo que 5% dos casos atingem mulheres com idade menor que 30 anos, sendo essa a razão do rastreamento ser mais rigoroso com o avançar da idade. Para se ter uma base, nos Estados Unidos a chance de uma mulher ser acometida pela doença segundo a faixa etária é de 1 em 233 dos 30 aos 39 anos; 1 em 69 dos 40 aos 49 anos; 1 em 38 dos 50 aos 59 anos; e 1 em 27 dos 60 aos 69 anos (MARQUES; SILVA; AMARAL, 2011).

Kumar e outros (2010) apontam o pico de incidência entre 75-80 anos de idade com um suave declínio em seguida. A idade média para diagnóstico é de 61 anos para mulheres brancas, 56 para hispânicas e 46 para afro-americanas.

A idade de menarca, da menopausa e da primeira gestação também estão relacionadas ao risco de desenvolvimento da doença. A menarca precoce (antes dos 14 anos) aumenta o risco, quando comparada com a menarca tardia (após 14 anos). Já no caso da menopausa, quando acontece antes dos 45 anos, apresenta metade do risco de progressão do câncer em comparação com mulheres que entraram na menopausa após os 55 anos. As mulheres que se submeteram a ooforectomia antes dos 50 anos tendem a diminuir o risco em aproximadamente 75%, dependendo da idade, peso e paridade (LOPES; IYEYASU; CASTRO, 2008).

A idade da primeira gestação demonstra ser um fator de proteção para a doença, independentemente do número de gravidezes subsequentes. Para as mulheres que engravidaram antes dos 20 anos o risco diminui 30% quando correlacionada com as primigestas após os 35 anos (LOPES; CHAMMAS; IYEYASU, 2013).

Carvalho (2011), cita o resultado de uma pesquisa realizada por estudiosos da Universidade da Carolina do Norte, nos Estados Unidos, monitoraram cerca de 60 mil mulheres antes da menopausa durante 8 anos. Os autores puderam observar que a amamentação aumentou a proteção das mães que se encontravam em um grupo de alto risco para o câncer de mama por fatores hereditários, reduzindo as chances de desenvolvimento da doença antes da menopausa em 59%. Por outro lado, o estudo demonstrou que o fator hereditário da doença influencia significativamente no efeito protetor da amamentação contra o câncer de mama, demonstrando que as mães que não possuíam histórico familiar da doença não obtiveram a mesma proteção.

Outros estudos demonstram uma diminuição de 4,3% no risco relativo (RR) de desenvolvimento do câncer de mama para 12 meses de amamentação (LOPES; CHAMMAS; IYEYASU, 2013).

2.2.2.2 Hábitos alimentares

A relação entre o câncer e os hábitos alimentares é bem complexa, constituindo de grande importância as características dos alimentos, seus componentes como: nutrientes e substâncias fitoquímicas, a maneira como esse alimento é preparado, a quantidade em porção, a diversidade de alimentos, o percentual calórico balanceado, a conservação entre outras. Pesquisas científicas apontam que a ingestão de frutas, leguminosas e verduras estão relacionadas com uma proteção considerável contra o câncer. A OMS sugere a ingestão de no mínimo 5 porções diárias de frutas e vegetais, o que representa cerca de 400g diária (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2006).

Por outro lado, a ingestão contínua de alimentos ricos em gorduras favorece a obesidade, fator cada vez mais ligado ao aumento do risco de desenvolver a doença. O risco relativo (RR) é aumentado em 2,85% entre mulheres pós-menopausa e com peso maior que 82,2 kg, sendo que tal risco poderia ser minimizado com melhorias nos hábitos de vida, diminuindo a possibilidade de manifestação da doença (LOPES;

CHAMMAS; IYEYASU, 2013).

2.2.2.3 Consumo de álcool

O consumo de álcool, independentemente do tipo de bebida, também favorece o aumento do risco para a doença, como apontado em alguns estudos que compararam mulheres que ingerem bebidas alcóolicas e as que não ingerem. Nesse caso, o risco relativo (RR) aumenta por volta de 7% a cada 10gr de álcool ingerido por dia (LOPES; CHAMMAS; IYEYASU, 2013).

2.2.2.4 Sedentarismo

Estudos apontam que a atividade física está relacionada com a diminuição do risco da doença, conseqüentemente, diminuindo o risco relativo (RR) de 30% a 40% (LOPES; CHAMMAS; IYEYASU, 2013).

A atividade física está ligada à redução do desenvolvimento não só o câncer de mama, mas também do câncer de cólon e do câncer de pulmão. Essa redução não é relacionada com o impacto do exercício no peso do indivíduo, e sim porque favorece o equilíbrio entre a ingestão de calorias e o gasto de energia, impedindo o armazenamento dessas calorias que podem levar a um aumento de peso ainda maior. Dessa forma, contribui não somente para redução dos riscos relacionado ao câncer, mas também, aos riscos relacionados às doenças vasculares e aos diabetes (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2006).

2.2.2.5 Reposição hormonal

A correlação do câncer de mama com andrógenos, prolactina e progesterona precisam de estudos para conclusões mais definitivas, porém é importante ressaltar que mulheres que desenvolveram a doença após a menopausa, tem os níveis de estrógeno aumentado em comparação com mulheres sadias (LOPES; IYEYASU; CASTRO, 2008).

Durante muito tempo, a terapia de reposição hormonal (TRH) para tratamento dos sintomas provocados pelo climatério na menopausa, foi tema de controvérsia acerca do risco de desenvolvimento de câncer de mama. Uma publicação em 2002 do Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial (WHI) e em 2003 do Million Women Study, consideraram que existia um risco maior de desenvolvimento da doença quando os esquemas de TRH associavam progestogênio e estrogênio, principalmente quando o tempo de uso era superior a 10 anos, no entanto, o mesmo não foi constatado com o uso isolado de estrogênio (MARQUES; SILVA; AMARAL, 2011; KUMAR et al., 2010).

Após esses estudos serem publicados o percentual de mulheres recebendo a TRH baixou de 17% para cerca de 7%, uma mudança que também pôde ser observada no percentual de casos de cânceres de mama invasivos recidivos nos anos de 2003 e 2004 (MARQUES; SILVA; AMARAL, 2011; KUMAR et al., 2010).

2.2.2.6 Contraceptivos orais

Já os contraceptivos orais mostram um aumento mínimo ou quase inexistente no risco, mesmo em mulheres que fazem uso de pílula a mais de dez anos, além de diminuir os riscos para carcinomas endometriais e ovarianos. As que apresentaram pequeno aumento no risco são mulheres jovens com menos de 45 anos (KUMAR et al., 2010).

A relação entre o câncer de mama e o tipo do contraceptivo bem como sua dosagem são pouco consolidados. Diminuindo o estrogênio endógeno pela ooforectomia a chance de desenvolver a doença diminui em 75%. Fármacos, como o anastrozol e tamoxifeno, que atuam na inibição dos efeitos do estrogênio ou na sua formação, também diminuem o risco de câncer de mama recidivo (LOPES; IYAYASU; CASTRO, 2008; KUMAR et al., 2010).

Tessaro e outros (2001) fizeram um estudo com mulheres na faixa etária entre 20 a 60 anos, de uma cidade do estado do Rio Grande do Sul, coletando dados de 1995 a 1998, utilizando questionário nas entrevistas, onde não foi observada a associação do uso de contraceptivos orais com o câncer de mama. As variáveis como tempo de uso e a idade de início do uso dos contraceptivos em relação a mulheres não-usuárias, não evidenciaram a ligação desses medicamentos com o desenvolvimento do câncer

de mama.

2.2.2.7 Hereditariedade

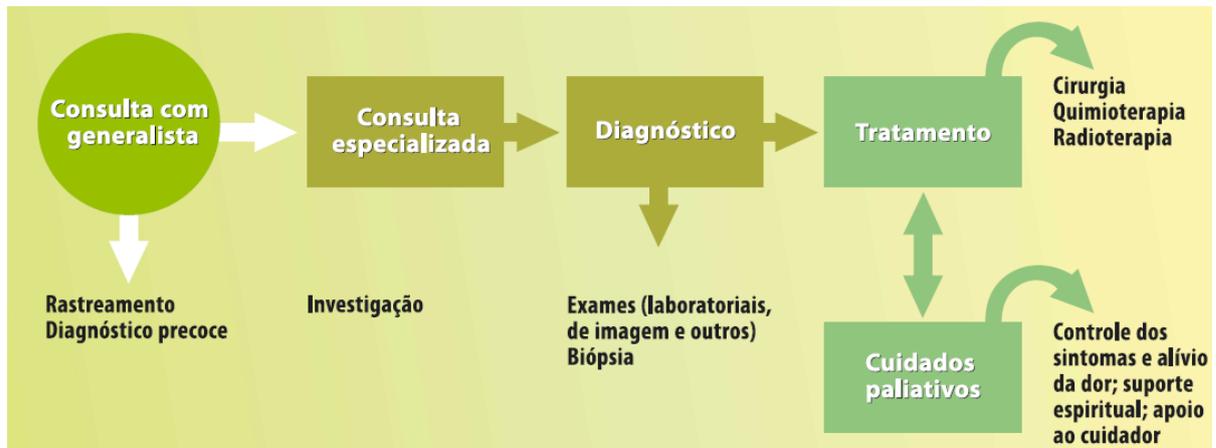
O histórico familiar também é um importante fator de risco. Em 1994, estudos com pacientes portadores da doença com parentes de 1 e 2 graus que foram acometidas antes dos 50 anos pela doença, permitiram descrever os genes vinculados com o aparecimento do câncer de mama que foram classificados como BRCA1 (breast cancer) e BRCA2. Acredita-se que em torno de 95% dos casos sejam esporádicos, ou seja, não familiares, e acontecem de transfigurações somáticas durante a vida nas células, e que de 5 a 10% sejam hereditários, familiares, em decorrência da herança de uma transfiguração germinativa no nascimento, o que deixa essas mulheres mais suscetíveis à ocorrência da doença (MARQUES; SILVA; AMARAL, 2011; LOPES; CHAMMAS; IYEYASU, 2008).

No entanto, mulheres portadoras desses genes transfigurados tem o risco maior de desenvolver a doença em cerca de 50 a 80%, além da chance de desenvolver também câncer de ovário. Esses cânceres provem de modificações nas bases nucleotídicas, reproduzida na linhagem familiar das células germinativas (MARQUES; SILVA; AMARAL, 2011; LOPES; CHAMMAS; IYEYASU, 2008).

2.2.3 Diagnóstico Clínico

Atualmente o câncer de mama é curável em virtude do diagnóstico precoce, dos avanços nas técnicas cirúrgicas, assim como, dos tratamentos complementares. É imprescindível que o diagnóstico seja feito precocemente para que a mulher acometida se beneficie com os avanços terapêuticos e tenha um prognóstico satisfatório após o tratamento, aumentando assim sua sobrevivência (MARQUES; SILVA; AMARAL, 2011). A mulher tem papel importante no diagnóstico, ao fazer o autoexame das mamas, obter a mamografia e consultar um médico para exames periódicos (BLAND; COPELAND, 1994).

Figura 3 - Seguimento de rastreabilidade do câncer.



Fonte: INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2006

A Figura 3 mostra que para a eficácia de rastreabilidade do câncer é necessário seguir alguns protocolos, para um tratamento direcionado e eficaz, visando o aumento da sobrevivência dos pacientes.

A doença mamária possui sintomas localizados e na maioria das vezes são de fácil detecção física, uma vez que a mama é de simples acesso para examinar e palpar (BLAND; COPELAND, 1994).

Segundo o Instituto Brasileiro de Controle do Câncer (2016), apesar da dor ser um sintoma presente nos casos que atingem as glândulas mamárias, ela nem sempre está ligada ao câncer, e sim com a atividade hormonal no parênquima mamário, ou raramente como consequência de causas extra mamárias como: variações ortopédicas, neurológicas, endócrinas ou inflamatórias. As manifestações alarmantes são: nódulos, alteração no tamanho ou formato das mamas, aparecimento de retrações na pele. É importante destacar que apesar desses sintomas serem considerados de alerta, eles não são obrigatoriamente indicadores de câncer, podendo indicar patologias benignas.

No Brasil, as recomendações são divergentes: as diretrizes oficiais recomendam o rastreamento mamográfico, para mulheres não pertencentes aos grupos populacionais de risco, somente a partir de 50 anos; já a Sociedade Brasileira de Mastologia (SBM) e a Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASCO), amparadas pela Associação Médica Brasileira (AMB) e Conselho Federal de Medicina (CFM), acompanham os aspectos internacionais e

sustentam que a triagem mamográfica anual deve ser feita a partir dos 40 anos, a cada dois anos para mulheres entre 50 e 69, e após os 70 anos para aquelas que tenham condições clínicas e expectativa de vida favoráveis que possibilitem a realização do exame, pois a incidência aumenta com o avançar da idade (MARQUES; SILVA; AMARAL, 2011).

2.2.3.1 Avaliação diagnóstica

De acordo com Lopes e outros (2013), o diagnóstico do câncer de mama baseia-se no autoexame, exame-médico, métodos de imagem e biópsia. O autoexame não deve ser descartado e deve ser incentivado em todas as mulheres, especialmente em mulheres pós-menopausa, apesar de ter uma baixa eficiência no rastreio do câncer, como demonstraram alguns estudos.

O autoexame das mamas consiste em uma inspeção mensal, por meio da palpação, preferencialmente no mesmo período de cada mês, devendo ser realizada em pé de frente a um espelho, durante o banho e na posição deitada. O autoexame tem como objetivo detectar modificações ou nódulos nas mamas. (LOPES; CHAMMAS; IYAYASU, 2013; MARQUES; SILVA; AMARAL, 2011).

Apesar da terapêutica atual prolongar a vida das portadoras do câncer de mama, a proporção inicial da doença é imprescindível na sobrevida da paciente. O exame clínico da mama, indispensável para o diagnóstico, deve ser realizado como exame físico e ginecológico, constituindo assim, uma base importante para o requerimento de exames complementares. Deve ser realizada a inspeção estática e dinâmica, palpação das axilas e da mama com a paciente deitada. (MARQUES; SILVA; AMARAL, 2011).

A mamografia é o exame de imagem mais utilizado para detectar precocemente, o câncer de mama, sendo o método de escolha para o rastreamento. É um exame de raio X e tem como objetivo a identificação do câncer de mama antes que ele seja clinicamente detectável, fazendo-se necessária também quando há sinais e sintomas presentes no exame clínico. Estudos da década de 70 demonstraram que a mortalidade diminuiu cerca de 30% como consequência do diagnóstico de tumores através da realização de mamografia (LOPES; CHAMMAS; IYAYASU, 2013).

O laudo mamográfico deve apresentar os itens: indicação do exame; composição da mama; achados do exame; comparação com exames prévios, caso haja; e avaliação final, que é a avaliação de todos os itens anteriores (MARQUES; SILVA; AMARAL, 2011), através da classificação BIRADS que será abordada adiante.

O ultrassom é utilizado na avaliação da mama desde a década de 60, porém tem demonstrado eficiência apenas na avaliação de mamas densas e no diagnóstico de cisto com nódulo sólido, não mostrando efetividade no rastreamento do câncer de mama. A ressonância magnética está sendo utilizada frequentemente na avaliação inicial para investigar a extensão do tumor (LOPES; CHAMMAS; IYEYASU, 2013).

Para a padronização dos laudos mamográficos e avaliação de conduta, o American College of Radiology (ACR), sugere a classificação por categorias, o que propicia uma avaliação sistematizada internacional, padronizando internacionalmente os resultados aplicados ao laudo, independentemente de terem sido realizados por meio da mamografia, do ultrassom ou da ressonância magnética.

A classificação internacionalmente utilizada é o *Breast Imaging Reporting and Data System*, também conhecido como *BIRADS*, cujas categorias são classificadas de 0 (zero) à 6 (seis), demonstrado no Quadro 2.

Quadro 2 - Classificação BIRADS.

Categoria	Avaliação	Conduta
0	Inconclusivo	Necessita de outras avaliações
1	Ausência de anormalidades	Seguimento anual
2	Achado sugestivo de benignidade	Seguimento anual
3	Provável benigno	Seguimento com intervalo semestral
4	Achado suspeito	Considerar biópsia
5	Achado muito suspeito	Realizar Biópsia
6	Diagnóstico histológico de câncer	Realizar estadiamento

Fonte: Adaptado de American College of Radiology, 2013.

2.2.3.2 Implantes mamários

Utilizada para o aumento ou reconstrução das mamas, a utilização da prótese mamária tem aumentado significativamente nas últimas décadas, tornando-se cada

vez mais popular entre as mulheres no mundo inteiro.

Segundo dados divulgados International Society for Aesthetic Plastic Surgery (ISAPS), após pesquisa realizada em 25 países em 2011, o Brasil ocupa o segundo lugar no ranking de números de cirurgia de implante de próteses mamárias, com o quantitativo aproximado de 12,36% de todos os procedimentos realizados mundialmente, ficando apenas atrás dos Estados Unidos. A pesquisa, demonstrada na Figura 4 compara os números de implantes realizados nos Estados Unidos, Brasil e no Mundo, merecendo destaque a projeção de crescimento anual de 10% no número de realização desse tipo de procedimento no Brasil (TARANTINO; COSTA, 2013).

Figura 4 - Números de cirurgia de implante mamário no Brasil, Estados Unidos e no Mundo.



No entanto, o aumento do número de implantes mamários vem sendo acompanhado de diversas complicações, como por exemplo: o rompimento da prótese, o vazamento do silicone, a dor, o desconforto, a infecção, a dispersão do silicone para outras partes do corpo até mesmo distantes e a evolução da resposta imunológica. Entre as principais complicações, tem-se levantado hipóteses que o desenvolvimento do câncer de mama estaria associado aos seus distúrbios crônicos imunológicos (THULER et al., 2003). Lavigne (2013) também destaca a existência de controvérsias em relação aos efeitos de longo prazo decorrentes dos procedimentos de implantes de silicone.

A ação carcinogênica dos implantes de silicone foi altamente questionada no ano de 1987, quando a Dow Corning Corporation divulgou os resultados de um estudo executado para avaliar a toxicidade e a carcinogênese do gel de silicone que demonstrou que 23% das cobaias apresentaram sarcomas no local do implante. Muito embora, em 1992, Food and Drugs Administration (FDA) declarou a irrelevância para humanos com base na inexistência de evidências científicas para que fosse possível descartar a associação dos implantes com o câncer de mama e outros agravantes sistêmicos, o chefe do FDA, Dr. Kessler, determinava a moratória do uso de implantes com exceção, somente, de populações específicas de mulheres. Muitos são os estudos sobre este assunto desde essa época, contudo, não é possível afirmar que o uso de implantes mamários esteja relacionado com o desenvolvimento do câncer de mama (THULER et al., 2003).

Estudos epidemiológicos apontam o peso das evidências de que os implantes mamários não estão ligados ao risco elevado de câncer de mama. No entanto, a preocupação permanece na possibilidade dos implantes em prejudicar a capacidade de identificar o câncer na fase inicial da doença por meio da mamografia, isso porque os implantes são rádio-opacos e prejudicam a visualização do tecido da mama, deixando a detecção em um estágio inicial mais dificultoso (LAVIGNE et al., 2013).

Foram elaboradas técnicas radiográficas especializadas para mulheres que possuem implantes mamários para tentar melhorar a visualização, pressionando o implante contra a parede torácica e puxando o tecido mamário para frente, porém, não é possível visualizar, ainda assim, um terço da mama acarretando em uma elevação nas mamografias com resultado falso negativo (LAVIGNE et al., 2013).

Thuler e outros (2003) fizeram uma comparação entre autores sobre a relação dos

implantes mamários e o risco de câncer de mama. Essa comparação, demonstrada no Quadro 3, constata que na grande maioria dos estudos, realizados por autores diferentes em tempos diferentes, os implantes mamários não são vistos como causa de câncer de mama.

Essa constatação também pode ser observada por meio das comparações dos estudos realizados por diversos organismos de várias localidades mundiais, apresentadas no Quadro 4.

Quadro 3 - Síntese dos estudos epidemiológicos da associação entre câncer de mama e implantes de silicone.

Autor, ano (tipo de estudo)	Local	Nº de mulheres	Tempo de seguimento	Risco de Câncer	Razão de incidência padronizada (RIP) ou odds ratio (OR)	Conclusão
DEAPEN & BRODY, 1995 (record linkage)	Los Angeles (EUA)	3.112 (implantes)	10,6 anos	Incidência: esperada = 31,7 casos observada = 21 casos	RIP: 0,66	Não há aumento na incidência do câncer de mama seguindo-se a implante para aumento das mamas
DEAPEN et al., 1997 (record linkage)	Los Angeles (EUA)	3.182 (implantes)	14 anos	—	RIP: 0,63	idem
BERKEL et al., 1992 (record linkage)	Alberta Cancer Board (Canadá)	11.676 (implantes)	10,2 anos	Incidência: esperada = 88,2/100.000 observada = 47,6/100.000	RIP: 0,48	Mulheres com implante de silicone têm um risco de câncer de mama menor que a população geral
MCLAUGHLIN et al., 1994 (record linkage)	Dinamarca	824	6,7 anos	Casos observados = 1 Casos esperados = 4,2	RIP: 0,24	Risco de câncer de mama diminuído em mulheres com implantes
BRYANT & BRASHER, 1995 (record linkage)	Dinamarca	Reanálise dos dados do estudo anterior	Idem	—	RIP: 0,58 a 0,85 (dependendo do período de indução)	A incidência de câncer de mama em mulheres com implantes não é maior que aquela da população geral
MCLAUGHLIN et al., 1995 (record linkage)	Suécia	1756	11,7 anos	Casos observados = 7 Casos esperados = 11,2	RIP: 0,63	Risco de câncer de mama diminuído em mulheres com implantes
FRIS et al., 1997 (record linkage)	Dinamarca (atualização do anterior)	1.135	8,4 anos	Casos observados = 8 Casos esperados = 7,8	RIP: 1,0	Não foi confirmada a redução do risco com aumento do tempo de seguimento
KERN et al., 1997 (record linkage)	Connecticut (EUA)	680 implantes	4,6 a 5,4 anos	Com implante: 0,59% Sem implante: 0,88%	RIP: 0,67	Implantes de silicone não são carcinogênicos
ENGEL et al., 1995 (ecológico)	SEER (EUA)	1973-81: 54.819* 1981-90: 509.474*	> 10 anos	Incidência (1973-81) = 0,13 Incidência (1981-90) = 0,12	—	Não há evidência de aumento do risco de sarcoma de mama em usuárias de implantes mamários de silicone
MALONE et al., 1992 (caso-controle)	Washington	Casos = 1097 Controles = 1170	—	Nº expostos = 7 Nº expostos = 15	OR = 0,2 (50 a 64 anos) OR = 0,8 (21 a 44 anos)	—
PETIT et al., 1993 (caso-controle)	Inst. Gustave-Roussy (França)	146 (implantes) 146 (controles)	—	Incidência = 12 casos Incidência = 10 casos	OR = 1,1	Os resultados não suportam a hipótese do efeito carcinogênico dos implantes com silicone.
BRINTON et al., 1996 (caso-controle)	—	Casos = 2174 Controles = 2009	—	Nº expostos = 36 Nº expostos = 44	OR = 0,6	—

Fonte: THULER et al., 2003.

Quadro 4 - Síntese das revisões da literatura da associação entre câncer de mama e implantes de silicone.

Organismo / autor, ano	Local	Conclusão
IARC, 1999	França	Não há associação entre a exposição a próteses mamárias de silicone e o desenvolvimento de câncer de mama
National Science Panel, 1998	EUA	Não há associação entre a exposição a próteses mamárias de silicone e o desenvolvimento de câncer de mama
Independent Review Group, 1998	Reino Unido	Não há associação entre a exposição a próteses mamárias de silicone e o desenvolvimento de câncer de mama
Institute of Medicine, 1999	Washington (EUA)	Não há associação entre a exposição a próteses mamárias de silicone e o desenvolvimento de câncer de mama
Silverman et al, 1996	Food and Drug Administration (EUA)	A taxa de câncer de mama não parece ser aumentada em mulheres com implantes de silicone
Brinton & Brown, 1997	National Cancer Institute (EUA)	O risco de câncer de mama parece estar reduzido nas mulheres que receberam implantes de silicone. Mulheres com implantes mamários não parecem ter câncer mais avançado no momento do diagnóstico ou pior prognóstico
Samdal et al, 1992	Oslo	Não há evidências de correlação entre implantes de silicone e câncer de mama
Bridges & Vasey, 1993	University of Wisconsin (EUA)	Não há dados para estabelecer uma ligação direta entre silicone e câncer
Gammon & John, 1993	Columbia University (EUA)	Vários estudos não conseguiram confirmar a relação entre implantes mamários de silicone e câncer de mama
Edelman et al., 1995	California (EUA)	Uma revisão de relatos de casos, séries de casos, acompanhamentos por clínicos, estudos caso-controle e de coorte indicam não haver associação entre os implantes de silicone e o aumento do risco do câncer de mama ou um risco de diagnóstico em estádios mais avançados. Não há diferença entre as características do câncer de mama em mulheres com implantes e aquelas da população

Fonte: THULER et al., 2003.

2.2.4 Formas de Tratamento do Câncer de Mama

O tratamento do câncer de mama é dividido em dois tipos, o tratamento local e o tratamento sistêmico.

O tratamento local consiste em um tratamento cirúrgico, seja a mastectomia ou a cirurgia conservadora de mama, em conjunto com a radioterapia adjuvante quando indicada, tendo como foco a redução do risco de recorrência locorregional (LOPES; CHAMMAS; IYEYASU, 2013).

O tratamento sistêmico, que inclui a quimioterapia com agentes citotóxicos, hormonioterapia e terapia alvo específico, tem como foco a prevenção contra a recorrência da doença a distância por meio da extinção de possíveis micrometastases ocultas. O tratamento sistêmico complementa o tratamento local, sendo o maior responsável pela queda na mortalidade e o aumento nas chances de cura dessa

doença. Portanto, a escolha do melhor método e sequência terapêutica a ser seguida dependem de qual fase da doença o paciente foi diagnosticado e dos fatores de prognósticos e preditivos de resposta terapêutica do tumor (LOPES; CHAMMAS; IYEYASU, 2013).

2.2.4.1 Tratamento cirúrgico

As primeiras descrições de tratamento cirúrgico para o câncer de mama datam do período romano antigo, onde um sábio romano não-médico, Aulus Cornelius Celsus (30 a.C. a 38 d.C.) aconselhava a utilização de cáusticos, retirada cirúrgica e cauterização em lesões mamárias malignas ou suspeitas (BLAND; COPELAND, 1994).

O médico grego Galeno (131 – 203 d.C.), observando o caráter sistêmico do câncer de mama, recomendava que a mama fosse removida por meio da retirada de tecido sadio, de modo a remover todo o tecido tumoral evitando as recidivas. A associação entre a malignidade do tumor e o comprometimento dos linfonodos axilares foi caracterizada pelo médico grego Leônidas em 180 d.C. que defendia a intervenção cirúrgica também em casos avançados, além de tratamento sistêmico (MARQUES; SILVA; AMARAL, 2011).

Em meados do século XIX o tratamento do câncer de mama teve uma nova fase iniciada, decorrente da descoberta e do desenvolvimento da anestesia geral, da disseminação da teoria microbiana e dos princípios de assepsia (MARQUES; SILVA; AMARAL, 2011).

No entanto, a indicação do tratamento cirúrgico deve levar em consideração o estadiamento clínico, o tamanho do tumor com relação ao volume da mama, o comprometimento dos linfonodos, a localização na mama, os resultados apresentados na mamografia, ultrassom e ressonância magnética (LOPES; CHAMMAS; IYEYASU, 2013).

2.2.4.1.1 Mastectomia

A mastectomia radical (Halsted) foi a técnica mais utilizada até o início dos anos 80, que se baseia na retirada total da mama incluindo os músculos peitorais maiores e menores associada a linfadenectomia axilar completa. (LOPES; CHAMMAS; IYEYASU, 2013).

A mastectomia radical modificada (Pattey) também é outro método muito utilizado, se diferenciando da técnica de Halsted por preservar os músculos peitoral maior, podendo nesses casos a radioterapia fazer ou não parte do tratamento. É usualmente indicada para tumores maiores (acima de 4cm) ou comprometimento importante dos linfonodos axilares, ou ainda, quando a cirurgia conservadora está contraindicada por alguma razão (LOPES; CHAMMAS; IYEYASU, 2013).

Nem todas as mastectomias precisam estar associadas a linfadenectomia axilar. Nos casos de sarcomas de mama, por exemplo, a técnica mais utilizada é a mastectomia simples, sem nenhuma avaliação previa dos linfonodos axilares (LOPES; CHAMMAS; IYEYASU, 2013).

Ainda de acordo com Lopes e outros (2013), existem outras técnicas de uso recente como a mastectomia com preservação de pele e adenomastectomia (mastectomia profilática). A mastectomia com preservação de pele é a técnica utilizada nos casos onde não existe a necessidade de retirar por completo a pele da mama.

2.2.4.1.2 Cirurgia conservadora

A cirurgia conservadora tem como principal objetivo, a remoção do tumor com margens livres de 2 a 3 cm mais a pele subjacente, alcançando bons resultados estéticos. O tratamento inicial do câncer de mama com a cirurgia conservadora e em seguida a radioterapia, é reconhecido como opção à mastectomia para boa parte das pacientes em estágio I e II (SILVA et al., 2014).

De acordo com Lopes e outros (2013), resultados de estudos demonstraram que não existe diferença na sobrevida entre o método conservador comparada com a mastectomia.

A cirurgia conservadora não é indicada em casos de: gravidez, tumores maiores que 4 cm, tumores locais avançados, tumores multifocais ou multicêntricos, e radioterapia previa da parede torácica (LOPES; CHAMMAS; IYEYASU, 2013).

A radioterapia se mostra parte integrante deste tipo de tratamento e uma alternativa tem sido a radioterapia intra-operatória, ou seja, logo após a retirada do tumor, e identificação do linfonodo sentinela, a paciente é submetida à radioterapia no leito operatório.

2.2.4.2 Radioterapia

Os radioisótopos são usados, na terapia, em doses eminentes tendo em vista o efeito nocivo da radioatividade sobre alguns tipos de tecidos (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2008).

Em sua grande maioria, é realizada em ambulatório. A dose total é dividida e administrada diariamente por um período estimável de até dois meses. É indicada com finalidade curativa ou de forma paliativa em casos avançados (LORENCETTI; SIMONETTI, 2005;)

A radioterapia tem como objetivo impedir o crescimento e a clonagem das células malignas. O fato dessas células malignas se desenvolverem mais rapidamente, muitas poderão estar se dividindo, o que às tornam mais vulneráveis aos efeitos da radioterapia, atingindo assim, um índice terapêutico benéfico. Pode ser aplicada após a cirurgia, com o foco de destruir células residuais, ou antes da cirurgia com a finalidade de diminuir o tamanho do tumor (LORENCETTI; SIMONETTI, 2005; INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2008).

Como a radiação danifica o DNA, os cromossomos e a membrana plasmática das células, este dano é transmitido na divisão, o que acarreta em um acúmulo de modificações levando à morte celular ou diminuindo o ritmo de produção (MARQUES; SILVA; AMARAL, 2011).

Por outro lado, a radioterapia pode prejudicar tecidos normais, ocasionando os efeitos colaterais de acordo com a característica do tumor do indivíduo e da quantidade de radiação empregada (LORENCETTI; SIMONETTI, 2005; INSTITUTO NACIONAL DO

CÂNCER, 2008).

A radioterapia está associada a complicações tardias incomuns como a pneumonites actinica, anormalidades cardíacas, linfedemas, plexopatia braquial, neoplasias malignas secundárias e teleandiectasias cutâneas (LOPES; CHAMMAS; IYEYASU, 2013).

2.2.4.2.1 Teleterapia

Considerada terapia de curta distância, onde uma fonte externa de radiação é empregada à distância de cerca de 1 metro do paciente. Nesse tipo de tratamento é aplicado feixes de radiação Gama, elétrons de alta energia e nêutrons. O esquema terapêutico varia entre o fracionamento de 25 a 35 aplicações. Os aparelhos mais utilizados são: Cobalto 60 e os Aceleradores Lineares (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2008).

2.2.4.2.2 Radioterapia intraoperatória

Aborda a administração de radiação durante a cirurgia, após a retirada do tumor. Possibilitando a visualização direta do local a ser tratado não expondo tecidos normais à radiação (MARQUES; SILVA; AMARAL, 2011).

2.2.4.2.3 Braquiterapia

É o tratamento radioterápico definido como a colocação de fontes de radiação no leito tumoral (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2008). A modalidade mais utilizada é a braquiterapia intersticial, onde múltiplos cateteres são conectados a base tumoral e conectados a uma fonte de radiação que utiliza irídio 192 (MARQUES; SILVA; AMARAL, 2011).

2.2.4.3 Quimioterapia

A quimioterapia é descrita como um tratamento medicamentoso contra o câncer, podendo ser administrado pela via intravenosa ou mesmo via oral. Para que consiga alcançar as células cancerígenas por toda parte do corpo, a quimioterapia é aplicada pela via intravenosa alcançando assim a corrente sanguínea e se espalhando pelo organismo do paciente de forma sistêmica (INSTITUTO ONCOGUIA, 2014).

A quimioterapia também é útil como parte de uma abordagem multimodal da oncologia clínica no tratamento de cânceres localmente avançados, como o de mama, favorecendo uma cirurgia mais limitada e até mesmo a cura dos casos que no passado seriam incuráveis (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

Os fármacos antineoplásicos são aplicados em ciclos, que na sua maioria duram algumas semanas. Entre os ciclos, faz-se necessário um espaço de descanso, permitindo que o organismo possa se recuperar (INSTITUTO ONCOGUIA, 2014).

Na atualidade, a quimioterapia vem sendo utilizada em três circunstâncias clínicas relevantes: 1) no tratamento de indução primária para a doença avançada ou para cânceres para os quais não existam outro tratamento eficaz; 2) no tratamento neoadjuvante para pacientes com tipo localizado da doença, em que os métodos locais de terapia, como a radioterapia ou a cirurgia não se apresentaram compatíveis; 3) no tratamento adjuvante para formas locais de terapia, abrangendo a cirurgia e a radioterapia, ou mesmo ambas (KATZUNG; MASTERS; TREVOR, 2014).

2.2.4.3.1 Quimioterapia de indução primária

Essa modalidade está relacionada à quimioterapia aplicada como terapia primária para indivíduos portadores de câncer em estágio avançado que não possuem tratamento optativo. Este tipo de terapia tornou-se a conduta de maior escolha no tratamento de pacientes cuja a doença se apresenta em fase de metástase avançada e, em grande parte dos casos, tem como objetivo analisar os sintomas relativos ao tumor, aprimorar a qualidade de vida e estender o tempo de progressão do tumor. Com base em estudos realizados em uma abrangente variedade de tumores, revelou-se que a quimioterapia em pacientes com a doença já avançada proporciona um

benefício na sobrevida quando relacionada com os cuidados de suporte, produzindo uma justificativa palpável para eleger um tratamento farmacológico prévio (KATZUNG; MASTERS; TREVOR, 2014).

2.2.4.3.2 Quimioterapia neoadjuvante

Modalidade concernente à utilização de quimioterapia em indivíduos que são portadores de câncer localizado, para o qual existem alternativas de terapias locais, tal como a cirurgia, porém que não sejam totalmente efetivas. Atualmente é frequentemente utilizada no tratamento do câncer de mama, assim como em casos de câncer de esôfago, de laringe, de bexiga, entre outros (KATZUNG; MASTERS; TREVOR, 2014).

Essa modalidade de quimioterapia tem como objetivo a redução do volume tumoral, transformando tumores irresssecáveis em ressecáveis, ou possibilitando a cirurgia conservadora em tumores inicialmente requerentes de mastectomia radical (MARQUES; SILVA; AMARAL, 2011).

O esquema quimioterápico baseado em regimes que contenham antraciclinas (adriamicina ou epirrubicina) associadas a taxanos (AT) ou ciclofosfamida e fluoruracila (FAC, FEC, [adriplastina, ciclofosfamida – AC]), administrados de 3 a 4 ciclos, conforme a resposta, tem-se mostrado um fator preditivo de sobrevida livre da doença e de sobrevida global (MARQUES; SILVA; AMARAL, 2011).

2.2.4.3.3 Quimioterapia adjuvante

Modalidade que consiste em um tratamento sistêmico, atuando como adjuvante às modalidades de tratamento local, como cirurgia ou radioterapia, constituindo um dos papéis mais importantes da quimioterapia (KATZUNG; MASTERS; TREVOR, 2014).

Adjunto à cirurgia, o uso de agentes quimioterápicos aumenta a chance de cura da doença. Nos casos onde ocorre a disseminação da doença, esse tipo de tratamento tem caráter paliativo e não mais curativo, ou seja, a prioridade é controlar os sinais e sintomas, prolongando a vida do paciente (MARQUES; SILVA; AMARAL, 2011).

No câncer de mama, esse tipo de quimioterapia é responsável pela melhora clínica significativa e a regressão do tumor, por meio da eliminação das micrometástases após a terapêutica local, reduzindo a incidência de recidiva tanto no local como sistêmica, proporcionando uma melhora da sobrevida global dos pacientes. Deve ser instituída quanto antes possível, preferencialmente em até 4 semanas após a cirurgia (MARQUES; SILVA; AMARAL, 2011).

2.3 TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO DO CÂNCER DE MAMA

Dentre as formas de tratamento do câncer de mama analisados, este trabalho manterá como foco no tratamento quimioterápico. Tal escolha justifica-se por duas principais razões: 1) a ampla utilização da quimioterapia no tratamento do câncer de mama, seja de forma isolada ou em conjunto com as demais formas de tratamento disponíveis, como demonstrado no tópico anterior; 2) a competência para manipulação de medicamentos antineoplásicos utilizados na quimioterapia é atribuição privativa do profissional farmacêutico, conforme pode ser constatado no tópico deste trabalho que trata do papel do farmacêutico no tratamento oncológico.

Segundo Marques e outros (2011), os efeitos benéficos da quimioterapia no câncer de mama são amplamente descritos na literatura, em especial na pré-menopausa, com elevação de até 12% na sobrevida e decréscimo de 10 a 27% na recorrência.

O efeito antitumoral da quimioterapia é derivado das transformações na síntese ou na estrutura dos ácidos nucleicos, ou na inibição de proteínas e enzimas necessárias à divisão celular, ocasionando a eliminação contínua de uma fração de células em divisão. Como consequência da atividade do carcinoma de mama a porção de proliferação do tumor, ou seja, das células sensíveis à ação da quimioterapia, varia de 40 a 60%, sendo então, tumores medianamente sensíveis às drogas antitumorais (MARQUES; SILVA; AMARAL, 2011).

A chance de se obter bons resultados com a quimioterapia é de aproximadamente 50%, levando em consideração que quanto menor a população de células tumorais, maior será a eficácia do tratamento (MARQUES; SILVA; AMARAL, 2011).

2.3.1 Fármacos Quimioterápicos

Os fármacos quimioterápicos interferem no processo de divisão celular e, devido à sua toxicidade, ao se espalhar pelo organismo por meio corrente sanguínea, levam as células à morte, sejam elas células tumorais ou não. Os fármacos antineoplásicos, como também são conhecidos, são divididos em classes dependendo da base do mecanismo que interferem na divisão celular. Essa variedade de classes dos fármacos propicia uma ampla gama de combinações, permitindo a aplicação isolada ou em conjunto, a depender do tratamento desejado e do nível de toxicidade aceitável no tratamento (INSTITUTO ONCOGUIA, 2014).

O ciclo celular e a heterogeneidade dos clones celulares que integram o tumor podem conduzir para uma resposta negativa às drogas, o que acarreta a necessidade de utilização da poliquimioterapia, que é descrita como a combinação de mais de um agente quimioterápico, o que possibilita a atuação dessas drogas em pontos diferentes do ciclo celular (MARQUES; SILVA; AMARAL, 2011; DA SILVA; ÁVILA; SOARES, 2013).

Três pontos precisam ser levados em consideração na administração de poliquimioterápicos: os fármacos utilizados precisam ter mecanismos de ação distintos, devem ser eficientes quando utilizados isoladamente e devem ter diferentes toxicidades. Levando em conta esses critérios, a associação de fármacos é administrada em intervalos regulares estabelecidos (DA SILVA; ÁVILA; SOARES, 2013).

A poliquimioterapia é eficaz em desacelerar o mecanismo de crescimento do tumor, sendo capaz de gerar melhores respostas ao tratamento. As vantagens predominantes são a produção de um efeito complementar, a potencialização do efeito de um fármaco através do outro, a prorrogação da resistência tumoral, possibilidade de menores doses aumentando a eficácia e diminuindo a toxicidade (DA SILVA; ÁVILA; SOARES, 2013).

Contudo, é possível observar que os agentes antineoplásicos utilizados no tratamento quimioterápico são tóxicos à tecidos normais ou cancerosos de rápido crescimento, que são evidenciados pelo alto desempenho mitótico e pelo ciclo celular curto, tendo como seguimento a manifestação de efeitos colaterais (DA SILVA; ÁVILA; SOARES,

2013).

A resistência a fármacos ainda é um obstáculo para a eficácia do tratamento. Essa resistência é consequência das várias alterações farmacocinéticas e moleculares, que tem a capacidade de invalidar o tratamento, devido à absorção e liberação ineficiente do fármaco, à variação genética determinada pelo transporte, à ativação e depuração do fármaco, às mutações, ampliações ou supressões nos alvos do fármaco (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

De acordo com Rang e outros (2012), os fármacos mais utilizados nessa modalidade podem ser divididos em categorias gerais:

- Fármacos citotóxicos:
 - Agentes alquilantes são capazes de formar ligações covalentes com o DNA bloqueando a replicação;
 - Antimetabólitos impedem as vias metabólicas de síntese de DNA;
 - Antibióticos citotóxicos são de origem microbiana e atuam impedindo a divisão celular nos mamíferos;
 - Derivados de plantas (alcaloides da vinca, taxanos e campotecinas). Grande parte desses agentes afetam de forma exclusiva a função microtubular, ou seja, a divisão mitótica.
- Hormônios: Os mais relevantes são os esteroides (glicocorticoides, estrógenos e andrógenos) assim como agentes que diminuem a secreção hormonal ou que antagonizem sua ação.
- Anticorpos monoclonais: São substâncias produzidas em laboratório que atuam bloqueando um alvo específico das células cancerígenas ou no tecido adjacente ao tumor. São utilizados em tipos específicos de câncer, fornecendo substâncias tóxicas diretamente nas células cancerosas. Normalmente são administradas via intravenosa devido os compostos não poderem ser bem absorvidos pelo corpo. Nos casos de câncer de mama a proteína chamada de receptor de crescimento epidérmico humano 2 (HER2) estão presentes em aproximadamente 20 a 25% dos casos, essa proteína estimula o crescimento das células tumorais. A recomendação é que sejam realizados testes para HER2 nas pacientes diagnosticadas com câncer de mama invasivo. Existem

vários medicamentos que podem ser utilizados como opções de tratamentos no caso de tumor HER2 positivo (INSTITUTO ONCOGUIA, 2015a).

- Inibidores de proteína quinase: Atuam bloqueando as proteínas (usualmente a tirosina) quinases, que traduzem os sinais de crescimento nas células de rápida divisão, porém seu uso é mais restrito.
- Agentes diversos: São os que não se encaixam em alguma das categorias a cima.

No Quadro 5, é possível visualizar as categorias dos fármacos anticâncer, especificando o tipo, o grupo, alguns exemplos de drogas pertencentes a cada grupo e também seu mecanismo de ação principal.

Quadro 5 - Fármacos anticâncer

Tipo	Grupo	Exemplos	Mecanismo Principal
Alcaloides	Mostarda nitrogenada	Ciclofosfamida, ifosfamida	Ligação cruzada entre as fitas de DNA
Antimetabólitos	Antagonista de folato, via da purina	Fluoruracila, citarabina	Bloqueio da síntese de DNA e/ou RNA
Antibiótico Citotóxicos	Antraciclina	Doxorrubicina, epirubicina	Múltiplos efeitos na síntese de DNA/RNA e na ação da topoisomerase
Derivados de Plantas	Taxanos	Paclitaxel, docetaxel	Arrumação dos microtúbulos; impede a formação do fuso mitótico
Hormônios/ antagonistas	Antagonistas	Tamoxifeno, toremifina	Atuam como antagonistas fisiológicos, antagonistas ou inibidores da síntese de hormônios para interromper o crescimento de tumores hormônio-dependentes
Inibidores de Proteína quinase	Inibidores da tirosina Quinase	Dasatinibe, erlotinibe	Inibição das quinases envolvidas na transdução do sinal de receptores do fator de crescimento
Anticorpos monoclonais	Anti-EGF, EGF-2	Panitumumabe, trastazumabe	Bloqueia a proliferação celular

Fonte: Adaptado de RANG et al., 2012.

2.3.2 Esquemas Terapêuticos

Na maioria dos tratamentos, principalmente no adjuvante e neoadjuvante, o tratamento quimioterápico se torna mais eficaz quando há a combinação de dois ou mais medicamentos. Apesar de haver várias combinações que podem ser utilizadas, não é clara qual a melhor combinação. Estudos clínicos seguem comparando as associações de tratamentos mais eficazes. No câncer de mama, os quimioterápicos que mais utilizados são as antraciclinas, como doxorrubicina e epirrubicina, e os taxanos, como paclitaxel e docetaxel. Estes quimioterápicos podem ser usados em associação com medicamentos como fluorouracil e ciclofosfamida (INSTITUTO ONCOGUIA, 2014).

A indicação da terapia antineoplásica, também conhecida como terapia antineoplásica, e do esquema terapêutico são derivados dos fatores prognósticos, especialmente do estadiamento clínico e do histopatológico. Os esquemas são repetidos a cada 3 a 4 semanas por via endovenosa, por 6 ciclos consecutivos. Intercorrências clínicas podem demandar um intervalo maior entre os ciclos (MARQUES; SILVA; AMARAL, 2011).

Devido à grande variedade de esquemas terapêuticos, buscou-se demonstrar separadamente os esquemas mais utilizados no Quadro 6, e os esquemas utilizados com menor frequência no Quadro 7

Quadro 6 - Esquemas terapêuticos mais utilizados

CAF (ou FAC): ciclofosfamida, doxorrubicina e 5-FU
TAC: docetaxel, doxorrubicina e ciclofosfamida
AC → T: doxorrubicina com ciclofosfamida, seguido por paclitaxel ou docetaxel
FEC: → T, 5-FU, epirrubicina e ciclofosfamida, seguido por docetaxel e paclitaxel
TC: docetaxel e ciclofosfamida
TCH: docetaxel, carboplatina e trastuzumab para HER2/neu tumores positivos.
* A terapia alvo com trastuzumab pode ser administrada junto com a quimioterapia para câncer de mama inicial, quando as células cancerígenas são positivas para HER-2.

Fonte: INSTITUTO ONCOGUIA, 2014.

Quadro 7 - Esquemas terapêuticos utilizados com menor frequência

CMF: ciclofosfamida, metotrexato e 5-fluorouracilo
A → CMF: doxorubicina, seguido por CMF
CE: epirrubicina e ciclofosfamida
AC: doxorubicina e ciclofosfamida

Fonte: INSTITUTO ONCOGUIA, 2014.

2.3.3 Efeitos Colaterais Relacionados à Quimioterapia

A grande frequência dos efeitos colaterais nos tratamentos quimioterápicos pode ocasionar muitas vezes o abandono do tratamento (SAITO, 2011). Isto ocorre devido à falta de especificidade do fármaco quimioterápico, fator que favorece a destruição não somente de células cancerosas como também as normais, tendo efeitos tóxicos (MARQUES; SILVA; AMARAL, 2011).

Entre os efeitos colaterais mais comuns, podemos citar a toxicidade hematológica, gastrointestinal, alterações hepáticas, toxicidade renal, complicações neurológicas, reprodutivas e cardiotoxicidade (DA SILVA; ÁVILA; SOARES, 2013).

A toxicidade hematológica é a maior consequência, prejudicando a qualidade de vida do paciente. Está correlacionada com o fato da hematopoese ser um seguimento designado pela alta atividade mitótica e rapidez na proliferação celular que fornece células de ciclo curto. Essas propriedades, que são comum à do desenvolvimento tumoral, acabam deixando a medula bastante vulnerável aos efeitos do fármaco (DA SILVA; ÁVILA; SOARES, 2013).

Grande parte das drogas quimioterápicos tem a capacidade de atingir a função medular, reduzindo as linhagens celulares que formam o sangue, em graus diferentes dependendo da dose e do agente, acarretando para o indivíduo uma mielossupressão, levando ao aparecimento da leucopenia, trombocitopenia e a anemia. Sendo assim, a toxicidade hematológica é um aspecto limitante que faz necessário o aumento no prazo entre uma aplicação e outra de acordo com a programação (FERREIRA et al., 2013; INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2008).

A trombocitopenia é a alteração resultante da toxicidade dos quimioterápicos, a

insuficiência na produção de plaquetas, em geral como parte de uma insuficiência da medula óssea, é caracterizada pela depressão seletiva sofrida pelos megacariócitos. A trombocitopenia pode acarretar em adiamento das doses seguintes (HOFFBRAND; MOSS, 2013).

A anemia é definida como a baixa concentração de hemoglobina do sangue de acordo com idade e sexo, cerca de 50% dos pacientes com câncer desenvolvem a anemia, e contribui para a mortalidade dos pacientes. A mielossupressão pode ser a causa, pois diminui a eritropoese na medula óssea (HOFFBRAND; MOSS, 2013; FERDIANDI; FERREIRA, 2009).

Para controlar a mielodepressão causada no paciente durante o tratamento, o termo 'nadir' é utilizado, sendo descrito como o tempo decorrido entre a aplicação do quimioterápico e a manifestação do menor valor de contagem hematológica. Ao período de nadir prossegue-se o período de recuperação da medula levando os valores relacionados ao sangue periféricos bem próximos aos valores normais (DA SILVA; ÁVILA; SOARES, 2013).

A inibição simultânea da hematopoese, é um efeito colateral que não pode ser evitado na quimioterapia. Ainda que utilizando as diferenças de sensibilidade às drogas entre as células tumorais e as células da hematopoese e usando esquemas de administração adaptados para a cinética de regeneração das células sanguíneas, os fármacos anticâncer causam hiperplasia ou aplasia medular e toxicidade da medula óssea, que podem ser verificadas com hemograma e os cálculos de índices hematimétricos, VCM, HCM, CHCM e a contagem de plaquetas. A aplasia é instável e apresenta-se a princípio como neutropenia, devido ao fato dos neutrófilos terem meia-vida curta, cerca de 6 a 10 horas, no sangue enquanto a serie vermelha diminui gradativamente (FAILACE et al., 2009).

Os esquemas mais agressivos de quimioterapia devem ter o cronograma padronizado de acordo com a duração da neutropenia. Uma nova dose só pode ser administrada se a neutropenia da dose anterior estiver cessada. Em muitos pacientes pode ocorrer a regressão espontânea da neutropenia após 2 semanas de descontinuação do fármaco (FERDINANDI; FERREIRA, 2009; FAILACE et al., 2009).

Os fármacos anticâncer podem provocar outros efeitos adversos e dentre eles estão as alterações bioquímicas, podem ocorrer alterações nos níveis séricos de bilirrubina,

nos níveis de ureia, transaminases, creatinina e também eletrólitos (DA SILVA; ÁVILA; SOARES, 2013)

2.3.4 Farmacocinética

Para entender como os fármacos chegam aos sítios de ação e em que quantidade, é necessário entender sua ação terapêutica no organismo. A absorção, distribuição, metabolismo ou biotransformação e a excreção dos fármacos consistem nos processos conhecidos como farmacocinética (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

A dose padrão de um fármaco baseia-se em experimentos com voluntários e pacientes com capacidade de absorver distribuir e eliminar o fármaco. No entanto esta dose não será a dose adequada para todos os pacientes. Muitos mecanismos fisiológicos e patológicos podem influenciar a dose para o paciente. Sendo assim, os processos relacionados especificamente à farmacocinética serão modificados (KATZUNG; MASTERS; TREVOR, 2013).

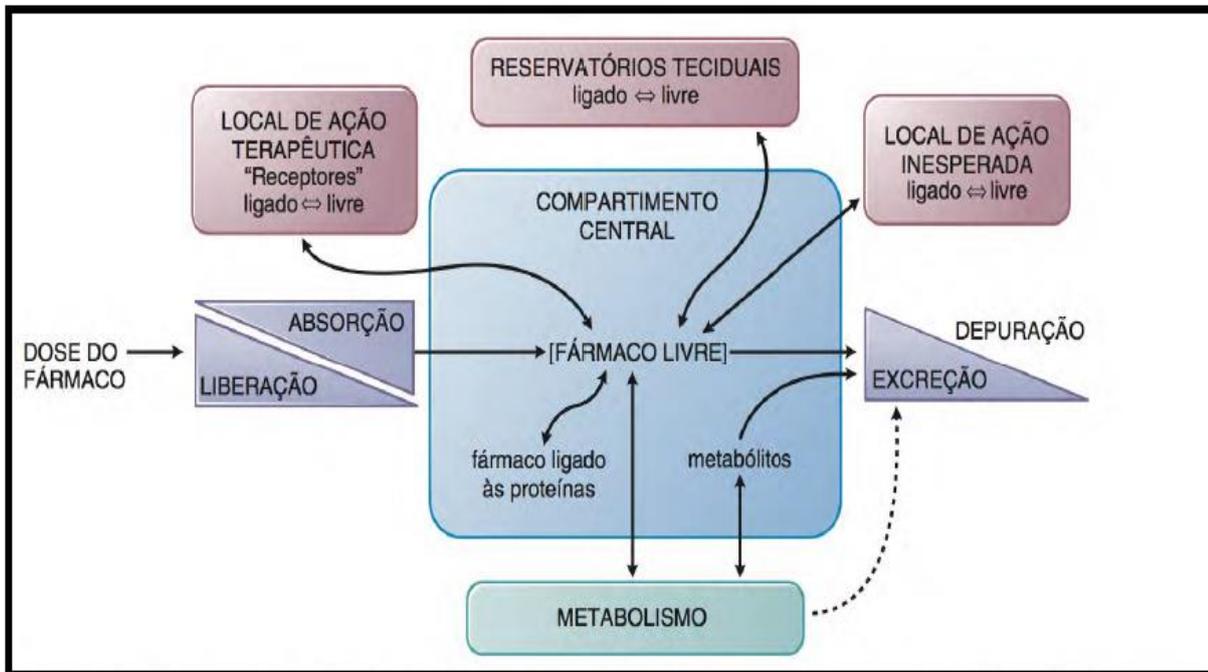
É importante compreender e aplicar os conceitos farmacocinéticos para diminuir o acontecimento dos efeitos adversos e aumentar a perspectiva um bom empenho terapêutico dos fármacos no organismo (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

A absorção é caracterizada pelo acesso do fármaco de seu local de administração ao plasma para então chegar ao seu sítio de ação. Sendo importante independentemente da via de administração escolhida, com exceção da via intravenosa onde ela ocorre integralmente (RANG et al., 2012). A biodisponibilidade é representada pela porcentagem da dose do fármaco que alcança o sítio de ação ou o líquido biológico a partir do qual o fármaco alcançou o sítio de ação (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

A excreção de um fármaco caracteriza a expulsão irreversível do corpo, ocorrendo através de dois mecanismos: metabolismo e eliminação. O metabolismo fundamenta-se no catabolismo (degradação) e anabolismo (construção) das substâncias por ação enzimática dentro do organismo. A eliminação caracteriza na expulsão do fármaco quimicamente sem alteração ou seus metabólitos do organismo. As principais vias por

onde os fármacos e seus metabólitos são: os rins, sistema hepatobiliar, os pulmões (importante no caso de anestésicos voláteis ou gasosos) (RANG et al., 2012).

Figura 5 - Processos da Farmacocinética.



Fonte: BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012.

As ligações entre absorção distribuição, metabolismo e excreção do fármaco, assim como a concentração em seus sítios de ação podem ser observados na Figura 5.

2.3.5 Farmacodinâmica

A farmacodinâmica é o estudo dos efeitos bioquímicos e fisiológicos dos fármacos e seus mecanismos de ação. Seu conhecimento pode propiciar uma base para o uso terapêutico racional dos fármacos e o desenvolvimento de outros agentes terapêuticos mais eficazes (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012). Em outras palavras, farmacodinâmica é a ação de um fármaco no organismo. Grande parte dos fármacos necessitam se ligar a um receptor para promover o efeito (KATZUNG; MASTERS; TREVOR, 2013).

Rang e outros (p. 123; 2012) define farmacodinâmica como “o que o fármaco faz com

o organismo, ou seja, eventos consequentes da interação do fármaco com seu receptor e outros sítios primários de ação”.

Quando o mecanismo de ação e a farmacocinética do fármaco é conhecida, assim como a interação com outros fármacos, é possível saber dos efeitos adversos e tóxicos com antecedência. Fica claro que as propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas colaboram com a segurança e o êxito do tratamento (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

Figura 6 - Processos da Farmacodinâmica.



Fonte: BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012.

A interação dos fármacos com elementos macromoleculares é atribuída aos efeitos da maioria dos fármacos. Essas interações modificam a atribuição do elemento em questão e desencadeiam alterações bioquímicas e fisiológicas que configura a resposta ao fármaco. A Figura 6 demonstra essas interações.

2.3.6 Interações Medicamentosas

Em todo o mundo as pessoas usam os medicamentos para prevenir, reduzir a morbidade e curar um número cada vez maior de doenças. Os medicamentos são muito reconhecidos pelos seus efeitos benéficos e perniciosos, porém precisam ser utilizados de maneira sensata para aumentar os efeitos benéficos e reduzir os efeitos perniciosos. Cada medicamento apresenta um conjunto único de desafios para produzir um benefício aceitável em relação ao risco (BACHMANN et al., 2006).

O entendimento das ações básicas das substâncias usadas na terapia, bem como seu mecanismo de ação é essencial. Porém, é preciso levar em consideração os sistemas do organismo humano, que é formado por um grande número de substâncias que reagem com os fármacos ingeridos. Quando dois ou mais medicamentos são utilizados em associação, deve-se levar em conta que as substâncias podem atuar entre si (FONSECA, 2008).

As interações medicamentosas acontecem quando as ações de um medicamento podem sofrer mudança pela presença de um outro. A alteração pode ocasionar a diminuição da eficácia, ou até mesmo o fracasso terapêutico, ou o aumento de efeitos farmacodinâmicos que produzem eventos medicamentosos adversos. (BACHMANN et al., 2006).

Os mecanismos de interação podem ser divididos em duas classes: interações farmacodinâmicas e interações farmacocinéticas. As interações farmacodinâmicas resultam da capacidade de um fármaco interagir com o sítio de ação pretendido, enquanto que as farmacocinéticas resultam de uma alteração da concentração do medicamento no seu sítio de ação e ocorrem devido a uma alteração da absorção, distribuição, metabolismo e excreção do medicamento (BACHMANN et al., 2006).

2.4 O PAPEL DO FARMACÊUTICO NO TRATAMENTO ONCOLÓGICO

O farmacêutico, em oncologia, é a peça principal para uma farmacoterapia de qualidade. Sua responsabilidade está além do simples ato de dispensação da

prescrição médica ou manipulação de medicamentos, tendo sua importância nas variadas etapas da terapia com agentes antineoplásicos (ANDRADE, 2009).

É de sua competência encontrar e resolver de maneira coordenada e documentada, qualquer problema relacionado com a terapia que possam aparecer durante o tratamento acompanhando o paciente, com o objetivo de tornar o tratamento mais seguro (FERRACINI; FILHO, 2012).

São diversos os dispositivos legais que regulam a responsabilidade do farmacêutico no tratamento quimioterápico, podendo ser citados:

- A Resolução Nº 288/96 do Conselho Federal de Farmácia, onde no seu artigo 1º define como atribuição privativa do farmacêutico a competência para o exercício da atividade de manipulação de drogas antineoplásicas e similares (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 1996);
- A Resolução nº 565 de 6 de dezembro de 2012, que dá nova redação aos artigos 1º, 2º e 3º da Resolução/CFF nº 288 de 21 de março de 1996. D.O.U.2012, onde determina que cabe ao farmacêutico, selecionar, adquirir e padronizar os itens indispensáveis para o preparo da quimioterapia, assim como a avaliação dos itens prescritos em relação ao quantitativo, qualitativo, compatibilidade, estabilidade e possíveis interações (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2012).
- A Resolução 623/16 do Conselho Federal de Farmácia (2016) descreve como atribuições privativas do farmacêutico a manipulação dos antineoplásicos e demais medicamentos que venham causar danos ocupacionais ao manipulador. Estabelece ainda prazo para os novos requisitos de especialização e comprovação de experiência para que o farmacêutico possa atuar na área de oncologia.
- A Portaria 3535/98 (BRASIL, 1998) que determina a obrigatoriedade do farmacêutico nos tratamentos cadastrados no Sistema Único de Saúde que envolvam a manipulação de quimioterápicos
- A Resolução nº 220/04, publicada pela Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) (2004), que estabelece no âmbito nacional, a regulamentação do funcionamento das atividades de terapia antineoplásica, determinando a

equipe multidisciplinar em terapia oncológica (EMTA);

O papel do farmacêutico no tratamento oncológico é obrigatório e fundamental para obtenção de seu sucesso. As diversas atividades que podem ser exercidas por esse profissional são detalhadas na sequência.

2.4.1 Seleção e Padronização de Medicamentos e Materiais

Além de conhecer de fato os protocolos da terapia antineoplásica, é de responsabilidade do farmacêutico a seleção dos produtos relacionados com a terapia de acordo com as exigências legais, analisando o cumprimento de boas práticas do fornecedor, a análise técnica e a notificação de objeções técnicas aos órgãos de competência (ANDRADE,2009).

2.4.2 Auditorias Internas

Quanto as auditorias internas, é atribuição do farmacêutico avaliar a estrutura e a área de manipulação da quimioterapia, armazenamento dos medicamentos e manutenção dos equipamentos, levando em conta as exigências operacionais e as normativas já estabelecidas pela legislação vigente (ANDRADE, 2009).

2.4.3 Informação sobre Medicamentos

É de responsabilidade do farmacêutico o fornecimento de informações sobre a farmacocinética e a farmacodinâmica, as doses, as formas e as vias de administração, a toxicidade e a incompatibilidade física e química com outros fármacos e estabilidade. É função desse profissional consultar a bibliografia afim de veicular informações isentas e seguras, através de fontes confiáveis, cooperando com o aperfeiçoamento da qualidade dos procedimentos de prescrição e terapêuticas. (ANDRADE, 2009).

Apto a incumbir-se das atividades clínico-assistenciais, o farmacêutico, na atualidade pode colaborar para diminuir os erros de medicação e administração racional levando

a uma melhora na qualidade de vida do paciente durante o tratamento. Fica assim comprovado, que a presença do farmacêutico na equipe multidisciplinar para acompanhamento do paciente em tratamento irá melhorar e reduzir a frequência de erros relacionados à medicação (EDUARDO, DIAS, DOS SANTOS, 2012).

De forma semelhante, Escobar (2010) e Ferracini e Filho (2012) concordam que a análise da prescrição médica feita pelo farmacêutico através de instrumentos, otimiza a segurança do tratamento, pois com dados do prontuário médico do paciente e o conhecimento clínico é possível reduzir os erros de medicação.

Observa-se, que o papel do farmacêutico vai além da terapia medicamentosa, envolvendo até mesmo as decisões sobre qual medicamento é mais adequado para cada tipo de paciente e fase da doença (SOUSA, 2010).

2.4.4 Análise da Prescrição Médica pelo Farmacêutico

A análise da prescrição é o momento em que o farmacêutico deve atuar com a finalidade de prevenção e corretiva, o objetivo desta interação não é manifestar o diagnóstico muito menos intervir na conduta terapêutica, mas sim assegurar aos pacientes, a segurança, o suprimento e o acesso aos medicamentos durante o tratamento oncológico com qualidade (ANDRADE, 2009).

A avaliação minuciosa da prescrição médica pode ser chamada também de validação da prescrição, e sua função é ser como uma barreira para reduzir os erros de medicação. O desempenho dessa atividade da melhor maneira possível, depende de o profissional ter os conhecimentos clínicos farmacêuticos. Para a melhor execução desse serviço de validação é indispensável o planejamento das atividades em forma de elaboração de um check-list (CARDINAL; FERNANDES. 2014).

Andrade (2009), cita a equipe de farmacêuticos do Instituto do Câncer do Ceará (ICC) que estabeleceu uma rotina na validação das prescrições de quimioterápicos, tendo em vista a diminuição dos erros na manipulação e dispensação, demonstrada a seguir no Quadro 8.

Quadro 8 - Rotina de validação de prescrição de quimioterápicos.

Checagem do nome do paciente, número do prontuário e número do atendimento do mesmo, para evitar erros de preparo e de dispensação para outro paciente;
Avaliação do protocolo prescrito, verificando se está de acordo com o padronizado. O ideal é que os medicamentos não sejam prescritos por siglas, para evitar confusões no preparo.
Checagem dos diluentes, verificando se há incompatibilidade físico-química com os citostáticos.
Verificação de dose, posologia e interação dos medicamentos de suporte (antieméticos, corticóides, estimulantes de crescimento de colônias, hidratação, etc)
Checagem do cálculo da dose prescrita, baseado na superfície corporal do paciente e se está de acordo as doses definidas no protocolo do paciente. Os valores de superfície corpórea devem ser sempre os mais recentes, pois permitem o cálculo adequado e conferência correta das doses.
Via e velocidade administração dos medicamentos.
Esquemas de infusão da quimioterapia e posologia: se estão de acordo com o que é preconizado no protocolo.
Verificação da duração dos ciclos, número apropriado das doses e os dias de terapia.

Fonte: ANDRADE, 2009.

2.4.4.1 Erros de medicação na quimioterapia

Os protocolos antineoplásicos estão ficando cada vez mais multiforme com o aparecimento de novas associações de medicamentos antineoplásicos e de suporte. A grande complexidade no processo do uso de quimioterápicos, torna possível o acontecimento de erros ao longo das etapas do sistema de uso dos antineoplásicos. O conselho de Coordenação Nacional para a Prevenção e Relato de Erros na Medicação (NCCMERP) estabelece erro na medicação como todo evento que poderia ser evitado e que possa ocasionar algum dano ao paciente, ou até mesmo induzir o uso inadequado de medicamentos em situações em que o medicamento é controlado por profissional da área da saúde, pacientes ou usuário (OLIBONI; CAMARGO,2009).

Ainda de acordo com Oliboni e Camargo (2009), na literatura científica, existem vários relatos de erros de medicação. Há casos de toxicidade grave e até mesmo morte do paciente ocasionados por erros na administração de super-dosagem de alguns citostáticos. Alguns dos antineoplásicos citados estão: ciclofosfamida, doxorubicina lipossomal, vimblastina, vincristina e outros. A toxicidade pode trazer problemas que

algumas vezes podem ser irreversíveis como surdez, insuficiência renal, aplasia permanente ou como já mencionado, até mesmo a morte.

2.4.5 Manipulação dos Agentes Antineoplásicos

O preparo e manipulação dos medicamentos antineoplásicos precisa ser feito em ambiente com infraestrutura apropriada e sob técnica antisséptica, de acordo com as regras locais e os padrões internacionais, de responsabilidade do farmacêutico visando a prática pré-estabelecida. A atuação do profissional nesta etapa é imprescindível para diminuir ou evitar os perigos envolvidos no manejo desses medicamentos e até mesmo a combinação errônea com diluentes inapropriados (ANDRADE, 2009).

A respeito do controle de qualidade, deve ser contínuo e diário no local onde ocorre a manipulação. Podem ser detectados não conformidades na fase de preparo dos quimioterápicos, o que incide na obrigatoriedade de uma notificação de queixa técnica ou desvio de qualidade, momento em que a atuação do farmacêutico é de suma importância (ANDRADE, 2009).

A Resolução - RDC Nº 220, de 21 de setembro de 2004, trata em um de seus artigos a apresentação do rótulo das medicações antineoplásicas, que devem conter informações como: dados do paciente, número do atendimento e leito hospitalar (quando for o caso), constituição qualitativa e quantitativa de todos os constituintes da fórmula, volume total, data e hora da manipulação, os cuidados na hora da administração, prazo de validade, requisitos de conservação e transporte quanto a temperatura adequada, identificação do responsável pelo manejo, devidamente registrado no conselho profissional (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2004).

A Resolução nº 565 de 6 de dezembro de 2012 dispõe de forma análoga a resolução anterior sobre o preenchimento adequado do rótulo de cada medicamento antineoplásico manipulado, com carimbo e assinatura do profissional responsável, a identificação do paciente, o volume do componente, e ainda, fornecer recomendações adequadas a respeito da estabilidade e administração (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2012).

2.4.6 Farmacovigilância

O farmacêutico é peça importante de uma equipe multidisciplinar, e deve atuar acompanhando as visitas da equipe, discussões a respeito dos casos clínicos e dessa forma colaborar de maneira positiva no perfil da prescrição (ANDRADE, 2009).

Os pacientes submetidos à terapia antineoplásica estão mais propensos ao desenvolvimento de reações adversas severas, devido a margem terapêutica diminuída e tratamento prolongado administrado simultaneamente com terapias de suporte (ANDRADE, 2009). A avaliação farmacoterapêutica é de suma relevância no contexto de promoção à saúde, já que os resultados obtidos, auxiliam na definição das estratégias para atingir a melhoria da qualidade de vida dos pacientes (FERRACINI; FILHO, 2012).

Portanto neste cenário a atuação do farmacêutico em farmacovigilância, contribui muito na detecção de reações adversas e os fatores para seu desenvolvimento, e ainda sugerir medidas de intervenção e proteção já que as reações adversas são na maioria das vezes a causa de internação vinculando os gastos com os custos de internação (ANDRADE, 2009).

2.4.7 Educação Continuada e Participação em Comissões Institucionais

De acordo com Andrade (2009), a busca por atualização, mediante aos avanços tecnológicos e desenvolvimento de novos fármacos que são cada vez mais específicos, faz parte da conduta do profissional farmacêutico, visando a exigência cada vez maior do mercado de trabalho, que não se preocupa somente com a formação do profissional, mas também com o desenvolvimento de competências comportamentais. No que se refere ao trabalho da equipe multidisciplinar, o envolvimento do farmacêutico é importante para a dinâmica adequada dos hospitais. O farmacêutico que atua na oncologia deve estar inserido nas comissões de:

- a) Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH): promovendo as ações para o uso racional de antimicrobianos.
- b) Comitê de Ética e Pesquisa Clínica (CEP): farmacêutico é responsável por

promover a avaliação de pesquisa clínica e aprovação de inclusão de projetos de pesquisa na instituição.

- c) Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT): o farmacêutico atua no que se refere à busca de evidências, análise de custo e qualificação dos fornecedores.

2.4.8 Atenção Farmacêutica ao Paciente Oncológico

Strand e Hepler (1990) definem a atenção farmacêutica como “a provisão responsável do tratamento medicamentoso com o propósito de alcançar resultados definitivos que melhorem a qualidade de vida de um paciente”.

“Atenção farmacêutica é uma filosofia de prática pela qual o usuário é o principal beneficiário das ações do farmacêutico. A atenção farmacêutica focaliza as atitudes, os comportamentos, as preocupações, a ética, as funções, os conhecimentos, as responsabilidades e as competências do farmacêutico na provisão de terapia medicamentosa, com a meta de alcançar resultados terapêuticos definidos na saúde e qualidade de vida do usuário” (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE, 2004, p.69).

Segundo Andrade (2009), o foco da atenção farmacêutica consiste em aconselhamento e monitoramento do paciente em tratamento oncológico.

O aconselhamento busca fornecer ao paciente todas as informações necessárias sobre o tratamento a fim de garantir a adesão ao tratamento e ainda desenvolver a confiança entre o profissional farmacêutico e o paciente. O ideal é que essas informações sejam passadas em modelo informativo e educativo através da orientação direta ao paciente e/ou cuidador (ANDRADE, 2009).

O monitoramento da terapia deve ser realizado por intermédio do acompanhamento minucioso do tratamento do paciente, devendo o farmacêutico realizar a assistência com relação ao modo de usar, armazenamento, advertindo sobre as prováveis reações e efeitos adversos, as interações da terapia com relação a outras medicações e alimentação, e ainda, sobre os perigos da automedicação (ANDRADE, 2009).

As atividades do farmacêutico precisam ser constantes no período de tratamento, em todo o ciclo da terapia e também da terapia de suporte para controle dos sintomas e cuidados paliativos, complementando os cuidados médicos (EDUARDO; DIAS; DOS SANTOS, 2012).

O farmacêutico deve conhecer detalhadamente os aspectos farmacológicos dos medicamentos em uso para uma assistência farmacêutica apropriada, tornando-se responsável pela qualidade de vida do paciente (ANDRADE, 2009).

Dessa forma, é possível observar que a atenção farmacêutica passou a ter relevância no tratamento de pacientes oncológicos. A abordagem da atenção farmacêutica, deve basear-se também no aconselhamento e controle do tratamento. É necessário englobar os efeitos dos medicamentos quimioterápicos, da terapia utilizada, local dos efeitos, métodos de administração, efeitos indesejados e a interação medicamentosa (EDUARDO; DIAS; DOS SANTOS, 2012).

2.4.9 Terapia de Suporte

Com o objetivo de melhorar o resultado da terapia, o profissional farmacêutico pode elaborar ações que busquem melhorar a qualidade de vida do paciente, especialmente no que concerne às reações adversas que podem se manifestar no decorrer do tratamento (ANDRADE, 2009).

2.4.9.1 Manejo da náusea e vômitos

Referidos pela maioria dos pacientes, náusea e vômitos estão entre os efeitos mais desagradáveis e habitual da terapia antineoplásica. As reações psicológicas, tais como vários fatores fisiológicos também podem provocar náuseas e vômitos. Sua severidade pode implicar na qualidade de aceitação do paciente ao tratamento e ainda no término prematuro da terapia. Embora sejam usados antieméticos, cerca de 50 % dos pacientes manifestam estes sintomas correlacionados com a terapia oncológica (ALMEIDA et al., 2015; INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2008).

Para a escolha adequada do antiemético, é preciso levar em consideração o nível emetogênico dos quimioterápicos utilizados e os fatores de riscos específicos do paciente, podendo ser utilizadas associações (ALMEIDA et al., 2015). O Quadro 9 demonstra os medicamentos antieméticos mais utilizados na prevenção de náusea e vômito induzidos por quimioterapia.

Quadro 9 - Antieméticos utilizados na prevenção de náusea e vômito induzido por quimioterapia.

Classe Medicamentosa	Medicamentos	Mecanismo de ação
Antagonistas da serotonina (5HT3)	Ondansetrona, granisetrona, dolasetrona, palonosetrona, tropisetrona	Bloqueiam a ligação da serotonina em alguns de seus receptores periféricos específicos (trato gastrointestinal) e no cérebro (zona de gatilho quimiorreceptora)
Corticosteroides	Dexametasona, metilprednisolona	Não é bem esclarecida; contudo, supõe-se que está associada à síntese e atuação da prostaglandina, substância estimuladora do sistema nervoso central
Antagonistas de neurocinina (NK1)	Aprepitanto	São antagonistas dos receptores de neurocininas do tipo 1, responsáveis pelo controle da êmese
Antagonistas da dopamina (D2)	Metoclopramida domperidona	Bloqueiam a zona de gatilho quimiorreceptora, estimulando a mobilidade do trato gastrointestinal, promovendo o esvaziamento gástrico e prevenindo a estase e a dilatação gástrica, fatores responsáveis pelo reflexo da êmese
Benzodiazepínicos	Lorazepam, diazepam	Bloqueiam os estímulos provenientes do córtex cerebral ao centro do vômito

Legendas: 5HT3= receptores de 5-hidroxitriptamina tipo 3; NK1= receptores de neurocinina tipo 1; D2= receptores de dopamina tipo 2.

Fonte: ALMEIDA et al., 2015.

2.4.9.2 Manejo da dor

É comum o paciente com tumor apresentar dor no decorrer da doença, na maioria das vezes, pelo fato das raízes nervosas sofrerem compressão. No entanto, o motivo, o tipo e a proporção da dor podem ser variantes. Após diagnosticada a dor, a terapia deve ser iniciada de modo apropriado e imediato, implicando em todas as opções de tratamento. O manejo da dor deve estar inserido no plano de cuidado com o paciente, deve conter uma farmacoterapia com alternativas preconizadas e baseadas em evidências científicas, assim como deve conter alternativas terapêuticas não farmacológicas (ANDRADE, 2009).

Calil e Pimenta (2005), correlaciona no Quadro 10 a intensidade da dor com a potência dos analgésicos.

Quadro 10 - Classificação da intensidade da dor correlacionada com a potência dos analgésicos.

Categoria	Intensidade da dor	Potência do analgésico
0	Sem dor	Ausência de medicamento analgésico
1	Dor leve	Analgésico anti-inflamatório não esteroidal
2	Dor moderada	Opióide fraco
3	Dor intensa	Opióide forte

Fonte: Adaptado de CALIL; PIMENTA, 2005.

2.4.9.3 Alopecia

A intensa atividade de reprodução celular no folículo piloso é a principal característica das células responsáveis pela diferenciação e crescimento do cabelo. A quimioterapia age na síntese de DNA e mitose das células, porém atinge as células malignas e também as células normais ocasionando a alopecia parcial ou total (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2008). Por ser uma reação que distingue o problema do paciente, ele prefere adiar ou até mesmo se recusa a iniciar o tratamento para que ninguém perceba seu problema (ANDRADE, 2009).

2.4.9.4 Mucosite

Mucosite é a inflamação da mucosa acarretada pela ação da quimioterapia. Pode ter início com o ressecamento da boca e se desenvolve para eritema, causando dificuldade de engolir, ulceração. É capaz de atingir até o trato gastrointestinal e mucosa anal (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2008). A mucosite pode influenciar na qualidade de vida do paciente, pois pode se tornar muito dolorosa (ANDRADE, 2009).

Segundo o Instituto Oncoguia (2013), a melhor maneira de tratar a mucosite é evitando que ela se inicie ou tratar assim que possível. A crioterapia, que é a sucção de gela antes e durante a quimioterapia, pode diminuir o aparecimento da mucosite. O

tratamento pode ser feito com anestésicos locais ou analgésicos. As recomendações para evitar ou tratar as mucosites são:

- Escovar os dentes com pasta com flúor;
- Passar fio dental delicadamente;
- Fazer bochecho com bicarbonato de sódio;
- Remover dentadura, quando for o caso;
- Optar por alimentos mais pastosos que exijam pouca mastigação;
- Evitar alimentos ácidos, picantes, salgados e secos.

2.4.9.5 Manejo da diarreia

O trato gastrointestinal sofre descamação devido a irritabilidade causada pelos quimioterápicos, a reposição das células da mucosa dessa região não é adequada ocasionando a irritação e levando a inflamações mais severas. As diarreias mal controladas aumentam o risco de desidratação, desequilíbrio hidroeletrólítico e a ocorrência de lesões na pele (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2008).

O Instituto Oncoguia (2013), cita algumas sugestões para o manejo da diarreia:

- Evitar cafeína, álcool, laticínios, gorduras, fibras, suco de laranja, suco de ameixa e alimentos picantes.
- Evite o uso de laxante.
- Faça refeições pequenas e frequentes.
- Beba muita água e outros líquidos para evitar a desidratação.
- Converse com o médico sobre possíveis alterações na programação das químios ou na dose de quimioterapia, se a diarreia for causada pela quimioterapia e for grave.
- Consulte o médico sobre medicamentos antidiarréicos.
- Beba lentamente, de forma constante, evitando líquidos muito frios ou muito

quentes

- Coma alimentos com pouca fibra, como banana, arroz branco e torradas. Evite o consumo de gordura.
- Evite bebidas muito frias ou quentes

2.4.9.6 Terapia nutricional

Segundo Andrade (2009), a maioria dos pacientes oncológicos sofrem com a perda extrema de peso, ocasionando uma piora geral do paciente e podendo provocar, também, a caquexia que leva a uma intolerância com relação a terapia e um risco maior de aparecimento dos efeitos adversos.

3 METODOLOGIA

O presente trabalho foi conduzido por meio de revisão bibliográfica, com base em consultas de livros, revistas, artigos científicos e sites oficiais de organizações governamentais e não-governamentais, como também, de organizações nacionais e internacionais para levantamento de dados epidemiológicos, estatísticos e legislativos concernente ao tema proposto.

O levantamento de dados ocorreu no período de março a outubro de 2016, sendo selecionados artigos com publicação de 2000 a 2016, com as palavras-chave: câncer; câncer de mama; diagnóstico do câncer; tratamento com quimioterápicos e efeitos colaterais, farmacêutico oncológico, implantes mamários de silicone, mamografia e exames de detecção de tumores.

Foram utilizados preferencialmente dados oriundos de instituições governamentais e organizações privadas reconhecidas, trazendo maior confiabilidade aos dados estatísticos apresentados no trabalho.

Todos os direitos autorais foram devidamente preservados por meio das respectivas citações bibliográficas.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

De acordo com o Instituto Nacional do Câncer, o câncer de mama é a neoplasia que mais causa morte na população feminina no mundo todo. Apenas em 2012, estima-se que tenha ocorrido cerca de 522 mil mortes decorrentes da doença.

No Brasil, os números relativos ao câncer de mama também são expressivos. Conforme dados coletados entre os anos 2000 e 2013 a taxa de câncer de mama apresentou um crescimento linear aproximado a 4% ao ano, representando um aumento próximo de 70% nos óbitos quando comparados aos números do início e do fim desse período. No Estado do Espírito Santo, o percentual de óbitos foi superior a 151%.

Considerando a significativa diferença entre os índices, buscou-se estabelecer uma comparação do Estado do Espírito Santo com os demais estados da região sudeste, de modo a buscar se o aumento percentual de mortalidade nessa região também superava o índice nacional.

O resultado da análise encontra-se na Tabela 6, onde o período analisado de 2000 a 2013 foi abreviado em intervalos de modo a facilitar a verificação da evolução da mortalidade. Ressalta-se que os percentuais apresentados em cada ano são obtidos comparando o número de óbitos do ano em análise com o número de óbitos ocorridos no ano 2000.

Tabela 6 - Número de óbitos por câncer de mama na região sudeste entre os anos 2000 e 2013 e aumento percentual com base no ano 2000.

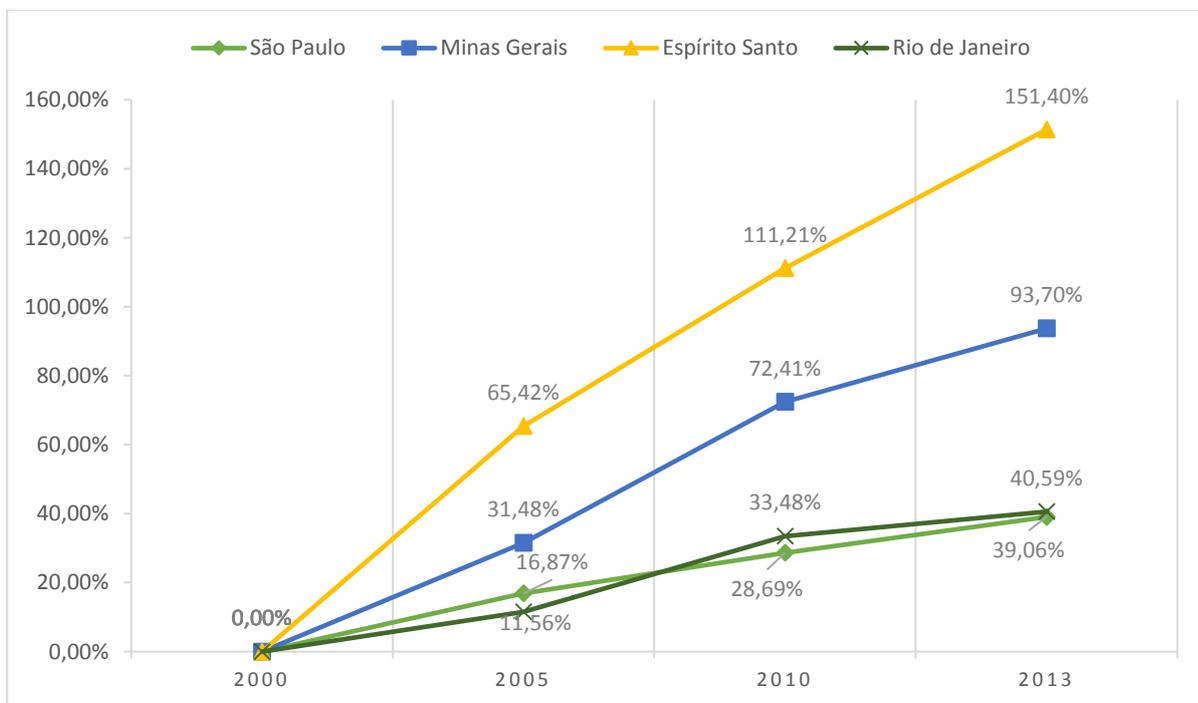
Estado	2000	2005		2010		2013	
	Número de óbitos	Número de óbitos	Aumento em relação ao ano 2000	Número de óbitos	Aumento em relação ao ano 2000	Número de óbitos	Aumento em relação ao ano 2000
São Paulo	2691	3145	16,87%	3463	28,69%	3742	39,06%
Rio de Janeiro	1350	1506	11,56%	1802	33,48%	1898	40,59%
Minas Gerais	667	877	31,48%	1150	72,41%	1292	93,70%
Espírito Santo	107	177	65,42%	226	111,21%	269	151,40%

Fonte: Adaptado de Atlas On-Line de Mortalidade, 2016.

Ao analisarmos os dados da Tabela 6, cujos percentuais encontram-se graficamente representados no Gráfico 8, constata-se que não há um padrão entre os estados analisados, destacando-se os Estados do Espírito Santo e de Minas Gerais com índices acima da média nacional, que foi de aproximadamente 70%.

Não foi possível encontrar nas pesquisas realizadas fatores que justificassem especificamente a alta diferença percentual do índice de mortalidade estadual, como por exemplo, a preponderância de alguns dos fatores de riscos listados anteriormente.

Gráfico 8 - Comparação dos percentuais de mortalidade na região sudeste entre os anos de 2000 a 2013.



Fonte: Adaptado de Atlas On-Line de Mortalidade, 2016.

A faixa etária com maior índice de mortalidade foi a de mulheres entre 50 e 59 anos de idade, tanto a nível de Brasil quanto no Estado do Espírito Santo. Já na segunda faixa etária em que mais ocorreram mortes não foi encontrada a mesma semelhança, enquanto no Brasil o segundo maior índice foi observado na faixa etária de 60 a 69 anos de idade, no Estado esse índice encontra-se na faixa etária de 40 a 49 anos.

Os números estimados para essa enfermidade demonstram a importância do tema e

das ações preventivas para o diagnóstico precoce da doença. Somente no Brasil, são estimados para o ano de 2016 aproximadamente 58 mil novos casos, sendo aproximadamente 1.010 no Estado do Espírito Santo.

O diagnóstico precoce é primordial para a eficácia do tratamento e sobrevivência das pacientes. Nesse quesito, um tópico a ser discutido é a eficácia da utilização da mamografia no diagnóstico. Como relatado na revisão bibliográfica, mesmo no Brasil não há consenso entre as recomendações quanto a utilização do exame. Ora recomenda-se o rastreamento mamográfico a mulheres não pertencentes a grupos de riscos e com idade superior a 50 anos; ora, a todas mulheres com idade superior a 40 anos e com frequência anual.

A revisão bibliográfica apresentou a importância da mamografia no diagnóstico precoce do câncer de mama. Segundo os autores citados, os estudos realizados em décadas anteriores demonstraram uma diminuição na mortalidade do câncer de mama em decorrência do diagnóstico precoce do tumor por meio da mamografia.

Entretanto, atualmente, a eficácia da mamografia na redução da mortalidade por câncer de mama vem sendo questionada em países como o Canadá e a Suíça.

Em um artigo contradizendo o senso comum, publicado no *The New England Journal of Medicine*, Biller-Andorno e Jüni (2014) questionam os prós e contras da mamografia.

Inicialmente, os autores observaram que os debates sobre a eficácia da mamografia eram baseados em evidências desatualizadas, sendo o primeiro estudo realizado em 1963 na cidade de Nova Iorque e o último em 1991 no Reino Unido. Considerando esse fator, os autores questionam se os mesmos resultados obtidos nesses estudos de 1963 a 1991 seriam válidos atualmente, considerando os modernos tratamentos de câncer de mama dos dias atuais.

Outra observação realizada é quanto aos modestos benefícios da mamografia na redução da mortalidade por câncer de mama. Citando os resultados do Estudo Nacional de Rastreamento do Câncer de Mama Canadense, os autores demonstraram que houve um expressivo percentual de diagnósticos falso-positivos. Segundo o estudo, após 25 anos de acompanhamento, foi possível descobrir que aproximadamente 21,9% dos diagnósticos foram excessivos, ou seja, mulheres saudáveis foram diagnosticadas e tratadas equivocadamente, levando a cirurgias e a

tratamentos de radioterapia e de quimioterapia ou, ainda, a um conjunto dessas terapias, desnecessariamente. Além disso, segundo o estudo canadense, não houve indicativos de que a mamografia surtisse efeitos relacionados aos índices de morte em geral.

Enfatizando as críticas à utilização da mamografia, os autores citam o relatório do Conselho Médico Suíço, instituição não governamental, que reconhece que a cada 1000 mulheres rastreadas, a mamografia sistemática evita uma morte atribuída ao câncer de mama, no entanto, sem comprovação de que a mortalidade geral é afetada. Por outro lado, o relatório destaca os prejuízos em torno do tema, principalmente nos casos de resultados falso-positivos levando ao diagnóstico excessivo. Como resultado do relatório, o Conselho Médico Suíço advertiu que não fossem iniciados novos programas de rastreamento com mamografia, determinando, ainda, que os programas que estivessem em curso tivessem um prazo para serem finalizados. Além disso, o Conselho estabeleceu que a qualidade das mamografias deveria ser reavaliada e que as informações prós e contras fossem amplamente disponibilizadas às mulheres.

Concluindo, Biller-Andorno e Jüni (2014), enfatizam que o rastreamento de câncer de mama por meio da mamografia claramente é mais maléfico do que benéfico, sendo difícil justificar a defesa dos atuais programas de saúde pública que incentivam a sua utilização.

Considerando que as recomendações do Conselho Médico Suíço não possuem vinculação legal no país, não foram encontradas informações atualizadas que permitam relatar os impactos causados por suas recomendações. Altamente criticado por especialistas em diversos países, o artigo demonstra, no entanto, evidências que devem ser analisadas sob um prisma isento de interesses comerciais ou de classes profissionais. Recomendações distintas sobre a idade e a frequência da mamografia no Brasil e em diversos países, como os Estados Unidos que passaram no ano de 2016 a recomendar a utilização somente após os 50 anos e com frequência bienal, se não ratificam completamente as controversas informações do artigo citado, ao menos, reforçam as dúvidas sobre a eficácia da mamografia e a importância de novos estudos isentos para comprovar seus benefícios (U.S. PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE, 2016).

Ponderando sobre possíveis alternativas à utilização da mamografia no reconhecimento precoce da doença, há que se considerar a utilização de outros

métodos de detecção, como o exame de Imagem de Ressonância Magnética, o Ultrassom, e a Termografia.

Em relação ao exame de imagem por ressonância magnética, o Dr. Smith (2014), cientista sênior em saúde nos Estados Unidos, demonstra que a eficácia da detecção precoce da ressonância magnética é percentualmente superior à da mamografia, citando exemplos de estudos realizados por pesquisadores alemães e italianos.

No primeiro estudo citado, pesquisadores alemães publicaram artigo no *New England Journal of Medicine* em 2004, relatando que acompanharam pelo período de três anos 1900 mulheres com alto risco de câncer devido às mutações genéticas ou históricos familiares, submetendo-as a exames anuais de ressonância magnética e de mamografia. De acordo com o estudo, a mamografia detectou 18 tumores e falhou na detecção de 22, enquanto a imagem por ressonância magnética detectou 32 tumores e falhou somente em 08 diagnosticados pela mamografia.

No segundo estudo, realizado por pesquisados italianos, houve o acompanhamento de 278 mulheres também com alto risco de câncer. Todas as mulheres recebiam anualmente exames mamográficos, de imagem por ressonância magnética e por ultrassom. Nos dois primeiros anos, 18 tumores de câncer de mama foram encontrados, sendo que 17 foram detectados pela ressonância magnética, incluindo 06 que não foram encontrados por nenhum dos demais exames.

Como recomendação final, Dr. Smith (2014), sugere o uso da imagem por ressonância magnética juntamente com a mamografia somente para as mulheres com alto risco de câncer. Mulheres jovens com tecido mamário denso teriam como primeira opção o ultrassom e a ressonância como segunda opção, caso fossem detectadas massas suspeitas. Por último, para as mulheres com risco médio e com tecido mamário normal é sugerido a ressonância magnética como ferramenta de triagem inicial, submetendo-se à mamografia somente no segundo momento.

Segundo o College of Clinical Thermology (2016), uma segunda alternativa à mamografia é termografia, um teste não invasivo e sem qualquer exposição radioativa. Utilizando câmeras infravermelhas digitais de alta resolução, a termografia possibilita por meio de padrões de calor que sejam percebidas sutis alterações patológicas da mama, que podem indicar tumores, infecção e doenças vasculares. A Figura 7 demonstra exemplos de termogramas com diferentes diagnósticos.

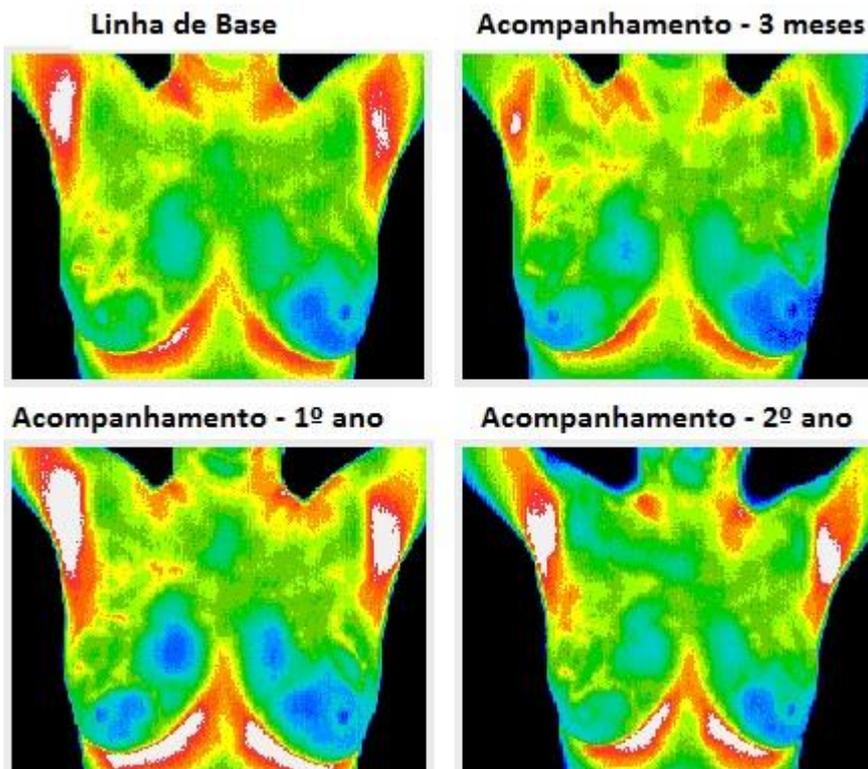
Figura 7 - Exemplos de imagens geradas no exame de termografia.



Fonte: Adaptado de American College of Clinical Thermology, 2016.

Utilizado em intervalos regulares, a termografia possibilita que seja estabelecida uma base confiável de comparação, ajudando na detecção precoce de tumores e de fatores de risco de possíveis desenvolvimento futuros de câncer.

Figura 8 - Termogramas de acompanhamento de um paciente.



Fonte: Adaptado de American College of Clinical Thermology, 2016.

A Figura 8 demonstra o acompanhamento de dois anos de uma paciente realizado por meio da termografia, onde os termogramas ficaram estáveis durante todo o período acompanhado. O padrão dos termogramas da paciente pode ser comparado como impressões digitais térmicas que mudaria somente caso algum tipo de patologia viesse a desenvolver, desta forma, se mostrando como uma alternativa confiável no rastreamento precoce de tumores de câncer de mama (AMERICAN COLLEGE OF CLINICAL THERMOLOGY, 2016).

Ainda quanto ao diagnóstico, a revisão bibliográfica demonstrou a ausência da relação entre o aumento do risco de desenvolvimento do câncer de mama com os implantes mamários de silicone. Por outro lado, evidenciou-se que a utilização dos implantes de silicone pode dificultar ou minimizar a eficácia dos diagnósticos realizados por meio da mamografia, mesmo quando considerada a existência de técnicas específicas para a realização do exame em mulheres com próteses de silicone.

Não foram encontrados estudos científicos concluídos que relatassem a eficácia do diagnóstico em mulheres com implantes quando são utilizados os meios alternativos de detecção citados anteriormente, como a imagem por ressonância magnética e a termografia. No entanto, um estudo preliminar que objetivava analisar a utilização da termografia em pacientes com implantes de silicone, concluiu que a termografia é melhor quando comparada à mamografia em mulheres com próteses mamárias (RINGBERG et al., 1987).

No que concerne ao tratamento oncológico, foi relatado uma ampla gama de terapias disponíveis, sendo sua utilização realizada em separado ou em conjunto, a depender da fase da doença e da resposta clínica do paciente frente ao método abordado.

Dentre os tratamentos apresentados, a atuação do profissional farmacêutico na quimioterapia é requisito legal. Aliado à questão jurídica, temos o fato da utilização da quimioterapia como tratamento principal, ou ao menos, utilizada em conjunto com os demais tipos de tratamentos disponíveis, resultando numa ampla gama de possibilidades terapêuticas onde a atuação farmacêutica será imprescindível. Assim, este trabalho enfatizou o tratamento quimioterápico.

Conforme relatado, a quimioterapia é usualmente realizada por meio de protocolos, conhecidos também como esquemas terapêuticos, demonstrados no Quadro 11 com as respectivas classificações, mecanismos de ação e efeitos colaterais.

Quadro 11 - Análise de fármacos quimioterápicos mais utilizados.

FÁRMACO	CLASSIFICAÇÃO	MECANISMO DE AÇÃO	EFEITOS COLATERAIS
Ciclofosfamida	Agente Alquilante / mostarda nitrogenada	Atividade imunossupressora	Alopécia, rubor facial, hiperpigmentação da pele e unhas, erupção cutânea, desconforto abdominal, náusea e vômito, mucosite, leucopenia, neutropenia
Doxorrubicina	Antraciclina	Liga-se ao DNA da célula impedindo a síntese de DNA, RNA e proteínas	Alopécia, náusea, pancreatite, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, hepatite, anafilaxia
5-Flu (fluoruracila)	Antimetabólito / análogo da pirimidina	Interfere na síntese de DNA e RNA	Alopécia, prurido, fotossensibilidade, diarreia, anorexia, náusea, vômito, estomatite, cefaléia, tromboflebite, leucopenia, trombocitopenia, visão turva, fotofobia
Docetaxel	Inibidor mitótico / taxano	Promove agregação das tubulinas na formação e estabilização dos microtúbulos, ocasiona um bloqueio da divisão celular na metástase	Edema, alopecia, prurido, erupção cutânea, diarreia, náusea, estomatite, vômito, anemia, leucopenia, neutropenia, astenia, febre de origem desconhecida
Paclitaxel	Inibidor mitótico / taxano	Promove a agregação dos microtúbulos a partir dos dímeros de tubulina	Alopécia, diarreia, anemia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, artralgia, fibrilação, náusea, vômito, sepse, convulsão, embolia pulmonar, infecções oportunistas
Trastuzumabe	Anticorpo monoclonal	Atinge seletivamente o domínio extracelular da proteína do receptor -2 HER2	Cefaléia, fraqueza, tontura, dor, febre, calafrios, náuseas, vômito, diarreia, dor óssea, artralgia, sinusite, sintomas virais
Epirubicina	Antraciclina	Intercala-se e liga-se ao DNA, bloqueando a síntese do DNA, RNA e a atividade mitótica	Alopécia, rubor, prurido, erupção cutânea, diarreia, náusea, vômito, anemia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, letargia, conjuntivite, ceratite, doenças infecciosas, tromboflebite, hiperuricemia, embolia pulmonar
Carboplatina	Agente Alquilante/complexo de coordenação de platina	Produz predominantemente ligações cruzadas intercadeias no DNA, alterando sua estrutura e inibindo a síntese	Alopécia, hipocalcemia, hipomagnesemia, hiponatremia, dor abdominal, diarreia, náusea, vômito, anemia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, ureia anormal, creatinina sérica elevada, dor, mielossupressão, perda visual inexplicável, distúrbios visuais

Fonte: Adaptado de GATO et al., 2014.

Depois de definido o esquema terapêutico, muitas vezes se utilizando de combinações

de fármacos antineoplásicos, cabe ao farmacêutico analisar a prescrição médica antes da dispensação, visando garantir maior eficácia ao tratamento terapêutico, e sendo, provavelmente, a última oportunidade de correção a erros de medicação.

Como também visto na revisão bibliográfica, as interações medicamentosas constituem um importante aspecto no tratamento oncológico, demandando do farmacêutico uma análise criteriosa. Assim, buscou-se analisar as interações medicamentosas dos fármacos utilizados nos principais esquemas terapêuticos já demonstrados anteriormente. O resultado dessa pesquisa é demonstrado no Quadro 12, onde é realizado uma análise do fármaco quimioterápico com demais fármacos que apresentam interação medicamentosa e as respectivas consequências.

Quadro 12 - Interações medicamentosas dos fármacos antineoplásicos utilizados nos principais esquemas terapêuticos.

(continua)

FÁRMACO	INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA	CONSEQUÊNCIA
Ciclofosfamida	Alopurinol	Prolongamento da meia-vida da ciclofosfamida, provável aumento da toxicidade
	Neviparina, ondansetrona	Decréscimo na concentração plasmática
	Varfarina	Risco aumenta para a elevação de sangramento
	Hidroclorotiazida	Excreção renal reduzida da ciclofosfamida
	Cloranfenicol	Diminuição da ativação da ciclofosfamida
	Fenitoína, fenobarbital, rifampicina	Aumento do metabolismo da ciclofosfamida
	Digoxina	Alteração da mucosa intestinal
	Amiodarona	Aumento da fibrose pulmonar
Doxorrubicina	Amiodarona, dolasterona, procainamida	Pode levar ao prolongamento da QT*, risco aumentado de arritmias
	Digoxina	Alteração da mucosa intestinal
	Carbamazepina	Diminuição da absorção ou aumento da eliminação da carbamazepina
	Fenitoína	Aumento do metabolismo da fenitoína, diminuindo sua eficácia
	Zidovudina	Pode resultar em toxicidade hematológica: neutropenia
	Varfarina	Aumento do risco de sangramento
	Clozapina	Aumento dos níveis plasmáticos da clozapina
	Estavudina	Diminuição do metabólito ativo

Quadro 12 - Interações medicamentosas dos fármacos antineoplásicos utilizados nos principais esquemas terapêuticos.

(conclusão)

FARMACO	INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA	CONSEQUÊNCIA
5-Flu (fluoruracila)	Varfarina	Aumento do risco de sangramento
	Metronidazol e tinidazol	Aumento da concentração plasmática da fluoruracila
	Fenitoína	Aumento dos níveis plasmáticos da fenitoína
	Clortalidona e hidroclorotiazida	Pode resultar em mielossupressão
Docetaxel	Atazanavir, cetoconazol, claritromicina, indinavir, itraconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina e voriconazol	Pode resultar em risco aumentado de toxicidade do docetaxel
	Ciclosporina, eritromicina e terfenadina	Toxicidade moderada devido ao docetaxel
	Carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, oxcarbazepina e rifampicina	Diminuição dos níveis e da eficácia do docetaxel
Paclitaxel	Aprepitanto, atazanavir, cetoconazol, claritromicina, indinavir, itraconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, deferasirox, genfibrozila	Pode resultar em aumento da concentração plasmática do paclitaxel
	Bupirone, felodipino, lovastatina, midazolam, sildenafil, sinvastatina, triazolam, repaglinida, rosiglitazona	Pode haver interferência no metabolismo do paclitaxel
	Carbamazepina, dexametasona, fenitoína, fenobarbital, oxcarbazepina, rifampicina	Diminuição dos níveis e da eficácia do paclitaxel
	Verapamil	Diminuição do clearance do paclitaxel
Trastuzumabe	Varfarina	Aumento de sangramento
Epirrubicina	Amiodarona, dolasterona, procainamida, quinidina, sotalol	Mecanismo de sinergismo aditivo, pode ocorrer prolongamento da quimioterapia, cm risco aumentado de arritmias ventriculares
	Cimetidina	Aumento da toxicidade da epirrubicina
	Quinolonas orais	Alterações na mucosa intestinal, além da diminuição da absorção e da eficácia das quinolonas
Carboplatina	Varfarina	Possível diminuição de ligação às proteínas ou do metabolismo desta. Risco aumentado de sangramento
	Fenitoína	Diminuição da absorção gastrointestinal e dos níveis séricos da fenitoína
	Amicacina, estreptomicina, gentamicina, netilmicina, tobramicina	Aumento do risco de toxicidade da carboplatina

Fonte: Adaptado de GATO et al., 2014.

Diversos estudos demonstram que os erros de medicação são um problema na

oncologia, sendo a causa de danos graves e até irreversíveis aos pacientes, visto que os fármacos anticâncer possuem um baixo índice terapêutico, ou seja, a dose efetiva é muito próxima da dose de toxicidade, tornando a margem de segurança baixa e os medicamentos extremamente perigosos (LIVINALLI, 2012). A atuação do farmacêutico nesse aspecto é imprescindível para reduzir e tomar ações corretivas quando necessário.

Buscando demonstrar um resumo dos erros já relatados por diversos pesquisadores, foi desenvolvido o Quadro 13 com uma síntese dos erros detectados em prescrições hospitalares. Conforme pode ser observado, o número e a variedade dos erros encontrados, as suas possíveis consequências, são razões suficientes para reforçar a atuação farmacêutica na análise das prescrições quimioterápicas.

Quadro 13 - Síntese da análise bibliográfica sobre erros detectados em prescrições hospitalares quimioterápicas.

(continua)

AUTOR, ANO	LOCAL	NÚMERO DE PRESCRIÇÕES	ERROS DETECTADOS	OBSERVAÇÕES
Walsh et al., 2009 Estados Unidos.	Três clínicas oncológicas adultas e uma pediátrica, Southeast, Southwest, Northeast e Northwest	10.995 para adultos e 913 para crianças (dessas 4.620 eram administração comum e 3171 medicamentos quimioterápicos)	90 erros em adultos; 22 erros em crianças; 57% dos erros tinham potencial de causar danos	1.262 Adultos e 117 crianças
Araújo e Uchôa, 2011. Rio Grande do Norte, Brasil	Hospital de Pediatria Prof. Heriberto Ferreira Bezerra	1.590 prescrições com em média 4,47 medicamentos cada	Ilegibilidade em 35,53%; 49,81% continham medicamentos prescritos por nome comercial, sendo que, do total de medicamentos prescritos 18,65% foram por nome comercial; posologia (28,99%); nome do prescritor (25,53%); nome do paciente (21,95%); peso (9,87%); data (6,48%) e leito (4,21%)	-

Quadro 13 - Síntese da análise bibliográfica sobre erros detectados em prescrições hospitalares.

(conclusão)

AUTOR, ANO	LOCAL	NÚMERO DE PRESCRIÇÕES	ERROS DETECTADOS	OBSERVAÇÕES
Weber; Bueno; Oliveira, 2012. Rio Grande do Sul, Brasil	Hospital da Região Norte do Estado	139 prescrições com média de 5,06 medicamentos cada	Dados do paciente; identificação do quarto e do leito; assinatura do médico; ausência de registro do Conselho Regional de Medicina dos prescritores; dosagem; via de administração; forma farmacêutica; frequência; horário; ausência da Denominação Comum Brasileira (DCB)	-
Gandhi et al., 2005. Boston, Estados Unidos.	Ambulatório de Oncologia do Dana Farber	10.112 prescrições	3% de erros nas prescrições de adultos e 3% de erros nas prescrições de crianças, incluindo 2% de prescrições com potencial de causar agravo	1.606 pacientes (15% pediátricos)
Rosa, M. B. et al, 2009. Minas Gerais, Brasil.	Hospital de Referência de Minas Gerais	4.026 prescrições	Predomínio da escrita à mão com erros no nome do paciente, falta de identificação do prescritor, prescrição ilegíveis, omissão de informação referente a medicamentos de alto risco, concentração do medicamento, omissão de forma farmacêutica e via de administração.	7.148 medicamentos prescritos de alto risco, 3.177 erros omissão de informação.
Winterstein, A. G., 2004. Estados Unidos.	-	-	321 erros detectados, sendo 72,5% relacionados ao processo de prescrição; 14,6% referente à administração; 6,6% à dispensação e 6,3% a erros na transcrição	-
Bózoli, L. F. B. et al., 2014. São Paulo, Brasil.	Central de quimioterapia e farmácia ambulatorial de um Hospital Universitário de São Paulo	408 prescrições	Dados relacionados ao paciente (peso, altura, superfície corpórea); abreviaturas e nomes comerciais dos medicamentos; ausência de informações como: forma farmacêutica, posologia e via de administração	207 prescrições da farmácia de quimioterapia e 201 da central de quimioterapia

Fonte: Elaboração própria, 2016.

Livinalli (2012) argumenta que as causas dos erros podem ser desencadeadas por vários fatores e podem estar ligadas aos pontos que podem ir desde informações com relação ao paciente até à fatores ambientais. A autora apresenta um resumo de importantes erros e suas consequências para alguns medicamentos antineoplásicos, conforme pode ser visualizado no Quadro 14. No Quadro 15, a autora apresenta exemplos das principais causas de erros de medicação com antineoplásicos.

Quadro 14 - Exemplos de erros de medicação oncológica.

Medicamento	Erro	Resultado
Carboplatina	Manipulado e administrado em doses acima da recomendada em duas crianças	Possível surdez em uma das crianças
Docetaxel e paclitaxel	Dose incorreta. Uma dose de 260 mg de docetaxel foi administrada no lugar de paclitaxel	Paciente morreu cinco dias após o ocorrido (não se sabe se o erro foi a causa da morte)
Vincristina	Administrado intratecal	Relato de várias mortes
Vincristina e vimblastina	Calculada, manipulada e administrada a dose de vimblastina ao invés da vincristina	Paciente morreu

Fonte: LIVINALLI, 2012.

Quadro 15 - Exemplos de causas de erros de medicação com antineoplásicos.

Causas de erros
Excessiva interrupção no processo de prescrever ou na preparação
Distância entre a farmácia e o local de tratamento do paciente, o que inibe a comunicação entre farmácia, enfermagem e equipe médica
Falta de qualidade na embalagem e nas etiquetas dos produtos
Uso de abreviaturas dos nomes dos fármacos na prescrição
Similaridade de sons dos fármacos dentro de uma classe terapêutica
Falta de uma cópia adequada da prescrição ou uso de cópia de fax, que pode estar ilegível
Falta de conhecimento e/ou experiência profissional

Fonte: LIVINALLI, 2012.

A multidisciplinaridade da equipe responsável pelo tratamento oncológico propicia a diminuição de erros como os apresentados. Segundo Andrade (2009), na atualidade, é a multidisciplinaridade o ponto que proporciona maior qualidade da assistência no tratamento oncológico, resultando na melhora da qualidade de vida dos pacientes.

Estudos realizados nos Estados Unidos com a finalidade de identificar o desempenho da equipe multidisciplinar no tratamento oncológico, demonstraram que a presença

da equipe nos programas de rastreamento do câncer, aumentou a adesão às diretrizes estabelecidas gerando resultados promissores quanto à qualidade e à eficiência da assistência fornecida aos pacientes (GUSMÃO, 2015).

Na equipe multidisciplinar, a atuação do farmacêutico é relacionada à segurança e efetividade do tratamento, sendo de sua responsabilidade a análise da prescrição, de forma a prevenir erros, sendo de fato o profissional responsável pela qualidade do tratamento farmacoterapêutico (ANDRADE, 2009)

Além da análise da prescrição dos medicamentos pelo farmacêutico, outra atividade de relevância que exige a participação desse profissional encontra-se ligada à farmacoeconomia, disciplina que utiliza princípios econômicos no estudo de medicamentos. Nessa disciplina, como integrante da equipe multidisciplinar, o farmacêutico analisa e compara os custos envolvidos no tratamento prescrito, visando otimizar os recursos financeiros com a eficácia do tratamento e a qualidade de vida do paciente.

Andrade (2009) menciona o aumento dos custos com as terapias, muitas vezes tornando os medicamentos inacessíveis. De acordo com o autor esse aumento é ligado as tecnologias aplicadas aos fármacos que visam agir de forma cada vez mais específica e com menos efeitos tóxicos. Uma outra vertente em relação aos fármacos anticâncer estão os novos medicamentos, que apresentam efeitos semelhantes aos medicamentos já renomados na prática oncológica, no entanto, com custos distintos e conseqüentemente mais caros que os antigos.

Baseado no artigo de Oliveira (2016) instrumentos da farmacoeconomia são utilizados para definição de políticas públicas ligadas ao Ministério da Saúde, realizando a classificação dos medicamentos e inserindo-os na lista de disponibilização do Sistema Único de Saúde – SUS. Hospitais e clínicas particulares também utilizam a farmacoeconomia em algoritmos terapêuticos e na escolha de medicamentos que serão liberados à sua equipe clínica. Quando comparado a países como Canadá, Austrália e Reino Unido, a utilização dessa disciplina no Brasil ainda é considerada embrionária, mas já demonstra visível crescimento a ponto de impactar decisões nas saúdes pública e suplementar. A autora demonstra no Quadro 16 os principais instrumentos da farmacoeconomia.

Quadro 16 - Principais instrumentos da farmacoeconomia.

Instrumento	Descrição
Custo-minimização	Sendo o modelo de análise mais simples, o custo-minimização analisa apenas os custos dos medicamentos submetidos a comparação, não se analisando os critérios de eficácia ou efetividade, que a princípio, foram considerados iguais.
Custo-benefício	Utiliza a comparação monetária dos custos e potenciais resultados, individual ou coletivo na implementação de um programa. Por depender de valoração monetária das variáveis a serem comparadas, este tipo de análise tem sido cada vez menos aplicado, uma vez que é muito difícil dar um valor para dimensões como morte e sofrimento.
Custo-efetividade	Considerado o instrumento mais utilizado na farmacoeconomia, os custos (esperados ou realizados) de determinados medicamentos são comparados com os resultados (esperados ou realizados).
Custo-utilidade	Objetiva medir a quantidade e a qualidade de vida que os medicamentos possam trazer aos pacientes. Utiliza o conceito “utilidade” para referenciar a satisfação do paciente com o tratamento obtido. É considerado o tipo mais complexo de análise, pois leva em conta a perspectiva do paciente.

Fonte: OLIVEIRA, 2016.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Analisando os dados apresentados foi possível observar a incidência crescente do câncer de mama, tanto a nível estadual, nacional e internacional. Utilizando os números de óbitos causados por câncer de mama entre os anos 2000 e 2013, foi possível constatar que o Estado do Espírito Santo apresentou percentual superior a duas vezes a do nível nacional, destacando-se também na região sudeste com o maior índice de óbitos. Porém, não foi possível identificar as causas dessa expressiva taxa percentual, o que poderia ser alvo de novas pesquisas acadêmicas.

Os fatores de riscos analisados demonstraram que podem influenciar nas chances do desenvolvimento do câncer de mama. Fatores de riscos relacionados aos hábitos de vida como má alimentação, consumo de álcool e sedentarismo poderiam ser minimizados com simples ações pessoais, além de poderem ser influenciados por meio de políticas públicas que promovam hábitos de vida saudáveis. Outros fatores estudados, como a idade, a reposição hormonal e a hereditariedade devem ser monitorados para não elevarem as chances de desenvolvimento da doença.

Constatou-se que o diagnóstico precoce do câncer é de suma importância para um prognóstico favorável, propiciando um tratamento mais eficaz na cura dessa doença durante o seu estágio inicial que quando descoberto nos seus estágios avançados, aumentando a sobrevida da paciente. Embora os estudos analisados tenham demonstrado não haver relação dos implantes mamários de silicone com o desenvolvimento de câncer, eles podem retardar o diagnóstico precoce por meio da mamografia, mesmo considerando técnicas específicas para a realização do exame.

Com relação ao método de detecção, a dúvida levantada em relação à mamografia, demonstra que, apesar de ser o método mais indicado para rastreamento e diagnóstico precoce do câncer de mama nas atuais políticas públicas, sua efetividade pode ser duvidosa. Além da exposição à radiação, que ainda não foi associada cientificamente ao desenvolvimento do câncer de mama, estudos demonstraram um alto percentual de diagnóstico excessivo, expondo mulheres a tratamentos invasivos, como a cirurgia e a tratamentos quimioterápico e radioterápico sem necessidade. Como alternativa à mamografia, foram apontados exames isentos de radiação e com alta confiabilidade na detecção precoce do câncer de mama, como a imagem por ressonância magnética e a termografia, reduzindo a sua utilização do exame

mamográfico somente a casos específicos.

Dentre os diversos tipos de tratamento analisados, deu-se ênfase à quimioterapia, dentre outros motivos, pela atuação privativa do farmacêutico na manipulação dos fármacos quimioterápicos. A quimioterapia como forma de tratamento, seja adjuvante, neoadjuvante, de intuito curativo ou paliativo, se mostra muito utilizada no tratamento do câncer de mama. Foram estudados os principais esquemas terapêuticos utilizados na quimioterapia, analisando seus efeitos colaterais, suas interações medicamentosas e as suas indicações que são variantes e dependentes do estágio da doença.

Os fármacos antineoplásicos atuam com mecanismos variados tendo a finalidade de destruir ou impedir o desenvolvimento e a reprodução da célula. Entretanto, esses fármacos não atingem apenas células malignas tendo seu efeito também sob as células normais causando efeitos colaterais como a toxicidade hematológica, gastrointestinal, alterações hepáticas, toxicidade renal, complicações neurológicas, reprodutivas e cardiotoxicidade, sendo muitas vezes a causa para o abandono da terapia.

A equipe multidisciplinar voltada ao paciente oncológico tem papel fundamental no acompanhamento deste paciente. Nesse âmbito, o papel do farmacêutico é multifuncional, atuando na análise da prescrição dos fármacos com o objetivo de diminuir possíveis erros, na análise dos efeitos colaterais e das interações medicamentosas, e na promoção da terapia de suporte que envolve o manejo da dor, náusea e outros, favorecendo a eficácia e segurança do tratamento e a melhora na qualidade de vida do paciente. Outra função exercida pelo farmacêutico na equipe multidisciplinar é a farmacoeconomia, onde é responsável pela otimização dos recursos financeiros do tratamento com a sua eficácia e a qualidade de vida do paciente.

O tema analisado neste trabalho demonstrou a complexidade e a necessidade de interação de diversas áreas de estudo que são envolvidas desde o rastreamento da doença até o seu tratamento. Um dos pontos focais do trabalho foi analisar a importância do diagnóstico precoce por meio da utilização da mamografia, de modo que as dúvidas levantadas sobre a sua eficácia por pesquisadores suscitem alto interesse. Embora tenha sido pesquisado exames alternativos à mamografia, a eficácia da mamografia se mostra como sugestão para novos trabalhos acadêmicos.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, V. L. de et al. Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: uma introdução. **Quím. Nova**, São Paulo, v. 28, n. 1, p. 118-129, fev. 2005. Disponível em: <http://quimicanova.sbq.org.br/imagebank/pdf/Vol28No1_118_20-DV04043.pdf>. Acesso em: 20 mar. 2016.
- ALMEIDA, R. G. L. et al. O Manejo da Êmese em uma Unidade Oncológica: a Necessidade da Intervenção Farmacêutica em Tempo Real. **Rev. Br. Cancerol.** v.61, n.2, p. 115-121, 2015. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/rbc/n_61/v02/pdf/05-artigo-o-manejo-da-emese-em-uma-unidade-oncologica-a-necessidade-da-intervencao-farmaceutica-em-tempo-real.pdf>. Acesso em: 04 out. 2016.
- AMERICAN COLLEGE OF RADIOLOGY. ACR BI-RADS® Mammography. In: ACR BI-RADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System. Reston, VA, 2013. Disponível em:< <http://www.acr.org/Quality-Safety/Resources/BIRADS>>. Acesso em 18 mai. 2016.
- AMERICAN COLLEGE OF CLINICAL THERMOLOGY. **Whats is Breast termography.** 2016. Disponível em:<http://www.thermologyonline.org/Breast/breast_thermography_what.htm>. Acesso em: 28 out. 2016.
- ANDRADE, C. C.. Farmacêutico em oncologia: interfaces administrativas e clínicas. **Pharmacia Brasileira**, Ceará, p.1-24, Março/Abril 2009. Disponível em:<http://www.cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/70/encarte_pb70.pdf>. Acesso em: 20 set. 2016.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Resolução RDC n.288, de 21 de março de 1996.** Dispõe sobre a competência legal para o exercício da manipulação de drogas antineoplásicas pelo farmacêutico. Disponível em:<<http://www.cff.org.br/userfiles/file/resolucoes/288.pdf>>. Acesso em: 28 ago. 2016.
- _____. **Resolução RDC nº 220, de 21 de setembro de 2004.** Brasília: Ministério da Saúde,2003. Disponível em: <http://elegis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=12639>. Acesso em: 24 de agosto de 2016.
- BARROS, A. C. S. D., BARBOSA, E. M., GEBRIM, L.H. Diagnóstico e Tratamento do Câncer de Mama. Projeto Diretrizes. **Associação Médica Brasileira.** Conselho Federal de Medicina, ago.2001. Disponível em:<<http://diretrizes.amb.org.br/BibliotecaAntiga/cancer-de-mama-diagnostico-e-tratamento.pdf>>. Acesso em: 20 mai.2016.
- BACHMANN, K. A. et al. **Interações medicamentosas: o novo padrão de interações medicamentosas e fitoterápicas.** 2 ed. Barueri – SP: Manole, 2006.

BILLER-ANDORNO, N.; JÜNI, P. Abolishing Mammography Screening Programs? A View from the Swiss Medical Board. **The new England journal of medicine**. 2014. Disponível em: < http://www3.med.unipmn.it/papers/2014/NEJM/2014-05-22_nejm/nejmp1401875.pdf >. Acesso em: 25 out 2016.

BLAND, K. I.; COPELAND III, E. M. **A mama**: tratamento compreensivo das doenças benignas e malignas. São Paulo: Manole, 1994.

BÓZOLI, L. F. B. et al., Análise de prescrições médicas para tratamento do câncer de mama em um hospital universitário do estado de São Paulo. **Rev. Ciênc. Farm. Básica Apli**. v. 35, n 4, p. 695-700, 2014. Disponível em: http://serv-bib.fcfar.unesp.br/seer/index.php/Cien_Farm/article/viewFile/3010/3010. Acesso em: 28 out. 2016.

BRANDAO, H. N. et al. Química e farmacologia de quimioterápicos antineoplásicos derivados de plantas. **Quím. Nova**. São Paulo, v. 33, n. 6, p. 1359-1369, 2010. Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/qn/v33n6/26.pdf> >. Acesso em: 10 jun. 2016.

BRASIL. **Portaria n.3.535/GM, de 02 de setembro de 1998**. Estabelece critérios para cadastramento de centros de atendimento em oncologia. Disponível em: < http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/1998/prt3535_02_09_1998_revog.html >. Acesso em: 20 set. 2016.

BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B. C. **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman**. 12º ed. Porto Alegre: Artmed, 2012.

CARVALHO, M. R. Câncer de mama: amamentar evita. **Aleitamento**. Jun. 2011. Disponível em: < <http://www.aleitamento.com/amamentacao/conteudo.asp?cod=857> >. Acesso em: 16 de dez. 2016.

CALIL, A. M.; PIMENTA, C. A. M. Intensidade da dor e adequação da analgesia. **Rev. Lat. Am. Enf.** v. 13, n. 5, p. 692-699, 2005. Disponível em: < <file:///C:/Users/Jean/Downloads/2137-3093-1-PB.pdf> >. Acesso em: 16 dez. 2016.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. **Resolução nº 565 de 6 de dezembro de 2012**. Dá nova redação aos artigos 1º, 2º e 3º da Resolução/CFF nº 288 de 21 de março de 1996. D.O.U.2012. Disponível em: < <http://www.cff.org.br/userfiles/file/resolucoes/565.pdf> >. Acessado em: 20 de set. 2016.

_____. **Resolução nº 623 de 21 de março de 2016**. Dispõe sobre a competência legal para o exercício da manipulação de drogas antineoplásicas pelo farmacêutico. Disponível em: < <http://www.crf-rj.org.br/arquivos/fiscalizacao/resolucoes/ResolucaoCFF623.pdf> >. Acesso em 29 out. 2016.

BOYER, K. L. et al. **Oncologia na clínica geral**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000.

CANCER RESEARCH UK. **Cancer incidence by age**. Disponível em: <<http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/incidence/age#collapseZero>>. Acesso em: 26 mar. 2016.

CARDINAL, L.; FERNANDES, C. Intervenção farmacêutica no processo da validação da prescrição médica. **Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde** v. 5 n. 2 p. 14-19, São Paulo abr./jun. 2014. Disponível em:<http://www.santapaula.com.br/Arquivos/IEP_farmacia_trabalho021.pdf>. Acesso em: 29 set. 2016.

DA SILVA, S. R.; ÁVILA, F. F. de; SOARES, M. B. O. Perfil hematológico e bioquímico sérico de pacientes submetidas à quimioterapia antineoplásica. **Rev. Enfermagem e Atenção à Saúde**, v. 02, n. 02, p. 32-45, 2013. Disponível em:<<http://seer.uftm.edu.br/revistaeletronica/index.php/enfer/article/view/385/406>>. Acesso em: 18 mar. 2016

EDUARDO, A. M. L. e N.; DIAS, J. P.; DOS SANTOS P. K. Atenção farmacêutica no tratamento oncológico em uma instituição pública de Montes Claros – MG. **Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde**. São Paulo v.3 n.1 p.11-14 jan./mar. 2012. Disponível em:<<http://www.sbrafh.org.br/rbfhss/public/artigos/201205030102BR.pdf>>. Acesso em: 16 set. 2016.

ESCOBAR, G. Um novo modelo para a oncologia. **Newsletter científico do Centro de Combate ao câncer**, São Paulo, ed.1 n. 01 p. 1-2, janeiro 2010. Disponível em:<<http://cccancer.net/um-novo-modelo-para-a-oncologia/>>. Acesso em: 25 set. 2016.

FERRACINI, F.T.; FILHO, W. B. M. S. **Farmácia Clínica. Segurança na pratica hospitalar**. São Paulo: Atheneu, 2012.

FAILACE, R. et al. **Hemograma**: manual de interpretação. 5 ed. Porto Alegre: Artmed, 2009.

FERDINANDI, D. M., FERREIRA, A. A. Agentes Alquilantes: reações adversas e complicações hematológicas. **AC & T Científica**. v. 1, n. 1, p. 1-12, 2009. Disponível em:<http://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/revista_virtual/hematologia/artdamiana2.pdf>. Acesso em: 04 out. 2016.

FERREIRA, A. L. et al. Alterações hematológicas induzidas por medicamentos convencionais e alternativos. **Rev. Bras. Farm**, v. 94, n. 2, p. 94-101, 2013. Disponível em:<<http://rbfarma.org.br/files/rbf-94-2-2-2013.pdf>>. Acesso em: 29 abr. 2016

FONSECA, A. L. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**. 4 ed. São Paulo: EPUB, 2008.

GANDHI, T. K. et al. Medication Safety in Ambulatory Chemotherapy Setting. **Cancer. American Câncer Society**. v. 104,n. 11, p. 2477-2483, 2005. Disponível em:<<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.21442/pdf>>. Acesso em: 27 out. 2016.

GATO, M. I. R., et al. **MOC-DROGAS: Manual de oncologia do Brasil agentes oncológicos**. 3 ed. São Paulo: Dendrix Edição e Design Ltda., 2014

GUERRA, M. R.; GALLO C. V. M.; MENDONÇA G. A. e S. Risco de câncer no Brasil: tendências e estudos epidemiológicos mais recentes. **Rev Bras Cancerol**, v. 51, n. 3, p. 227-234, 2005. Disponível em:<
http://www.inca.gov.br/rbc/n_51/v03/pdf/revisao1.pdf>. Acesso em: 10 abr. 2016.

GUSMÃO, C.B. O impacto de uma equipe multidisciplinar no tratamento do câncer. **Site: Centro de Combate ao Câncer**. São Paulo, 2015. Disponível em:<
<http://cccancer.net/o-impacto-de-uma-equipe-multidisciplinar-no-tratamento-do-cancer/>>. Acesso em: 25 out. 2016.

HOFFBRAND, A.V.; MOSS, P. A. H. **Fundamentos em hematologia**. 6 ed. Porto Alegre: Artmed, 2013

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Coordenação Nacional de Controle de tabagismo - CONTAPP. "**Falando Sobre Câncer e Seus Fatores de Risco**". Rio de Janeiro: INCA, 1996. Disponível em:<[http://www.inca.gov.br/cancer/o que causa o câncer](http://www.inca.gov.br/cancer/o_que_causa_o_cancer)>. Acesso em: 19 abr. 2016.

_____. **Falando sobre câncer de mama**. Rio de Janeiro: INCA, 2002. Disponível em:<
http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/falando_cancer_mama1.pdf>. Acesso em: 16 mai. 2016.

_____. Coordenação de Prevenção e Vigilância. **A situação do câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2006. Disponível em:<
http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/situacao_cancer_brasil.pdf>. Acesso em: 28 mai. 2016.

_____. **Ações de enfermagem para o controle do câncer: uma proposta de integração ensino serviço**. 3. ed. Rio de Janeiro: INCA; 2008.

_____. **ABC do câncer: Abordagens básicas para o Controle do câncer**. Rio de Janeiro: INCA, 2011. Disponível em:<
http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/livro_abc_2ed.pdf>. Acesso em: 28 mar. 2016.

_____. **Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil** / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Rio de Janeiro: INCA, 2015. Disponível em:<
<http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/estimativa-2016-v11.pdf>>. Acesso em: 16 ago. 2016.

INSTITUTO BRASILEIRO DE CONTROLE DO CÂNCER. **Mastologia – câncer de mama**. Disponível em: <http://www.ibcc.org.br/duvidas-frequentes/especialidades-medicas/mastologia.asp>. Acesso em: 12 abr. 2016.

INSTITUTO ONCOGUIA. **Mucosite**. Atualizado em 24 mar. 2013. Disponível em:<
<http://www.oncoquia.org.br/conteudo/mucosite/1333/109/>>. Acesso em: 16 dez. 2016.

_____. **Tratamento Quimioterápico de Câncer de Mama.** Atualizado em 06 out. 2014. Disponível em: <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/tratamento-quimioterapico-do-cancer-de-mama/1405/265/>>. Acesso em: 17 set. 2016.

_____. **A terapia alvo em oncologia de precisão.** Atualizado em 27 fev. 2015a. Disponível em: < <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/terapia-alvo/7210/840/>>. Acesso em: 16 dez. 2016.

_____. **Estimativas no mundo.** Atualizado em 24 fev. 2015b. Disponível em: < <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/estimativas-no-mundo/1706/1/>>. Acesso em: 20 mar. 2016.

_____. **O que é Câncer.** Atualizado em: 29 mar. 2015c. Disponível em: <<http://www.oncoguia.org.br/conteudo/cancer/12/1/>>. Acesso em: 20 mar. 2016.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. GLOBOCAN 2012: **Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012.** Disponível em: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx. Acesso em: 20 mar. 2016.

KATZUNG, B. G.; MASTERS, S. B.; TREVOR, A. J. **Farmacologia básica e clínica.** 12. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.

KUMAR, V. et al. **Patologia:** bases patológicas das doenças. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.

LAVIGNE, E. et al. Breast cancer detection and survival among women with cosmetic breast implants: systematic review and meta-analysis of observational studies. **BMJ.** 2013. Disponível em: <http://www.bmj.com/content/346/bmj.f2399.long>. Acesso em 07 out. 2016.

LIVINALLI, A. Erros de medicação em oncologia. **Rev. Onco&.** Ano 2, n. 10, p. 22-27. São Paulo: março/abril 2012. Disponível em: <http://revistaonco.com.br/wp-content/uploads/2012/03/farmacia.pdf>. Acesso em: 27 out. 2016.

LOPES, A.; CHAMMAS, R.; IYEYASU, H. **Oncologia para a Graduação.** 3. ed. São Paulo: Lemar, 2013.

LOPES, A.; IYEYASU, H.; CASTRO, R. M. R.P.S. **Oncologia para a Graduação.** 2. ed. São Paulo: Tecmedd, 2008.

LORENCETTI, A; SIMONETTI A. P. As estratégias de enfrentamento de pacientes durante o tratamento de radioterapia. **Rev Latino-am Enfermagem.** v. 13. n. 6. p.944-950, 2005. Disponível em:< <http://www.scielo.br/pdf/rlae/v13n6/v13n6a05.pdf>>. Acesso em: 20 ago. 2016.

MARQUES, A. A.; SILVA, M. P. P.; AMARAL, M. T. P. **Tratado de fisioterapia em saúde da mulher.** 1. ed. São Paulo: Roca, 2011.

MEDICI, A. C.; BELTRÃO, K. Demografia e epidemiologia do câncer no Brasil. Atualizado em 10 mai. 2015. Disponível em: <http://monitordesaude.blogspot.com.br/2015/05/demografia-e-epidemiologia-do-cancer-no.html>. Acesso em: 18 out. 16.

MOLINA, L.; DALBEN, I.; DE LUCA, L. Análise das oportunidades de diagnóstico precoce para as neoplasias malignas de mama. **Rev. da Associação Médica Brasileira**, v. 49, n. 2, p. 185-190, 2003. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302003000200039>. Acesso em: 15 ago. 2016.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. Organização Mundial de Saúde. **O Papel do Farmacêutico no Sistema de atenção à Saúde**. CFF. Brasília, 2004. Disponível em: <<http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/3598/PapelFarmaceutico.pdf?sequence=1>>. Acesso em: 28 ago. 2016.

OLIBONI, L. S.; CAMARGO, A. L. Validação da prescrição oncológica: O papel do farmacêutico na prevenção de erros de medicação. **Rev. HCPA**. v. 29, n. 2, p. 147-152, 2009. Disponível em: <<http://seer.ufrgs.br/index.php/hcpa/article/view/7474/5815>>. Acesso em: 28 set. 2016.

OLIVEIRA, R. Dá para unir qualidade a custo acessível no tratamento contra o câncer? **Rev. Onco&**. Ano 6, n. 32, São Paulo: julho/agosto 2016. Disponível em: <http://revistaonco.com.br/wp-content/uploads/2016/07/ONCO_32_ED.INTERNET-1-1.pdf>. Acesso em: 29 out. 2016.

PINHEIRO, A. B. et al. Câncer de mama em mulheres jovens: Análise de 12.689 casos. **Rev. Bras. Cancerologia**, v. 59, n. 3, p. 351-359, 2013. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/rbc/n_59/v03/pdf/05-artigo-cancer-mama-mulheres-jovens-analise-casos.pdf>. Acesso em: 15 ago. 2016.

PINHO, L. S. et al. Câncer de mama: da descoberta à recorrência da doença. **Rev. Eletr. Enf. [Internet]**, v.9, n1, p.154-65, 2007. Disponível em: <http://www.fen.ufg.br/revista/v9/n1/v9n1a12.htm>. Acesso em: 26 mar. 2016.

RANG, H. P. et al. **Rang & Dale farmacologia**. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.

RINGBERG, A. et al. Termography after subcutaneous mastectomy and reconstruction with silicone gel prosthesis: a pilot study. **Ann. Plast. Surg.** v. 19, n. 4, p. 297-305, 1987. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3688775>>. Acesso em: 28 out. 2016.

ROSA, M. B. et al. Erros na prescrição hospitalar de medicamentos potencialmente perigosos. **Rev. Saúde Pública [online]**. v.43, n.3, p.490-498, 2009. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89102009005000028>. Acesso em 28 out. 2016

SAITO, Y. Pharmacogenomic Research for Avoiding Adverse Reactions by Anti-cancer Drugs. **YAKUGAKU ZASSHI**. v. 131, n. 2, p. 239-246, 2011. Disponível em:

https://www.jstage.jst.go.jp/article/yakushi/131/2/131_2_239/_pdf.. Acesso em: 30 abr. 2016.

SILVA, J. M. E. et al. Margens cirúrgicas no tratamento conservador do câncer de mama: revisão sistemática. **Rev. Bras. Mastologia**, v. 24, n. 3, p. 70-75, 2014. Disponível em: < http://www.rbmastologia.com.br/wp-content/uploads/2015/06/MAS_v24n3_70-75.pdf>. Acesso em: 10 set. 2016.

SMITH, M. Breast câncer screening alternatives. **Life Extention Magazine [online]**. 2014. Disponível em: < <http://www.lifeextension.com/magazine/2014/11/breast-cancer-screening-alternatives/page-01>>. Acesso em: 28 out. 2016.

SOUSA, R. I. C. M.. **Cuidados Farmacêuticos no Doente Oncológico. 2010.** Monografia (Licenciatura em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Fernando Pessoa. Porto. 2010. Disponível em: http://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/1613/2/MONO_14295.pdf>. Acesso em: 06 out. 2016.

STRAND, L. M.; HEPLER, C. D. Opportunities and responsibilities in the Pharmaceutical Care. **American Journal of Hospital Pharmacy**, v. 47, p. 533-543 1990. Disponível em: <http://docslide.com.br/documents/oportunidades-e-responsabilidades-na-assistencia-farmaceutica.html>. Acesso em: 20 set. 2016

SZVARÇA, R. R. et al. Regras de Associação Temporal em Câncer de Mama. **Rev. de Eng. e Tecnologia**, v. 7, n. 4, p. 84-90, 2016.

TARANTINO, M.; COSTA, R. Os riscos da moda dos seios fartos. **Rev. Istoé**, n.2253, 2013. Disponível em: http://istoe.com.br/269044_OS+RISCOS+DA+MODA+DOS+SEIOS+FARTOS/. Acesso em: 07 out. 2016.

TESSARO, S. et al. Contraceptivos orais e câncer de mama: estudo de casos e controle. **Rev. Saúde Pub.** v. 35, n. 1, p. 32-38, 2001. Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/rsp/v35n1/4133.pdf>>. Acesso em: 16 jun. 2016.

THULER, L. C. S. et al. A influência do silicone na gênese do câncer de mama. **Rev. Bras. Cancerologia**. v. 49, n. 1, p. 9-15, 2003. Disponível em: http://www.inca.gov.br/rbc/n_49/v01/pdf/artigo1.pdf. Acesso em: 07 out. 2016.

UCHÔA, S. A. C.; ARAÚJO, P. T. B. Avaliação da qualidade da prescrição de medicamentos de um hospital de ensino. **Ciência & Saúde Coletiva**. v. 16, n. 1, p. 1107-1114, 2011. Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=63018473042>. Acesso em: 27 out. 2016.

U.S. PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE. **Final Recommendation Statement: Screening for Breast Cancer**. Disponível em: <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Announcements/News/Item/final-recommendation-statement-screening-for-breast-cancer>. Acesso em: 27 out. 2016.

WALSH K. E. et al. Medication errors among adults and children with cancer in the outpatient setting. **Journal of Clinical Oncology**. v. 27, n. 6 p. 891-896, 2009. Disponível em: <http://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2008.18.6072>. Acesso em: 27 out. 2016

WEBER, D.; BUENO, C. S.; OLIVEIRA, K. R. Análise das prescrições medicamentosas de um hospital de pequeno porte do noroeste do Estado de Rio Grande do Sul. **Rev. Ciênc. Básica Apl.** v. 33, n. 1, p. 139-145, 2012. Disponível em: http://servbib.fcfar.unesp.br/seer/index.php/Cien_Farm/article/viewFile/1806/1806. Acesso em: 27 out. 2016.

WINTERSTEIN, A. G. et al. Nature and causes of clinically significant medication errors in a tertiary care hospital. **Am J Health Syst Pharm**. v.61, n18, p. 1908-1916, 2004. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15487880>. Acesso em: 28 out. 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Cancer**. Fact Sheet n. 297. Atualizado em: fev. 2015. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>. Acesso em: 20 mar. 2016.