



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE
UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA**

**INFLUÊNCIA DOS ÁCIDOS HIDROXICINÂMICOS NA
PROLIFERAÇÃO E CICLO CELULAR DO CÂNCER DE
PULMÃO: UMA REVISÃO**

MARIA DAS NEVES SILVA NETA

**CUITÉ - PB
2017**

MARIA DAS NEVES SILVA NETA

**INFLUÊNCIA DOS ÁCIDOS HIDROXICINÂMICOS NA
PROLIFERAÇÃO E CICLO CELULAR DO CÂNCER DE
PULMÃO: UMA REVISÃO**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Bacharelado em Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande, como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

ORIENTADORA: Prof^ª. Dr^ª. Maria Emília da Silva Menezes.

**CUITÉ – PB
2017**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA NA FONTE
Responsabilidade Msc. Jesiel Ferreira Gomes – CRB 15 – 256

S586i Silva Neta, Maria das Neves.

Influência dos ácidos hidroxicinâmicos na proliferação e ciclo celular do câncer de pulmão: uma revisão. / Maria das Neves Silva Neta. – Cuité: CES, 2017.

41 fl.

Monografia (Curso de Graduação em Farmácia) – Centro de Educação e Saúde / UFCG, 2017.

Orientadora: Maria Emilia da Silva Menezes.

1. Câncer de pulmão. 2. Ácidos hidroxicinâmicos. 3. Antioxidantes. 4. Atividade antitumoral. I. Título.

Biblioteca do CES – UFCG

CDU 616.24-006

MARIA DAS NEVES SILVA NETA

**INFLUÊNCIA DOS ÁCIDOS HIDROXICINÂMICOS NA
PROLIFERAÇÃO E CICLO CELULAR DO CÂNCER DE
PULMÃO: UMA REVISÃO**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Bacharelado em Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande, como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Aprovado em: 15/12/2017.

BANCA EXAMINADORA:

Prof.^a Dr.^a Maria Emília da Silva Menezes
(Orientadora) – UFCG

Prof.^a Dr.^a Izayana Pereira Feitosa
(Examinadora 1) – UFCG
Suplente: Prof. Dr. Renner de Souza Leite

Me. Maria da Glória Batista de Azevedo
(Examinadora 2) – UFPB Suplente:
Prof. Dr. Wellington Sabino Adriano

Dedico este trabalho ao meu Deus, rico em misericórdia e bondade. A minha mãezinha do céu, a Virgem Maria. A uma grande intercessora, Santa Rosa de Lima. E aos meus pais, Erivaldo Azevedo Silva e Luciene Casado Silva, meu esteio. Devo tudo a vocês!

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a **Deus**, por não desistir de mim e me amar especialmente. Obrigada por me iluminar e fortalecer a cada dia dessa jornada e por toda sabedoria necessária para entender que Seus planos são perfeitos.

Agradeço a **Virgem Maria**, por ter dado o sim que mudou ao mundo e a minha vida, por levar minhas orações a Jesus. Por todas as portas e caminhos abertos, pelo amor de mãe que me sustentou em tantos dias que o desânimo dominou. Agradeço a intercessão de **Santa Rosa de Lima**, que já realizou tantos milagres em minha vida e da minha família. O título de farmacêutica é consagrado ao céu.

Agradeço aos meus pais, que são a materialização do amor de Deus! Ao meu pai, **Erivaldo Azevedo Silva**, por abraçar os meus sonhos, me amparar e acalmar com apenas um olhar. Obrigada por ser um pai tão presente, por trilhar comigo todos os caminhos, até mesmo os que não querias que eu passasse. A minha mãe, **Luciene Casado Silva**, por ser minha maior incentivadora, um grande exemplo de determinação e fé. Agradeço por cada oração, por seu amor cheio de ternura, por acreditar em mim quando desacreditei. Obrigada por ser paz em meio a tempestade. Amo vocês, inexoravelmente!

Aos meus avós, **Espedita da Silva** e **João Salustiano**, por todo amor e compreensão! Vocês me ensinaram a enxergar grandeza na simplicidade, e que a maior riqueza é estarmos em paz com Deus e com as pessoas que amamos. Que possamos conquistar muitas vitórias juntos!

Agradeço a minha irmã, **Maria Luiza**, por entender todas as minhas ausências e ansiedades. Por amar meu melhor e pior lado. Obrigada por trazer equilíbrio para minha vida, por me arrancar sorrisos e segurar minha mão quando eu mais precisei! Você é a minha metade!

Agradeço em especial a minha orientadora, **Maria Emília da Silva Menezes**, por ter esse espírito bondoso e acolher todos os alunos de forma especial. Obrigada por aceitar realizar esse trabalho comigo, pela confiança, dedicação e paciência em dias difíceis. Serei eternamente grata pela amizade e respeito que construímos.

Agradeço a **Glória Batista**, por ser um verdadeiro exemplo de profissional e ser humano. A professora e irmã de alma, **Izayana Feitosa**, obrigada por ser essa pessoa iluminada, prestativa e de alma leve. A universidade me presenteou com

pessoas incríveis, tenho a honra de tê-las em minha banca e engrandecerem o meu trabalho.

Ao grupo de pesquisa de Assistência Farmacêutica, aos professores **Andreza Duarte, Rodrigo Diniz e Yonara Monique**, por todo conhecimento compartilhado, pela amizade e companheirismo. Obrigada!

Agradeço a todos os professores que passaram pela minha vida, por me agradecerem com uma bagagem de valores humanos, éticos e profissionais. Em mim há um pouco de cada um. Aos funcionários do CES, por estarem sempre sorrindo e oferecendo os melhores atendimentos. Vocês trazem leveza a vida acadêmica.

A todos os meus tios e primos, a **Rondinelle e Gleicimere**, que além de primos são meus padrinhos tão amados. Obrigada por acreditarem em mim e incentivarem o esse sonho. Agradeço também ao meu padrinho **Lucas** por ser tão amável e cuidadoso comigo, por ofertar um verdadeiro amor de pai e nunca se negar a me ajudar! A minha **família EJC**, por todas as orações e por cada momento compartilhado.

A todos os amigos de infância que se alegraram comigo desde a aprovação no vestibular! De maneira especial a **Ana Luiza, Edna e Matheus**, pela compreensão, pelo apoio, por estarem presente sempre, mesmo com toda distância física. Vocês são um pedacinho de mim.

Agradeço aos grandes amigos que conquistei na universidade, **Michael, Franccielly, Alana, Anelise e Júnior**. Obrigada por dividirem o fardo comigo, por me amar e aceitar com toda bipolaridade. Deus já havia reservado vocês de presente, pois sabia que eu precisaria de pessoas de almas tão boas, que sempre me alegraram, divertiram e fizeram muita raiva também. Amo vocês, temos o mundo para conquistar.

Agradeço a todas as pessoas que passaram por mim e deixaram suas marcas, fazendo com que eu me tornasse a mulher que sou e contribuindo para a realização deste trabalho e do meu sonho.

“Final, há de que ter paciência, dar tempo ao tempo, já devíamos ter aprendido, e de uma vez para sempre, que o destino tem de fazer muitos rodeios para chegar a qualquer parte”.

Guimarães Rosa

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Metodologia da seleção de material.....	17
Figura 2. Distribuição do material selecionado e da base de dados dos artigos.....	18
Figura 3. Anatomia pulmonar.....	19
Figura 4. Diferença entre os tipos de tumores.....	20
Figura 5. Processo de oncogênese.....	21
Figura 6. Incidência de câncer no mundo todo, a cada 100 mil pessoas.	22
Figura 7. Os ácidos hidroxicinâmicos mais relevantes.....	29
Figura 8. Participação do EROs no desenvolvimento do câncer.....	30
Figura 9. Estrutura química do ácido cafeico.....	31
Figura 10. Estrutura química do ácido ferúlico.....	32

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Sistema de classificação TNM.....	27
---	----

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AC – Ácido cafeico

AF – Ácido ferúlico

AH – Ácidos hidroxicinâmico

AJCC – Comitê americano de câncer

DPOC – Doença pulmonar obstrutiva crônica

EROs – Espécie reativa de oxigênio

IBGE – Instituto brasileiro geográfico e estatístico

INCA – Instituto nacional do câncer

INOs – Óxido nítrico síntese induzida

UIVV – União internacional de controle do câncer

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	13
2. OBJETIVOS.....	15
2.1 Objetivo geral.....	15
2.2 Objetivos específicos.....	15
3. METODOLOGIA.....	16
4. REVISÃO DE LITERATURA.....	19
4.1 Pulmão.....	19
4.2 Câncer.....	20
4.2.1 Epidemiologia.....	22
4.2.2 Fatores de risco.....	24
4.2.3 Sinais, sintomas e diagnóstico.....	25
4.2.4 Tratamento.....	27
4.3 Ácidos hidroxicinâmicos e suas propriedades.....	29
5. CONCLUSÃO.....	33
REFERÊNCIAS.....	34

RESUMO

Câncer é o nome dado ao conjunto de doenças caracterizadas pela proliferação descontrolada das células. O câncer de pulmão é o número em 1 em mortalidade em homens e o segundo em mulheres, e está associado ao tabagismo e fatores genéticos. Boa parte dos casos é diagnosticado em estado avançado. A intervenção cirúrgica é principal terapêutica, seguida de protocolos de quimioterapia e radioterapia. Os ácidos hidroxicinâmicos (AH), presentes em alimentos, são potentes antioxidantes, capazes de influenciar positivamente o processo inflamatório de doenças crônicas, como o câncer. Diante do exposto, este trabalho teve como objetivo fazer uma revisão de literatura sobre a influência dos AH na proliferação e ciclo celular do câncer, evidenciando suas propriedades no câncer de pulmão. O estudo foi realizado através de acesso disponível via internet e no acervo da biblioteca da Universidade Federal de Campina Grande, Campus de Cuité – PB (UFCG). A pesquisa foi feita nas bases de dados *Medline*, *Pubmed*, *Lilacs*, *Scielo*, *Google Acadêmico* e os comitês nacionais e internacionais de saúde, com os seguintes termos: ácidos hidroxicinâmicos, câncer de pulmão, antioxidante e atividade antitumoral, sendo utilizadas as publicações dos últimos oito anos. O estudo mostrou que ainda não há nada elucidado sobre a forma de uso dos AH na prevenção e tratamento do câncer e que há um grande campo a ser estudado, no que se refere a uma melhor compreensão de como estes ácidos regulam o estresse oxidativo e como podem ser aplicados, a quantidade a ser ingerida e que é absorvida, quais os tecidos alvo e seu mecanismo de ação, no entanto, estes dados ainda são escassos.

PALAVRAS-CHAVE: Câncer de pulmão; Ácidos hidroxicinâmicos; Antioxidantes; Atividade antitumoral.

ABSTRACT

Cancer is the name given to the set of diseases characterized by the uncontrolled proliferation of cells. Lung cancer is the number one in mortality in men and the second in women, and is associated with smoking and genetic factors. Most cases are diagnosed in advanced stages. Surgical intervention is the main therapy, followed by chemotherapy and radiotherapy protocols. Hydroxycinnamic acids, present in foods, are potent antioxidants, capable of positively influencing the inflammatory process of chronic diseases, such as cancer. This project aims to review the literature on the influence of HA on the proliferation and cell cycle of cancer, evidencing its properties in lung cancer. The study was carried out through internet access and in the library of the Federal University of Campina Grande, Campus de Cuité - PB (UFCG). The research was done in the databases Medline, Pubmed, Lilacs, Scielo, Google Academic and national and international health committees, with the following terms: hydroxycinnamic acids, lung cancer, antioxidant and antitumor activity. Publications of the last eight years have been used. The study showed that there is still no clarification on how HA should be used in the prevention and treatment of cancer and that there is a great field to be studied with regard to a better understanding of how HA regulates oxidative stress and how it can be applied, the amount to be ingested and that is absorbed, which target tissues and their mechanisms of action, these data are still scarce.

KEY WORDS: Lung cancer; Hydroxycinnamic acids; Antioxidants; Antitumor activity.

1. INTRODUÇÃO

O câncer é um conjunto de doenças caracterizadas pela proliferação descontrolada das células, cujos principais fatores causadores são a genética, o estilo de vida e a idade do indivíduo (OISIOVICI et al., 2017).

Mundialmente, a neoplasia tem aumentado de forma assustadora nos últimos trinta anos. O crescimento populacional ininterrupto, somado a transição epidemiológica e nutricional aceleradas e tripla carga de doença potencializam ainda mais a doença (PINTO et al., 2017).

No Brasil, nas últimas décadas, ocorreram mudanças significativas na saúde da população, caracterizadas pela redução da mortalidade por doenças relacionadas à pobreza e aumento concomitante do grupo das doenças não-transmissíveis, perfil característico dos países ricos ou em desenvolvimento (CAMPOS, 2016). Representando um grande impacto econômico, tendo em vista o aumento relevante no número de quimioterapias realizadas (TANAKA et al., 2016).

O câncer de pulmão é visto atualmente como uma epidemia mundial, com 90% dos casos relacionados ao tabagismo (ROSSI; PICKA, 2017). Outros fatores também participam da etiologia dessa doença, no entanto com risco atribuível essencialmente menor, variando entre 1,0% a 10,0% com a poluição ambiental. (CECATTO et al., 2013). Altamente letal, a sobrevivência média cumulativa em cinco anos varia entre 13 e 21% em países desenvolvidos e entre 7 e 10% nos países em desenvolvimento (BRASIL, 2017a).

Os pulmões são ricos em oxigênio e altamente vascularizados, o que propicia a formação de tumores. O Brasil apresenta padrão de distribuição diferente segundo sexo, com taxas mais elevadas em homens e com redução da tendência de mortalidade para o sexo masculino e aumento das taxas para o sexo feminino (CARVALHO MALTA et al., 2016).

Os sinais e sintomas do câncer de pulmão são comuns a outras patologias, o que dificulta o seu diagnóstico. Dispneia, tosse, dor na boca, dor no tórax, dor no corpo, são os mais comuns (AVELINO et al., 2015).

O diagnóstico é feito através de exame de imagem. A investigação parte do raio-x, seguida de tomografias computadorizadas e ressonâncias magnéticas de tórax (BARRERA; CHAVARRÍA; MORALES, 2010). Outra ferramenta é o

exame de imagem PET-SCAN, que complementa e às vezes substitui as modalidades de imagem convencionais na avaliação radiológica do câncer de pulmão (HOCHHEGGER et al., 2015). A broncoscopia também tem sido usada em todo o mundo para o diagnóstico de nódulos pulmonares e massas centrais (JACOMELLI et al., 2016).

O tratamento do câncer objetiva sempre a cura e melhoria de vida do paciente. Isso pode ser feito através de cirurgia, radioterapia ou quimioterapia. Na maioria dos casos, é feita uma combinação de mais de uma modalidade. O direcionamento do tratamento é baseado no TNM, condições clínicas pela escolha do doente (BRASIL, 2017a).

Estudos demonstram que o alto consumo de alimentos processados e industrializados com alto teor de gorduras e açúcares, associado a um estilo de vida sedentário são fatores de risco para a instalação de um quadro de neoplasia (ALMEIDA et al., 2016). No entanto, o risco ao câncer pode ser reduzido na eliminação dos agentes cancerígenos, ou pelo menos na minimização da exposição a eles. Vários pesquisadores indicam que a intervenção com alimentos antioxidantes apresenta bons resultados na resposta contra o câncer (SILVA et al., 2014).

Os alimentos antioxidantes destacam-se por prevenir danos as células humanas. Os ácidos hidroxicinâmicos são fortes representantes dessa classe, pois modulam a defesa antioxidante em decorrência da inflamação e estão presentes em frutas, sendo associados à redução do risco de problemas cardiovasculares e outras enfermidades crônicas, o ácido cafeico e ferúlico são os mais abundantes (OLIVEIRA: BASTOS, 2011).

Diante do cenário mundial, da preocupação com o agravamento da supracitada doença, da necessidade de identificar antioxidantes alimentares de fontes naturais, especialmente de origem vegetal, o presente estudo buscou

revisar os conhecimentos sobre a influência dos ácidos hidroxicinâmicos, potentes antioxidantes, no ciclo celular do câncer de pulmão. Avaliando o cenário atual da doença e suas perspectivas.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Realizar uma análise da literatura sobre a influência dos ácidos hidroxicinâmicos na proliferação e ciclo celular do câncer, evidenciando suas propriedades no câncer de pulmão.

2.2 Objetivos específicos

- Revisar as características do câncer de pulmão;
- Revisar a epidemiologia, diagnósticos e tratamento;
- Analisar as propriedades dos ácidos hidroxicinâmicos;
- Relatar como os ácidos hidroxicinâmicos atuam no câncer.

4. METODOLOGIA

4.1 Tipo de pesquisa

O presente estudo trata-se de uma pesquisa bibliográfica sistemática. O método de revisão sistemática da literatura consiste em um movimento que tem base em critérios pré-determinados e evidências científicas consistentes, tendo como fim colaborar com a escolha de estudos e/ou ferramentas para o desenvolvimento de artigos com informações originais (SCHÜTZ; SANT'ANA; SANTOS, 2011).

Uma revisão sistemática requer, como qualquer estudo, uma questão clara, critérios de seleção bem definidos, garantindo a qualidade do estudo e sua reprodutibilidade, e uma conclusão que forneça novas informações com base no conteúdo garimpado (THOMAS et al., 2012).

Estudos assinalam a revisão sistemática como opção para não apenas para aglomerar informações, mas acompanhar o curso científico de um período específico, auxiliando na construção de novas diretrizes para a atuação profissional (SENA; OLIVEIRA, 2014).

4.2 Local da pesquisa

O estudo foi realizado através de acesso disponível via internet e no acervo da biblioteca da Universidade Federal de Campina Grande, Campus de Cuité – PB (UFCG).

4.3 Procedimentos da pesquisa

A busca de material ocorreu nos meses de maio e junho de 2017 de forma sistemática, nas bases de dados *Medline*, *Pubmed*, *Lilacs*, *Scielo*, *Google Acadêmico* e dos comitês nacionais e internacionais de saúde.

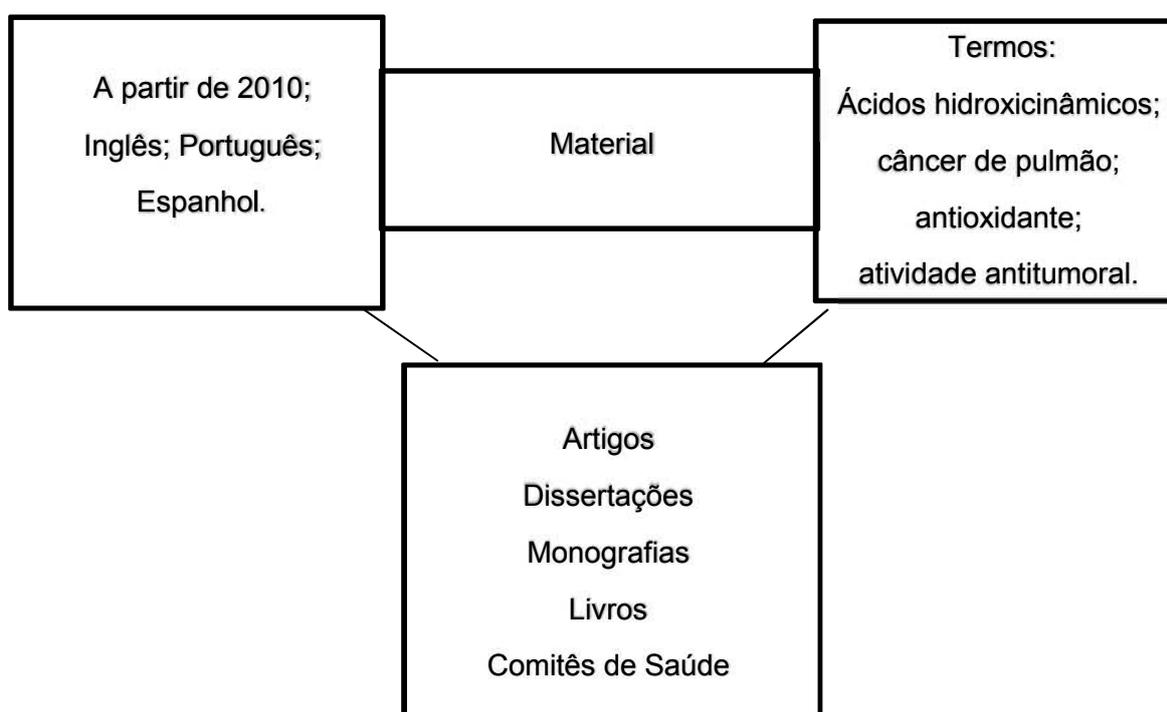
Para a busca foram utilizados os seguintes termos (palavras-chaves e delimitadores) combinações dos mesmos: 1) ácidos hidroxicinâmicos 2) câncer de pulmão; 3) antioxidante; 4) atividade antitumoral.

Os critérios de inclusão utilizados para selecionar o material foram: artigos completos e disponíveis online no período de 2010 a 2017, publicados nos idiomas português, inglês e espanhol, que abordassem a influência dos ácidos hidroxicinâmicos na proliferação e ciclo celular de câncer de pulmão.

Após a busca nas bases de dados, foi realizada a avaliação dos títulos e dos resumos (abstracts) e os estudos que contemplaram os critérios de inclusão foram selecionados para leitura na íntegra. O material utilizado para o estudo consistiu em livros, artigos, monografias, dissertações e comitês nacionais e internacionais de saúde, em português e inglês, que atenderam aos requisitos da temática abordada, apresentando informações relevantes e publicados em bancos de dados e periódicos confiáveis.

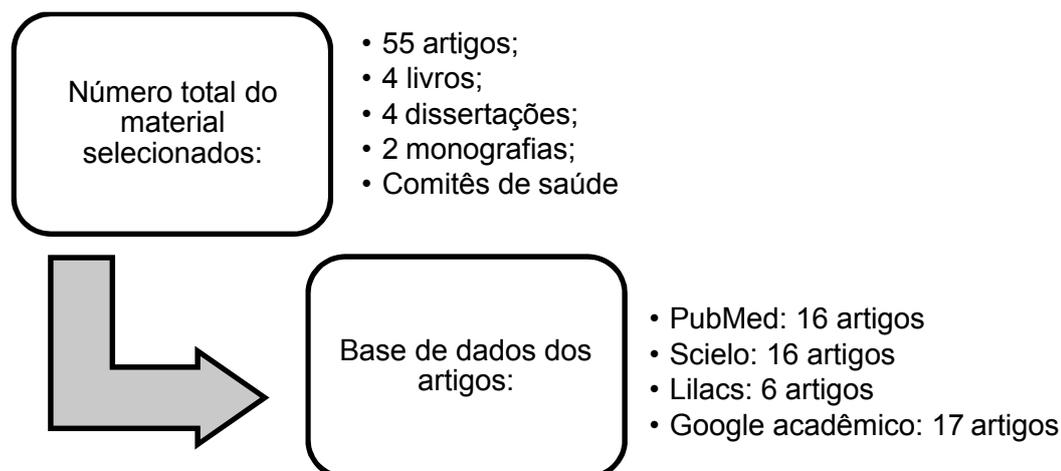
Os critérios de inclusão utilizados no estudo de revisão considerando as bases de dados pesquisadas, assim como o número total do material selecionado, encontram-se nas figuras 1 e 2.

Figura 1: Metodologia da seleção de material.



Fonte: Própria autora, 2017.

Figura 2: Distribuição do material selecionado e da base de dados dos artigos.



Fonte: Própria autora, 2017.

Foram excluídos do trabalho os materiais que não atenderam aos critérios de inclusão, não abordaram a temática proposta ou não apresentaram referências confiáveis.

4. REVISÃO DE LITERATURA

4.1 Pulmão

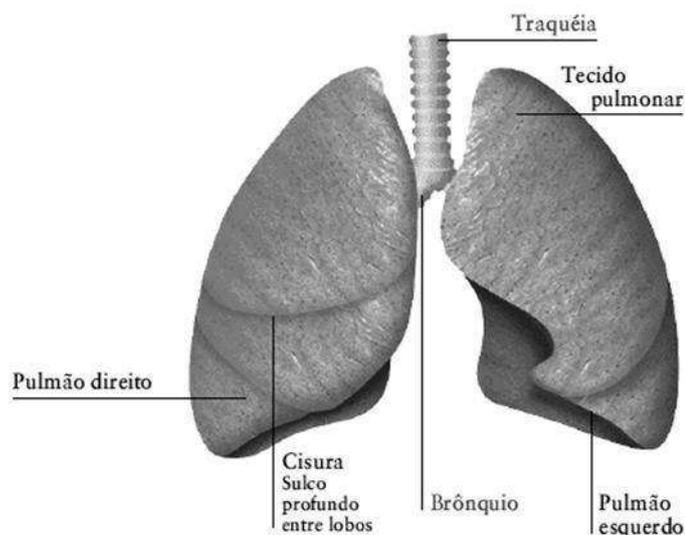
O sistema respiratório proporciona uma relação direta do ser vivo com o meio ambiente e juntamente com o sistema circulatório possui adaptações para a realização das trocas gasosas de forma rápida (OLIVEIRA et al., 2015).

O pulmão é uma das principais estruturas do sistema respiratório. Sua função primária é permitir que o oxigênio se mova do ar até o sangue venoso, e que o dióxido de carbono faça o caminho contrário (WEST, 2013).

Localizados um de cada lado do tórax, na região interior da cavidade torácica, são órgãos duplos, separados pelo coração e mediastino. Os pulmões são cobertos pela pleura e possuem as seguintes superfícies: ápice, hilo, face costal, face diafragmática. Sulcos profundos os dividem em lobos, sendo que o pulmão direito tem três lobos e é ligeiramente maior que o pulmão esquerdo, que tem dois lobos (Figura 3) (TORTORA; DERRICKSON, 2016).

Constituídos por tecido elástico e de característica esponjosa, possuem uma capacidade de se expandir e se retrair, dessa forma se ajustar aos contornos internos da caixa torácica. Por serem órgão ricos em oxigênio e altamente vascularizados, propiciam a formação de tumores (HANSEN, 2015).

Figura 3: Anatomia pulmonar humana.



Fonte: <http://www.abcdamassagem.com.br> – Acesso em: 18/ 09/ 2017.

4.2 Câncer

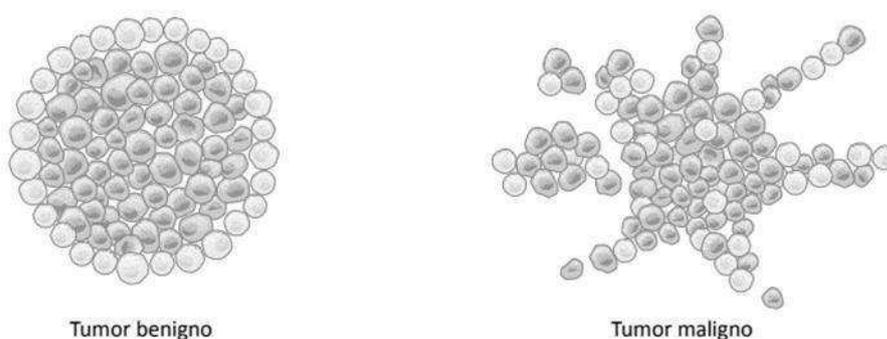
Há cerca de um século, o câncer era uma doença menos frequente. Naquela época, em muitas regiões do mundo, as pessoas morriam comumente de doenças infecciosas, apresentando expectativa de vida reduzida para o desenvolvimento do câncer, que é considerado uma doença silenciosa que afeta as pessoas do “mundo industrializado” (PRADO, 2014).

De acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA), o termo Câncer se refere ao conjunto de mais de 100 doenças que possuem em comum o crescimento desordenado (maligno) de células que invadem os tecidos e órgãos, podendo espalhar-se (metástase) para outras regiões do corpo (BRASIL, 2017a).

O crescimento celular controlado, tem um aumento localizado e autolimitado do número de células de tecidos normais que formam o organismo, causado por estímulos fisiológicos ou patológicos (BRASIL, 2017a).

Para a Sociedade Beneficente Israelita Brasileira (2017), o tumor benigno tem células que crescem lentamente e semelhante às do tecido normal. Em contrapartida, o maligno apresenta células com estrutura totalmente diferente das normais, multiplicam-se rapidamente e têm a capacidade de “invadir” estruturas próximas ao local de origem (Figura 4).

Figura 4: Diferença entre os tipos de tumores.

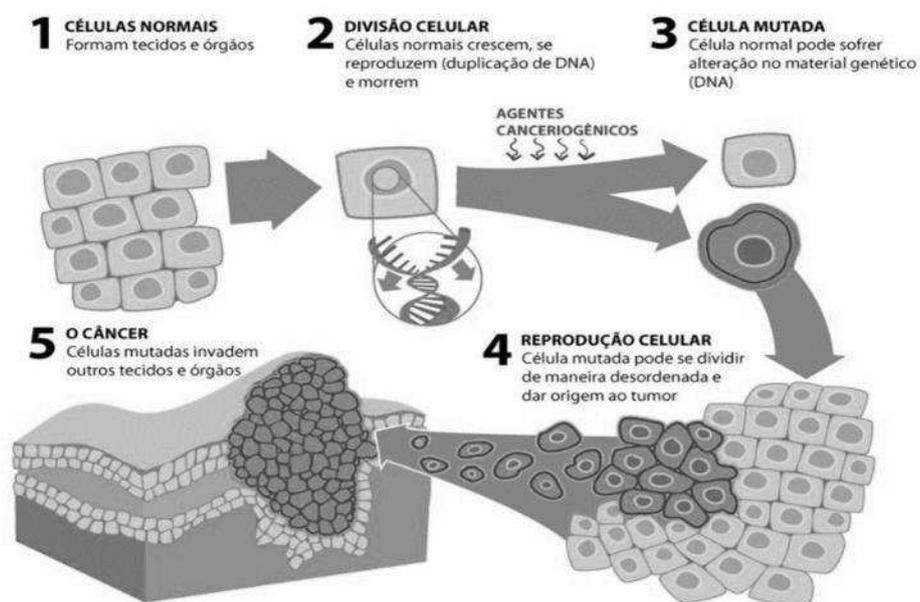


Fonte: BRASIL, 2017a.

O crescimento descontrolado e desordenado das células, favorece a perda de função da célula, o que caracteriza a célula neoplásica. Isso ocorre devido a mutações somáticas em genes que controlam o ciclo de proliferação celular como

as proto-oncogenes. Os proto-oncogenes, quando sofrem mutações, tornam-se oncogenes e causam multiplicação celular excessiva, enquanto os genes supressores contribuem para o desenvolvimento do câncer quando são inativados (Figura 5) (PATRÍCIO, 2010).

Figura 5: Processo de oncogenese.



Fonte: BRASIL, 2017a.

A malignização, consequência de alterações estruturais e/ou funcionais de proteínas essenciais ao controle do ciclo celular, ocasiona uma reprogramação metabólica e reorganização do ambiente em que se encontra, que terminam oferecendo ao tumor condições suficientes para seu crescimento, invadindo os tecidos e provocando metástase. Além disso, o tumor promove outros eventos, vascularização e inflamação, por exemplo, e inibição da resposta imune local (MISHR; AMBS, 2015).

Os diferentes tipos de câncer correspondem aos vários tipos de células do corpo. Os carcinomas são tumores malignos que se originam nas células epiteliais ou glandulares com forte tendência a invadir tecidos vizinhos. Entre os mais comuns estão os cânceres de mama, de pulmão, de bexiga, de próstata, de pele, de estômago, de ovário e de pâncreas (PRADO, 2014).

A classificação histológica mais utilizada do câncer de pulmão é a que divide os tumores em carcinomas de células não pequenas e carcinomas de pequenas células (TRAVIS, 2011).

4.2.1 Epidemiologia

O aumento populacional, envelhecimento da população e os estilos de vida modernos contribuem de forma significativa para o aumento da incidência de câncer no mundo, principalmente nos países de baixo e médio desenvolvimento. A figura 6 mostra a distribuição da incidência de câncer em todo mundo (PINTO et al., 2012).

Figura 6: Incidência de câncer no mundo todo, a cada 100 mil pessoas.



Fonte: BRASIL, 2015.

Desde o final do século passado, o câncer tem se apresentado como uma das principais causas de morbidade e mortalidade em diferentes grupos populacionais brasileiros (SILVA; MATTOS, 2011). Os tipos de câncer com maior índice de mortalidade são: o pulmão, fígado, colo retal, estômago e pâncreas (JUNG et al., 2016).

O câncer de pulmão era uma doença muito rara até o século XIX, a qual os médicos, quando confrontados com um caso, acreditaram ser uma anomalia única. A mecanização e o marketing de massa popularizaram o hábito do cigarro,

levaram ao aumento no número de casos do câncer de pulmão, tendo em vista que o tabagismo é principal fator de risco deste câncer (PROCTOR, 2012).

A última estimativa mundial mostrou uma incidência de 1,8 milhões de casos novos de câncer de pulmão, representando 12,9% de todos os novos casos de câncer, e 1,6 milhões de óbitos (19,4%) para o ano de 2012. O padrão da ocorrência desse tipo de neoplasia, em geral, reflete o consumo de cigarros da sua região (BRASIL, 2015).

Segundo dados do IBGE de 2010, o câncer é a segunda causa de morte no Brasil, correspondendo a 16% do total das mortes, perdendo apenas para as doenças cardiovasculares (29%). A terceira causa de morte corresponde às chamadas causas externas (por exemplo, acidentes e mortes violentas; 12%) (SCHWARTSMANN, 2012).

No Brasil, o câncer de pulmão é o segundo mais comum no sexo masculino (superado apenas pelo de próstata) e o quarto mais frequente no sexo feminino (SAITO et al., 2015).

As estimativas no Brasil, para o biênio 2016/2017 de câncer de pulmão foram de 17.330 de casos novos de câncer de traqueia, brônquios e pulmões entre homens e 10.890 entre mulheres. Esses valores correspondem a um risco estimado de 17,49 casos novos a cada 100 mil homens e 10,54 para cada 100 mil mulheres. No Nordeste, o câncer de pulmão é o quarto mais frequente, 7,24/100 mil pessoas (BRASIL, 2015).

Contudo, estudos apontam que há uma tendência a estabilização da morte nos homens e um aumento nas mulheres, tudo isso relacionado ao hábito tabágico, os homens têm deixado o hábito em maior número. É a principal causa de morte por câncer em ambos os sexos (MASCARENHAS; LESSA, 2010).

O câncer de pulmão apresenta longo período de latência, dessa forma a tendência a diminuição do número de mortes é resultado de grandes ações nacionais para a redução da prevalência de tabagismo no país. Portanto, é de grande importância que se tomem medidas de saúde pública para a proteção da vida e redução de mortes evitáveis (CARVALHO MALTA et al., 2016).

4.2.2 Fatores de risco

O câncer de pulmão envolve várias características relacionadas à fisiopatologia e morfologia dos pacientes (SCHNEIDER, 2017). O desenvolvimento da maioria dos cânceres resulta de interações entre fatores ambientais e endógenos. As causas do câncer de pulmão estão relacionadas a múltiplos fatores, entre eles a hereditariedade, a genética e a influência do ambiente sobre os indivíduos. No entanto, o maior fator causal para o desenvolvimento da doença continua sendo o tabagismo (ALGRANTI; BUSCHINELLI; CAPITANI, 2010).

Destaca-se que a identificação das características comuns dos pacientes com câncer de pulmão, é um importante instrumento para auxiliar no delineamento de estratégias mais específicas para o diagnóstico precoce e desenvolvimento de novas terapias alvo (SOUZA et al., 2014).

De acordo com Eom et al. (2015), mesmo o tabaco sendo o principal fator para o desenvolvimento do câncer de pulmão, são necessários fatores genéticos adicionais. Logo, a predisposição genética é fator relevante para o desencadeamento da doença, sendo que o indivíduo exposto a fatores de risco com pré-disposição genética, encontra-se em situação de risco conspícuo.

Um dos desafios atuais do Programa Nacional de Controle do Tabaco brasileiro é entender as características e o perfil dos fumantes, a fim de desenvolver estratégias ainda mais efetivas para parar o uso do tabaco (SOUZA et al., 2012).

Silva (2015) afirma que envelhecer não dá câncer. Há várias causas para o adoecimento, além da suscetibilidade genética. Quanto mais se vive, mais o indivíduo está exposto aos fatores de risco associados à vida urbana, à industrialização, à poluição atmosférica, ao sedentarismo, ao tabagismo e à obesidade.

Há evidências de que pessoas que têm câncer de pulmão apresentam risco aumentado para o aparecimento de outros cânceres e que parentes de primeiro grau, apresentam risco aumentado para o desenvolvimento desse câncer. No entanto, estabelecer o quanto desse maior risco decorre de fatores hereditários e o quanto é por conta do hábito de fumar, é quase impossível. O INCA aponta como principal fator externo do câncer de pulmão o tabagismo e chama atenção para o

uso de agrotóxicos na agricultura. Além disso, as infecções pulmonares de repetição, deficiência ou excesso de vitamina A, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), favorecem ao desenvolvimento desse tipo de câncer (BRASIL, 2017a).

A exposição a poluição no ar, ao carbono e o acúmulo de partículas no pulmão, pode ao longo do tempo, culminar em citotoxicidade, e por sua vez, o desenvolvimento do câncer de pulmão (CHEN et al., 2015)

4.2.3 Sinais, sintomas e diagnóstico

O câncer de pulmão apresenta sinais e sintomas comuns a outras doenças, sendo mais frequentes a tosse, sangramento nasal e em casos mais avançados, perda de peso (BRASIL, 2017c).

Em um estudo feito por Avelino et al. (2015), os sintomas como dispneia, tosse, dor na boca, dor no tórax, dor no corpo, são os mais comuns em pacientes com câncer de pulmão. A fadiga é um sintoma altamente prevalente entre os pacientes. Além disso, a insônia e depressão afetam negativamente a qualidade de vida dos indivíduos diagnosticados. Esses fatores estão diretamente relacionados com a diminuição da sobrevida (CARDOSO et al., 2013).

O diagnóstico é feito através de exame de imagem. Geralmente o paciente não é conhecedor da natureza da doença e não procura inicialmente um especialista. A investigação parte do raio-x, seguida de tomografias computadorizadas e ressonâncias magnéticas de tórax (BARRERA; CHAVARRÍA; MORALES, 2010). Outra ferramenta é o exame de imagem PET-SCAN, que complementa e às vezes substitui as modalidades de imagem convencionais na avaliação radiológica do câncer de pulmão (HOCHHEGGER et al., 2015).

Medidas intervencionais, como a broncoscopia, uma espécie de endoscopia respiratória, são realizadas para avaliar a árvore traqueobrônquica e coletar material para a biópsia (DEVITA; LAWRENCE; ROSENBERG, 2012). A broncoscopia tem sido usada em todo o mundo para o diagnóstico de nódulos pulmonares e massas centrais (JACOMELLI et al., 2016).

A coleta de amostras para citologia e histopatologia é essencial para um estadiamento preciso, pois fornece as diretrizes para o tratamento e pode evitar cirurgias desnecessárias. As amostras para a citologia são obtidas

endoscopicamente (por meio de biópsia aspirativa broncoscópica convencional ou guiada por ultrassom) ou cirurgicamente (FIGUEIREDO et al., 2015).

O tipo histológico, estadiamento clínico e a situação funcional do indivíduo, são fundamentais na avaliação clínica do paciente acometido por câncer de pulmão (RAJ et al., 2011).

O INCA, classifica o tumor de não-pequenas células em três tipos histológicos principais e distintos, sendo estes: carcinoma epidermoide, adenocarcinoma e carcinoma de grandes células, ocorrendo em cerca de 75% dos pacientes diagnosticados com câncer de pulmão (BRASIL, 2017b).

O Comitê Americano de Câncer (AJCC) e a União Internacional de Controle do Câncer (UICC) utilizam o sistema de classificação TNM como ferramenta para realizar a análise do estadiamento dos diferentes tipos de câncer. No sistema TNM, a cada tipo de câncer é atribuída uma letra ou número para descrever o tumor, linfonodos e metástases (Tabela 1).

Contudo, da descoberta do câncer até o tratamento os pacientes a vivenciam diferentes dificuldades. A demora em identificar que alguns sinais e sintomas físicos são indicativos de câncer é uma delas. Além disso, o apoio familiar, a necessidade da utilização de recursos financeiros próprios para a realização de exames e aquisição de medicamentos, interferem significativamente. Outros fatores relacionados ao sistema público de saúde, também são destacados, como a demora de acesso a exames e medicamentos, dificuldades de deslocamento para a realização de procedimentos (BATISTA; MATTOS; SILVA, 2015).

A principal causa de morte dos pacientes com câncer está atribuída à capacidade das células cancerosas escaparem da massa do tumor primário e colonizarem locais distantes. Por essa razão, é necessário padronizar a investigação do câncer de pulmão de forma a proporcionar e facilitar o diagnóstico precoce, e aplicar as condutas terapêuticas corretamente. O paciente oncológico precisa de respostas rápidas (HORNE et al., 2013).

Tabela 1: Sistema de classificação TNM.

T	Tumor Primário
TX	Tumor primário não individualizado.
T0	Sem evidência de tumor.
Tis	Carcinoma in situ.
T1	Tumor ≤ 3 cm no maior diâmetro, circundado por pulmão e pleura visceral:
T1a	tumor ≤ 2 cm
T1b	tumor > 2 cm mas ≤ 3 cm
T2	Tumor > 2 cm mas ≤ 7 cm
T2a	Tumor > 3cm mas ≤ 5 cm
T2b	T2b – tumor > 5cm mas ≤ 7 cm
T3	Tumor > 7 cm ou que invade uma das seguintes estruturas: parede torácica, diafragma, nervo frênico, pleural mediastinal, pericárdio.
T4	Tumor de qualquer tamanho que invade qualquer uma das seguintes estruturas: mediastino, coração, grandes vasos, nervo laríngeo recorrente, traqueia, esôfago, corpo vertebral, carina principal; nódulo(s) tumoral (ais) isolado em outro lobo ipsilateral.
N	Linfonodos
NX	Linfonodo regional não foram avaliados.
N0	Sem metástase em linfonodo regional.
N1	Metástase em linfonodo peribrônquico ipsilateral e/ou hilar ipsilateral e intrapulmonares, incluindo envolvimento por extensão direta.
N2	Metástase em linfonodo mediastinal ipsilateral e/ou subcarinal
N3	Metástase em linfonodo mediastinal contralateral; hilar contralateral; escalênico ipsilateral ou contralateral; ou supraclavicular.
M	Metástases à distância
MX	Metástase à distância não estudada
M0	Sem evidência de metástase à distância
M1	Metástase à distância
M1a	Nódulo (s) tumoral (ais) em lobo contralateral; tumor com nódulo pleural ou derrame pleural ou pericárdico maligno.
M1	Metástase à distância (fora do tórax).

Fonte: BRASIL, 2017b.

4.2.4 Tratamento

O tratamento do câncer objetiva sempre a cura e melhoria de vida do paciente. Isso pode ser feito através de cirurgia, radioterapia ou quimioterapia. Na maioria dos casos, é feito uma combinação de mais de uma modalidade. O

direcionamento do tratamento é baseado no TNM, nas condições clínicas do paciente e na escolha do doente (BRASIL, 2017c).

A intervenção cirúrgica e ressecção pulmonar, é a principal terapêutica do câncer de pulmão. No entanto, está associada a complicações, como a função pulmonar prejudicada. Isso reflete diretamente em sua qualidade de vida, passando a necessitar de cuidados específicos e intensivos, como fisioterapia respiratória (PASSOS et al., 2013).

A quimioterapia é a utilização de fármacos para o tratamento de câncer, e constitui a principal terapêutica tanto para os estágios finais quanto para os mais precoces (NCI, 2015). Infelizmente, esses fármacos ainda apresentam baixa especificidade pelas células neoplásicas, conseqüentemente ocasionam muitos efeitos colaterais durante o tratamento, os mais comuns são: diarreia, alopecia, náuseas, insônia, dor (COSTA, 2016).

Em boa parte dos casos, o carcinoma de pequenas células é tratado com quimioterapia, enquanto o não pequenas células é tratado, quando possível, com ressecção cirúrgica ou protocolos quimioterápicos diferentes dos padronizados para os de pequenas células (MARINHO; RAMOS, 2010).

Os agentes antineoplásicos agem a nível celular, interferindo no seu crescimento e proliferação. Entre os diferentes mecanismos de ação dos fármacos usados na quimioterapia, podemos citar: dano direto ao DNA e a condução à apoptose; inibição do processo mitótico; ação sobre microtúbulos; antibióticos antitumorais (MASUI et al., 2013).

Contudo, apesar de obter uma resposta inicial positiva ao tratamento quimioterápico (60-70% de resposta à quimioterapia nos casos de doença extensa), a sobrevida média dos pacientes está em torno de 10 meses (VIANI et al., 2012). Tendo em vista que a modalidade é a primeira linha de tratamento em boa parte dos casos, há necessidade de novos compostos e esquemas mais eficientes, que reduzam completamente a população de células tumorais e com menor toxicidade (ALMEIDA et al., 2016).

Com o desenvolvimento da biologia molecular, já tem se conseguido alguns avanços no tratamento do câncer. A terapia-alvo beneficia um grande número de pacientes. Entretanto, a totalidade das drogas alvos desenvolvidas até hoje são ativas em alterações, quase que exclusivamente, no subtipo histológico adenocarcinoma (BALDOTTO et al., 2016).

A radioterapia atua como modalidade complementar a quimioterapia. Em pacientes com estágios avançados da doença e não candidatos à cirurgia (devido a comorbidades cardiopulmonares ou por outros motivos), é considerada o tratamento de escolha para aumentar as taxas de sobrevida global (RUYSSCHER et al., 2012). Entretanto, os resultados são efetivos em apenas 25% dos pacientes (JÚDICE et al., 2014). Para uma radioterapia bem sucedida é essencial que haja uma delimitação precisa do tumor e dos linfonodos envolvidos, caso tenha.

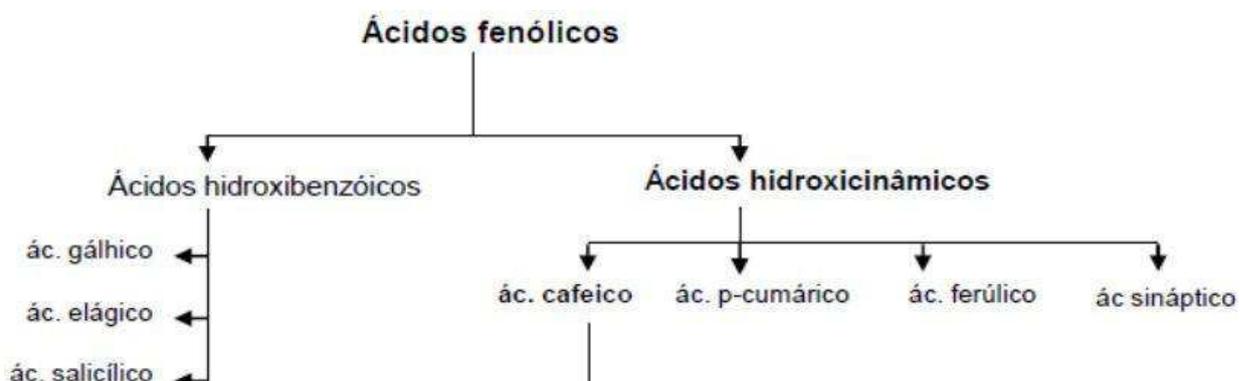
4.3 Ácidos hidroxicinâmicos e suas propriedades

Os compostos fenólicos são substâncias amplamente distribuídas na natureza. Caracterizam-se por terem um anel benzênico, um grupamento carboxílico e um ou mais grupos hidroxila e/ou metoxila na molécula, conferindo propriedades antioxidantes para os alimentos (SILVA; JORGE, 2011).

Esta classe de compostos apresenta uma grande diversidade e divide-se em flavonoides (polifenóis) e não-flavonoides (fenóis simples ou ácidos) (SILVA et al., 2010).

Entre os não-flavonoides destacam-se os ácidos hidroxicinâmicos (AH), com nove átomos de carbono (C6-C3), representados pelos ácidos cafeico, cumárico e ferúlico (SANTOS, 2015). A figura 7 mostra os principais derivados dos AH.

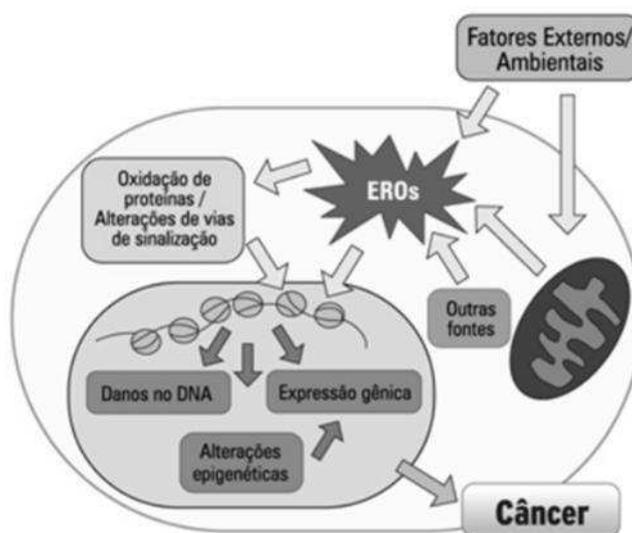
Figura 7: Os ácidos hidroxicinâmicos mais relevantes.



Fonte: SOUSA, 2011.

Ao respirar todas as células do nosso corpo recebem o oxigênio necessário para produzir energia por meio do metabolismo oxidativo, em cada etapa desse processo há a formação de subprodutos que, em sua maioria, são benéficos. No entanto, aproximadamente 5% podem ser tóxicos para a célula quando em altas concentrações, por exemplo as espécies reativas de oxigênio (EROs). Quando ocorre perda do equilíbrio nesse processo, o que é chamado estresse oxidativo, existe a possibilidade do DNA, RNA, lipídios e proteínas serem danificados. Além disso, pode gerar mal funcionamento do sistema de reparo do DNA, contribuindo para o desenvolvimento de doenças, como o câncer (figura 8) (SILVA; JASIULIONIS, 2014).

Figura 8: Participação do EROs no desenvolvimento do câncer.



Fonte: SILVA; JASIULIONIS, 2014.

A ação benéfica dos compostos fenólicos na saúde humana vem sendo relacionada com a sua atividade antiinflamatória e com a atividade que impede, não só a aglomeração das plaquetas sanguíneas, mas também a ação de radicais livres no organismo. Uma vez que protegem moléculas como o DNA, podem vir a abortar alguns processos carcinogênicos (SILVA et al., 2010).

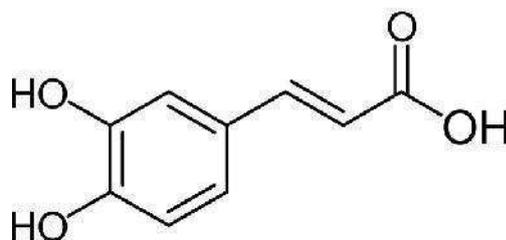
A qualidade dos alimentos ingeridos pode influenciar no estado oxidativo das células, esse fato tem tornado a busca de compostos ativos em alimentos o foco de muitos pesquisadores. Os ácidos hidroxicinâmicos modulam a defesa

antioxidante em decorrência da inflamação. Estão presentes em frutas e são associados à redução do risco de problemas cardiovasculares e outras enfermidades crônicas, seus principais representantes são o ácido cafeico (AC) e o ácido ferúlico (AF) (OLIVEIRA; BASTOS, 2011). São normalmente esterificados e açúcares, ácidos orgânicos e lipídicos, O AC é o ácido fenólico mais abundante e representa de 75% a 100% do conteúdo total de ácidos hidroxicinâmicos nas frutas (SOUSA, 2011).

O AC (Figura 9) é naturalmente encontrado em frutas, vegetais, azeite e café. Ajuda a prevenir danos às células humanas causados pela luz ultravioleta e também apresenta muitas outras atividades biológicas, como por exemplo, anti-hipertensiva, anti-fibrótica, antiviral, antitumoral (PRASAD et al., 2011).

Um derivado do AC tem sido bastante estudado, o ácido cafeico fenil-etil-ester presente no própolis. Este composto apresenta um amplo espectro de atividades biológicas, destacando-se o efeito inibitório sobre o HIV-1 integrase, ciclooxigenase e lipoxigenase, além de atividade antimicrobiana, anti-inflamatória, antioxidante e antitumoral (KURATA et al., 2011).

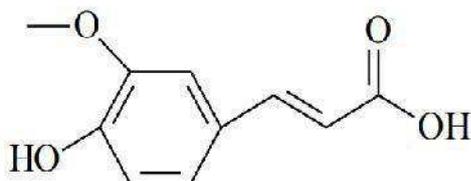
Figura 9: Estrutura química do ácido cafeico.



Fonte: ADOLPHO, 2012.

O AF (Figura 10) é um composto quimicamente abundante no reino vegetal, que apresenta baixa toxicidade (URBANIÁK; SZELAG; MOLSKI, 2013).

Figura 10: Estrutura química do ácido ferúlico.



Fonte: URBANIAK; SZELAG; MOLSKI, 2013.

Estudos mostram que o AF possui uma potente função antioxidante e, em decorrência disto apresentam propriedades antimicrobiana e antiinflamatória, efeitos hepatoprotetores e neuroprotetores, inibição no desenvolvimento de alguns tipos de câncer, controle do diabetes e níveis de colesterol e também como protetor da radiação gama e ultravioleta. No entanto, há uma grande lacuna nos estudos in vivo, o que impede de prever o verdadeiro papel citoprotetor destes ácidos nas doenças humanas, necessitando que os estudos sejam potenciados (BRENELLI, 2013).

As propriedades do AF e seu efeito antioxidante e anti-inflamatório estão relacionadas a inibição das enzimas citotóxicas associadas a inflamação, incluindo a óxido nítrico sintetase induzida (INOs) e ciclo-oxigenase-2 (STANIFORTH et al., 2012).

5. CONCLUSÃO

O câncer de pulmão é caracterizado pelo crescimento descontrolado e desordenado das células, com a capacidade de invadir outros tecidos e órgãos. Sua principal classificação é: carcinomas de células não pequenas e carcinomas de pequenas células, onde a principal ferramenta para realizar a análise é o sistema TNM.

O aumento no consumo de cigarro elevou o número de casos de câncer de pulmão, atualmente é o mais comum em homens e mulheres, considerado uma epidemia mundial. Quanto ao diagnóstico ainda há falhas, necessitando uma padronização da investigação. O paciente oncológico precisa de respostas imediatas e o diagnóstico precoce, facilita e direciona o tratamento correto, seja cirurgia, quimioterapia, radioterapia ou a combinação dessas modalidades, o objetivo é comum: a cura do paciente.

Os ácidos hidroxicinâmicos apresentam propriedades anti-inflamatórias, anticoagulante e capacidade de modular a defesa antioxidante em decorrência da inflamação. Destes compostos destacam-se o ácido cafeico e ferúlico por serem os mais abundantes na natureza, presentes em frutas e vegetais e apresentarem propriedades antitumoral. Contudo, há um grande campo a ser estudado, no que se refere a uma melhor compreensão de como os AH regulam o estresse oxidativo e como podem ser aplicados na prevenção e tratamento do câncer.

Estes compostos são alvo de estudos terapêuticos na prevenção e cura do câncer, no entanto ainda não nada elucidado sobre como deve ser o uso. Dados sobre as concentrações dos AH são escassos, é necessário identificar e quantificar a ingestão e absorção destes ácidos, para posteriormente avaliar os tecidos alvos, compreender os mecanismos de ação e como podem contribuir no câncer.

REFERÊNCIAS

ADOLPHO, L. O. Derivados dos ácidos clorogênico, cafeico e cinâmico: obtenção, avaliação da atividade antimicrobiana e de inibição enzimática. Trabalho de conclusão de curso (Dissertação) – Pós-graduação em farmacologia, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, Rio Grande do Sul. 2012.

ALGRANTI, E.; BUSCHINELLI, J. T. P.; DE CAPITANI, E. M. Câncer de pulmão ocupacional. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**. v. 36, n. 6, p. 784-94, 2010.

ALMEIDA, F. S. et al. Avaliação da citotoxicidade da fração do soro de *Hevea brasiliensis* em linhagem celular de câncer de pulmão. **Revista de Medicina e Saúde de Brasília**, v. 5, n. 1, 2016.

AVELINO, C. R. et al. Avaliação da qualidade de vida de pacientes com carcinoma pulmonar de células não pequenas em estágio avançado, tratados com carboplatina associada a paclitaxel. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v.41, n.2, p.133-142, 2015.

BALDOTTO, C. et al. Mutações drivers em câncer de pulmão não-pequenas células (CPNPC). **DIRETORIA DA SOPTERJ–BIÊNIO 2015/2017**, v. 25, n. 2, p. 23-28, 2016.

BATISTA, D. R. R.; DE MATTOS, M.; DA SILVA, S. F. Convivendo com o câncer: do diagnóstico ao tratamento. **Revista de Enfermagem da UFSM**, v. 5, n. 3, p. 499-510, 2015.

BARRERA, R.; CHAVARRÍA, J.; MORALES, J. F. Mesotelioma maligno: experiência clínico-patológica de 247 casos. **Revista Chilena Enfermagem Respiratória**, Chile, p.134-140, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. **Câncer de pulmão**. Rio de Janeiro: INCA, 2017a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. **Diagnóstico de câncer de pulmão**. Rio de Janeiro: INCA, 2017b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. **Sinais e sintomas do câncer de pulmão**. Rio de Janeiro: INCA, 2017c.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. **Estimativa 2016 e 2017: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2015.

BRENELLI, L. B. et al. Desenvolvimento de estratégias para produção biotecnológica de ácido ferúlico e xilooligossacarídeos a partir do bagaço de cana-de-açúcar. 2013.

CAMPOS, G. P. Brasil Século 21: os desafios da saúde. **Revista Encontros Teológicos**, v. 27, n. 1, 2016.

CARDOSO, R. C. et al. Fadiga em pacientes com câncer de pulmão: uma revisão sistemática de literatura. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 59, n. 4, p. 575-582, 2013.

CARVALHO MALTA, D. et al. Tendência das taxas de mortalidade de câncer de pulmão corrigidas no Brasil e regiões. **Revista de Saúde Pública**, v. 50, n. 33 2016.

CECATTO, R. B. et al. Câncer de pulmão: reabilitação. **Acta fisiátrica**, v. 20, n. 2, p. 63-67, 2016.

CHEN, D. et al. Gene expression profile of human lung epithelial cells chronically exposed to single-walled carbon nanotubes. **Nanoscale Research Letters**, v.10, n. 15, p. 1-15, 2015.

COSTA, V. B. **Avaliação da qualidade de vida e capacidade funcional de pacientes com câncer antes e após o tratamento quimioterápico**. 2016. 25f.,

Trabalho de conclusão de curso (Monografia) - Bacharelado em Enfermagem, Universidade de Brasília, Brasília, 2016.

DEVITA, J. R.; ROSENBERG, S. A. Two Hundred Years of Cancer Research. **New England Journal Medicine**, v.366, p.2207-2214, 2012.

EOM, S. et al. Paraoxonase 1 Genetic Polymorphisms and Smoking and Their Effects on Oxidative Stress and Lung Cancer Risk in a Korean Population. **Plos One Journal**, v. 10, n. 3, p. 1-15, 2015.

FIGUEIREDO, V. R. et al. Punção aspirativa por agulha guiada por ultrassom endobrônquico no estadiamento do câncer de pulmão: experiência inicial no Brasil. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 41, n. 1, p. 23-30, 2015.

HANSEN, J. T. **Netter-Anatomia Clínica**. 3 ed. Rio De Janeiro: Elsevier Brasil, 2015.

HOCHHEGGER, B. et al. PET/TC em câncer de pulmão: indicações e achados. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 41, n. 3, p. 264-274, 2015.

HORNE, S. D. et al. Why imatinib remains an exception of cancer research. **Journal of Cellular Physiology**, v. 228, n. 4, p. 665-70, 2013.

JACOMELLI, M. et al. Ecobroncoscopia radial para o diagnóstico de lesões pulmonares periféricas. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 42, n. 4, p. 248-253, 2016.

JÚDICE, L. F. et al. Órteses traqueobrônquicas em doenças malignas e benignas. **Pulmão RJ**, v. 23, n. 1, p. 25-30, 2014.

JUNG, K. et al. Prediction of cancer incidence and mortality in Korea, 2016. **Cancer Research and Treatment: official journal of Korean cancer association**, v. 48, n.2, p. 451 – 457, 2016.

KURATA, A. et al Synthesis of 3-cyclohexylpropyl caffeate from 5-caffeoylquinic acid with consecutive enzymatic conversions in liquid. **Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic**, v. 69, n. 3-4, p161 – 167, 2011.

MARINHO, R. M.; RAMOS, S. G. Carcinoma epidermoide (variante pequenas células) vs. carcinoma de pequenas células do pulmão: diagnóstico diferencial em material de biópsia. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 46, n. 2, p. 123-128, 2010.

MASCARENHAS, E.; LESSA, G. Perfil clínico e sócio-demográfico de pacientes com câncer de pulmão não-pequenas células atendidos num serviço privado. **Revista Brasileira de Oncologia Clínica**, v. 7, n. 22, 2010.

MASUI K. et al. A tale of two approaches: complementary of mechanisms of cytotoxic and targeted therapy resistance may inform next-generation cancer treatments. **Carcinogenesis**, v. 34, p. 725-38, 2013.

MISHRA, P.; AMBS, S. Metabolic signatures of human breast cancer. **Molecular & Cellular Oncology**, v. 2, n. 3, p. e992217, 2015.

National Cancer Institute. Non-Small Cell Lung Cancer Treatment – for health professionals (PDQ®) (USA) NCI. 2015.

OISIOVICI, H. F. et al. Conhecimento dos visitantes da 19ª SAFE sobre prevalência e diagnóstico precoce do Câncer. **Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences**, v. 38, 2017.

OLIVEIRA D. M.; BASTOS D. H. M. 2011. Biodisponibilidade de ácidos fenólicos. Phenolic acids bioavailability. **Química Nova**, v.34, n.6, p. 1051-1056.

OLIVEIRA, G. B. et al. Lobação, árvore brônquica e vascularização do pulmão de catetos (*Pecari tajacu* Linnaeus, 1758). **Revista Caatinga**, v. 28, n. 1, 2015.

PRADO, B. B. F. Influência dos hábitos de vida no desenvolvimento do câncer. **Ciência e Cultura**, v. 66, n. 1, p. 21-24, 2014.

PASSOS, A. I. M. et al. Utilização da ventilação mecânica não invasiva no pós-operatório de ressecção pulmonar. **Saúde e Pesquisa**, v. 6, n. 3, 2013.

PRASAD, N. R. et al. Inhibitory effect of caffeic acid on cancer cell proliferation by oxidative mechanism in human HT-1080 fibrosarcoma cell line. **Molecular and Cellular Biochemistry**, v. 349, n. 1-2, p. 11-19, 2011.

PATRÍCIO, R. S. G. **Desenvolvimento de material educativo digital para divulgação científica da nutrigenômica**. 2010. 93 f., Trabalho de conclusão de curso (Dissertação). Curso de Nutrição, Universidade de São Paulo. São Paulo, 2010.

PROCTOR, R. N. The history of the discovery of the cigarette–lung cancer link: evidentiary traditions, corporate denial, global toll. **Tobacco Control**, v. 21, n. 2, p. 87-91, 2012.

PINTO, I. V. et al. Completude e consistência dos dados dos registros hospitalares de câncer no Brasil. **Caderno de Saúde Coletiva**, v. 20, n.1, p 113-120.2012.

PINTO, P. F. et al. O CÂNCER E O ESTADO DE DESAMPARO. **Salão do Conhecimento**, v. 3, n. 3, 2017.

RAJ, V. et al. Implications of new (seventh) TNM classification of lung cancer on general radiologists--a pictorial review. **Current Problems in Diagnostic Radiology**, v.40, n.2, p.85-93, 2011.

ROSSI, F. C. M.; PICKA, M. C. M. PET/CT NO DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO DO CÂNCER DE PULMÃO. **Tekhne e Logos**, v. 8, n. 2, p. 111-120, 2017.

RUYSSCHER, D. et al. PET scans in radiotherapy planning of lung cancer. *Lung Cancer*, v. 75, n. 2, p. 141-145, 2012.

SAITO, E. H. et al. Câncer de pulmão: atualização da terapêutica cirúrgica. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**, v. 14, 2015.

SANTOS, J. A. F. dos. **Avaliação de estudos pré-clínicos de análogos sintéticos do fenetil ester do ácido cafeico com potencial antitumoral**. 2015. 54 f., Trabalho de conclusão de curso (monografia) – Curso de Farmácia, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, Paraíba, 2015.

SCHNEIDER, M. R. **Suscetibilidade genética, dano e reparação do DNA e sua relação com o perfil fisiopatológico de pacientes com câncer de pulmão**. 2017. 110 f., Trabalho de conclusão de curso (Dissertação) – Pós-graduação em Promoção da Saúde, Universidade de Santa Cruz do Sul, Rio Grande do Sul, 2017.

SHÜTZ, G. R.; SANT'ANA, A. S. S.; SANTOS, S. G. Política de periódicos nacionais em Educação Física para estudos de revisão sistemática. **Revista Brasileira de Cineantropometria do Desempenho Humano**, Santa Catarina, v. 13, n. 4, p.313-319, 2011.

SCHWARTSMANN, G. Câncer de pulmão no Brasil: análise em um contexto internacional. **Onco**, 2012.

SENA, I. G.; DE OLIVEIRA, I. C. Guia para estudos de revisão sistemática: uma opção metodológica para as Ciências do Movimento Humano. **Movimento**, v. 20, n. 1, 2014.

SILVA, A. C.; JORGE, N. Cogumelos: compostos bioativos e propriedades antioxidantes. **Ciências Biológicas e da Saúde**, v.13, p. 375-84, 2011.

SILVA, C. P. da et al. A importância da alimentação na prevenção do câncer colorretal. **Revista de Trabalhos Acadêmicos - Universo Recife**, v. 1, n. 1, 2014.

SILVA, C. T.; JASIULIONIS, M. G. Relação entre estresse oxidativo, alterações epigenéticas e câncer. **Ciência e Cultura**, v. 66, n. 1, p. 38-42, 2014.

SILVA, G. A. Câncer: um raio x atualizado da doença. **Radis**. n.155. Ago, 2015.

SILVA, J. F. S.; MATTOS, I. E. Padrão de distribuição do câncer em cidade da zona de fronteira: tendência da mortalidade por câncer em Corumbá, Mato Grosso do Sul, no período 1980-2006. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 20, n. 1, p. 65-74, 2011.

SILVA, L. M. C. et al. Compostos fenólicos, carotenoides e atividade antioxidante de produtos vegetais. **Semina: Ciências Agrárias**, v. 31, n. 3, p 669-682, 2010.

SILVA, M. L. C. et al. Phenolic compounds, carotenoids and antioxidant activity in plant products. **Semina: Ciências Agrárias**, v. 31, n. 3, p. 669-682, 2010.

Sociedade Beneficente Israelita Brasileira. **Câncer benigno e maligno**. Disponível em: <<https://www.einstein.br/noticias/noticia/cancer-benigno-maligno>> Acesso em: 27 de Setembro de 2017.

SOUSA, J. B. A. S. **Atividade Biológica de derivados do Ácido Cafeico: Efeito antioxidante e anti-inflamatório**. 2011. 78 f. Trabalho de conclusão de curso (Dissertação) - Curso de Farmácia, Universidade do Porto, Portugal. 2011.

SOUZA, M. C. de et al. Profile of patients with lung cancer assisted at the National Cancer Institute, according to their smoking status, from 2000 to 2007. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 17, n. 1, p. 175-188, 2014.

SOUZA, M. C. de et al. Trends in lung cancer mortality in Brazil from the 1980s into the early 21st century: age-period-cohort analysis. **Cadernos de saúde pública**, v. 28, n. 1, p. 21-30, 2012.

STANIFORTH, V. et al. Ferulic acid, a phenolic phytochemical, inhibits UVB-induced matrix metalloproteinases in mouse skin via posttranslational mechanisms. **Journal of Nutritional Biochemistry**. V. 23, p 443-451, 2012.

THOMAS, J. R. et al. **Métodos de Pesquisa em atividade física**. 6 ed. Porto Alegre: Artmed, 2012.

TORTORA, G. J.; DERRICKSON, B. **Corpo Humano: Fundamentos da Anatomia e Fisiologia**. 10 ed. Porto Alegre: Artmed Editora, 2016.

TANAKA, S. et al. Custos e padrões de tratamento de pacientes com câncer de pulmão não-pequenas células (CPNPC) avançado no sistema suplementar de saúde. **JBES: Jornal Brasileiro de Economia da Saúde**, v. 8, n. 2, 2016.

TRAVIS, W. D. Pathology of Lung Cancer. **Clinics in Chest Medicine**. v. 32, n. 4, p. 669-92, 2011.

URBANIAK, A.; SZELAG, M. MOLSKI, M. Theoretical investigations of stereochemistry and solvent influence on antioxidant activity of ferulic acid. **Computational and Theoretical Chemistry**. v, 2012, p. 33 – 40, 2013.

VIANI, G. A. et al. Trinta anos de irradiação craniana profilática em pacientes com câncer de pulmão de pequenas células: uma meta-análise de ensaios clínicos randomizados. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 38, n. 3, p. 372-381, 2012.

WEST, J. B. **Fisiologia respiratória: Princípios básicos**. 9 ed. Porto Alegre: Artmed Editora, 2013.