



UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO
ESCOLA DE FARMÁCIA



DILAINA DA SILVA SANTOS

Câncer de mama: associação entre terapias convencionais e não convencionais

OURO PRETO

2019

DILAINA DA SILVA SANTOS

**Câncer de mama: associação entre terapias convencionais e não
convencionais**

Trabalho de conclusão de curso apresentado
ao Departamento de Farmácia da Universidade
Federal de Ouro Preto como requisito parcial para
obtenção do título de Farmacêutica.

Orientadora: Prof. Dr^a Karina T. Santos Rúbio

OURO PRETO - MG

2019

S231c Santos, Dilaina.
Câncer de mama [manuscrito]: associação entre terapias convencionais e não convencionais / Dilaina Santos. - 2019.

56f.: il.: color; graf.; tabs.

Orientadora: Prof.ª Dr.ª Karina Rúbio.

Monografia (Graduação). Universidade Federal de Ouro Preto. Escola de Farmácia. Departamento de Farmácia.

I. Câncer de mama- Tratamento. 2. Câncer- Medicamentos. 3. Plantas medicinais- Uso terapêutico. I. Rúbio, Karina. II. Universidade Federal de Ouro Preto. III. Título.

CDU: 618.19-006



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO

Universidade Federal de Ouro Preto – UFOP

Escola de Farmácia



ATA DA SESSÃO DE DEFESA DA 433ª MONOGRAFIA DO CURSO DE FARMÁCIA DA ESCOLA DE FARMÁCIA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO. Aos 26 do mês de junho de dois mil e dezanove, quarta-feira, realizou-se, a partir das 10 horas e 20 minutos, no Auditório da Escola de Farmácia, no Campus Morro do Cruzeiro, a sessão de defesa de monografia da candidata ao grau de Farmacêutico Generalista, **Dilaine da Silva Santos**, matrícula 12.2.2184, intitulada **Câncer de mama: Associação entre terapias convencionais e não convencionais**. A Banca Examinadora foi constituída pela Mestranda Aline de Souza, CIPHARMA-EF-UFOP, pela Profa. Maria Elvira Poleti Martucci, DEFAR-EF-UFOP e pela orientadora Profa. Karina Taciana Santos Rúbio, DEFAR-EF-UFOP. De acordo com o regulamento do Curso, a orientadora, presidente da banca, abriu a sessão, passando a palavra à candidata, que fez a exposição do seu trabalho. Em seguida, foi realizada a arguição pelos examinadores na ordem registrada acima, com a respectiva defesa da candidata. Finda a arguição, a Banca Examinadora se reuniu, sem a presença da candidata e do público, tendo deliberado pela sua Aprovação, com a NOTA 9,5. Comunicou-se a candidata que essa nota somente será liberada para a PROGRAD, após a entrega do exemplar definitivo de acordo com as normas estabelecidas pelo Sistema de Bibliotecas e Informação (Sibin), Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP), com as devidas correções sugeridas pela banca, com o aval escrito da orientadora. Nada mais havendo para constar, a presente ata foi lavrada por Gustavo Franco Campos, secretário do Colegiado de Farmácia, que após a leitura pública da mesma seguirá assinada pelos membros da Banca Examinadora e pela Presidente do Colegiado. Ouro Preto, 26 de junho de 2019.

Profa. Dra. Karina Taciana Santos Rúbio (orientadora)

Profa. Dra. Maria Elvira Poleti Martucci

Mestranda Aline de Souza

Profa. Dra. Glenda Nicoli da Silva
Presidente do Colegiado de Farmácia

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, pelo apoio incondicional ao longo desses anos, por confiarem em mim e serem meu alicerce em todos os momentos.

A minha orientadora Karina, pelo aprendizado, paciência e auxílio durante essa etapa.

Ao Davi, por todo cuidado e companheirismo durante esse período.

A minha amada República Feitiço, meu lar, por toda compreensão e amor.

Vocês fazem tudo ser mais leve e fácil.

Aos meus amigos por todo o apoio e torcida.

A Universidade Federal de Ouro Preto pelo ensino de qualidade.

A Escola de Farmácia e professores por todo ensinamento.

SUMÁRIO

RESUMO.....	iv
ABSTRACT.....	vi
1. JUSTIFICATIVA:	1
2. OBJETIVOS:.....	2
2.1 Objetivo geral	2
2.2 Objetivos específicos.....	2
3 REVISÃO DA LITERATURA	3
3.1 Câncer de Mama	3
3.1.1 Epidemiologia.....	3
3.1.2 Patologia.....	5
3.1.3 Carcinogênese na Mama	7
3.1.4 Fatores de Risco para o Desenvolvimento do Câncer de Mama.....	9
3.1.5 Estádios do Câncer	11
3.2 Câncer de Mama e o Sistema Único de Saúde (SUS)	13
3.3 Detecção Precoce: Diagnóstico e Rastreamento.....	14
3.4 Tratamentos do Câncer de Mama	15
3.4.1 Tratamento Convencional	15
3.4.1.1 Quimioterapia.....	15
3.4.1.2 Radioterapia	17
3.4.1.3 Cirurgia	18
3.4.2 Tratamento Não Convencional.....	19
3.4.2.1 Plantas medicinais.....	20
3.4.2.2 Quimioterápicos Derivados de Plantas	25
3.5 Interações Entre Terapias Convencionais e Não Convencionais	28

3.6 Riscos Associados ao Emprego das Terapias Não Convencionais Associadas ao Câncer	32
4. CONCLUSÕES	34
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	36

RESUMO

O câncer de mama é uma doença altamente prevalente, sendo um dos tipos de câncer mais frequentemente diagnosticado e com alto índice de mortalidade entre as mulheres. Apresenta diferentes estádios de evolução classificados de acordo com o sistema TNM. O câncer de mama tem cura e, quanto mais cedo o diagnóstico e o início do tratamento, maior a chance de se obter sucesso. Geralmente, o tratamento é feito a partir de terapias convencionais, no entanto, alguns pacientes têm buscado métodos alternativos.

Entre os tratamentos convencionais, são conhecidas a quimioterapia, radioterapia e cirurgia. A quimioterapia utiliza medicamentos com o intuito de destruir as células formadoras de tumor, preservando as células normais. A cirurgia é feita para a retirada do tumor e idealmente realizada quando o tumor está em fase inicial apresentando condições propícias para sua remoção. A radioterapia é indicada em casos onde os tumores encontram-se em locais de difícil alcance. Ela utiliza radiações na área a ser tratada e é normalmente indicada após a cirurgia para evitar a reincidência. Tanto a radioterapia quanto a quimioterapia apresentam diversos efeitos adversos graves, o que pode levar muitas pacientes a abandonarem o tratamento.

Além dos tratamentos convencionais, têm sido estudadas práticas alternativas para o tratamento do câncer de mama, com o intuito de minimizar tais efeitos colaterais. Entre elas, pode-se citar a fitoterapia que tem sido cada vez mais utilizada como método alternativo para o tratamento de diversas patologias, por ser um método natural e de baixo custo. Nessa técnica utilizam-se as plantas frescas, dessecadas ou sob a forma de extrato. Alho, babosa e aroeira, são exemplos de espécies utilizadas na terapia não convencional para o câncer de mama.

Apesar de apresentarem muitos efeitos benéficos, algumas plantas podem apresentar efeitos tóxicos devido às propriedades químicas das suas substâncias, sobretudo, quando utilizadas por um longo período. Além disso, a interação com o uso dos antineoplásicos deve ser analisada para que o tratamento seja realizado de forma eficaz, sem riscos aos pacientes.

O crescimento das buscas pelo uso de terapias alternativas tem aumentado a necessidade dos estudos sobre o assunto. O uso de plantas medicinais pode prevenir o aparecimento do câncer e auxiliar no tratamento convencional ao combate dos tumores. Contudo, a facilidade ao acesso e a falta de informação acerca da farmacologia e

toxicologia dessas plantas podem levar a um uso indiscriminado e, conseqüentemente, à ocorrência de efeitos tóxicos e contrários ao desejado.

ABSTRACT

Breast cancer is a highly prevalent disease, being one of the most frequently diagnosed types of cancer with a high mortality rate among women. It presents different stages of evolution classified according to the TNM system. Breast cancer has a cure, and the sooner the diagnosis and the start of treatment, the greater chance of success.

Generally, the treatment is done from conventional therapies, however, some patients have sought alternative methods.

Among the conventional treatments, chemotherapy, radiotherapy and surgery are known. Chemotherapy uses drugs to destroy tumor-forming cells, preserving normal cells. The surgery is done for the removal of the tumor and ideally performed when the tumor is in the initial stage presenting conditions conducive to its removal. Radiation therapy is indicated in cases where tumors are found in places that are difficult to reach. It uses radiations in the area to be treated and is usually indicated after surgery to prevent recurrence. Both radiation therapy and chemotherapy have several serious adverse effects, which can lead many patients to withdraw from treatment.

In addition to the conventional treatments, alternative practices have been studied for the treatment of breast cancer, in order to minimize such side effects. Among them, it is possible to mention the phytotherapy that has been increasingly used as an alternative method for the treatment of several pathologies, since it is a natural and low cost method. In this technique the plants are used fresh, dried or in the form of extract. Garlic, slug and mastic are examples of species used in unconventional therapy for breast cancer.

Although they have many beneficial effects, some plants may have toxic effects due to the chemical properties of their substances, especially when used for a long period. In addition, the interaction with the use of antineoplastic agents should be analyzed so that the treatment is performed effectively, without risk to patients.

The growth of searches for the use of alternative therapies has increased the need for studies on the subject. The use of medicinal plants can prevent the onset of cancer and aid in the conventional treatment of cancer. Nevertheless, the ease of access and lack of information about the pharmacology and toxicology of these plants can lead to an indiscriminate use and, consequently, to the occurrence of toxic and contrary effects to the desired one.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Números de novos casos de câncer no mundo em 2018, em ambos os sexos e todas as idades.....	3
Figura 2: Taxas de ocorrência por câncer de mama no mundo em 2012.	4
Figura 3: Distribuição dos dez tipos de câncer mais incidentes no Brasil estimados para 2018, por sexo.....	4
Figura 4: Taxa de mortalidade por câncer de mama no Brasil, devido a faixa etária, por 100.000 mulheres.	5
Figura 5: Anatomia da mama normal.....	5
Figura 6: Estatísticas sobre as principais causas do câncer associadas à exposição aos fatores externos.	9
Figura 7: Unidades de Centros habilitados para o tratamento do câncer no Brasil em 2011.	14
Figura 8: Alho (<i>Allium Sativum</i>).	20
Figura 9: Aloe Vera (<i>A. vera</i>).....	21
Figura 10: Alecrim (<i>Rosmarinus officinalisin</i>)	22
Figura 11: Avelós (<i>Euphorbia tirucalli</i>)	23
Figura 12: Gengibre (<i>zengiber officinale rhizome</i>).....	25
Figura 13: <i>Taxus baccata L</i>	26
Figura 14: <i>Camptotheca acuminata</i>	27
Figura 15: <i>Catharanthus roseus</i>	27
Figura 16: Mecanismo de inibição da Topoisomerase I através da Camptotencina e derivados.....	29
Figura 17: Mecanismo de ação do Paclitaxel e Aloe Vera.....	30

LISTA DE ABREVIATURAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CACON	Centro de Alta Complexidade em Oncologia
CID	Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados a saúde
DMABA	7,12-Dimetilbenzeno antraceno
IARC	Agência Internacional de Pesquisas do Câncer
IL-1	Interleucina-1
INCA	Instituto Nacional do Câncer
MAC	Medicinas Alternativas Complementares
SAC	S-alis cisteína
SUS	Sistema Único de Saúde
UNACON	Unidade de Assistência de alta complexidade em Oncologia
WHO	World Health Organization

1. JUSTIFICATIVA:

Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), o câncer de mama corresponde a 28% dos casos diagnosticados e não acomete apenas pessoas do sexo feminino, apesar de apresentar uma maior incidência em mulheres. Além disso, esta patologia está associada a uma alta taxa de mortalidade. A origem da doença e sua evolução podem estar relacionadas a diversos fatores, tais como: idade, hereditariedade e estágio da doença (PINHO, 2005). Também são relevantes, a falta de tratamento adequado ou a não orientação sobre os riscos da doença e, conseqüentemente, a ocorrência de atrasos no diagnóstico. Somados a esta problemática, pode-se observar um crescimento da utilização de terapias consideradas alternativas em associação com as terapias convencionais muitas vezes sem o médico ser informado, podendo esse conjunto de terapias potencializar ou diminuir os efeitos benéficos e maléficos dos determinados tratamentos (SHAKEEL M, BRUCE J, JEHAN S E McADAM, 2008). Apesar da crença de que o uso de plantas não causa danos ao organismo, Leal, Scwartzmann e Lucas (2008) dizem que “[...] muitas vezes, os organismos vivos produzem substâncias destinadas à sua defesa contra predadores naturais, as quais podem ser extremamente tóxicas”. Dessa forma, o estudo sobre os meios de interação entre as diversas terapias é importante para que o tratamento ocorra de forma eficiente (LEAL, SCHWARTSMANN e LUCAS, 2008).

2. OBJETIVOS:

2.1 Objetivo geral

Avaliar as terapias empregadas no tratamento do câncer de mama em seus diferentes estágios de evolução e a possibilidade de ocorrência de interações entre elas.

2.2 Objetivos específicos

- Pesquisar sobre os principais medicamentos empregados na terapia convencional do câncer de mama.
- Pesquisar sobre as principais plantas, princípios ativos e fitoterápicos empregados na terapia não convencional do câncer de mama.
- Correlacionar os mecanismos de ação dos princípios ativos empregados nas terapias convencionais e não convencionais para estabelecer as possíveis vias de interação medicamentosa entre eles.
- Descrever e analisar os riscos associados ao emprego das terapias não convencionais e não prescritas para o tratamento de câncer de mama.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Câncer de Mama

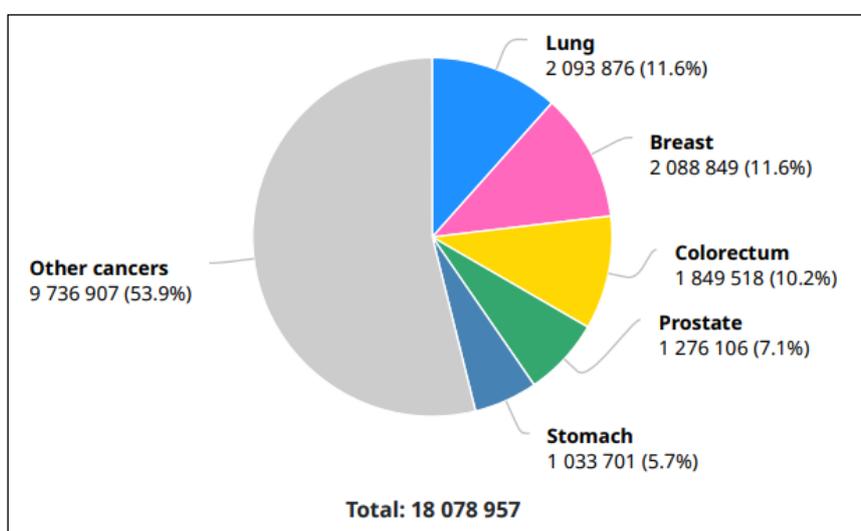
3.1.1 Epidemiologia

O câncer é uma patologia caracterizada pelo crescimento desordenado das células classificadas de acordo com a célula do corpo em que atuam e com capacidade de invadir tecidos e órgãos (ALMEIDA, *et al.*, 2005).

Estimativas apresentadas pela Agência Internacional de Pesquisas do Câncer (IARC) mostram que para o ano de 2018 era esperado um aumento de 18,1 milhões de novos casos de câncer e 9,6 milhões de mortes por essa patologia em todo o mundo. Um em cada cinco homens e uma em cada seis mulheres desenvolvem câncer durante a vida. O câncer de mama está entre os três tipos de câncer mais incidentes e entre os cinco com maior índice de mortalidade associada (IARC, 2018).

Em 2018 estimou-se que seriam diagnosticados 2,1 milhões de novos casos. Dentre esses, cerca de 11,6% são relacionados ao câncer de mama (Figura 1). Em termos de mortalidade, este tipo de câncer representou a maior causa de morte com uma média de 627.000 óbitos entre as mulheres (IARC, 2018).

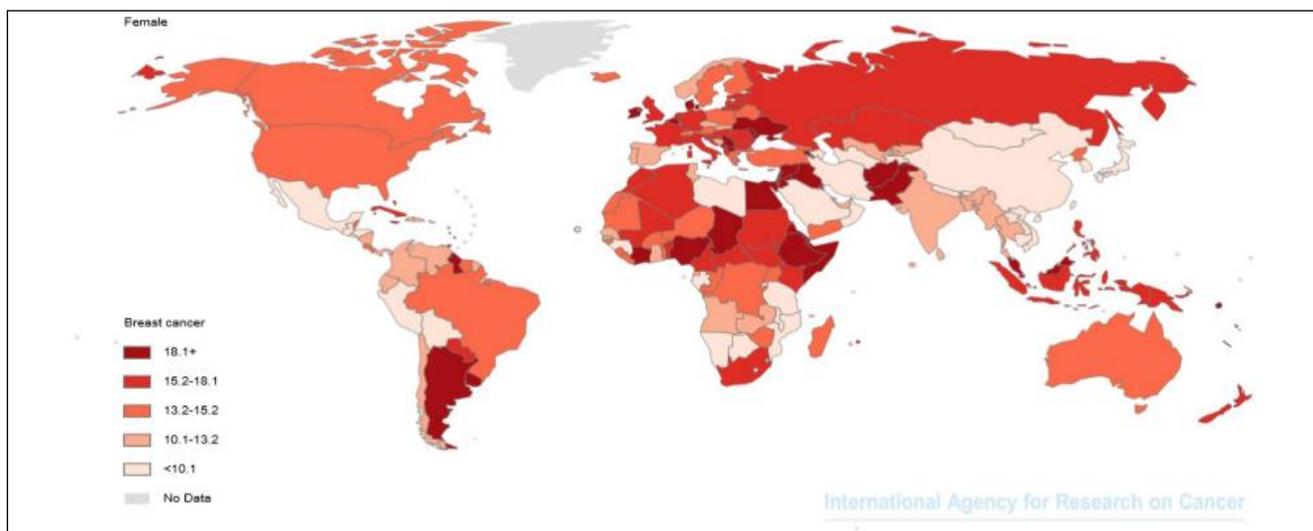
Figura 1: Números de novos casos de câncer no mundo em 2018, em ambos os sexos e todas as idades.



Fonte: World Health Organization (WHO), 2018

Aproximadamente 38% dos óbitos por câncer de mama ocorrem em países desenvolvidos. Tem-se notado também um crescimento dos índices de mortalidade na América do Sul, África e Ásia (Figura 2) (GHONCHEH, POURNAMDAR e SALEHINIYA, 2016).

Figura 2: Taxas de ocorrência por câncer de mama no mundo em 2012.



Fonte: IARC, 2018.

No Brasil, segundo o (INCA), o câncer de mama representa 26,3% dos casos de câncer diagnosticados em mulheres (Figura 3). Estima-se que para o biênio 2018/2019, sejam feitos os diagnósticos de 59.700 novos casos de câncer de mama o risco de 56,33 casos de óbito a cada 100 mil mulheres (INCA, 2017).

Figura 3: Distribuição dos dez tipos de câncer mais incidentes no Brasil estimados para 2018, por sexo.

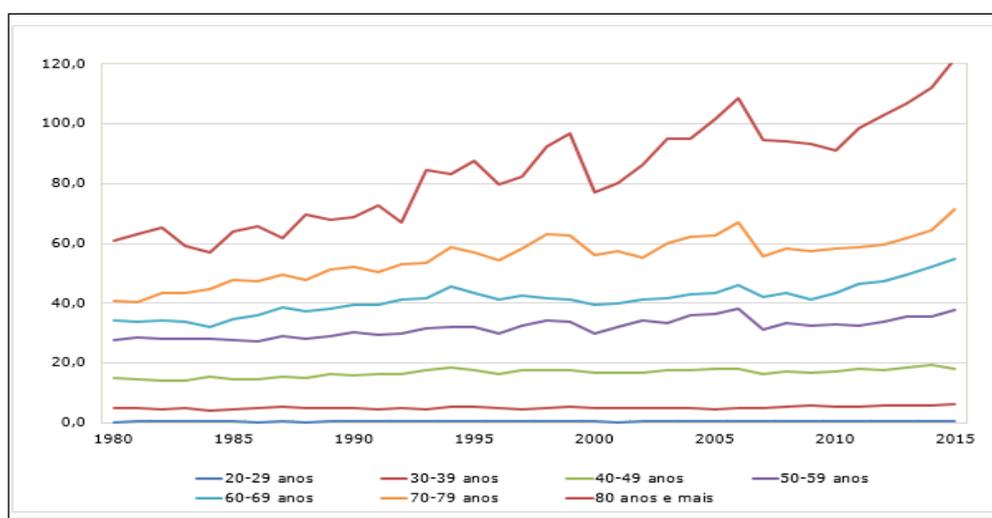
Localização primária	Casos	%			Localização primária	Casos	%
Próstata	15.820	36,3%	Homens	Mulheres	Mama feminina	11.860	26,3%
Estômago	3.140	7,2%			Colo do útero	6.030	13,4%
Traqueia, Brônquio e Pulmão	2.920	6,7%			Cólon e Reto	2.800	6,2%
Cólon e Reto	2.260	5,2%			Traqueia, Brônquio e Pulmão	2.310	5,1%
Cavidade Oral	1.890	4,3%			Glândula Tireoide	2.220	4,9%
Laringe	1.550	3,6%			Estômago	2.110	4,7%
Esôfago	1.460	3,3%			Ovário	1.480	3,3%
Leucemias	1.380	3,2%			Corpo do útero	1.470	3,3%
Sistema Nervoso Central	1.290	3,0%			Sistema Nervoso Central	1.100	2,4%
Linfoma não Hodgkin	1.000	2,3%			Leucemias	1.090	2,4%

Números arredondados para múltiplos de 10

Fonte: INCA, 2018.

O câncer de mama também é taxado como a primeira causa de morte entre as mulheres no Brasil. As maiores taxas de mortalidade são encontradas na região sul (15,26 óbitos/100.000 mulheres) e na região sudeste (14,56 óbitos / 100.00 mulheres) no ano de 2015. A mortalidade tende a crescer a partir dos 40 anos e o risco aumenta a partir dos 60 anos (Figura 4) (INCA, 2018).

Figura 4: Taxa de mortalidade por câncer de mama no Brasil, devido a faixa etária, por 100.000 mulheres.



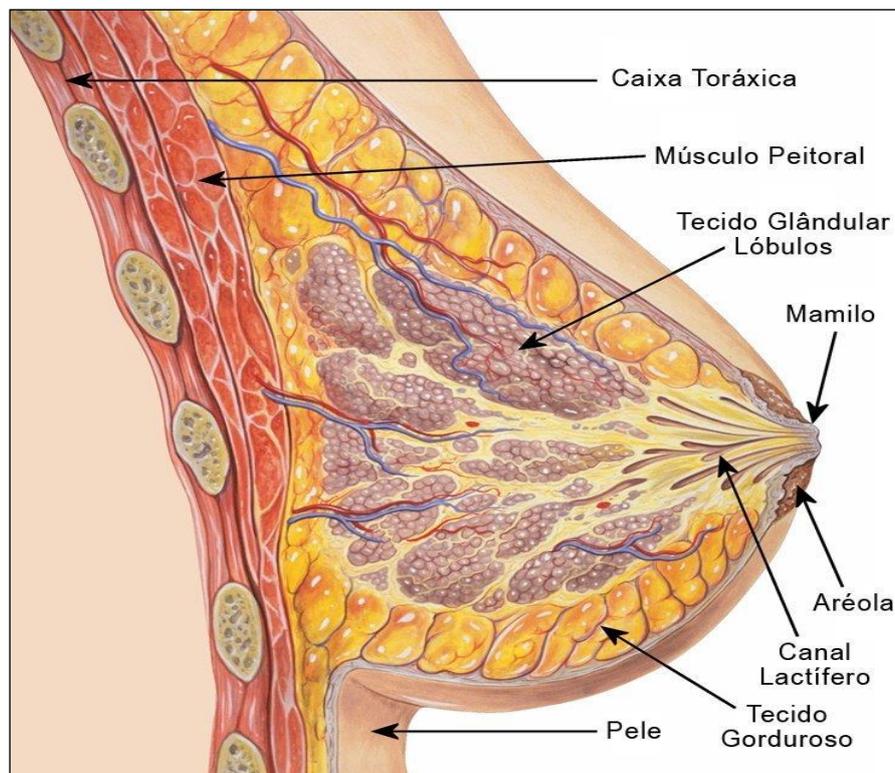
Fonte: INCA, 2018.

3.1.2 Patologia

As células normais apresentam crescimento e divisão celular que respondem a diversos níveis de controle celular e tecidual. Nas células cancerosas o sistema de reparo é falho, dando origem a células anormais com crescimento independente do estímulo e formação de massa anormal de tecido originando os tumores ou neoplasias, classificadas como câncer *in situ* ou câncer invasivo (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

A mama está localizada na parede do tórax, sobre o músculo peitoral sendo constituída por: tecido fibroso, tecido adiposo (constituindo a maior parte da mama), glândulas mamárias, ácino, aréola, ductos mamários, lóbulo mamário e papila ou mamilo (Figura 5) (CASTRO, 2011).

Figura 5: Anatomia da mama normal.



Fonte: <https://www.oncomastologia.com.br/anatomia-da-mama>

A mama cancerosa apresenta massas móveis que geralmente são redondas, com bordas lisas e elásticas que podem se espalhar pela mama afetando os tecidos. A invasão dos tecidos pode se dar pelas vias linfáticas e hematológicas, permanecer no tecido de origem ou apresentar potencial metastático (ROSA e RADÜNZ, 2013).

O câncer de mama pode ser classificado como invasivo ou *in situ*. Quando não invade os demais tecidos e se encontra à luz dos ductos é denominado carcinoma ductal *in situ*. Quando prolifera de forma a romper a membrana, tendo a capacidade de infiltrar em outros tecidos é denominado como carcinoma ductal invasivo (BOTELL e BERMÚDEZ, 2009).

O câncer de mama pode se manifestar tanto na forma assintomática quanto sintomática. Nas formas assintomáticas é possível detectar o câncer através da mamografia. Ela é considerada um método eficaz, pois pode detectar a doença em até 2 anos antes do diagnóstico (SANTOS e CHUBAACI, 2009).

Na forma sintomática, por meio do autoexame, é possível perceber a presença de nódulos palpáveis. Em média 80% dos casos de câncer de mama são percebidos através do autoexame. Além da presença de nódulos palpáveis outros sintomas como aumento da

sensibilidade nas mamas, sinais inflamatórios nas mamas, prurido na papila mamária, aumento das mamas, edema na pele da mama e linfonodos axilares aumentados podem ser observados (CASTRO, 2011; VIEIRA *et al.*, 2012).

3.1.3 Carcinogênese na Mama

A carcinogênese ocorre de forma lenta, pode ser iniciada por mutações genéticas herdadas ou adquiridas ao longo da vida. Para que a célula cancerosa dê origem a um tumor é necessário um processo de três estágios: iniciação, promoção e progressão (ALMEIDA, *et al.*, 2005).

Durante o estágio de iniciação as células sofrem exposição a um agente carcinogênico denominado de agente oncoiniciador, levando à ocorrência de mutações em seus genes. Nesse estágio, o tumor não é detectado, mas as células já se encontram geneticamente modificadas. No estágio de promoção, as células geneticamente alteradas sofrem exposição aos agentes oncopromotores, que irão transformar, de forma lenta e gradual, a célula iniciada em célula maligna. Caso ocorra a suspensão do contato com os carcinógenos, o processo pode ser interrompido. No último estágio (progressão), as células estão na fase de multiplicação de forma descontrolada, o câncer já está formado e é possível observar as manifestações clínicas da doença. Essas manifestações clínicas ocorrem após o acontecimento das alterações genéticas (ALMEIDA, *et al.*, 2005).

Os principais alvos de alteração genética que levam à formação tumoral são os proto-oncogenes, genes supressores de tumor e os genes responsáveis por controlar a morte celular programada (apoptose) (LOPES, OLIVEIRA e PRADO, 2002).

Os genes supressores de tumor comumente associados ao câncer de mama englobam os genes responsáveis pela transcrição nuclear e ciclo celular (Rb, p53, BRCA-1, BRCA-2), os responsáveis pela regulação da transdução de sinais (NF-1, APC) e os receptores da superfície celular (receptores do TGF- β e caderinas) (SILVA, SERAKIDES e CASSALI, 2004). Dentre os genes supressores de tumor, o p53 apresenta papel significativo na carcinogênese. Aproximadamente, 70% dos casos de câncer apresentam deficiência nesse gene, que tem como principal função preservar a integridade do genoma (ARRUDA, BORDIN, *et al.*, 2008).

A p53 tem como função central a regulação de crescimento e sobrevivência celular. Ela atua fazendo a verificação do genoma para saber se ocorreu alguma mutação. Quando ocorre falha na função da p53, é desenvolvida uma cascata de reações para

impedir que o ciclo de divisão celular seja completado. Dessa forma, pode ocorrer a correção da mutação através da ativação de proteína de reparo ou a indução da apoptose. Esses mecanismos ocorrem com o intuito de prevenir que haja a proliferação de células com o DNA mutado (COSSI, LIMA e ANDRADE, 2015).

O reparo da mutação é realizado devido ao acúmulo da proteína p53 no núcleo das células com DNA mutado e a sua ligação ao DNA, evitando que ocorra a replicação, permitindo o restauro do genoma da célula (SILVA, SERAKIDES e CASSALI, 2004). No entanto, quando os danos não conseguem ser reparados, as células acometidas são induzidas a apoptose. Arruda, Bordin, *et al.* (2008) explicam esse mecanismo da seguinte forma:

No início do ciclo mitótico, o gene p53 ativa transcricionalmente o gene p21, induzindo a síntese da proteína p21, cuja função é inibir a ação das quinases dependentes de ciclinas (CDKs), fazendo com que a célula pare na fase G1, até que complete o reparo do DNA. Para tanto, a proteína p53 ativa o gene GADD-45 (Growth Arrest DNA Damage Inducible), que atua corrigindo a lesão no DNA. Caso a lesão seja extensa, a p53 ativa genes envolvidos no mecanismo de apoptose, suprimindo a ação de genes com ação antiapoptótica.

Dentre as demais alterações genéticas, podemos citar a proteína Rb, genes BRCA, NF-1 e TGF- β (MCPHERSON, STEEL e DIXON, 2000). A proteína Rb é expressa em quase todo o corpo e atua como um importante regulador no ciclo celular. Essa proteína se alterna entre as formas fosforiladas e não fosforiladas, e, na maioria dos cânceres a sua função é interrompida. Sem o seu funcionamento adequado, o ciclo celular encontra-se desregulado e o crescimento do tumor é possibilitado (DICK e SETH, 2013).

Os genes BRCA têm importante função na recombinação homóloga e reparo do DNA. Em conjunto com a proteína p53 atuam como supressores de tumor e induzem a apoptose celular. Quando mutados predisõem o desenvolvimento de cânceres, pois levam a uma instabilidade genética. Mulheres com mutações nesses genes estão mais susceptíveis a desenvolver câncer de mama (AMENDOLA e VIEIRA, 2005).

O BRCA-1 é necessário para o desenvolvimento do tecido normal e sua expressão é regulada por estrogênios e tecidos neuroendócrinos. A proteína BRCA 1 atua como inibidor tumoral pois é mediadora do crescimento celular, e inibidora seletiva das células mamárias e ovarianas. Estudos apontam que as mutações no gene BRCA-1 são responsáveis por 50% dos cânceres hereditários da mama (VALLE e VILLEGAS, 2012).

O BRCA-2 atua no reparo do DNA, quando mutado pode acarretar em mutações adicionais em outros genes, como o p53. Esse conjunto de alterações estimula a

proliferação celular descontrolada. Os portadores desse gene apresentam um risco de 80 a 90% de desenvolverem o câncer de mama (MAROFON, 2007).

Um dos responsáveis pela regulação da transdução de sinais é o gene responsável pela neurofibromatose tipo 1 (NF-1). Esta é uma patologia genética que afeta 1 a cada 3500 indivíduos no mundo e que aumenta a predisposição para o desenvolvimento de tumores benignos e malignos (CICHOWSKI e JACKS, 2001). Estudos epidemiológicos demonstram que o risco de desenvolvimento de câncer de mama em pessoas que apresentam esse gene mutado é maior em 5 vezes quando comparado a pessoas que não apresentam tal mutação (KIURU e BUSAM, 2017).

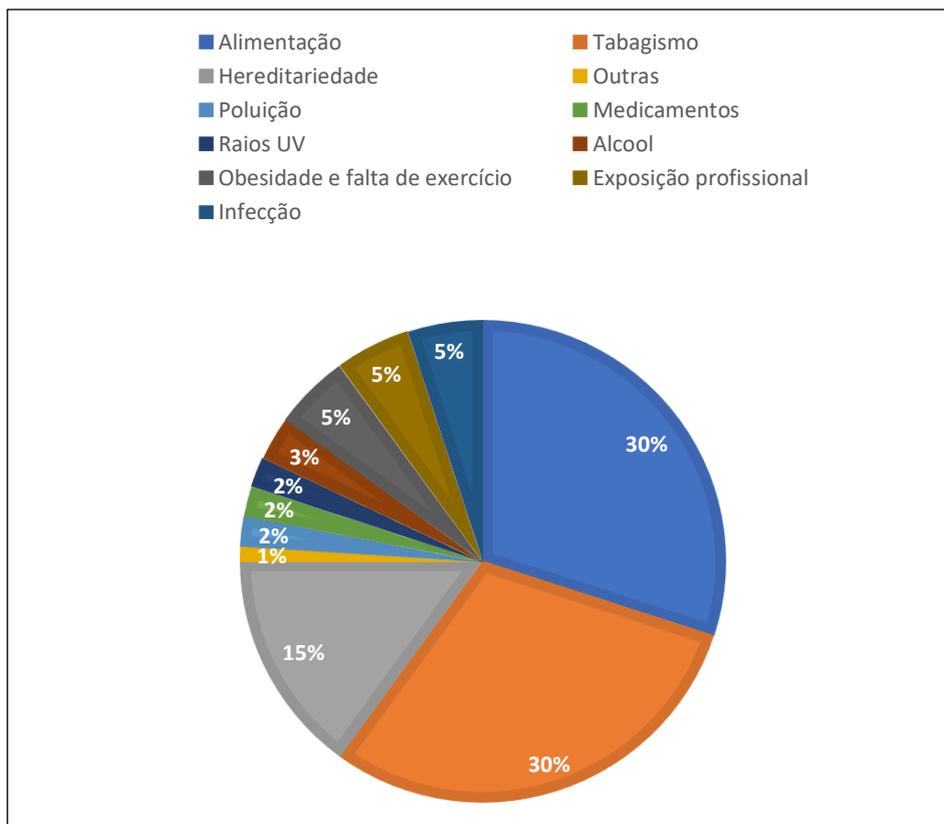
Os receptores de TGF- β atuam regulando diversos processos celulares. Distúrbios com a sinalização desses receptores podem resultar em doenças, incluindo o câncer. Nos cânceres ocorre uma expressão acentuada desses receptores juntamente com a perda na resposta inibitória do crescimento a esse receptor. Quando isso ocorre, os tumores são formados e conforme aumenta a perda dessa capacidade inibitória, o estágio maligno do tumor também altera (GOLD, 1999).

3.1.4 Fatores de Risco para o Desenvolvimento do Câncer de Mama

Os fatores genéticos podem auxiliar na predisposição ao desenvolvimento do câncer. Apesar de esses fatores terem influência na formação de tumores, os casos de câncer devido exclusivamente aos fatores hereditários são raros. Alguns cânceres como o de mama, são relacionados fortemente aos fatores genéticos, mas a exposição a agentes cancerígenos também torna as pessoas susceptíveis a doença (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

Além dos fatores genéticos, os fatores externos como substâncias químicas, radiação, vírus e fatores comportamentais como: dieta, tabagismo, álcool, peso, hábitos alimentares, uso de anticoncepcionais orais e terapia de reposição hormonal estão relacionados ao câncer (Figura 6). Em média, 30% dos cânceres do mundo poderiam ser evitados pela modificação desses fatores de risco (GELBAND, JHA, *et al.*, 2005).

Figura 6: Estatísticas sobre as principais causas do câncer associadas à exposição aos fatores externos.



Fonte: MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019.

Além dos fatores genéticos, o aumento da idade, menarca precoce (antes dos 12 anos), menopausa tardia (após 50 anos), gravidez após 30 anos e nulipariedade estão relacionados a um aumento na chance de desenvolvimento do câncer de mama (BORGHESAN, PELLOSO e CARVALHO, 2008).

A idade é um fator no prognóstico do paciente que pode estar associada ao risco de morte. A incidência dos casos aumenta com a idade. Estudos apontam que mulheres acima dos 40 anos apresentam um melhor prognóstico e que com idade inferior aos 35 anos e superior aos 75 anos apresentam um pior prognóstico. Essa correlação pode ser dada devido a pré-menopausa e pós menopausa (TAMAKI, MIYOSHI e NOGUCHI, 2002).

Além disso, mulheres que tem um parente de primeiro grau que desenvolveu a doença, têm o risco de desenvolver o câncer de mama aumentado em 2 ou mais vezes, pois os genes anormais podem ser transmitidos. Grande parte dos cânceres de mama ocasionados por mutações genéticas ocorrem antes dos 65 anos de idade (MCPHERSON, STEEL e DIXON, 2000). Dados de um estudo feito por McPherson, Steel e Dixon (2000) demonstram que mulheres que tenham uma irmã que desenvolveu o câncer entre 30 e 39 anos, apresentam risco de 5% de desenvolver a doença até 65 anos. No entanto se a mulher

apresentar dois parentes de primeiro grau com a doença, o risco aumenta entre 4 e 6 vezes, apresentando uma probabilidade de 25% no desenvolvimento do câncer de mama aos 65 anos de idade.

3.1.5 Estádios do Câncer

As características moleculares e histológicas do câncer variam de pessoa para pessoa. Por isso, é necessário padronizar alguns critérios de avaliação para classificar o tipo de câncer presente. Essa classificação é dada de acordo com o grau de malignidade, extensão e localização do tumor. É conhecido um método de classificação nomeado de CID – Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde. As doenças são classificadas dentro desse CID para que sejam reconhecidas internacionalmente. Nela, o câncer de mama tem como classificação CID 50. Além disso, existe o estadiamento que irá auxiliar na classificação do tipo do câncer (THULER e MENDONÇA, 2005).

O estadiamento é feito pela classificação TNM e permite a escolha adequada do tratamento. Cada letra do sistema TNM remete a um parâmetro da classificação. A letra T está associada ao tamanho do tumor primário, a letra N representa a sua extensão e se há ou não a disseminação para os linfonodos, e a letra M é relacionada com a ocorrência ou não da metástase à distância. (BRITO, 2004).

Quadro 1: Classificação TNM para o câncer de mama.

TNM - Classificação Clínica para o câncer de mama	
TX	O tumor primário não pode ser avaliado
T0	Não há evidências de tumor primário
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor com 2 cm ou menos em sua maior dimensão
T2	Tumor com mais de 2 cm, porém não mais de 5 cm em sua maior dimensão
T3	Tumor com mais de 5 cm, em sua maior dimensão
T4	Tumor de qualquer tamanho de extensão direta à parede torácica ou à pele.
NX	Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Ausência de metástase em linfonodos regionais
N1	Metástase em linfonodos axilares, homolaterais moveis.
N2	Metástase em linfonodos axilares, homolaterais fixos.
N3	Metástase em linfonodos infraclaviculares homolaterais com ou sem envolvimento de linfonodos axilares
MX	A presença de metástase à distância não pode ser avaliada
M0	Ausência de metástase a distância
M1	Metástase a distância

Fonte: MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2004.

Além da classificação clínica do pré-tratamento designada TNM, existe a classificação patológica pós-cirurgia, denominada pTNM, onde são utilizados dados de antes do tratamento e sendo complementadas pelos dados obtidos através da cirurgia e do exame histopatológico. A classificação pT, pN e pM é dada segundo avaliações histopatológicas. A avaliação pT exige que tenha sido realizada a avaliação do tumor primário ou biopsia, a categoria pN realiza a avaliação histopatológica dos linfonodos regionais e exige que tenham sido removidos os nódulos para que a ausência da metástase seja comprovada, e a categoria pM exige o exame microscópico. Após essa classificação, o tumor é subclassificado com números que variam de I a IV, determinando o estágio clínico do tumor (Quadro 1) (SOBIN *et al.*, 2004).

O estágio auxilia no prognóstico do câncer, podendo se relacionar à taxa de sobrevida. Estudos feitos pelo INCA demonstraram que: “Para os tumores da mama, a taxa de sobrevida geral, em cinco anos, foi de 52% – no estágio in situ e IIa, de 80%; no estágio IIb, de 70%; no estágio IIIa, de 50%; no IIIb, 32%, e no estágio IV, 5%.” Esses dados demonstram que a extensão da doença no momento do diagnóstico, influencia na sobrevida. Com o estadiamento é possível dar ao paciente o tratamento adequado para o tumor em determinada fase (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006).

3.2 Câncer de Mama e o Sistema Único de Saúde (SUS)

A Lei Presidencial nº 12.732 de 22 de novembro de 2012, dispõe sobre o tratamento de pacientes com neoplasia maligna. O Art. 1º decreta que o paciente com neoplasia maligna receberá pelo SUS, todos os tratamentos necessários gratuitamente de acordo com a lei. Além disso, o Art. 2º assegura que:

O paciente com neoplasia maligna tem direito de se submeter ao primeiro tratamento no Sistema Único de Saúde (SUS), no prazo de até 60 (sessenta) dias contados a partir do dia em que for firmado o diagnóstico em laudo patológico ou em prazo menor, conforme a necessidade terapêutica do caso registrada em prontuário único (BRASIL, 2012).

Os hospitais que tratam câncer são classificados como: Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (Unacon) e Centro de Alta Complexidade em Oncologia (Cacon). A Unacon é um hospital terciário com estrutura para tratar pelo menos os cânceres mais prevalentes no país (mama, próstata, colo do útero, estômago, colón e reto). Já o Cacon, trata todos os tipos de cânceres em todas as suas modalidades (MINISTÉRIO DA SAÚDE, INCA, 2006).

Atualmente existem 288 unidades e centros de assistência habilitados para o tratamento do câncer. Todos os estados brasileiros apresentam no mínimo um hospital habilitado (Figura 7) (INCA, 2018).

Figura 7: Unidades de Centros habilitados para o tratamento do câncer no Brasil em 2011.



Fonte: MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011.

3.3 Detecção Precoce: Diagnóstico e Rastreamento

A estratégia de detecção precoce é uma forma de aumentar a probabilidade de cura, pois ela visa identificar o câncer em seus estágios iniciais. A detecção precoce junto com o tratamento tem reduzido os índices de mortalidade pelo câncer de mama. Como forma de detecção precoce estão inclusos o diagnóstico e o rastreamento (VIEIRA, LUSTOSA, *et al.*, 2012).

O diagnóstico tem por objetivo identificar pessoas com sinais e sintomas da doença. O autoexame das mamas é uma forma de prevenção e detecção das alterações mamárias. É realizado através da palpação das axilas e mamas para descoberta de nódulos da mama. O Ministério da Saúde relata em seus dados que 80% dos tumores são descobertos pela própria mulher. Quando feito o exame clínico da mama realizado por profissional da saúde, são avaliadas a consistência, a mobilidade e associação desses nódulos com tecidos adjacentes (LEITE, GONÇALVES, *et al.*, 2012).

O rastreamento é baseado na realização de testes em pessoas saudáveis, com o objetivo de identificar doenças na fase assintomática, podendo apresentar resultados falso-positivos, sendo necessário a realização de testes de diagnósticos confirmatórios (INCA, 2015).

Como método de rastreamento e também de diagnóstico está incluso a mamografia onde são realizados exames radiológicos das mamas no qual é possível identificar lesões não palpáveis e analisar as características das lesões palpáveis. O exame mamográfico é indicado com intervalo de 1 a 2 anos a partir dos 40 anos de idade. Para mulheres que apresentam histórico de câncer na família, o exame mamográfico é indicado a partir dos 35 anos de idade (RODRIGUES, SILVA e CARDOSO, 2016).

3.4 Tratamentos do Câncer de Mama

3.4.1 Tratamento Convencional

Inicialmente, o diagnóstico do câncer para o paciente pode ser um momento difícil, pois muitas vezes a aceitação não se dá de maneira rápida e isso pode gerar complicações uma vez que o tratamento pode não ser iniciado rapidamente. Atualmente, existem várias opções para o tratamento do câncer. Quando o diagnóstico e tratamento são feitos de forma correta, a chance de cura é maior. Devido ao avanço tecnológico, a sobrevivência das mulheres tem aumentado (LOTTI, BARRA, *et al.*, 2008).

Os tratamentos convencionais estipulados para o paciente são: quimioterapia, radioterapia e cirurgia. Apesar dos diferentes tipos de tratamento e do sucesso deles, o paciente pode sofrer a recidiva do câncer (MANSANO-SCHLOSSER e CEOLIM, 2012).

3.4.1.1 Quimioterapia

A quimioterapia é o tratamento que apresenta maior chance de cura e aumenta a sobrevivência dos portadores de câncer (ANDRADE e SILVA, 2006). O tratamento quimioterápico é feito à base de drogas citotóxicas, para destruir as células formadoras de tumor (GONÇALVES, LIMA, *et al.*, 2009). Não são drogas seletivas em relação às células, uma vez que os agentes são incorporados ao sangue podem ser levados a várias

partes do corpo e, por não terem seletividade, lesam também as células normais, podendo causar reações adversas (ALMEIDA, 2005).

A quimioterapia pode ser realizada com aplicação de um ou mais quimioterápicos. A poliquimioterapia apresenta uma maior eficácia devido à ação de diferentes fármacos que podem atingir as células em diversas fases do ciclo celular. A quimioterapia também pode ser utilizada em conjunto com a cirurgia e a radioterapia (FERNANDES e MELLO, 2008).

Os fármacos quimioterápicos são administrados em intervalos regulares de acordo com a terapia específica para cada caso sendo dividida em dois grupos: quimioterapia neoadjuvante e quimioterapia adjuvante (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

Antes da cirurgia realiza-se a quimioterapia neoadjuvante que tem como objetivo reduzir o tamanho do tumor até a sua ausência, não sendo assim, necessária a realização da cirurgia (ANGULO, ARROYO, *et al.*, 2013). Essa terapia obtém um alto índice de conservação da mama. Estudos feitos por Zaharia e Gómez (2013) indicam que em casos de administração da quimioterapia neoadjuvante, 68% das pacientes que foram submetidas à cirurgia, realizaram a cirurgia conservadora da mama. Essa terapia ainda apresenta vantagens, pois é possível observar se o paciente apresenta resistência aos fármacos e se ocorreu ou não algum progresso no tratamento, pois é possível medir a resposta tumoral, e em casos de a terapia não estar sendo vantajosa, utilizar outros métodos (ZAHARIA e GÓMEZ, 2013).

Após a cirurgia é realizada um outro tipo de quimioterapia, a quimioterapia adjuvante, pois pode ser que ocorra a recidiva da doença. Quando administrados após a cirurgia é detectado uma diminuição nas taxas de recidiva (ANGULO, ARROYO, *et al.*, 2013).

No tratamento do câncer de mama, as drogas mais utilizadas na quimioterapia são as antraciclina e os taxanos. As antraciclina como doxorrubicina e epirrubicina, estão entre as classes de antibióticos antitumorais (CULLINANE, CUTTS, *et al.*, 1994) que atuam na inibição da enzima topoisomerase II. Dessa forma, ocorre o bloqueio da replicação do DNA tumoral e tem início o processo de apoptose (ZHANG, SONG, *et al.*, 2013). No entanto, apresentam como desvantagem o risco de insuficiência cardíaca. Para pacientes com risco cardiovascular é recomendado um tratamento sem o uso de antraciclina (TESTA e MANO, 2010).

Os taxanos são conhecidos como inibidores da mitose, pois atuam inibindo o crescimento celular, a diferenciação e a proliferação nas diversas linhagens do câncer. As

células neoplásicas são impedidas de realizar a divisão, levando a apoptose. Os taxanos mais ativos são o paclitaxel e docetaxel (FRANCIOLI, CORTEZ, *et al.*, 2014).

Os taxanos podem ser utilizados no tratamento adjuvante, ou associados com as antraciclinas no tratamento neoadjuvante, apresentando uma maior eficácia, visto que essa associação é capaz de levar a um aumento de 3 a 5 % na sobrevida de pacientes com câncer de mama (GABRIEL, NEPOMUCENO, *et al.*, 2017).

Embora muito utilizados, os quimioterápicos apresentam diversos efeitos adversos comumente observados 7 dias após a administração. Apresentando um maior potencial de letalidade pode surgir a mielodepressão, devido ao fato de os antineoplásicos afetarem a medula óssea (GONÇALVES, LIMA, *et al.*, 2009). Também podem ser observados efeitos com menor potencial de letalidade como vômitos, alopecia, perda de peso, mal estar, cefaleia, enjoos, fraquezas, efeitos neurológicos, entre outros (ARISAWA, SILVA, *et al.*, 2005).

O tratamento quimioterápico pode ser realizado tanto em casa quanto no hospital, dependendo da forma como é administrado. As vias de administração são: oral, intravenosa, subcutânea, intracranial, tópica (INCA, 2018).

3.4.1.2 Radioterapia

A radioterapia é um tratamento não cirúrgico, com ação local, que pode ser realizado de forma única ou em conjunto com a cirurgia e a quimioterapia (POROCK, 1998). Tem como intuito reduzir o tamanho do tumor quando realizada antes da cirurgia e destruir as células remanescentes pós cirurgia (SILVEIRA, REGINO, *et al.*, 2013).

A radioterapia é empregada em alguns tipos de câncer quando não ocorre a metástase e quando a localização do tumor não é de fácil alcance, podendo prejudicar a função fisiológica caso seja realizada a remoção do tumor (LORENCETTI A., SIMONETTI J., 2005).

Durante a radioterapia, são emitidas radiações ionizantes no tumor. O tratamento é realizado em clínicas, com doses e tempo variáveis de acordo com a necessidade de cada paciente. A radiação atua interrompendo o crescimento das células cancerosas e das células normais. Devido a não seletividade do tecido atingido, essa técnica pode causar efeitos colaterais (LORENCETTI e SIMONETTI, 2005).

A radioterapia é utilizada de forma complementar nos pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico conservador da mama e mastectomia com intenção curativa, visando

reduzir o número de células tumorais. Pode ser utilizada também de forma paliativa controlando os sinais e sintomas do crescimento tumoral (CANTINELLI, CAMACHO, *et al.*, 2006). Além disso, a sua utilização nos tratamentos locais aumenta a sobrevida global sendo também indicada quando outra terapia é considerada tóxica (TEZZI, 2007).

A administração da radioterapia pode ser realizada de algumas formas, a radioterapia externa, denominada EBRT onde a radiação é posicionada de forma externa ao paciente e administrada em frações pequenas durante algumas semanas. Além da radioterapia externa e intra-operatória existe a radioterapia interna, denominada braquiterapia, onde a radiação é emitida no interior do corpo do paciente (BARROS, 2010). Também existe radioterapia intra-operatória, realizada durante a cirurgia, na qual radiação é emitida no local do tumor retirado (FRASSON *et al.*, 2008).

A radioterapia apresenta vantagens para o paciente, pois é um método de tratamento indolor e pode ser usado em associação com a quimioterapia. A radioterapia pode levar à cura do paciente, diminuição do tamanho do tumor, alívio de dores e assim, proporcionar ao paciente uma melhor qualidade de vida (INCA, 2018).

Por atuar incidindo radiação sobre a pele, a radioterapia pode causar inflamações na pele que podem levar a quadros de dermatite exsudativa, pois a radiação destrói as células da camada basal da epiderme, deixando a derme exposta. Além dos efeitos na pele, a radioterapia ainda pode causar outros efeitos adversos, por não ter uma boa seletividade em relação às células que atuam, podendo causar dor, confusão, ansiedade, angústia, entre outros efeitos (PIRES, SEGRETO e SEGRETO, 2008).

3.4.1.3 Cirurgia

“É a modalidade de tratamento mais antiga e mais definitiva, principalmente quando o tumor está em estágio inicial e em condições favoráveis para sua retirada” (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA, 2016).

Antes da realização da cirurgia, é necessário a realização da mamografia. O exame mamográfico traz as informações sobre a extensão do tumor. A relação do volume da mama com o tamanho do tumor, é um fator limitante para a realização da cirurgia. Se este permitir bons resultados com a ressecção cirúrgica, a cirurgia é realizada (TEZZI, 2007).

Para que a cirurgia ocorra, também é avaliado o estágio do câncer. Nos estádios I e II, a cirurgia pode ser utilizada como terapêutica inicial. Onde o tumor é ressecado, sem a retirada da mama. Além de aumentar a sobrevida do paciente, reduz o efeito negativo

na imagem do paciente, muitas vezes causado pela mastectomia, processo onde ocorre a retirada total ou parcial da mama (LEITE, BUBACH, *et al.*, 2011).

No entanto quando o câncer se encontra no estágio III com comprometimento dos linfonodos e ausência de metástase a distância, é necessário classificar o tumor como operável ou inoperável. No caso de o tumor ser operável, é possível realizar a cirurgia, quando inoperável, medidas como a quimioterapia neoadjuvante são necessárias na tentativa de reduzir o tumor ao ponto de torna-lo operável (FRAZÃO e SKABA, 2013).

3.4.2 Tratamento Não Convencional

Atualmente o câncer é uma das doenças mais graves para a medicina. O uso das terapias convencionais, apesar de ter um bom índice de cura, causa diversos efeitos indesejáveis que muitas vezes fazem com que o paciente abandone o tratamento convencional. Com o passar do tempo, a utilização de terapias complementares tem sido buscada para o tratamento de diversas doenças, entre essas terapias estão inclusas a fitoterapia (FUKUMASU, LATORRE, *et al.*, 2008).

A prática de medicinas alternativas e complementares (MAC) tem sido cada vez mais difundida, levantando debates sobre a sua integração aos sistemas nacionais de saúde. Em pacientes com câncer, o uso das MAC tem sido cada vez mais frequente (SPADACIO; BARROS 2008).

Com o intuito de minimizar os efeitos dos sintomas causados pelas terapias convencionais, pacientes oncológicos têm utilizado de alternativas complementares para o câncer. Homeopatia, reiki e fitoterapia são algumas das práticas procuradas por eles (JACONDINO, AMESTOY THOFEHRN, 2008).

Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA, fitoterápico é definido como:

“Produto obtido de matéria-prima ativa vegetal, exceto substâncias isoladas, com finalidade profilática, curativa ou paliativa, incluindo medicamento fitoterápico e produto tradicional fitoterápico, podendo ser simples, quando o ativo é proveniente de uma única espécie vegetal medicinal, ou composto, quando o ativo é proveniente de mais de uma espécie vegetal;”

O uso de plantas como terapia complementar juntamente ao tratamento convencional por pacientes oncológicos causa preocupação. Muitas vezes o pensamento “natural não faz mal” pode induzir os pacientes a aderirem a essas terapias de forma

irresponsável, podendo causar prejuízos à saúde. Uma vez que os medicamentos antineoplásicos apresentam baixo índice terapêutico, tendo uma dose terapêutica muito próxima a dose tóxica, a administração de outras terapias sem o conhecimento prévio do que se está utilizando, pode interferir no tratamento comprometendo a saúde daquele indivíduo (NICOLETTI, JUNIOR, *et al.*, 2007).

3.4.2.1 Plantas medicinais

Desde antigamente são conhecidas as propriedades medicinais do alho (Figura 8). Morais, Alonso e Filho (2011) relatam que o alho (*Allium sativum*) tem sido utilizado como forma de tratamento do câncer. De fato, a extração de compostos de enxofre a partir do alho, tem demonstrado possuir atividades anticancerígenas.

Figura 8: Alho (*Allium Sativum*).



Fonte: EMPRAPA, 2016

O alho apresenta grande quantidade de flavonoides. Esses compostos apresentam grande efeito antioxidante capaz de capturar radicais livres, ligar a íons metálicos, atuando como agente bloqueador e supressor no organismo inibindo a proliferação de células tumorais além de induzi-las à apoptose, sendo eficazes no combate às neoplasias (MARQUES e NEVES, 2013).

Compostos de enxofre encontrados no alho são eficazes na inibição de tumores. Essa inibição pode ser relacionada ao bloqueio na formação e no metabolismo da nitrosaminas, compostos químicos cancerígenos, podendo atuar alterando as enzimas de fase I e II (MILNER, 2001).

A ingestão do alho pode resultar na diminuição das nitrosaminas, devido a S-alis cisteína (SAC) substância encontrada no alho que atua bloqueando a formação de compostos N-nitrosos, cancerígenos capazes de induzir o câncer em humanos (MILNER, 2001). Apesar do potencial benéfico, o uso do alho pode causar interferências no tratamento, pois o alho irá atuar no metabolismo via citocromo P450, podendo levar a uma inibição desse sistema. Estudos demonstraram que fármacos como citarabina e fludarabina apresentaram intensificação do efeito quando utilizados em associação com o alho (NICOLETTI, JUNIOR, *et al.*, 2007).

Além do alho, a *Aloe Vera* (Figura 9) também apresenta propriedades anticancerígenas. Pelo menos 26 espécies do gênero *Aloe* apresentam atividades antitumorais. A *Aloe Vera* pode atuar no sistema imunológico levando à necrose e à regressão das células cancerígenas, pois o acemannan, uma substância encontrada na *Aloe Vera* é capaz de estimular a síntese e a liberação de interleucina-1 (IL-1) e o fator de necrose tumoral (SURJUSHE, VASANI e SAPLE, 2008).

Figura 9: Aloe Vera (*A. vera*)



Fonte: BARBOSA, 2009.

A *Aloe Vera* também atua inibindo a promoção de tumores devido a sua alta capacidade antioxidante resultando em uma alta ação antiproliferativa, apresenta também uma importante função na prevenção da formação de adutos do benzopireno-DNA, evitando o seu potencial de inicializar o câncer (BARBOSA, 2009). Freitas, Rodrigues e Gaspi (2004) relatam que estudos em que se teve a utilização de *A. vera* tópica ou oral em ratos resultou em diminuição de tumores.

Dentre as espécies *Aloe*, estudos demonstram que *A. arborescens* apresenta atividade anticancerígena devido ao seu efeito supressor, podendo levar a redução do câncer. A ação antiproliferativa é resultante dos antracênicos e das antraquinonas. A *A. saponária*, outra espécie da *Aloe*, também apresenta efeitos benéficos ao câncer, quando aplicada nas células tumorais inibem a ativação das células cancerígenas, com o intuito de confirmar as propriedades anticancerígenas da *Aloe* realizou-se um estudo com pacientes diagnosticados com tumores metastáticos que faziam o uso dessa planta (ZILLMER, ARRIERA, *et al.*, 2010).

O presente estudo realizado por Zilmer e Arriera (2010) teve sua pesquisa dividida em dois grupos: Grupo com tratamento apenas quimioterápico e outro grupo com a quimioterapia associada a utilização de *A. arborescens*, o qual apresentou regressão de tumor e uma sobrevida de 1 ano quando comparados com os indivíduos que realizaram o tratamento com quimioterápico.

Embora apresente efeitos benéficos para o corpo, o uso da *Aloe* pode causar complicações para o indivíduo, o uso diário e prolongado (mais de 3 meses) pode levar a dores abdominais, nefrite, hemorragia gástrica, diarreia sanguinolenta, devido aos derivados das antraquinonas, compostos encontrados na *Aloe*, além de intoxicação devido ao excesso de látex (BARRETA, GHIOTTO, *et al.*, 2009).

Um hospital em Aracaju fez uma pesquisa com pacientes oncológicos com o intuito de conhecer as práticas alternativas no tratamento do câncer, a *Aloe Vera* foi citada pelos pacientes como tratamento alternativo, os pacientes utilizavam a planta como suco para o tratamento. O uso de Alho em cápsulas também foi citado (BATISTA e ARCANJO, 2017).

Outra planta com efeitos anticancerígenos é o Alecrim (*Rosmarinus officinalis*). O alecrim (Figura 10) apresenta propriedades inibidoras da carcinogênese pois o seu extrato possui uma grande propriedade antioxidante. Estudos realizados em ratos com 7,12-Dimetilbenzeno antraceno (DMBA), potente carcinógeno, utilizado como iniciador tumoral, demonstram que 47% dos ratos tratados com alecrim apresentaram uma diminuição de tumores mamários (SEREITI, AMER e SEN, 1999).

Figura 10: Alecrim (*Rosmarinus officinalis*)



Fonte: <https://www.remedio-caseiro.com/beneficios-do-cha-de-alecrim/>

Além do extrato de alecrim que apresenta ação antioxidante um outro composto do alecrim é capaz de inibir a formação de câncer, o carnasol. O carnasol atua de forma a eliminar a formação de radicais livres, evitando a formação de peróxidos lipídicos, impedindo assim que estes danifiquem as células e impedem a sua ação promotora de tumor (SANCHETI e GOYAL, 2006).

Com atividade específica contra o câncer de mama encontra-se o Avelós (*Euphorbia tirucalli*) (Figura 11). Varricchio et al. (2000) realizou uma pesquisa com 60 pacientes portadores de câncer utilizando medicamento a base de Avelós e obteve os seguintes resultados: 45 % dos pacientes obtiveram alívio dos sintomas, 16,6 % dos pacientes obtiveram regressão completa da doença, 15% dos pacientes obtiveram regressão parcial ou total da doença, em 10% dos pacientes não foi obtida resposta terapêutica, 10% dos pacientes foram a óbito e 6,7% pacientes tiveram piora do quadro clínico (COSTA, 2011).

Figura 11: Avelós (*Euphorbia tirucalli*)



Fonte: AVELAR, 2013.

A ação dos Avelós contra o câncer é realizada quando o látex de *E.tirucalli* estimula o organismo a produzir citocinas que estimulam o sistema imune a atuar nas células cancerígenas levando as mesmas a apoptose, combatendo assim os tumores (ALVES, MELO, *et al.*, 2015).

Apesar dos efeitos benéficos a saúde, o avelós precisa ser utilizado de forma cuidadosa, respeitando a dose e a quantidade de vezes ao dia, pois pode levar a grande toxicidade. O látex quando em contato com os olhos pode levar a cegueira, conjuntivite e queratite, além de causar irritação na pele e mucosas (OLIVEIRA e COIMBRA, 2014).

Estudos feitos por Batista (1987), recomenda que para o tratamento do câncer deve-se ingerir um copo de água com três gotas do látex de avelós. Enquanto que Dantas (2007) recomenda 200mL de água com uma gota do látex de avelós na primeira semana, duas gotas do látex na segunda semana e três gotas do látex na terceira semana, de hora em hora ou a cada duas horas (COSTA, 2011).

A administração do látex do avelós deve ser controlada, fazendo o uso de pequenas gotas diluídas em água e no máximo 3 vezes ao dia, pois o látex pode apresentar efeitos tóxicos causando inflamações nas mucosas (OLIVEIRA e COIMBRA, 2014).

O gengibre (*zengiber officinale rhizome*) (Figura 12) contém alguns compostos como o gingerol, que dentre as suas propriedades apresenta grande atividade antioxidante, antiproliferativa, dentre os outros efeitos (HABIB, MAKPOL, *et al.*, 2008).

Figura 12: Gengibre (*Zingiber officinale* rhizome)



Fonte: LIMA, SILVA, *et al.*, 2014.

Estudos realizados por Fuzer, Lee, *et al.* (2017) demonstraram que o gingerol inibe a proliferação de células cancerosas da mama além de induzir a apoptose as células cancerosas. Quando testados em ratos o 10-gingerol, apresentou uma redução no tamanho tumoral, além de ter sido observado a apoptose de células malignas quando incubadas com o 10-gingerol.

Além das atividades antitumorais, a ingestão do gengibre pode ser utilizada para auxiliar na redução das náuseas e vômitos provindos da quimioterapia (PALMIERI, MOULATLET, *et al.*, 2013), esses efeitos se devem ao fato do gingerol atuar de forma antagonista ao receptor colinérgico M3 e o serotoninérgico 5-HT3, fazendo com que o tempo do esvaziamento gástrico seja acelerado, tendo ação contra as náuseas e vômitos (FREITAS, MACHADO, *et al.*, 2018).

3.4.2.2 Quimioterápicos Derivados de Plantas

Devido a sua vasta diversidade estrutural de metabólitos, os vegetais apresentam grandes fontes de substâncias ativas com utilidade na terapêutica de diversas doenças, os medicamentos derivados de plantas podem ser utilizados como: antibacterianos,

anticoagulantes, antiparasitários, imunossupressoras e anticancerígenos (BRANDÃO, DAVID, *et al.*, 2010).

Paclitaxel, taxano isolado da casca do teixo (*Taxus baccata L.* e *Taxus brevifolia Nutt.*) (Figura 13) é capaz de regredir o câncer de mama e de ovário resistentes a terapia tradicional. O Paclitaxel atua induzindo a expressão do fator de necrose tumoral α , uma citocina capaz de provocar a apoptose das células tumorais. Apesar de ser eficaz no tratamento onde os quimioterápicos tradicionais são resistentes, o Paclitaxel apresenta grandes efeitos tóxicos, reações de hipersensibilidade, efeitos cardíacos, neurotoxicidade, neutropenia (ROWINSKY e ROSS, 1995).

A associação dos taxanos junto as antraciclina (doxorubicina e ciclofosfamida) apresentou-se como um tratamento eficaz contra o câncer, o uso concomitante é capaz de reduzir os índices de regresso da doença, além de ter uma melhora na sobrevida das mulheres com câncer de mama (JOSHEPH, WANG, *et al.*, 2018).

Figura 13: *Taxus baccata L*



Fonte: MARQUES e LOPES, 2015.

Camptotecina, alcaloide extraído do arbusto da *Camptotheca acuminata* (Figura 14) uma planta chinesa, originou o Irinotecan e Topotecan, fármacos que atuam inibindo a enzima topoisomerase I presente nos tumores (GRANADA, NEMEN, *et al.*, 2007).

A Camptotecina apresenta limitações em relação ao seu uso devido a toxicidade e efeitos colaterais, a dose a ser administrada tem que ser limitada pois pode levar a leucopenia e neutropenia severa, essa limitação da dose diminui a eficácia desses fármacos (ABIGERGES, CHABOT, *et al.*, 1995).

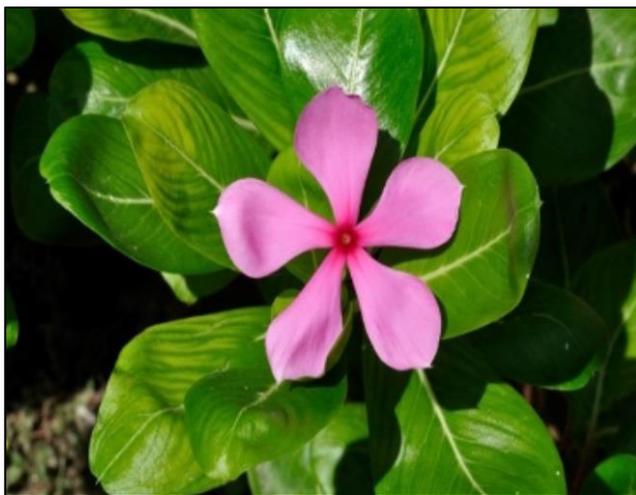
Figura 14: *Camptotheca acuminata*



Fonte: MARQUES e LOPES, 2015

A vincristina e vimblastina, alcaloide extraído da *Catharanthus roseus* (Figura 15), manifesta ação antimitótica, com ação anticancerígena, apresentam grande espectro de atividades antitumorais no câncer de mama e de pulmão. Vinorelbina e vindesina são exemplos de fármacos derivados da Vinca utilizados no tratamento do câncer, são comercializados na forma endovenosa e não apresentam problemas de interferência, tendo uma boa aceitação e atividade antitumoral (MARQUES e LOPES, 2015).

Figura 15: *Catharanthus roseus*



Fonte: MARQUES e LOPES, 2015

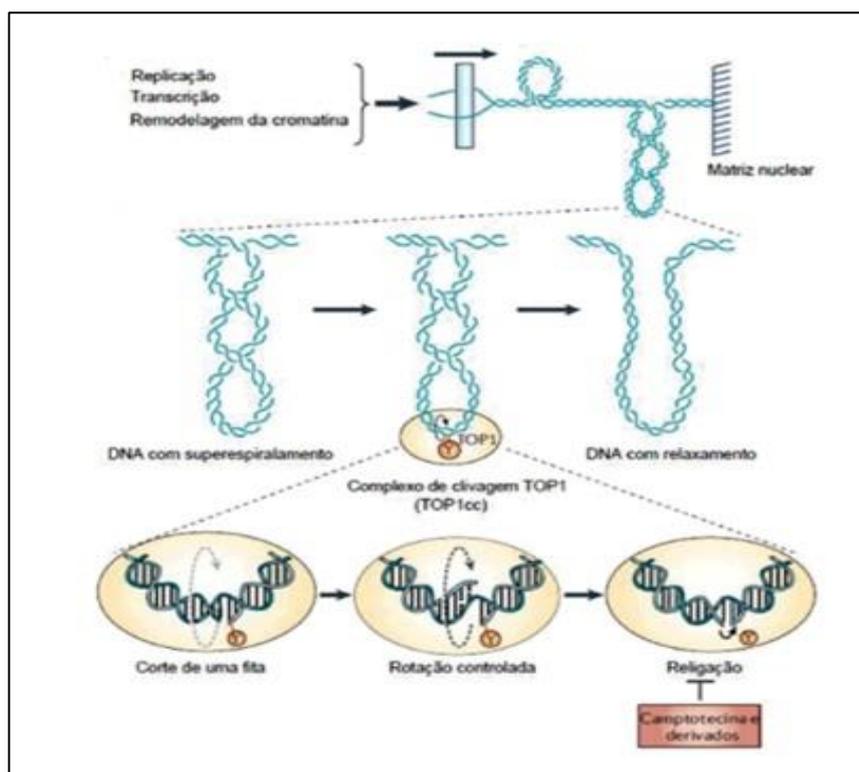
3.5 Interações Entre Terapias Convencionais e Não Convencionais

Grande parte dos fármacos antineoplásicos apresentam uma janela terapêutica estreita, tendo uma pequena diferença entre as concentrações terapêuticas e tóxicas. Devido a isso é possível um alto potencial de interações farmacológicas (JESUS, 2016).

As interações podem estar relacionadas a incompatibilidades físicas ou químicas, farmacocinéticas e farmacodinâmicas e podem ocorrer entre fármacos sintéticos, fármacos de produtos naturais, bebidas e alimentos (ALVAREZ, REAL, *et al.*, 2010).

O Irinotecan, fármaco antineoplásico, atua inibindo a enzima topoisomerase I, (Figura 16), quando essa enzima se encontra bloqueada ocorre a morte das células tumorais. As isoenzimas que atuam no processo de metabolização do Irinotecan são as CYP3A4 e CYP35 (REIS, 2006).

Figura 16: Mecanismo de inibição da Topoisomerase I através da Camptotecina e derivados



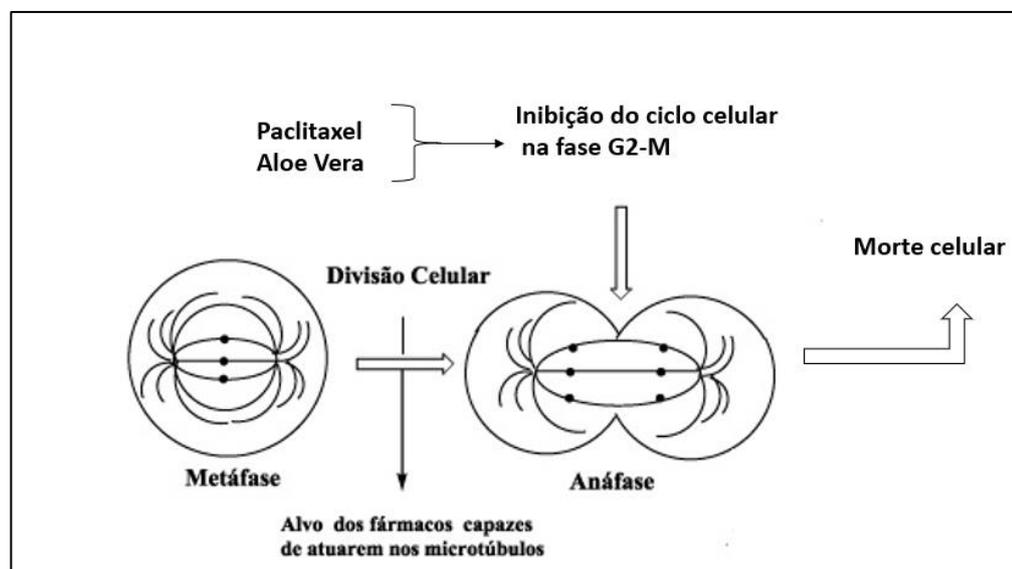
Fonte: BRANDÃO, DAVID, *et al.*, 2010

A Aloe atua inibindo as enzimas CYP3A4 e CYP2D6, que são responsáveis por metabolizarem alguns fármacos, dessa forma, quando essas enzimas estão inibidas a quantidade de medicamento presente no organismo pode estar aumentada, aumentando a sua toxicidade. Em associação com o Irinotecan, a Aloe inibe a sua metabolização, uma vez que as isoenzimas estão inibidas, assim o seu efeito terapêutico é diminuído, a sua concentração plasmática está aumentada e a toxicidade e os efeitos adversos da quimioterapia agravados (RAMOS, 2014).

Outra forma da atuação antitumoral da *Aloe Vera* é através do bloqueio na fase G2/M do ciclo celular, inibindo assim, a etapa de crescimento e replicação da célula tumoral, com essa perda de atividade as células são induzidas a apoptose (Figura 17) (GUO e MEI, 2016). O Taxol, fármaco antineoplásico, apresenta mecanismo semelhante ao da *Aloe Vera* através do bloqueio da divisão celular (BARBOSA, 2009). A utilização do Paclitaxel concomitante com inibidores das enzimas CYP2C8 e CYP3A4 deve ser cuidadosa, pois pode aumentar as concentrações do Paclitaxel levando a toxicidade,

portanto ao utilizar concomitantemente a Aloe Vera com o Paclitaxel a sua dose deve ser ajustada (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2015).

Figura 17: Mecanismo de ação do Paclitaxel e Aloe Vera



Fonte: Adaptado de: FELICIO, 2010.

Compostos como o ácido carnósico e o ácido rosmarínico são encontrados no Alecrim (*Rosmarinus officinalis*), esses compostos têm atividade nutracêuticos, intensificando os efeitos dos fármacos quimioterápicos. A potencialização dos quimioterápicos tem ação benéfica, pois doses menores do fármaco podem ser administradas reduzindo a toxicidade e os efeitos colaterais vindos desses fármacos (MOORE, YOUSEF e TSIANI, 2016).

O alecrim atua inibindo a atividade da enzima DNA metiltransferase, essa enzima no câncer atua transcrevendo os genes supressores de tumor em genes promotores, levando à formação de tumores. Dessa forma, o alecrim apresenta um alto potencial contra o câncer (PALUSZCKAZ, KRAJKA-KUZNIAK e BAER-DUBOWSKA, 2010).

Estudos compararam o uso do Alecrim associado a quimioterápicos como paclitaxel e observaram um efeito benéfica. Quando em associação, a dose do paclitaxel podia ser reduzida. Berdowka (2013) também analisou a combinação do Alecrim junto da doxorubicina, foi observado uma redução da proliferação celular em 86%, e o quimioterápico teve sua atividade antiproliferativa aumentada (SOUZA, 2017).

Além disso, o alecrim quando associado com o medicamento trastuzumabe potencializa o efeito antitumoral quando comparado ao efeito do trastuzumabe utilizado sozinho (GARRACHÓN, 2014).

O Ginkgo (*Ginkgo biloba*), utilizado como antitussígeno, expectorante, antiasmático e no mal de Alzheimer quando utilizados por pacientes que fazem o uso de quimioterápicos pode ocorrer interações. O Ginkgo pode interagir com as enzimas do citocromo p450, atuando como potentes inibidores dessas enzimas, como a CYP3A4, afetando a biotransformação dos quimioterápicos, deixando-os mais disponíveis no organismo e aumentando a sua toxicidade. Devido a inibição dessas enzimas, pacientes que fazem o uso de Paclitaxel apresentam maiores taxas de toxicidade desse fármaco (FUKUMASU, LATORRE, *et al.*, 2008).

As enzimas topoisomerase II atuam nas células cancerígenas na divisão e na proliferação celular, plantas como os avelós tem em suas estruturas compostos terpênicos que são capazes de inibir a topoisomerase II reduzindo o tamanho das células tumorais, no entanto, drogas antineoplásicas como doxorrubicina, também atuam nessa enzima. A associação dos avelós com a doxorrubicina pode apresentar riscos, uma vez que a concentração dos fármacos que atuam na mesma via estarão aumentados podendo levar a efeitos tóxicos, visto que a doxorrubicina é capaz de gerar cardiotoxicidade (MACHADO, 2007).

Dentre as associações benéficas entre plantas e quimioterápicos o uso concomitante do alho com docetaxel pode ser vantajoso, devido a alicina, principal componente do alho, potencializar o efeito apoptótico do Docetaxel (SÁ, 2017).

No entanto o alho é capaz de inibir as enzimas CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4, quando essas enzimas estão inibidas, a atividade de metabolização do organismo fica comprometida, tendo seus níveis diminuídos, assim, os fármacos metabolizados por essas enzimas terão seus níveis plasmáticos aumentados podendo aumentar a toxicidade deles. A associação do Irinotecan com alho traria riscos de toxicidade, uma vez que o irinotecan é metabolizado pelas enzimas da CYP3A4 (VIEIRA, 2008).

A Erva de São João (*Hypericum perforatum*) atua induzindo as enzimas da CYP3A4, sendo uma das plantas com maior relato de interações, a erva de São João era vendida de forma livre, devido a interações medicamentosas com alguns fármacos sua comercialização passou a ser fiscalizada pela ANVISA, e sua venda passou a ser feita apenas com prescrição médica (FUKUMASU, LATORRE, *et al.*, 2008)

Na literatura não foram encontrados muitos dados a respeito das interações planta-quimioterápicos e formas de uso das plantas para o tratamento do câncer de mama. Alguns estudos avaliaram essas interações e os efeitos de algumas plantas no tratamento do câncer, no entanto, pesquisas sobre os riscos das interações planta-quimioterápico ainda devem ser feitas para que obtenha maiores informações sobre a forma de uso, efeitos adversos e contra indicação dessas associações.

3.6 Riscos Associados ao Emprego das Terapias Não Convencionais Associadas ao Câncer

A Medicina Alternativa e Complementar (MAC) cada vez mais tem sido utilizada por pacientes com diversas patologias, o uso de plantas medicinais tem se apresentado cada vez mais recorrente, no entanto, muitas vezes a informação sobre o uso das MAC é omitida dos médicos por diversos motivos, dentre eles, acreditarem que por ser terapias naturais são completamente seguras (CAETANO, 2016).

No Brasil, grande parte das plantas são utilizadas de forma a tratar alguma doença sem comprovação da sua eficácia e sem informação adequada sobre as propriedades daquela planta o que traz grandes riscos à população que faz seu uso, visto que não são conhecidos a forma como atua no organismo, a sua interação com outros fármacos, toxicidade e efeitos adversos (VEIGA JR e PINTO, 2005).

Antes da sua utilização, é importante saber sobre suas propriedades, formas de utilização e dosagem, pois o que era para ser benéfico pode se tornar tóxico devido ao seu uso indiscriminado e de maneira incorreta (MORAES, ALONSO e FILHO, 2011)

Pacientes oncológicos que fazem o uso de quimioterápicos apresentam diversos efeitos colaterais causados por esses medicamentos, devido a isso procuram outros meios de terapias com o intuito de minimizar os sintomas e obter a cura da doença (JACONDINO, AMESTOY e THOFEHRN, 2008).

Entre os efeitos não esperados com a utilização das plantas pode-se citar as reações alérgicas, toxicidade renal, toxicidade hepática, problemas gastrointestinais, efeitos cardiovasculares, fotossensibilidade da pele sendo perigoso para pacientes usuários da radioterapia, dentre outros, além do fato de que algumas plantas podem induzir a carcinogênese (MENDES, HERDEIRO e PIMENTEL, 2010).

A utilização das plantas como tratamento das doenças nem sempre cumpre ao objetivo de promover a cura, ao utilizar uma planta como medicamento é importante saber

sobre a interação dela com outros fármacos, pois muitas vezes essas interações podem levar ao aumento ou diminuição dos fármacos, interferindo no resultado esperado daquele tratamento (RAMOS, 2014).

Algumas plantas também podem oferecer riscos a pacientes que irão fazer cirurgias, pois plantas como gengibre, alho, ginkgo aumentam os riscos de hemorragias, tais plantas são muito utilizadas pelos pacientes no tratamento do câncer, o que oferece riscos, visto que o paciente que será submetido a cirurgia pode estar fazendo o uso dessas plantas (MENDES, HERDEIRO e PIMENTEL, 2010)

As interações planta-medicamento muitas vezes atuam no citocromo P450, conjunto de enzimas responsáveis pelo metabolismo hepático dos fármacos. Diversos agentes antineoplásicos são substratos desse sistema enzimático, tornando-se vulneráveis quando tem-se associações com plantas, podendo ter sua eficácia aumentada ou diminuída, podendo aumentar os efeitos adversos do fármaco e toxicidade (RAMOS, 2014).

Considerando a estreita janela terapêutica dos quimioterápicos e que os fitoterápicos podem atuar interagindo com esses fármacos, tendo alterações no seu metabolismo, é importante ter informações a respeito dessas associações a fim de evitar maiores efeitos adversos, toxicidade e obter um tratamento satisfatório (CAETANO, 2016).

4. CONCLUSÕES

O câncer atualmente é uma das patologias que mais levam os pacientes a óbito e o câncer de mama segundo o INCA está relacionado 627.000 óbitos entre as mulheres.

Os pacientes portadores de câncer muitas vezes se encontram abertos a qualquer terapia que se mostre efetiva na cura do câncer e que seja menos dolorosa que o uso dos antineoplásicos.

Os atuais tratamentos contra o câncer muitas vezes são agressivos e causam diversos efeitos colaterais entre os pacientes, o que leva a um abandono do tratamento por parte deles.

O uso das MAC cada vez tem se tornado mais frequente o que pode ser benéfico ou maléfico para quem as utiliza. O uso de plantas por pacientes portadores de câncer é comum, no entanto, muitos deles não conhecem as propriedades delas e não sabem sobre as possíveis interações e riscos dessa utilização.

Muitas plantas apresentam efeitos positivos quando relacionados ao tratamento do câncer, tanto na cura da doença, quanto na minimização dos efeitos adversos causados pelas terapias tradicionais, entretanto, muitas delas podem ser tóxicas ao organismo ou potencializar efeitos indesejáveis quando utilizadas em associação com os quimioterápicos.

Existe uma necessidade de maiores estudos a respeito das interações fármacos-quimioterápicos, pois assim, seria possível analisar os potenciais efeitos benéficos e tóxicos dessa interação e utiliza-los como meio eficaz no tratamento do câncer.

É necessário uma maior fonte de informações a população sobre o uso indiscriminado dessas plantas, pois por serem de acesso fácil e barato, o seu uso é constante e frequente e muitas das pessoas que a utilizam não tem informações adequadas sobre o seu uso.

Através desse trabalho é possível identificar alguns riscos e benefícios dessas associações.

O acompanhamento médico aos pacientes portadores de câncer é de extrema importância e o conhecimento dos médicos sobre tais associações é importante para conscientizar o paciente.

Dessa forma é importante ressaltar a necessidade de maiores pesquisas a cerca das terapias alternativas, do uso de plantas, posologia, interações, toxicidade e efeitos colaterais não somente quando associados aos tratamentos quimioterápicos, e sim, em todas as interações medicamentosas.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABIGERGES, D. et al. Phase I and pharmacologic studies of the camptothecin analog irinotecan administered every 3 weeks in cancer patients. **Journal of clinical oncology**, Janeiro 1995. 210-221.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Bula para o profissional de Saúde Taxol (paclitaxel). **ANVISA**, 2015. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=11072102015&pIdAnexo=3011059>. Acesso em: 14 Junho 2019.

AL-SEREITI, M. R.; ABU-AMER, K. M.; SEN, P. Pharmacology of resemay (Rosmarinus officinalis Linn.) and its therapeutic potentials. **Indian Journal of experimental biology**, Fev 1999. 124-130.

ALVAREZ, A. I. et al. Modulation of the activity of ABC transporters (P-glycoprotein, MRP2, BCRP) by flavonoids and drug response. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, Fevereiro 2010.

ALVES, C. M. R. et al. Utilização de Euphorbia Tirucalli (Avelos) no tratamento do câncer. **Mostra Científica de farmácia**, junho 2015.

AMENDOLA, L. C. B.; VIEIRA, R. A contribuição dos genes BRCA na predisposição hereditária ao câncer de mama. **Revista Brasileira de Cancerologia**, 2005. 325-330.

ANDRADE, M. D.; SILVA, S. R. D. Administração de quimioterápicos: uma proposta de protocolo de enfermagem. **Revista Brasileira de Enfermagem**, Uberaba, 2006.

ANGULO, M. M. et al. Câncer de mama. **Medicine-Programa de Formación Médica Continuada acreditado**, 2013. 1629-1640.

ARISAWA, E. A. L. et al. Efeitos colaterais da terapia antitumoral em pacientes submetidos à quimio e à radioterapia. **Rev, biociência**, Taubaté, v. 11, p. 55-61, jan/jun 2005.

ARRUDA, J. T. et al. Proteína P53 e o Câncer: Controvérsias e Esperanças. **Estudos**, Goiânia, v. 35, p. 123-141, jan/fev 2008.

AVELAR, K. P. B. **Estudo da influência da temperatura na degradação termo-química da biomassa de avelós (*euphorbia tirucalli* Linn)**. Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Natal. 2013.

BARBOSA, C. V. **Avaliação do potencial antineoplásico de plantas medicinais utilizadas como coadjuvantes no tratamento do câncer pelos pacientes do CACON/UFAL**. Universidade Federal de Alagoas. Maceió. 2009.

BARRETA, Z. et al. Aloe-induced hypokalemia in a patient with breast cancer during chemotherapy. **Annals of oncology**, p. 1445-1446, 2009.

BARROS, C. D. S. **Estudo, avaliação e otimização em radioterapia - IMRT**. Faculdade de ciências e tecnologia - Universidade Nova de Lisboa. [S.l.]. 2010.

BATISTA, A. M.; ARCANJO, G. D. B. **Caracterização do uso de plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos utilizados por pacientes com câncer atendidos pelo sistema único de saúde no município de Aracaju - SE**. Universidade Federal de Sergipe. São Cristóvão. 2017.

BELIZÁRIO, J. E. O próximo desafio, reverter o câncer. **Ciência Hoje**, São Paulo, v. 31, n. 184, julho 2002.

BORGHESAN, D. H.; PELLOSO, S. M.; CARVALHO, M. D. D. B. Cancer de mama e fatores associados. **Ciência, Cuidado e Saúde**, v. 7, p. 62-68, 2008.

BOTELL, M.; BERMÚDEZ, M. R. Aspectos históricos y culturales sobre el cáncer de mama. **Rev Cubana Med Gen Integr**, 2009.

BRANDÃO, H. N. et al. Química e Farmacologia de Quimioterápicos Antineoplásicos derivados de plantas. **Química Nova**, v. 33, p. 1359-1369, setembro 2010.

BRANDÃO, H. N. et al. Química e farmacologia de quimioterápicos antineoplásicos derivados de plantas. **Química Nova**, Salvador, v. 33, p. 1359-1369, Junho 2010.

BRASIL. Lei nº12.732, de 22 de novembro de 2012. **Tratamento de paciente com neoplasia maligna**, Brasil, nov 2012. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2011-2014/2012/Lei/L12732.htm>. Acesso em: 16 jan. 2018.

BRITO, C. Avaliação do tratamento à paciente com câncer de mama nas unidades oncológicas do Sistema Único de Saúde no Estado do Rio de Janeiro (Diss. dissertação de Mestrado. **Fundação Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, 2004.

CAETANO, N. L. D. B. **Uso de Plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos por pacientes em tratamento antineoplásico: possíveis interações.** Universidade Federal de Sergipe. Aracaju. 2016.

CANTINELLI, F. S. et al. A oncopsiquiatria no câncer de mama - considerações a respeito de questões do feminino. **Psiqu. Clin.**, v. 33, p. 124-133, 2006.

CASTRO, R. X. **Adesão das usuárias das unidades básicas de saúde do município de Rubelita - Minas Gerais aos métodos de detecção precoce do câncer de mama.** Universidade Federal de Minas - UFMG. Araçuaí. 2011.

CHUN, K.-S. et al. Carnosol: A Phenolic Diterpene With Cancer Chemopreventive Potential. **Journal of Cancer Prevention**, 18j 2014. 103-110.

CICHOWSKI, K.; JACKS, T. NF1 Tumor Suppressor Gene Function: Narrowing the GAP. **Cell**, Cambridge, v. 104, p. 593-604, February 2001.

COSSI, L. B.; LIMA, S. S. S.; ANDRADE, A. L. Expressão da proteína p53 no carcinoma de células escamosas corneal em cães. **Semia: Ciências Agrárias**, Londrina, v. 36, n. 3, p. 1385-1396, maio/jun 2015.

COSTA, L. S. **Estudo do uso do Aveloz (Euphorbia tirucalli) no tratamento de doenças humanas: uma revisão.** Universidade estadual da paraíba. Campina Grande. 2011.

CULLINANE, C. et al. Formation of adriamycin - DNA adducts in vitro. **Nucleic acids research**, v. 22, p. 2296-2302, 1994.

FELICIO, M. G. V. Taxol, C₄₇H₅₁NO₁₄. **Química Nova Interativa**, Nilópolis, 2010.

FERNANDES, I. C.; MELLO, A. A. Entendendo e Combatendo o Câncer. **Tema**, Campina Grande, 2008.

FRANCIOLI, A. L. D. S. et al. **Quimioterápicos utilizados no tratamento do câncer de mama.** UNICESUMAR - Centro Universitário de Maringá. Maringá. 2014.

FRAZÃO, A.; SKABA, M. M. F. V. Mulheres com câncer de mama: As expressões da questão social durante o tratamento de quimioterapia neoadjuvante. **Revista Brasileira de Cancerologia**, p. 427-435, 2013.

FREITAS, A. S. et al. O gengibre tem efeito sobre náuseas e vômitos em pacientes submetidos a quimioterapia? **Ciência e Saúde**, Goiás, p. 158-163, Jul-Set 2018.

FUKUMASU, H. et al. Fitoterápicos e potenciais interações medicamentosas na terapia do câncer. **Revista Brasileira de toxicologia**, 2008. 49-59.

GABRIEL, G. H. et al. Quimioterapia, Hormonioterapia e novas alternativas de tratamento do adenocarcinoma mamário. **Enciclopédia biosfera**, Goiânia, v. 14, n. 26, p. 583, 2017.

GARRACHÓN, M. G.-V. **Evaluación del extracto supercrítico de Romero (Rosmarinus officinalis L.) como agente antitumoral: bases genómicas de su potencial aplicación clínica**. Instituto Madrileño de Estudios Avanzados en Alimentación. Madrid. 2014.

GELBAND, H. et al. Cancer. **Disease Control Priorities**, n. 3, 2005.

GOLD, L. I. The role for transforming growth factor-beta (TGF- beta) in human cancer. **Critical reviews in oncogenesis**, v. 10, n. 4, p. 303-360, 1999.

GONÇALVES, L. L. C. et al. Mulheres com Câncer de mama: Ações de autocuidado durante a quimioterapia. **Rev. enferm. UERJ**, Rio de Janeiro, p. 575-580, out/dez 2009.

GRANADA, A. et al. Emprego de sistemas de liberação como estratégia para melhorar as propriedades terapêuticas de fármacos de origem natural: o exemplo da camptotecina e seus derivados. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, Florianópolis, v. 28, n. 2, p. 129-139, Outubro 2007.

GUO, X.; MEI, N. Aloe vera: A review of toxicity and adverse clinical effects. **Journal of Environmental Science and Health**, Mar 2016.

HABIB, S. H. M. et al. Extrato de gengibre (zengiber officinale) tem efeitos anti-câncer e antiinflamatórios em ratos com hepatoma induzidos por etionina. **Clinics**, São Paulo, v. 63, 2008. ISSN 6.

IARC. **Internacional Agency for Research on Cancer**. Disponível em: <<https://www.iarc.fr/>>. Acesso em: 04 jan. 2019.

INCA. **Instituto Nacional do Câncer**. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-mama>>. Acesso em: 04 jan. 2019.

INCA. **Diretrizes para a detecção precoce do câncer de mama no Brasil**. Rio de Janeiro: [s.n.], 2015.

INCA. Onde tratar pelo SUS. **Instituto Nacional do Câncer**, 2018. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/onde-tratar-pelo-sus>>. Acesso em: 16 jan. 2019.

JACONDINO, C. B.; AMESTOY, S. C.; THOFEHRN, M. B. A utilização de terapias alternativas por pacientes em tratamento quimioterápico. **Cogitare Enfermagem**, jan-Mar 2008.

JESUS, N. R. D. **O risco de interações farmacocinéticas associado ao consumo de produtos naturais por doentes oncológicos.** Universidade de Coimbra. Coimbra. 2016.

JOSHEPH, A. et al. Weekly Paclitaxel in the Adjuvant Treatment of Breast Cancer. **The New England Journal of Medicine**, abril 2018.

KIURU, M.; BUSAM, K. J. The NF1 gene in tumor syndromes and melanoma. **Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology**, p. 146-157, 2017.

LEAL, F.; SCHWARTSMANN, G.; LUCAS, H. S. Medicina complementar e a alternativa: uma prática comum entre os pacientes com câncer. **Revista de Associação Médica Brasileira**, Porto Alegre, Nov. Dec. 2008.

LEITE, F. M. C. et al. Mulheres com Diagnóstico de Câncer de Mama em tratamento com Tamoxifeno: Perfil sociodemográfico e Clínico. **Revista Brasileira de Canceriologia**, p. 15-21, 2011.

LEITE, F. M. C. et al. Diagnóstico de câncer de mama: Perfil socioeconômico, clínico, reprodutivo e comportamental de mulheres. **Cogitare Enferm.**, Vitória, junho 2012.

LIMA, A. et al. Gengibre (*Zingiber Officinale* Roscoe), propriedades bioativas e seu possível efeito no diabetes tipo 2: estudo de revisão. **Revista Saúde em foco**, Teresina, p. 15-25, ago-dez 2014.

LORENCETTI, A.; SIMONETTI, J. P. As estratégias de enfrentamento de pacientes durante o tratamento de radioterapia. **Latino-am Enfermagem**, p. 944-950, nov-dez 2005.

LOTTI, R. C. B. et al. Impacto do tratamento de câncer de mama na qualidade de vida. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 4, p. 367-371, 15 mai 2008.

MACHADO, M. M. **Perfil Fitoquímico e avaliação dos principais efeitos biológicos e imunológicos in vitro da Euphorbia Tirucalli L.** Universidade Federal de Santa Maria. Santa Maria. 2007.

MANSANO-SCHLOSSER, T. C.; CEOLIM, M. F. Qualidade de vida de pacientes com câncer no período de quimioterapia. **Texto contexto - enferm.**, Florianópolis, v. 21, n. 3, jul/set 2012.

MAROFON, C. M. Genética do câncer de mama hereditário. **R. Ci. méd. biol.**, Salvador, 2007.

MARQUES, J. P.; LOPES, G. C. Alcaloides como Agentes Antitumorais: Considerações químicas e biológicas. **Revista Uningá Review**, Maringá, v. 24, p. 56-61, out-dez 2015.

MARQUES, J. P.; LOPES, G. C. Alcaloides como agentes antitumorais: considerações químicas e biológicas. **Revista Uningá Review**, Maringá, v. 24, p. 56-61, Agosto 2015.

MCPHERSON, K.; STEEL, C. M.; DIXON, J. M. ABC od Bresat Diseases, Breast cancer-epidemiology, risk factors, and genetics. **Clinical review**, v. 321, set. 2000.

MCPHERSON, K.; STEEL, C. M.; DIXON, J. M. Breast cancer epidemiology, risk factors, and genetics. **ABC of breast diseases**, p. 624-628, 2000.

MENDES, E.; HERDEIRO, M. T.; PIMENTEL, F. O uso de terapêuticas à base de plantas por doentes oncológicos. **Acta Medica Portuguesa**, p. 901-908, 2010.

MILNER, J. Uma perspectiva histórica sobre o alho e o câncer. **The journal of Nutrition**, 2001. 11027-1031.

MILNER, J. A. A historical perspective on Garlic and Cancer. **The journal of nutrition**, 2001.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. O que é o câncer. **ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer**, Rio de Janeiro, 2011.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, INCA. **A situação co Câncer no Brasil**. [S.l.]: [s.n.], 2006.

MOORE, J.; YOUSEF, M.; TSIANI, E. Anticancer Effects os Rosemary (Rosmarinus officinalis L.) Extract and Rosemary Extract Polyphenols. **Nutrients**, p. 8-11, Nov 2016.

MORAES, L. G.; ALONSO, A. M.; FILHO, E. C. O. Plantas medicinais no tratamento do câncer: uma breve revisão de literatura. **Ciências da Saúde**, Brasília, v. 9, p. 77-99, jan-jun 2011.

NICOLETTI, M. A. et al. Principais Interações no uso de medicamentos fitoterápicos. **Infarma**, v. 19, 2007.

OLIVEIRA, B. M. D.; COIMBRA, C. C. B. E. Euphorbia tirucalli: No tratamento complementar do câncer. **Revista Uningá**, Paraná, Outubro 2014.

OLIVEIRA, B. M.; COIMBRA, C. C. B. E. Euphorbia tirucalli: No tratamento complementar do câncer. **Revista Uningá Review**, v. 20, p. 60-64, out - dez 2014. ISSN 3.

PALMIERI, B. N. et al. Aceitação de preparações e sua associação com os sintomas decorrentes do tratamento de câncer em pacientes de uma clinica especializada. **Cad. Saúde colet.**, Rio de Janeiro, Jan./Mar 2013.

PALUSZCKAZ, J.; KRAJKA-KUZNIAK, V.; BAER-DUBOWSKA, W. The effect of dietary polyphenols on the epigenetic regulatio of gene expression in MCF7 breast cancer cells. **Toxicology Letters**, 2010.

PIRES, A. M. T.; SEGRETO, R. A.; SEGRETO, H. R. C. Evaluación de las reacciones agudas de la piel y sus factores de riesgo en pacientes con cáncer de mama sometidos a radioterapia. **Rev Latino - am Enfermagem**, v. 16, 2008.

POROCK, D. **Predicting the severity of radiation skin reactions in women with breast cancer**. [S.l.]. 1998.

RAMOS, R. E. B. **Fitoterapia no Doente Oncológico**. Universidade de Coimbra. Coimbra. 2014.

REIS, M. Farmacogenética aplicada ao câncer. Quimioterapia individualizada e especificidade molecular. **Medicina (Ribeirão Preto. Online)**, Ribeirão Preto, 2006.

RODRIGUES, J. C. J.; SILVA, L. C. F.; CARDOSO, R. A. Câncer de mama: do diagnóstico ao tratamento. **Revista Master**, Araguari, 2016.

ROSA, L. M. D.; RADÜNZ, V. Do sintoma ao tratamento adjuvante da mulher com câncer de mama. **Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe**, 2013.

ROWINSKY, E. K.; ROSS, C. D. Paclitaxel (Taxol). **The New England Journal of Medicine**, 1995. 1004-1014.

SÁ, M. V. D. B. B. **Interações entre agentes antineoplásicos e plantas medicinais**. Universidade de Lisboa. [S.l.]. 2017.

SAHU, P. K. et al. Therapeutic and Medicinal Uses of Aloe Vera: A Review. **Scientific Research**, p. 599-610, Out 2013.

SANCHETI, G.; GOYAL, P. K. Effect of Rosmarinus officinalis in Modulating 7,12 - Dimethylbenz(a)anthracene induced Skin Tumorigenesis in Mice. **Phytotherapy Research**, August 2006.

SANTOS, G. D. D.; CHUBAACI, R. Y. S. O conhecimento sobre o câncer de mama e a mamografia das mulheres idosas frequentadores de centros de convivência em São Paulo (SP, Brasil), São Paulo, 15 maio 2009.

SEREITI, M. R. A.; AMER, K. M. A.; SEN, P. Pharmacology of rosemary (*Rosmarinus officinalis* Linn.) and its therapeutic potentials. **Indian Journal of Experimental Biology**, February 1999.

SILVA, A. E. D.; SERAKIDES, R.; CASSALI, G. D. Carcinogênese hormonal e neoplasias hormônio-dependentes. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 34, n. 2, p. 625-633, mar-abr 2004.

SILVEIRA, C. F. et al. Qualidade de vida e toxicidade por radiação em pacientes com câncer ginecológico e mama, 2013.

SOBIN, L. H. et al. TNM: Classificação de tumores malignos. **TNM: classificação de tumores malignos**, 2004.

SOUZA, M. L. M. D. **Estudo da citotoxicidade do ácido rosmarínico em modelos in vitro de câncer humano**. Universidade Federal do Espírito Santo. [S.l.], p. Vitória. 2017.

SURJUSHE, A.; VASANI, R.; SAPLE, D. Aloe vera: A short Review. **Indian Journal of Dermatology**, 2008. 163-166.

TAMAKI, Y.; MIYOSHI, Y.; NOGUCHI, S. Adjuvant Hormonal Therapy. **Review Article. Breast Câncer**, v. 9, p. 185-189, 2002.

TESTA, L.; MANO, M. S. Quimioterapia em câncer de mama. **Bras Mast**, v. 20, n. 4, p. 190-198, 2010.

TEZZI, D. G. **Cirurgia conservadora de mama**. Universidade de São Paulo - USP. Ribeirão Preto. 2007.

THULER, L. C. S.; MENDONÇA, G. A. Estadiamento inicial dos casos de câncer de mama e colo do útero em mulheres brasileiras. **Rev bras ginecol obstet**, v. 27, p. 656-660, 2005.

VEIGA JR, V. F.; PINTO, A. C. Plantas medicinais: Cura segura? **Química Nova**, Natal, v. 28, p. 519-528, Jun 2005.

VIEIRA, R. D. C. F. **Estudo do uso de plantas medicinais e/ou produtos à base de plantas medicinais como tratamento complementar, por pacientes atendidos no centro de pesquisas oncológicas - CEPON/SC**. Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis. 2008.

VIEIRA, S. C. et al. Câncer por região corporal. **Oncologia Básica**, 2012.

VIEIRA, S. C. et al. **Oncologia Básica**, 2012.

ZAHARIA, M.; GÓMEZ, H. La quimioterapia neoadyuvante en el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado. **Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública**, p. 73-78, 2013.

ZHANG, Z. et al. Effects of baicalein on apoptosis, cell cycle arrest, migration and invasion of osteosarcoma cells. **Food and Chemical Toxicology**, v. 53, p. 325-333, 2013.

ZILLMER, J. G. V. et al. Utilização da babosa no cotidiano de usuários portadores de Câncer. **Revista Baiana de Saúde Pública**, p. 773-782, out/dez 2010.