

PERFIL DOS PARAMETROS BIOQUÍMICOS HEPÁTICO DE PACIENTES COM CARCINOMA MAMÁRIO SUBMETIDOS À QUIMIOTERAPIA.

RAQUEL PETTENON GUBERT¹
MATIAS NUNES FRIZZO²

1. Discente do Curso de Farmácia da Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul, UNIJUÍ, Ijuí, RS.
2. Docente do Departamento de Ciências da Saúde – UNIJUÍ.

Autor responsável: R.P. Gubert. E-mail: raquelgubert@hotmail.com

INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas ocorreu expressivo aumento da incidência e mortalidade do câncer de mama em todo o mundo. Ao que tudo indica, esta neoplasia maligna é o resultado da interação de fatores genéticos com estilo de vida, hábitos reprodutivos e meio ambiente (OLIVEIRA; ALDRIGHI; RINALDI, 2006).

Nos Estados Unidos, estima-se que uma em oito mulheres que atingiram os 80 anos irá desenvolver câncer de mama. No Brasil, excluindo-se os cânceres de pele, o câncer de mama representa a neoplasia maligna de maior incidência e mortalidade que acomete o sexo feminino (OLIVEIRA, 2006)

As estimativas para o ano de 2008 e 2009, para o Brasil, apontam que ocorrerão 466.730 casos novos de câncer. Os tipos mais incidentes, à exceção do câncer de pele do tipo não melanoma, serão os cânceres de próstata e de pulmão no sexo masculino e os cânceres de mama e de colo do útero no sexo feminino, acompanhando o mesmo perfil da magnitude observada no mundo (SILVA, 2008).

Sendo que o número de casos novos de câncer de mama esperados para o Brasil em 2008 é de 49.400, com um risco estimado de 51 casos a cada 100 mil mulheres (SILVA, 2008).

O câncer de mama é provavelmente o mais temido pelas mulheres, devido à sua alta frequência e sobre tudo pelos seus efeitos psicológicos, que afetam a percepção da sexualidade e a própria imagem pessoal. Ele é relativamente raro antes dos 35 anos de idade, mas acima desta faixa etária sua incidência cresce rápida e progressivamente (SILVA, 2008).

O câncer de mama representa a principal causa de morte por câncer nas mulheres brasileiras desde 1980, apresentando curvas ascendente com tendência à estabilização nos últimos anos. São vários os estudos epidemiológicos realizados com o intuito de identificar eventuais fatores que possam explicar a maior incidência nas mulheres ocidentais. O sedentarismo parece ser um importante fator que acentuaria essas etapas (FORONES, 2005).

Existem várias modalidades de tratamento para os tumores malignos: cirurgia, radioterapia, quimioterapia, imunoterapia, terapia com laser, etc. Estas abordagens podem ser utilizadas separadamente ou em associações. O tratamento pode ser curativo (eliminação do câncer do organismo) ou paliativo (diminuição dos sintomas relacionados ao tumor). Independente dos avanços no tratamento e desenvolvimento de novas drogas e técnicas cirúrgicas, a força de vontade continua sendo o maior recurso para melhorar a qualidade de vida das pessoas com câncer (CICCO, 2008; BRASIL, 2008)

A quimioterapia adjuvante nos casos de câncer de mama traz benefícios que variam de acordo com o risco prévio da paciente, a histologia do tumor e a presença ou não de receptores para estrógeno e progesterona. No entanto, essa mesma terapia apresenta alguns efeitos adversos agudos, como toxicidade hematológica, cardiovascular, pulmonar, gastrintestinal, neurológica, renal, mucocutânea e hepatotoxicidade. Embora estes efeitos colaterais sejam freqüentemente bem controlados por medicações administradas em conjunto com as sessões de quimioterapia, se não forem corretamente abordados podem acarretar uma piora importante da qualidade de vida destas mulheres, (BENSI et. al, 2006; FORONES, 2005).

A quimioterapia, diferente da cirurgia e da radioterapia é uma forma de tratamento sistêmico, ou seja, que atua em todo o corpo. Como algumas células tumorais podem se desprender do tumor primário e migrar para outros órgãos (metástases), muitas vezes a quimioterapia passa a ser a melhor forma de tratamento (QUIMIOTERAPIA, 2008).

O fígado é um dos órgãos afetados pelos quimioterápicos, devido a sua importante participação em reações de metabolismo, na biotransformação de substâncias químicas no organismo. As lesões hepáticas associadas ao uso de quimioterápicos abrangem desde alterações bioquímicas e estruturais adaptativas até lesão morfológica com danos muitas vezes irreversíveis do metabolismo ou da estrutura celular (BONASSA, 2005).

A maioria das substâncias utilizadas são lipossolúveis que circulam ligadas a proteínas plasmáticas até alcançarem o fígado, que é o principal sítio de biotransformação no organismo, sua função básica é transformá-las em substâncias hidrossolúveis para posterior eliminação biliar ou renal (BOFF, 2001).

Algumas das enzimas consideradas indicadoras de hepatotoxicidade celular são as seguintes: Alanina aminotransferase (ALT/TGP), aspartato aminotransferase (AST/TGO), e a Fosfatase Alcalina (FA) (MOTTA, 2003).

Desta forma, a realização de estudos associativos que avaliem o grau de toxicidade dos agentes quimioterápicos no fígado é de grande importância devido à elevada incidência de carcinomas na população atual e as perspectivas desta doença apresentar uma incidência crescente. Sendo assim, o objetivo do estudo foi avaliar a toxicidade dos quimioterápicos sobre o fígado de pacientes com carcinoma mamário atendidos num Centro de Alta Complexidade em Oncologia da região Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul, no período de Janeiro de 2006 a Janeiro de 2008.

MATERIAL E MÉTODOS

O presente trabalho constitui-se de uma pesquisa documental a qual teve como fonte de dados informações dos registros e prontuários de mulheres com idade superior a 20 anos de idade portadora de carcinoma mamário, submetidas à quimioterapia, por meio de busca ativa nos arquivos médicos, com a utilização de ficha de coleta padronizada. As pacientes foram tratadas em um Centro de Alta Complexidade em Oncologia da Região Noroeste do estado do Rio Grande do Sul, do período de Janeiro de 2006 a Janeiro de 2008.

Foi realizado um levantamento de dados junto ao prontuário de cada paciente, na qual foram analisadas, a idade das pacientes e as dosagens bioquímicas referentes

ao perfil hepático, como a evolução das enzimas alanina aminotransferase (ALT/TGP), aspartato aminotransferase (AST/TGO), fosfatase alcalina e as dosagens de bilirrubina total, e os fármacos usados por elas.

Por fim, ressalta-se que foram cumpridas todas as determinações da *Resolução 196/96* (Conselho Nacional de Saúde — CNS) sobre pesquisa com seres humanos e que a coleta de dados iniciou-se após aprovação do projeto junto ao colegiado do curso, a qual foi elaborado de acordo com as diretrizes do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da instituição em que o estudo foi realizado.

Após a coleta de dados foi realizada uma análise estatística no laboratório de estatística da Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul (LARBEST). A sistematização dos dados foi realizada através de tabelas cruzadas, utilizando o programa SPSS, Windows Versão 7.5. A mesma é apresentada em forma de gráficos e tabelas para melhor visualização dos resultados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram selecionados por esse estudo 121 prontuários de mulheres com carcinoma mamário atendidas em um centro de oncologia da Região Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul. A coleta dos dados foi realizada somente com pacientes que haviam concluído o tratamento quimioterápico, realizado entre o período de Janeiro de 2006 a Janeiro de 2008.

Em relação a faixa etária, das 121 pacientes analisados, apenas 1,7% são de idade de até 30 anos, e 15,1% são de mulheres com mais de 71 anos. A faixa de maior incidência de câncer de mama neste caso, ocorreu na faixa dos 41 anos aos 70 anos. Dentro desta faixa há uma maior concentração identificada dos 51 aos 60 anos, Conforme pode-se observar no gráfico 1.

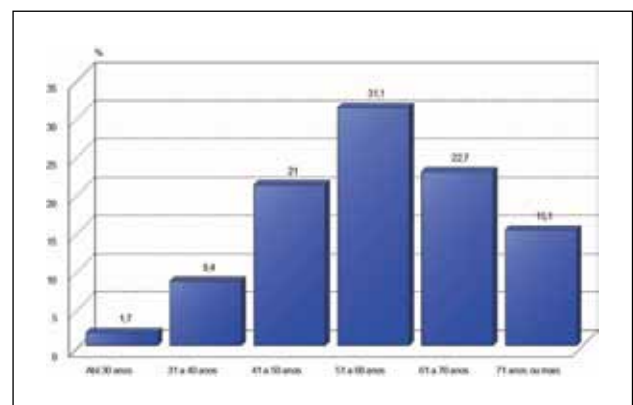


Figura 1. Faixa Etária dos pacientes em tratamento quimioterápico, Ijuí, 2006 a 2008

A idade média de diagnóstico de câncer de mama foi de 56,8 anos, o que foi bastante semelhante aos resultados obtidos por Pessoa et. al (2007), que foi de 52,2 anos, e de Cintra et. al (2008) com idade média de 51,1 anos para início do câncer de mama. Segundo INCA 2008, as taxas de incidência por câncer de mama aumentam com a idade, alcançando seu pico na faixa etária de 65 a 70 anos.

A incidência por câncer de mama feminina vem experimentando um crescimento contínuo na última década, o que pode ser resultado de mudanças sócio-demográficas e acessibilidade aos serviços de saúde. Seu prognóstico é relativamente bom se diagnosticado nos estádios iniciais. Estima-se que a sobrevida média geral cumulativa após cinco anos seja de 65% (variando de 53 e 74%) nos países desenvolvidos, e de 56% (49 – 51%) para os países em desenvolvimento. Na população mundial, a sobrevida média após cinco anos é de 61% (BRASIL, 2008).

Com relação ao tratamento quimioterápico administra-se uma combinação de fármacos por via oral ou por aplicação endovenosa. Emprega-se uma série de fármacos e de associações medicamentosas no tratamento dos cânceres de mama em estágio inicial ou mais avançado. Na Tabela 1 estão apresentadas 16 combinações diferentes de quimioterápicos, sendo os mais usados a Ciclofosfamida, Doxorubicina, Fluorouracil, e a reposição hormonal com Tamoxifeno.

Todas as pacientes receberam quimioterapia adjuvante, critério de elegibilidade neste estudo. O esquema quimioterápico mais utilizado foi a CAF (Ciclofosfamida, Doxorubicina e Fluorouracil) num total de 37,2%. O tratamento adjuvante hormonal foi utilizado em 66,2% das pacientes com o Tamoxifeno.

Os esquemas terapêuticos adjuvantes preconizados para o tratamento do câncer de mama são variados; os mais utilizados são o CAF (ciclofosfamida, doxorubicina, 5-fluorouracil), CMF (ciclofosfamida, metotrexato e fluorouracil), o FAC (fluorouracil, adriamicina e ciclofosfamida), AC (adriamicina e ciclofosfamida) e, os taxanos (tamoxifeno). Os esquemas são administrados no primeiro dia do ciclo, repetidos a cada 3 ou 4 semanas, EV, na dependência de não haver repercussão clínica ou hematológica de monta, por 6 ciclos consecutivos (BONASSA, 2005; FORONES, 2005).

O uso de poliquimioterapia permite que drogas atuantes em diferentes pontos do ciclo celular possam ser administradas simultaneamente e em menor dose, aumentando a eficácia e diminuindo a toxicidade. Entretanto, o número ideal de combinação de drogas ainda é discutível (FORONES, 2005).

A quimioterapia adjuvante não promove a cura de grande parte das pacientes. Estudos multicêntricos com mais de 18 mil mulheres demonstraram que há redução nas recidivas em 5 anos tanto para pacientes com idade

Tabela 1. Pacientes em tratamento com quimioterápicos, Ijuí, 2006 a 2008

		n	%	% válido
1	Ciclofosfamida – Doxorubicina – Fluorouracil – Tamoxifeno	29	24,0	24,0
2	Tamoxifeno	29	24,0	24,0
3	Ciclofosfamida – Doxorubicina- Fluorouracil	16	13,2	13,2
4	Ciclofosfamida – Fluorouracil – Metotrexato – Tamoxifeno	11	9,1	9,1
5	Ciclofosfamida – Doxorubicina – Paclitaxel	7	5,8	5,8
6	Doxorubicina – Paclitaxel	6	5,0	5,0
7	Ciclofosfamida – Fluorouracil – Tamoxifeno	5	4,1	4,1
8	Ciclofosfamida – Doxorubicina – Paclitaxel – Tamoxifeno	4	3,3	3,3
9	Ciclofosfamida – Fluorouracil – Metotrexato	3	2,5	2,5
10	Ciclofosfamida – Fluorouracil – Adriblastina – Tamoxifeno	2	1,7	1,7
11	Ciclofosfamida – Fluorouracil	2	1,7	1,7
12	Paclitaxel	2	1,7	1,7
13	Ciclofosfamida – Fluorouracil – Paclitaxel	2	1,6	0,8
14	Ciclofosfamida – Paclitaxel- Anastrozol	1	0,8	0,8
15	Anastrozol	1	0,8	0,8
16	Ciclofosfamida – Paclitaxel – Gencitabina	1	0,8	0,8
	Total	121	100,0	100,0

inferior a 50 anos como naquelas com idade entre 50 e 69 anos. Já a mortalidade em 10 anos foi menor nos 2 grupos, respectivamente, em 10 e 3%. A redução na mortalidade varia de 7 a 12% nas pacientes com axila positiva e apenas 3,5% nas pacientes sem comprometimento axilar (FORONES, 2005).

A hormonioterapia foi o tratamento mais utilizado em nosso estudo, porém não oferece efeito sinérgico ou adicional à quimioterapia; ao inverso, pode antagonizá-la. O tamoxifeno é citostático, induzindo a célula neoplásica na fase G1; dessa maneira, dificulta a ação dos agentes antitumorais, mais eficazes quando o ciclo celular está ativado. Assim, naqueles casos em que a quimioterapia e hormonioterapia estejam indicadas, opta-se por completar a primeira para depois introduzir o tamoxifeno (FORONES, 2005).

Segundo Forones (2005), o tamoxifeno reduziu o risco de câncer invasivo em 49%. A diminuição do risco ocorreu em todas as faixas etárias e foi de 44% em mulheres com 49 anos ou menos, 51% naquelas com idade entre 50 e 59 anos e de 55% nas mulheres com 60 anos ou mais. A droga também reduziu o risco de câncer não invasivo em 50%. Particularmente, foi importante a observação de que o tamoxifeno reduziu em 69% a incidência de câncer invasivo com receptores de estrogênios positivos.

Um dos efeitos colaterais dos quimioterápicos é a hepatotoxicidade, a qual é frequentemente reversível com a interrupção da quimioterapia antineoplásica. É diagnosticada através da elevação transitória das enzimas hepáticas (TGO, TGP, fosfatase alcalina) durante o tratamento. Geralmente essas alterações desaparecem em uma semana, porém o uso crônico de algumas drogas pode tornar a disfunção hepática irreversível, principalmente após uso prolongado de metotrexato, droga que figura entre as mais hepatotóxicas, usada por 2,5% das pacientes deste estudo (BRASIL, 2002; BONASSA 2005).

Com relação ao número de exames, há uma grande variabilidade nos resultados de função hepática dos pacientes analisados. Um aspecto importante, é que os exames de função hepática são realizados em períodos anteriores a aplicação do quimioterápico. Desta forma, a grande maioria dos exames analisados situa-se dentro dos valores de referência, pois quando alterados impedem a aplicação do quimioterápico.

Na Tabelas 2, foram avaliados os efeitos dos quimioterápicos mais utilizados em nossa pesquisa, (Ciclofosfamida, Doxorubicina, Fluorouracil e Tamoxifeno) sobre a enzima bioquímica hepática TGO, a qual, pode-se observar que para os pacientes que utilizaram a Ciclofosfamida identificou-se um aumento do 3º exame em relação ao

Tabela 2. Distribuição dos quimioterápicos aplicados nos tratamentos de acordo com a variação da TGO.

Quimioterápicos		Diferença 1º e 3º Exame			Total
		Aumentou	Diminuiu	Permaneceu	
Ciclofosfamida	n	27	12	1	40
	% li	67,5%	30,0%	2,5%	100,0%
Doxorubicina	n	26	6	2	34
	% li	76,5%	17,6%	5,9%	100,0%
Fluorouracil	n	23	12	1	36
	% li	63,9%	33,3%	2,8%	100,0%
Tamoxifeno	n	23	15	1	39
	% li	59,0%	38,5%	2,6%	100,0%
Metotrexano	n	2	4	0	6
	% li	33,3%	66,7%	0,0%	100,0%
Paclitaxel	n	6	0	1	7
	% li	85,7%	0,0%	14,3%	100,0%
Anastrozol	n	0	0	0	0
	% li	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Cisplatina	n	1	0	0	1
	% li	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%
Gencitabina	n	1	0	0	1
	% li	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%

Tabela 3. Distribuição dos quimioterápicos aplicados nos tratamentos de acordo com a variação da TGP.

Quimioterápicos		Diferença 1º e 3º Exame			Total
		Aumentou	Diminuiu	Permaneceu	
Ciclofosfamida	n	25	11	4	40
	% li	62,5%	27,5%	10,0%	100,0%
Doxorrubicina	n	24	7	3	34
	% li	70,6%	20,6%	8,8%	100,0%
Fluorouracil	n	23	11	2	36
	% li	63,9%	30,6%	5,6%	100,0%
Tamoxifeno	n	26	11	3	40
	% li	65,0%	27,5%	7,5%	100,0%
Metotrexato	n	2	4	0	6
	% li	33,3%	66,7%	0,0%	100,0%
Paclitaxel	n	4	1	2	7
	% li	57,1%	14,3%	28,6%	100,0%
Anastrozol	n	0	0	0	0
	% li	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Cisplatina	n	1	0	0	1
	% li	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%
Gencitabina	n	1	0	0	1
	% li	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%

1º exame de 67,5%, para a Doxorrubicina, um aumento de 76,5%, para Fluorouracil um aumento de 63,9% e para paciente que fizeram uso de Tamoxifeno, a enzima TGO teve um aumento de 59%.

Em relação à variação da enzima TGP, observa-se um comportamento semelhante a enzima TGO. No caso da TGP as comparações também foram realizadas em relação ao 3º exame, sendo que para as pacientes que usaram a Ciclofosfamida, a enzima TGP apresentou um aumento de 62,5%, para pacientes que usaram a Doxorrubicina, um aumento de 70,6%, para o Fluorouracil, um aumento de 63,9% e para pacientes que fizeram uso do tamoxifeno observou-se um aumento da concentração de TGP em 65%. Os resultados de TGP e TGO demonstraram que o comportamento destas enzimas em relação à hepatotoxicidade, com o uso dos quimioterápicos acima citados, são semelhantes (Tabela 3).

Levando em consideração o tempo entre a aplicação do quimioterápico e a determinação de TGO e TGP, pode-se perceber que as drogas exercem na grande maioria um efeito tóxico ao fígado. Isso é percebido pelos aumentos nas dosagens de TGO e TGP da 1º à 3º dosagens.

Na tabela 4, foram avaliados as variações da concentração da enzima fosfatase alcalina, na qual pode-se observar que para as pacientes, que usaram a Ciclofos-

famida, houve uma elevação nas dosagens da enzima fosfatase alcalina de 75% no 3º exame em relação ao 1º exame realizado. Já para pacientes que fizeram uso da Doxorrubicina, obteve-se um aumento de 73,5%, para a Fluorouracil um aumento de 77,8% e as paciente que utilizaram o Tamoxifeno um aumento de 80,5%

Para Schubert (2008) os níveis de fosfatase alcalina sérica nas enfermidades do fígado, encontram-se elevados na icterícia obstrutiva, mas quando a obstrução é incompleta se observam valores menos elevados, como os casos em que se encontram em casos de hepatite infecciosa, cirrose ou icterícia tóxica. No caso de icterícia hemolítica, a atividade da fosfatase alcalina no soro cai para os limites normais.

Segundo Araújo (2008) as alterações nas concentrações das enzimas celulares, bilirrubinas e fosfatase alcalina estão diretamente relacionados à obstrução biliar e /ou lesão hepatocelular. A bilirrubina total, bem como a fosfatase alcalina são predominantemente indicadoras de colestase. A fosfatase alcalina é o indicador mais usado para colestase e sua elevação ocorre por maior produção e regurgitação pelos hepatócitos na vigência de obstrução biliar, cujas causas podem ser intra ou extra-hepáticas.

Na análise da enzima bilirrubina, pode-se observar que o uso da Ciclofosfamida provocou uma elevação de

Tabela 4. Distribuição dos quimioterápicos aplicados nos tratamentos de acordo com a variação da Fosfatase Alcalina.

Quimioterápicos		Diferença 1º e 3º Exame			Total
		Aumentou	Diminuiu	Permaneceu	
Ciclofosfamida	n	30	10	0	40
	% li	75,0%	25,0%	0,0%	100,0%
Doxorrubicina	n	25	9	0	34
	% li	73,5%	26,5%	0,0%	100,0%
Fluorouracil	n	28	8	0	36
	% li	77,8%	22,2%	0,0%	100,0%
Tamoxifeno	n	33	8	0	41
	% li	80,5%	19,5%	0,0%	100,0%
Metotrexano	n	3	3	0	6
	% li	50,0%	50,0%	0,0%	100,0%
Paclitaxel	n	3	4	0	7
	% li	42,9%	57,1%	0,0%	100,0%
Anastrozol	n	0	0	0	0
	% li	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Cisplatina	n	1	0	0	1
	% li	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%
Gencitabina	n	1	0	0	1
	% li	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%

Tabela 5. Distribuição dos quimioterápicos aplicados nos tratamentos de acordo com a variação da Bilirrubina.

Quimioterápicos		Diferença 1º e 3º Exame			Total
		Aumentou	Diminuiu	Permaneceu	
Ciclofosfamida	n	3	3	0	6
	% li	50,0%	50,0%	0,0%	100,0%
Doxorrubicina	n	3	1	0	4
	% li	75,0%	25,0%	0,0%	100,0%
Fluorouracil	n	3	3	0	6
	% li	50,0%	50,0%	0,0%	100,0%
Tamoxifeno	n	2	1	0	3
	% li	66,7%	33,3%	0,0%	100,0%
Metotrexano	n	0	2	0	2
	% li	0,0%	100,0%	0,0%	100,0%
Paclitaxel	n	0	0	0	0
	% li	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Anastrozol	n	0	0	0	0
	% li	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Cisplatina	n	0	0	0	0
	% li	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Gencitabina	n	0	0	0	0
	% li	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%

50% no 3º exame em relação ao 1º exame, 75% para paciente que utilizaram a Doxorubicina, 50% para a Fluorouracil e 66,7% para pacientes que fizeram uso do Tamoxifeno.

Observamos aumentos “relativos” na maior parte das dosagens bioquímicas de função hepática. Pode-se concluir que, os quimioterápicos são medicamentos que prejudicam a função hepática. É importante destacarmos que para muitos pacientes a alteração nos valores do exame laboratorial foi elevada, mas os valores, ainda, encontram-se dentro da faixa de normalidade na terceira dosagem.

Outro aspecto a ser ressaltado é que devido aos exames bioquímicos serem realizados em longos intervalos de tempo após a quimioterapia, muitos resultados apresentam-se dentro da faixa de normalidade. Se fossem realizados exames num intervalo de 7 dias após a aplicação do quimioterápico poderíamos ter observado uma alteração mais significativa nos exames de função hepática, sendo possível inclusive prever os danos hepáticos mais relacionados com cada quimioterápico.

CONCLUSÃO

O câncer apresenta várias abordagens terapêuticas, dependendo do seu estágio de desenvolvimento, bem como das condições de saúde do paciente. Em alguns casos, a combinação de diferentes terapias, aumenta a possibilidade de cura e diminui o risco de reincidência. Para todos os tipos de câncer de mama, quanto mais precoce for o diagnóstico e iniciado o tratamento, maior será o sucesso da terapia adotada.

No entanto, observamos em nosso estudo que o tratamento de câncer de mama oferece risco a função hepática. Percebemos isso ao compararmos diferentes exames de função hepática durante tratamento quimioterápico. Verificamos que mesmo após mais de três semanas da aplicação da quimioterapia, as enzimas de função hepática estavam aumentadas, quando comparadas com sua dosagem no início do tratamento, demonstrando o grau elevado de toxicidade hepática dessas drogas.

Como perspectivas para estudos futuros, sugere-se analisar a alteração da função hepática dentro da primeira semana após a quimioterapia e realizar um estudo numa amostra maior. Dessa forma será possível quantificar o dano hepático relacionado aos quimioterápicos.

Pesquisas sobre a toxicidade dos quimioterápicos são de fundamental importância para a clínica oncológica, pois auxiliam os médicos na prescrição de drogas antineoplásicas, no monitoramento dos pacientes e na prevenção de eventuais complicações associadas à toxicidade dos agentes quimioterápicos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANJOS, Anna Cláudia Yokoyama dos; ZAGO, Márcia Maria Fontão. A experiência da terapêutica quimioterápica oncológica na visão do paciente. **Rev. Latino-Am. Enfermagem**, Ribeirão Preto, v. 14, n. 1, 2006.
- ARAUJO LIMA, A.A.L. de et al. Estudo da Fosfatase Alcalina em ratos cirróticos hepatectomizados após aplicação de laser. **Acta Cir. Bras.**, São Paulo, 2008.
- BENSI, Carolina Games. Aceitação de quimioterapia por brasileiras com câncer de mama. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, São Paulo, v. 52, n. 1, fev. 2006.
- BONASSA, E.M.A. **Enfermagem em Quimioterapia**. 2.ed. São Paulo: Atheneu, 1998.
- BONASSA, E.M.A. **Enfermagem em Terapêutica Oncológica**. 3.ed. São Paulo: Atheneu, 2005.
- BORINI, Paulo; GUIMARAES, Romeu Cardoso; BORINI, Sabrina Bicalho. Possible hepatotoxicity of chronic marijuana usage. **Sao Paulo Med. J.**, São Paulo, v.122, n.3, 2004.
- BOFF, R.A. Mastologia aplicada: Abordagem multidisciplinar. Caxias do Sul: EDUCS, 2001. 433p.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Ações de enfermagem para o controle do câncer: uma proposta de integração ensino – serviço**. 2.ed. Rio de Janeiro: INCA, 2002.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. In: <<http://inca.gov.br/>> Rio de Janeiro: INCA, 2008.
- CHEIN, Maria Bethânia da Costa et al. Rastreamento de metástases no pré-operatório do câncer de mama. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, Rio de Janeiro, v. 20, n. 8, 1998.
- CICCO, L, H, S. **Câncer de Mama a segunda causa morte no Brasil entre as mulheres**. Disponível em: <<http://www.saudevidaonline.com.br/cmama.htm>>. Acesso em: 10/05/2008.
- CINTRA, Jane Rocha Duarte; GUERRA, Maximiliano Ribeiro; BUSTAMANTE-TEIXEIRA, Maria Teresa. Sobrevida específica de pacientes com câncer de mama não-metastático submetidas à quimioterapia adjuvante. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, São Paulo, v.54, n.4, ago. 2008.
- DEMO, Pedro. **Introdução à metodologia da ciência**. 2.ed. São Paulo: Atlas, 1987.
- FEITOSA, Francisco Edson de Lucena; JUACABA, Sérgio Ferreira; MEDEIROS, Francisco das Chagas. Alterações Endometriais em Pacientes com Câncer de Mama Tratadas com Tamoxifeno. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, Rio de Janeiro, v.24, n.4, May 2002.
- FORONES, N.M. **Guia de Medicina Ambulatorial e Hospitalar de Oncologia**. Barueri, SP: Manole, 2005.
- GODINHO, Eduardo Rodrigues; KOCH, Hilton Augusto. **Rastreamento do câncer de mama: aspectos relacionados ao médico**. Radiol Bras, São Paulo, v. 37, n.2, 2004.

- GONZALEZ, H. **Enfermagem em Oncologia**. São Paulo: Senac, 1994.
- GUIMARÃES, R.X.; GUERRA, C.C.C. **Clínica e laboratório**: interpretação clínica das provas laboratoriais. 4.ed. São Paulo: Sarvier, 1990.
- HENRY, J.B. **Diagnósticos clínicos e tratamento por métodos laboratoriais**. 19.ed. São Paulo: Manole, 1999.
- KAMOUN. **Manual de exames de laboratório**. São Paulo: Atheneu, 1989.
- MILLER, O.; GONÇALVES, R.R. **Laboratório para o clínico**. 8.ed. São Paulo: Atheneu, 1998.
- MOTTA, V.T. **Bioquímica Clínica para o Laboratório**. 4.ed. Porto Alegre: Médica Missau, 2003.
- MOURA, R.A.A. et al. **Técnicas de laboratório**. Rio de Janeiro: Atheneu, 1977.
- OLIVEIRA LIMA, A. et al. **Métodos de laboratório aplicados à clínica**: técnica e interpretação. 8.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.
- OLIVEIRA, Vilmar Marques de; ALDRIGHI, José Mendes; RINALDI, José Francisco. Quimioprevenção do câncer de mama. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, São Paulo, v.52, n.6, 2006.
- PESSOA, Eduardo Carvalho et al. Avaliação da resposta à quimioterapia primária em amostra de mulheres brasileiras com tumores de mama localmente avançados. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, Rio de Janeiro, v.29, n.1, jan. 2007.
- QUIMIOTERAPIA, 2008. **O que é Quimioterapia**. Disponível em: <http://www.nacc.org.br/infantil/infantil_quimioterapia.shtml> Acesso em 15/05/2008>
- QUIMIOTERAPIA. 2008. Disponível em: <http://www.centropaulista.deoncologia.com.br/pagina_aux.php?id_secao=7&id_pag=1&id_pag_aux=4> Acesso em: 13/04/2008.
- ROESCH, S.M.A. Projetos de estágio curso de administração – Guia de Pesquisas, projetos, estágios e trabalhos de conclusão de curso. São Paulo: Atlas, 1996.
- SCHUBERT. L. B. et al. Avaliação do Perfil Hepático de Camundongos Após a Administração Oral de Extrato de *Oscillatoria* sp Estimulada por Sulfato de Cobre. Disponível em: <http://www.semasa.sp.gov.br/Documentos/ASSEMAE/Trab_31.pdf>. Acesso em 26/03/2008.
- SILVA.L. A. S. R. **Estimativa 2008**: Incidência de Câncer no Brasil. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2008/>>. Acesso em 29/03/2008.
- SOARES, E. **Metodologia Científica**. Lógica, Epistemologia e Normas. São Paulo: Atlas, 2003.
- VERGARA, S.C. **Projeto e Relatório de Pesquisa em Administração**. São Paulo: Atlas, 2000.