

## **O Câncer e as Novas Terapias** **(texto de Marcelo Okuma)**

*Esse artigo tem por objetivo transmitir informações relevantes sobre o câncer, para que o cidadão tenha maior consciência sobre a doença. Ressaltamos que apenas os médicos têm capacidade de avaliar qual o melhor tratamento e como o paciente deve proceder em relação à doença.*

### **1-Introdução**

A mitose é uma divisão celular que produz células-filhas geneticamente iguais e com as mesmas características e funções da célula original. Uma mitose origina duas células diplóides.

Esse processo celular é importante para o desenvolvimento embrionário, crescimento, regeneração (de cortes, queimaduras, fraturas), reposição celular (pele, epitélio do trato digestório, células do sangue, esqueleto etc).

O controle da divisão celular ocorre por genes que estimulam a divisão celular – os quais são chamados de oncogenes, e genes que suprimem a divisão celular – genes supressores tumorais.

Por exemplo, um menino cai da bicicleta e apresenta escoriações no braço, os tecidos adjacentes à lesão liberarão fatores de crescimento epidérmico que ativarão os oncogenes que desencadeiam o processo de divisão celular necessário à regeneração, feito isso, os genes supressores tumorais entram em ação para determinar o fim do processo de regeneração.

O equilíbrio entre genes supressores tumorais e oncogenes é fundamental para que as células se dividam no local correto, no momento adequado e de forma programada.

Infelizmente, mutações nos oncogenes e nos supressores tumorais podem levar uma linhagem celular a se dividir descontroladamente, fato que caracteriza a conversão tumoral.

O nosso sistema imunológico representados pelos linfócitos *Natural killer* (NK) é capaz de reconhecer e destruir células tumorais, levando essas últimas à morte celular programada (apoptose), somente quando esse sistema não consegue controlar e eliminar as células tumorais é que ocorre o desenvolvimento do tumor.

A massa tumoral divide-se descontroladamente, não obedece à inibição por contato: células normais, crescendo em laboratório, param de dividir quando uma toca a outra e não há mais espaço para crescimento; em se tratando de células tumorais o crescimento da massa tumoral continua mesmo uma crescendo sobre as outras, se amontoando.

Outro problema relacionado às células tumorais é que elas aparentemente não apresentam morte celular programada (apoptose); sendo virtualmente eternas, desde que obtenham um aporte adequado de nutrientes e oxigênio; por isso, em muitos casos, o tumor libera fatores de crescimento que favorecem a formação de vasos sanguíneos para a região – angiogênese.

As células tumorais apresentam uma série de mutações e tendem a acumular mais mutações de modo a ficarem mais alteradas, pois o sistema de reparo do DNA de células tumorais é menos eficiente.

Em alguns casos, o tumor adquire a capacidade de migrar para outros tecidos e se multiplicar nessa nova localidade, por exemplo, um câncer de pulmão pode apresentar células que migram e alcançam os ossos lesando esse novo tecido. Quando o tumor migra e se espalha denominamos esse processo de **metástase tumoral**.

O câncer, por estar relacionado a diferentes mutações, na verdade é um grupo muito grande de doenças, há mais de cem tipos de cânceres distintos, cada qual com suas particularidades. Como são doenças diferentes cada uma exigirá tratamentos específicos, portanto, a ação de um médico oncologista e uma equipe multidisciplinar de profissionais de saúde é fundamental para o melhor tratamento do paciente.

## **2-Informações Sobre o Câncer**

Segundo informações da Agência Internacional para a Pesquisa do Câncer (IARC) / OMS, nos últimos trinta anos, o impacto do câncer mais que dobrou. Isso se deve, em parte, ao crescimento populacional e a maior expectativa de vida das pessoas – maiores chances de acúmulos de mutações.

Vale à pena ressaltar que o estilo de vida também contribui para o incremento das estatísticas – tabagismo, sedentarismo, sobrepeso, alimentação inadequada, exposição a agentes infecciosos (HPV, vírus Epstein-Barr, HTLV-1, HTLV-2, hepatites B e C).

Em 2008, foram estimados doze milhões de novos casos e, aproximadamente, sete milhões de óbitos.

O impacto maior recai sobre os países de baixo e médio desenvolvimento: cinquenta por cento dos novos casos de câncer, e sessenta e seis por cento dos casos óbitos.

Os cânceres mais prevalentes em 2008 foram:

<b>Câncer</b>	<b>Número de novos casos</b>
Pulmão	1,52 milhões
Mama	1,29 milhões
Cólon e reto	1,15 milhões

Os que apresentaram maiores óbitos (referente a 2008):

<b>Câncer</b>	<b>Número de óbitos</b>
Pulmão	1,31 milhões
Estômago	780 mil
Fígado	699 mil

Em 2008, para América do Sul e Central foram estimados cerca de 1 milhão de novos casos e 590 mil óbitos. Na população feminina os cânceres mais prevalentes foram: mama, colo uterino, cólon e reto, estômago e pulmão.

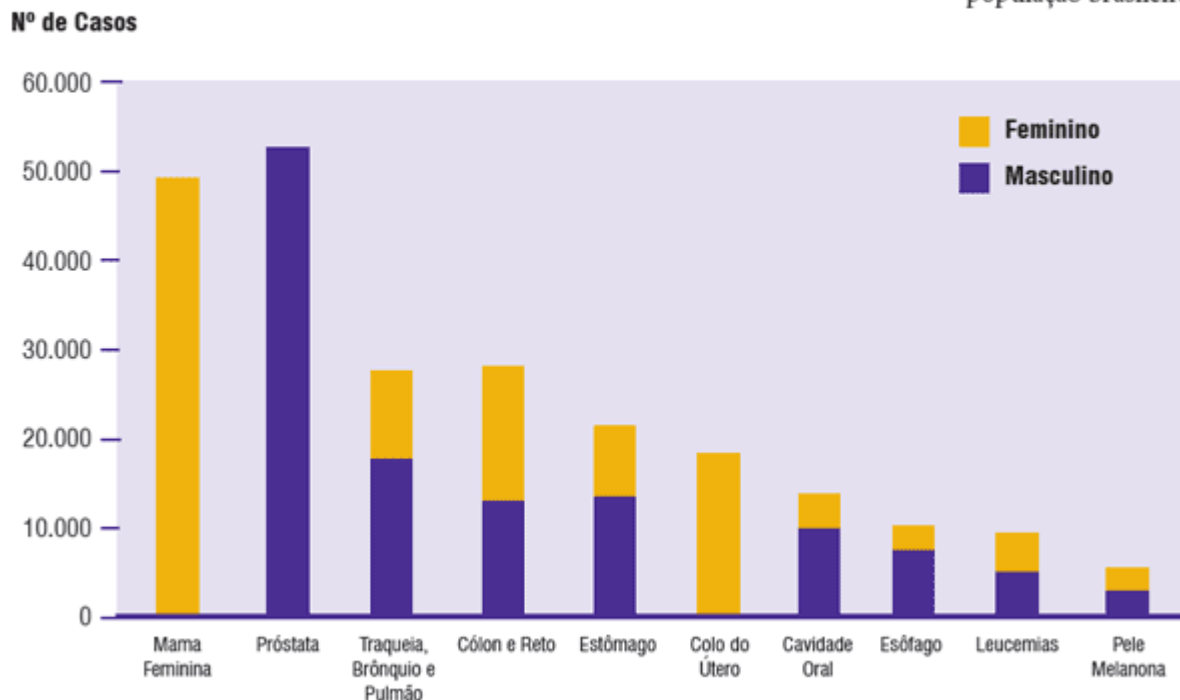
Na população masculina os casos mais frequentes de cânceres foram: próstata, pulmão, estômago, cólon e reto. (WORLD CANCER REPORT, 2008).

No Brasil, segundo Instituto Nacional do Câncer (INCA), para os anos de 2010 e 2011 (as estimativas são feitas para biênios) ocorrerão, aproximadamente, 489.270 novos casos de cânceres no país. O câncer mais comum será o de pele do tipo não melanoma para homens e mulheres; para os homens a seguir será o de próstata e pulmão. Já nas mulheres a seguir será o de mama e colo uterino.

Observe a tabela do INCA referente à prevalência dos cânceres, à exceção dos de pele do tipo não melanoma:

Figura 1

Tipos de câncer mais incidentes estimados para 2010, exceto pele não melanoma, na população brasileira



Fonte: Instituto Nacional de Câncer - INCA/MS

Em 2010, foram estimados 253.030 novos casos de cânceres para o sexo feminino e 236.240 casos para o sexo masculino.

Os cânceres mais incidentes na população brasileira são:

Câncer	Número de novos casos
Pele não melanoma	114 mil
Próstata	52 mil
Mama feminina	49 mil
Cólon e reto	28 mil
Estômago	21 mil
Colo uterino	18 mil

### **3-Fatores Associados ao Câncer**

#### **Tabagismo**

Acredita-se que o cigarro está associado a 15% dos casos de câncer no mundo (1,8 milhões de casos). Esse número pode subir para 30% dos casos de cânceres registrados na população masculina. Há associação direta entre tabagismo e câncer de pulmão; cerca de 90% dos casos de câncer de pulmão está ligado ao cigarro. Há de se considerar que o cigarro apresenta mais de cinquenta substâncias de efeito carcinogênico. O fumante passivo está sujeito também aos danos ocasionados pelo cigarro.

#### **Exposição ao sol (raios ultravioletas)**

O tipo de câncer mais comum no país é o de pele, responsável por aproximadamente 25% dos casos de câncer, em todas as regiões geográficas do país. A radiação ultravioleta proveniente do sol é o principal agente causador de tumores de pele, pois é uma radiação capaz de causar danos no DNA provocando mutações nos genes responsáveis pelo controle do ciclo celular.

Os raios ultravioletas são classificados de acordo com o comprimento da onda eletromagnética. Os raios ultravioletas UV-A (320-400nm) tem incidência regular e mais uniforme ao longo do período iluminado do dia, apresentam maior capacidade de penetração na pele e é responsável pelos casos de tumores de pele relacionados à exposição excessiva durante longos períodos. A radiação solar apresenta efeitos acumulativos.

Os raios UV-B (280-320nm) apresentam maior conteúdo energético, por isso, podem causar danos mais significativos no DNA, estão diretamente ligados ao surgimento de câncer de pele. A incidência de UV-B é maior entre as 10h e às 16h. O estreitamento da camada de ozônio tem relação com o aumento da

incidência de UV-B sobre a superfície terrestre e o risco ampliado de casos de câncer de pele.

O câncer de pele costuma aparecer após os quarenta anos de idade e acomete mais frequentemente as pessoas de pele mais clara.

A pele, por ser um órgão bastante heterogêneo, pode apresentar tumores de natureza distinta, a saber: 70% dos casos correspondem ao carcinoma basocelular, 25% representam o carcinoma epidermóide e 4% dos casos refere-se ao melanoma. Esse último tumor é agressivo e precisa ser diagnosticado precocemente, para que o tratamento possa ser efetivo.

## Agentes Infecciosos

### **Papiloma Vírus Humano (HPV)**

O papiloma vírus humano apresenta mais de cem subtipos distintos, a grande maioria causa verrugas, sem maiores agravantes, entretanto, as linhagens virais **16** e **18** estão associadas à etiologia de pelo menos 80% dos casos de câncer de colo uterino. O HPV é transmitido por via sexual (DST).

### **Vírus da Hepatite B e Vírus da Hepatite C**

Aproximadamente 80% dos casos de hepatite C, transmitida por transfusões de sangue contaminado, ou por objetos cortantes com sangue contaminado, evoluem para doenças crônicas que podem estar associadas ao câncer hepático. Cerca de 5% dos casos de hepatite B evoluem para quadros mais graves que podem levar ao câncer hepático. A hepatite B pode ser transmitida por via sexual (DST) ou por sangue contaminado.

### **Bactéria *Helicobacter pylori***

A bactéria *Helicobacter pylori* é capaz de sobreviver à acidez do estômago, gerando constantemente bases fortes para neutralizar o pH gástrico, portanto, na região na qual se instalam podem gerar lesões, por isso, quando num exame de

úlceras gástricas, é detectada essa bactéria, parte do tratamento envolve o uso de antibióticos. As agressões sucessivas e não controladas ocasionadas pela *Helicobacter pylori* podem provocar tumores gástricos.

### Sedentarismo e Obesidade

Por fatores ainda não bem elucidados, há forte correlação entre o sedentarismo e a obesidade com a etiologia de tumores, como mostra os dados da tabela a seguir:

Tipo de Tumor	Porcentagem de Associação Estimada
Câncer endometrial	50%
Adenocarcinoma esofágico	38%
Cólon intestinal	25%
Câncer de mama	20%

### Alimentação

Alimentos mal acondicionados - grãos - notadamente o amendoim, podem se contaminar com o fungo *Aspergillus flavus* responsável pela produção de aflotoxina. A ingestão excessiva e, por longo prazo, de toxina está associada ao desenvolvimento de câncer hepático.

A ingestão de alimentos industrializados com excesso de conservantes também mostra correlação com o surgimento de tumores.

Uma dieta com excesso de calorias pode levar ao aumento intracelular de radicais livres responsáveis por lesões no DNA, que potencialmente podem atingir os genes responsáveis pelo controle da divisão celular.



## **Radiações Ionizantes**

As radiações ionizantes podem causar mutações no DNA afetando os genes supressores tumorais e os oncogenes, nesse contexto associam-se ao desenvolvimento de tumores.

Estudos dirigidos com os sobreviventes de acidentes nucleares mostram haver correlação aumentada de carcinogênese com o aumento da dosagem e do tempo de exposição à radiação a que a pessoa se submeteu.

Estima-se que 3% dos casos de câncer estejam relacionados às radiações ionizantes. As partes mais sensíveis do corpo à radiação são: os ossos, as mamas, a tireóide e o tecido hematopoiético.

Exames excessivos de raios X também podem danificar o DNA, apresentando efeito carcinogênico, por isso, a limitação do número de exames que envolvem os raios X.

### **4-Prevenção**

#### **Cigarro**

Não fumar e evitar que as pessoas entrem em contato com a nociva fumaça do cigarro é a principal medida de prevenção para esse caso. Acredita-se que 33% dos casos de câncer seriam evitados se ninguém mais fumasse.

#### **Exposição ao Sol**

São medidas preventivas contra o câncer de pele:

- # Evitar exposição excessiva à luz solar no período das 10 às 16h;
- # Utilize roupas que protejam o corpo da radiação solar;
- # Use protetor solar.

Veja o cartaz elaborado pelo Instituto Nacional do Câncer (INCA) e pelo Ministério da Saúde:

# PROTEJA-SE do Câncer de Pele



O sol é importante para a saúde, mas é preciso ter cuidado com o excesso. Quando os raios ultravioleta (tipo B) atingem as camadas mais profundas da pele, podem alterar suas células e provocar envelhecimento precoce, lesões nos olhos e até câncer de pele.

Alguns cuidados especiais são necessários, principalmente para as crianças e para aqueles que trabalham ao ar livre:



- Evite exposição prolongada ao sol entre 10h e 16h;



- Não deixe de usar:  
chapéus de abas largas;  
camisas de manga longa;  
calça comprida.



- Se puder, use óculos escuros e protetor solar;



- Usar o filtro solar apenas uma vez durante todo o dia não protege por longos períodos. É necessário reaplicá-lo a cada duas horas, durante a exposição solar. Mesmo filtros solares "à prova d'água" devem ser reaplicados.



- Procure lugares com sombra, sempre que possível;
- Evite trabalhar nas horas mais quentes do dia.

## Lembre-se:

O câncer de pele tem cura quando diagnosticado e tratado precocemente.

Ao perceber qualquer alteração na pele, consulte o médico.



Prevenção do  
Câncer de Pele

www.inca.gov.br

Instituto Nacional  
de Câncer

Ministério  
da Saúde



Disponível em: <<http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/campanhas/CancerPele/cartazPele.pdf>>

Acesso em 10/01/2011.

## **Micro-organismos**

### **Papiloma Vírus Humano (HPV)**

Por se tratar de uma doença sexualmente transmissível é importante o uso de preservativos nas relações sexuais e a limitação do número de parceiros. Outra medida profilática é a vacina quadrivalente para o HPV.

### **Hepatite B e Hepatite C**

Para a hepatite C os cuidados envolvem controle nos bancos de sangue para verificação do sangue coletado, objetos cortantes, por exemplo, alicate para manicure deve ser devidamente esterilizado, o mesmo vale para o instrumental odontológico, cuja assepsia é fundamental. Para a hepatite B que é transmitida também por via sexual, inclui-se o uso de preservativos nas relações sexuais, limitação do número de parceiros e vacina disponível no sistema de saúde pública.

### ***Helicobacter pylori***

Deve-se fazer o tratamento das lesões pré-malignas e o emprego de antibióticos para a eliminação da bactéria.

## **Alimentação Saudável e Exercícios Físicos**

Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA) a combinação de atividade física regular com uma alimentação saudável pode evitar 19% dos casos de câncer no país.

De acordo com o estudo, a prevenção da obesidade pode reduzir em 30% doze tipos de cânceres comuns no Brasil, como os de mama, fígado, pulmão, esôfago, próstata, boca, faringe, laringe e estômago.

O excesso de adipócitos (células de gordura) no organismo favorece a liberação de fatores associados à inflamação e podem contribuir para a formação de tumores.

Recomenda-se a ingestão diária de pelo menos 400 gramas de frutas, verduras e legumes frescos e a redução de alimentos industrializados ricos em conservantes. A ingestão calórica também precisa estar de acordo com as atividades físicas realizadas pelo indivíduo.

### **Radiações ionizantes**

Não há um limite estabelecido de exames radiológicos (raios X, tomografia, mamografia etc) realizados por ano. O médico pedirá o exame quando o benefício for maior que o risco.

Há um consenso entre os profissionais de saúde que é segura a realização de até cinco exames radiológicos por ano.

Certifique-se, com seu médico, se realmente o exame radiológico é necessário, na realização do exame, observe se o equipamento apresenta certificado ou selo que assegura sua calibragem e, finalmente, peça, por escrito, a dosagem de radiação utilizada no exame.

Os profissionais que trabalham com radiação devem receber formação adequada e ter conhecimento de todas as normas de segurança, para salvaguardar a sua própria saúde, bem como a dos pacientes.

### ***“Screening”***

Corresponde ao conjunto de exames realizados para a detecção precoce de certos tumores: mama, colo uterino, próstata e cólon intestinal.

### **Câncer de colo uterino**

O exame de papanicolau envolve a coleta de secreções internas e externas do colo uterino para verificação citológica. É utilizado para a detecção de câncer de colo uterino.

O primeiro exame de papanicolau deve ser realizado aos 18 anos, ou antes, se a pessoa já iniciou sua vida sexual; a partir daí o exame deve ser realizado anualmente. Para certos casos: mulheres entrando na menopausa, ou sujeitas a

infecções vaginais freqüentes, ou cujo exame anterior apresenta alguma alteração, recomenda-se a realização semestral do exame de papanicolau.

### **Câncer de mama**

#### **Autoexame de mama**

O autoexame de mama deve ser realizado mensalmente, sobretudo para as mulheres com mais de quarenta anos de idade. Consiste na verificação de alguma alteração de forma entre os seios, presença de nódulos que persistem após a menstruação e a secreção de substâncias pelo mamilo.

No exame a mulher fica de pé em frente a um espelho e observa se há alguma alteração nas mamas, a seguir, com a mão direita sobre a mama esquerda apalpa, realizando movimentos circulares a procura de algum nódulo, verifica-se também a região axilar. O procedimento também deve ser feito para a mama direita. Finaliza-se o autoexame fazendo uma leve compressão sobre os mamilos para a verificação de possíveis secreções.

Caso seja encontrado algum nódulo ou secreção é preciso procurar atendimento médico.

#### **Mamografia**

A mamografia é um exame radiológico empregado para a detecção precoce do câncer de mama. Deve ser realizada anualmente a partir dos quarenta anos de idade.

### **Câncer de cólon intestinal**

#### **Colonoscopia**

Trata-se de um exame endoscópico de imagens para a verificação da existência de alterações no cólon intestinal. O aparelho consiste de um tubo de 1m de comprimento e cerca de 1cm de espessura com uma câmera para a realização de imagens acoplada na extremidade anterior.

O exame é recomendado a partir dos 50 anos de idade para a detecção de alterações no cólon intestinal. Caso não haja alteração o exame pode ser repetido após cinco anos.

### **Câncer de próstata**

O *screening* para o câncer de próstata consiste no exame de sangue para a dosagem do Antígeno Prostático-Específico (PSA), essa substância apresenta aumento significativo em muitos casos de câncer de próstata; e exame de toque retal, procedimento em que o médico introduz o dedo no reto do paciente a procura de algum nódulo ou alteração perceptível ao toque.

O exame de PSA e toque retal devem ser feitos anualmente após os cinquenta anos de idade.

### **Tratamento**

#### **Cirurgias**

A remoção cirúrgica da massa tumoral é o método de tratamento mais antigo, e, atualmente, com a utilização de endoscópios e o do conhecimento da evolução dos tumores tem sido cada vez mais eficiente e menos invasiva.

#### **Quimioterapia antineoplásica**

Historicamente, a quimioterapia inicia-se logo após a Segunda Guerra Mundial, médicos, nessa época, constataram que ex-combatentes expostos ao gás mostarda apresentavam acentuada redução de glóbulos brancos. Em certos linfomas (tumores associados ao sistema linfático) há uma proliferação exagerada de certos tipos de leucócitos alterados. Assim, os profissionais de saúde, passaram a utilizar a mostarda nitrogenada para o controle de certos linfomas.

Os quimioterápicos afetam principalmente as células tumorais, mas podem também afetar células normais.

O DNA apresenta capacidade de replicação e é responsável pela formação de RNA (transcrição). Os diversos tipos de RNA são imprescindíveis à síntese protéica (tradução). As enzimas são proteínas responsáveis pelo metabolismo celular. Qualquer substância que afeta uma das etapas acima citadas pode causar morte celular. Os quimioterápicos alteram o funcionamento celular das células neoplásicas (tumorais) provocando a sua morte.

Os quimioterápicos são classificados em:

# **Quimioterápicos ciclo - inespecíficos**: são os que atuam em células que estão ou não se proliferando, por exemplo, temos a mostarda nitrogenada.

# **Quimioterápicos ciclo – específicos**: afetam apenas as células em multiplicação celular, por exemplo, podemos citar a ciclofosfamida.

# **Quimioterápicos fase – específicos**: atuam em determinados estágios do ciclo celular. Temos, por exemplo, o metotrexato que afeta a replicação do DNA que ocorre na fase S da interfase, o etopepsídeo atua na fase de crescimento final –G2 da interfase. A vinblastina, o taxol e vincristina agem na divisão celular – mitose.

A utilização dos quimioterápicos pode ser:

#### **Curativa**

Nesse caso, emprega-se apenas a quimioterapia para o combate ao tumor, por exemplo, em alguns casos de câncer de próstata.

#### **Adjuvante**

Nesse caso, a quimioterapia é combinada após um procedimento, como a retirada cirúrgica do tumor, ou a aplicação de radioterapia; visa atuar sobre possíveis células malignas remanescentes, aumentando a eficiência do tratamento contra o câncer. A quimioterapia adjuvante é empregada em certos casos de câncer de mama, pulmão e linfomas.

### **Primária**

A quimioterapia primária visa diminuir o tamanho da massa tumoral para a realização de sua retirada mediante cirurgia.

### **Paliativa**

A quimioterapia paliativa é empregada em casos de tumores disseminados para melhorar a condição de vida do paciente e prolongar sua sobrevivência.

### **Efeitos colaterais**

Infelizmente, os quimioterápicos apresentam alguns efeitos colaterais, pois além das células neoplásicas os quimioterápicos também afetam células saudáveis do indivíduo. O paciente pode apresentar enjojo, diarreia, fraqueza, queda de cabelo, anemia e infertilidade.

### **Radioterapia**

A radioterapia envolve a aplicação de radiações ionizantes capazes de criar íons e radicais livres nas células situadas no campo de irradiação. Como a capacidade de reparo das células tumorais é menor, os íons formados e os radicais livres danificam o DNA da célula neoplásica levando-a a morte.

As radiações ionizantes empregadas na radioterapia podem ser raios X, ou raios gama emitidos, por exemplo, por uma cápsula de cobalto.

A radioterapia pode apresentar como efeitos colaterais distúrbios nos tecidos com maior potencial de divisão celular: epiderme, mucosas, células germinativas, tecido hematopoiético; assim, se tais tecidos estiverem no campo de irradiação podem ocorrer, respectivamente, lesões epidérmicas, mucosites, parada da produção de gametas e redução da formação de glóbulos brancos e plaquetas. Todos os casos devem ser tratados, pois, em geral, o quadro é reversível.



## **Hormonioterapia**

Certos tumores se desenvolvem mais pelos estímulo hormonal, por exemplo, câncer de mama estimulado pelos hormônios estrógeno e progesterona e câncer de próstata, associado à testosterona.

A hormonioterapia dispõe de vários procedimentos:

# Remoção cirúrgica dos órgãos endócrinos.

Nos casos de câncer de mama disseminados recomenda-se a retirada cirúrgica dos ovários. Para casos muito graves de câncer de próstata, recomenda-se a remoção dos testículos.

# Inibição enzimática

Envolve a inibição das enzimas envolvidas com a biossíntese do hormônio. Dessa forma há redução da produção do hormônio associado ao desenvolvimento do tumor.

# Antagonista hormonal

Nesse caso é empregado um composto que se liga ao receptor hormonal do órgão-alvo, impedindo a ligação do hormônio ao sítio receptor.

## **Terapia alvo**

Para que as células se multipliquem há uma sinalização celular necessária a ativação de genes que levam à divisão celular. A terapia alvo envolve o uso de substâncias que destroem o sistema de sinalização, impedindo dessa forma a multiplicação celular. O uso conjugado da terapia alvo e da quimioterapia mostra alta eficiência.

## **Inibidores de angiogênese**

À medida que o tumor cresce suas necessidades de oxigênio e nutrientes aumentam, por isso, o tumor promove a formação de novos vasos sanguíneos para a região. Os inibidores de angiogênese têm a capacidade de impedir a

formação de vasos sanguíneos para a região do tumor; limitando dessa forma seu desenvolvimento. Um inibidor de angiogênese empregado no tratamento oncológico é o medicamento bevacizumab (Avastin®).

**Fontes consultadas:**

- <http://www.inca.gov.br/>
- [www.ibge.gov.br](http://www.ibge.gov.br)
- [www.datasus.gov.br](http://www.datasus.gov.br)
- <http://boasaude.uol.com.br/lib/showdoc.cfm>.
- <http://www.drashirleydecampos.com.br/noticias/758>
- <http://www.estadao.com.br/noticias/vidae,alimentacao-e-exercicio>
- **DRAUZIO, V; JARDIM, C.; Cânceres, São Paulo, 2009 .Ed. Gold.**