

O Duplo Papel da Inflamação no Surgimento das Lesões Cancerígenas

The Double Role of Inflammation in the Emergence of Cancerous Lesions

ROSIMAR DE CASTRO BARRETO¹
GIUSEPPE A. SCARANO PEREIRA¹
LINO JOÃO DA COSTA¹
HELLEN ROSI BARRETO B. CAVALCANTI²

RESUMO

Nesta revisão, ficou demonstrado que da mesma maneira que as células imunológicas agem para reparar os tecidos afetados, as células cancerígenas produzem desordenadamente os fatores da inflamação para manter o crescimento e desenvolvimento da lesão tumoral. Elas produzem exageradamente as mesmas substâncias inflamatórias como citocinas, prostaglandinas e leucotrienos, as quais normalmente desempenham a reparação natural dos tecidos. O câncer vai se servir dessas substâncias para induzir sua própria proliferação e tornar permeáveis as barreiras que o cercam. Assim, o processo que permite ao sistema imunológico reparar lesões e destruir os agentes agressores em todos os recônditos do organismo é desviado em favor das células cancerosas. E graças à inflamação, elas vão se infiltrar nos tecidos vizinhos, penetrar no fluxo sanguíneo e linfático para originar as metástases. O excesso dessas substâncias inflamatórias nos tecidos contíguos acarreta o bloqueio de um processo natural que se chama apoptose, ou seja, o suicídio celular geneticamente programado, contribuindo assim para a proliferação anárquica dos tecidos. As células cancerosas se veem assim protegidas da destruição celular, e o tumor vai cada vez mais, ganhando tamanho e corpo.

DESCRIPTORIOS

Inflamação. Câncer. Imunologia.

SUMMARY

This review demonstrated that in the same way the immune cells act to repair the affected tissues, cancer cells produce disorderly inflammation factors to sustain growth and development of the tumor. They produce exaggeratedly the same inflammatory substances such as cytokines, prostaglandins and leukotrienes, which usually play the natural tissue repair. The cancer uses those substances to induce its own proliferation and to make permeable barriers surrounding it. Then the process that allows the immune system to repair damage and to destroy aggressors in all reaches of the body is skewed in favor of cancerous cells. And due to inflammation, such cells will infiltrate through surrounding tissues, penetrate into lymphatic and blood flow until give rise to metastases. The excess of these inflammatory substances in the surrounding tissues, leads to blockage of a natural process called apoptosis, or genetically programmed cell suicide, thereby contributing to the uncontrolled proliferation of tissues. Cancerous cells are thus protected from cell destruction, and the tumor will increasingly gaining size and body.

DESCRIPTORS

Inflammation. Cancer. Immunology.

1 Professor Doutor Associado do Departamento de Clínica e Odontologia Social/CCS/UFPB

2 Aluna do Curso de Odontologia - UNIPÊ - PB

Todos os organismos vivos são naturalmente capazes de restaurar seus tecidos após ocorrência de um dano, o mecanismo central responsável por esta reparação é a inflamação. Quando um tecido é afetado através de pancada, corte ou queimadura desencadeando uma infecção e inflamação, esta é imediatamente detectada pelas plaquetas do sangue que se aglutinam em torno do local danificado. Ao se juntarem, elas liberam uma substância química, o “fator de crescimento derivado das plaquetas” (PDGF) que tem como função alertar as células brancas do sistema imunológico. Estas, por sua vez, irão produzir uma série de mediadores químicos: citocinas, quimiocinas, prostaglandinas, leucotrienos e tromboxanos que têm múltiplos efeitos, e irão orientar o processo de reparação tecidual. Em seguida, tornam os tecidos adjacentes permeáveis para que as células imunológicas possam penetrar e chegar ao local para destruir os agentes agressores, induzindo no local uma neo formação de pequenos vasos sanguíneos, de forma a permitir a chegada de oxigênio e nutrientes no local da lesão a ser reparada.

Esses mecanismos são absolutamente essenciais para manutenção da integridade do organismo humano bem como a sua reconstrução permanente diante das inevitáveis agressões. Quando bem regulados e em equilíbrio com as outras funções celulares, esses processos são harmoniosos e auto-limitados, parando tão logo as reparações teciduais tenham sido efetuadas.

As células imunológicas que tinham sido ativadas diante dos agentes agressores se recolocam em estado de vigília a fim de evitar que, no impulso, ataquem os tecidos sadios.

Diante do exposto, é sabido que as lesões cancerígenas aproveitam da deficiência desses mecanismos de reparação para invadir e disseminar pelo organismo levando-o à morte. Esta dupla face da inflamação prevista para garantir a reparação tecidual visando a cura, pode sofrer mudanças na sua orientação, e passar a colaborar com o crescimento da lesão cancerígena.

VIRCHOW, (1863), observou que diversos pacientes pareciam ter desenvolvido câncer, no local onde anteriormente, tinham recebido um traumatismo, ou onde existia uma lesão persistente que nunca cicatrizava.

Cerca um século depois DVORAK, (1986), emérito professor de patologia da Faculdade de Medicina de Harvard, retomou essa hipótese, apoiando-se desta vez em argumentos baseados em seu artigo intitulado “Tumores, feridas que não curam”

Baseado nisso, JUNIOR PEEK *et al.*, (2005),

demonstraram que o papel desempenhado pela inflamação no desenvolvimento do câncer é considerado de tão grande importância que, nos Estados Unidos, o Instituto Nacional do Câncer redigiu um relatório a fim de fazer a maior divulgação possível, a uma pesquisa ainda desconhecida dos médicos oncologistas. Este documento descreve com grande precisão, os processos pelos quais as células cancerosas conseguem confundir e perverter os mecanismos de cura do organismo. Demonstrando que da mesma maneira que as células imunológicas agem para reparar as lesões, as células cancerosas devem produzir os fatores da inflamação para sustentar e manter de forma execrável o crescimento tumoral em desenvolvimento.

Elas produzem exageradamente as mesmas substâncias inflamatórias, que desempenham o papel natural na reparação das feridas (citocinas, prostaglandinas e leucotrienos), agindo como agentes químicos que favorecem a multiplicação celular. O câncer vai se servir dessas substâncias para induzir sua própria proliferação e tornar permeáveis as barreiras que o cercam. Assim, o processo que permite ao sistema imunológico reparar lesões e destruir os agentes agressores em todos os recônditos do organismo é desviado em favor das células cancerosas, que vão se apoderar dele para proliferar e se propagar. Graças à inflamação, elas vão se infiltrar nos tecidos vizinhos e penetrar no fluxo sanguíneo e linfático para disseminar e originar as metástases.

O excesso dessas substâncias acarreta por sua vez, nos tecidos contíguos, o bloqueio de um processo natural, a apoptose, ou seja, o suicídio celular geneticamente programado para a proliferação anárquica dos tecidos. As células cancerosas se veem assim protegidas da destruição celular, e o tumor vai ganhando tamanho.

REVISÃO DA LITERATURA

Reverendo o mecanismo da inflamação e o aparecimento das lesões tumorais HUANG *et al.*, (1998), MANTOVANI *et al.*, (1993), descreveram que as formações tumorais provocam um efeito grave sobre o organismo, desarmando e enfraquecendo as células imunológicas presentes nas proximidades da lesão. Em suma, pode-se dizer que ocorre uma super produção de fatores inflamatórios que tem como finalidade desorientar as células de defesa. Os glóbulos brancos e as células *Natural Killer Cell* (NK) são neutralizados, parando de lutar contra o tumor, que se desenvolve, aumentando gradativamente. As células exterminadoras

naturais ou células NK são um tipo de glóbulos brancos responsáveis pela defesa específica do organismo. Têm um papel importante no combate às infecções virais e células tumorais. Identificadas pela primeira vez em 1975, foram rotuladas de exterminadoras naturais pela sua atividade citotóxica contra células tumorais de diferentes linhagens, sem a necessidade de reconhecimento prévio de um antígeno específico, contrariamente ao funcionamento dos linfócitos T auxiliar, que tem a função de coordenar a defesa imunológica contra vírus, bactérias e fungos, principalmente através da produção e liberação de substâncias chamadas citocinas. Ainda ataca células que se tornam anormais, geralmente as tumorais ou infectadas por vírus.

Elas são ativadas em resposta a diversos estímulos, nomeadamente por citocina produzidos por outros elementos do sistema imunitário, por estimulação dos receptores de Imunoglobulinas FcR, presentes na sua membrana celular, e pelos receptores de ativação ou inibição, específicos das células NK. As células NK são citotóxicas e identificam as células que estão contaminadas com vírus, e conseqüentemente comprometidas e as destroem. São componentes importantes na defesa imunitária não específica, originárias da medula óssea, são descritas como grandes e granulares. Estas células não destroem os microorganismos patogênicos diretamente, tendo uma função mais relacionada com a destruição de células infectadas ou que possam ser cancerígenas.

BAXEVANIS *et al.*, (1993), relatam que quanto mais o tumor cresce, mais ele induz a inflamação, que por sua vez estimula o seu crescimento. Segundo MARX, (2004), isto significa dizer que quanto mais os cânceres conseguem induzir e aumentar a reação local inflamatória, maior é a agressão do tumor, e maior a sua capacidade de se propagar por longas distâncias, alcançando os vasos sanguíneos e gânglios linfáticos, semeando as metástases. O processo é tão crucial e violento que o nível da produção de fatores de inflamação pelos tumores permite antever a duração da sobrevida do paciente nos numerosos tipos de cânceres (cólon, seio, próstata, útero, estômago, e cérebro). WALLACE, (2002).

Oncologistas escoceses (Glasgow), fizeram uma avaliação e passaram a medir os indicadores de inflamação no sangue de pacientes que sofriam de diversos tipos de cânceres. Eles mostraram que os pacientes cujo nível de inflamação era mais baixo tinham duas vezes mais chances do que os outros de estarem ainda vivos mesmo após vários anos. Estabeleceram um cálculo muito simples para avaliar o risco pessoal em função de dois testes sanguíneos do nível de inflamação:

proteína C-reativa – PCR < 10 mg/L e albumina > 35 g/L
= **risco mínimo**
– PCR > 10 mg/L ou albumina < 35 g/L
L = **risco médio**
– PCR > 10 mg/L e albumina < 35 mg/L
L = **risco elevado**.

Esses indicadores segundo CRUMLEY *et al.*, 2006, FORREST *et al.*, (2004) são fáceis de aferir, e constituem uma excelente forma para se fazer a avaliação das chances de sobrevida do paciente ao invés de levar em consideração o estado de saúde geral da pessoa no momento do diagnóstico.

PAILLAUD (2003), tinha feito a mesma descoberta: medindo o grau da inflamação, assim, conseguiu prever com cerca de 90% de certeza, quais dentre seus pacientes que sofriam de câncer avançado, estariam vivos alguns anos depois.

Estudos realizados por HARRIS *et al.*, (1999), THUN (1996) chegaram a concluir que as pessoas que tomam regularmente medicamentos antiinflamatórios (Advil, Brufen, Ibuprofen, Indocid, Nifluril, Upfen, Voltaren) são menos vulneráveis ao câncer do que as que não tomam, visto que, estes medicamentos irão impedir a síntese de prostaglandinas e conseqüente inibir a produção dos mediadores químicos da inflamação (quimiocinas, leucotrienos e tromboxanos) contribuindo de forma negativa para o desenvolvimento e propagação das células tumorais. Infelizmente, esses medicamentos apresentam efeitos secundários assim como risco de úlcera no estômago e de gastrite. O surgimento dos novos antiinflamatórios, como o Vioxx, Celebrex, apresenta menos efeito irritante sobre a mucosa gástrica, e são potentes inibidores da nefástica Cox-2, a enzima produzida pelos tumores que funciona como aceleradora da produção de substâncias pró-inflamatórias que contribuem diretamente para o desenvolvimento do tumor. Atualmente diversos projetos de pesquisa visam explorar os seus possíveis efeitos protetores contra o câncer, o que tem possibilitado resultados bastante encorajadores. Contudo, na prática ficou demonstrado riscos de problemas renais e cardiovasculares. Constatou-se que o consumo elevado do remédio, *dobro os riscos de infartos e derrames*. Uma das hipóteses mais prováveis é que, ao inibir a ação da enzima COX-2, uma das responsáveis pela dor e pela inflamação, o remédio possa estimular a formação de trombos como também aumente a pressão arterial e conseqüentemente forçando os rins a trabalhar mais, levando a um quadro de insuficiência renal.

KARIN, GRETEN, (2005) pesquisadores da

Universidade de San Diego, em colaboração com uma grande fundação alemã, (A Deutsch Forschungsgemeinschaft), mostraram que, bastava bloquear a fabricação de uma das principais citocinas pró-inflamatórias, chamada NF-kappaB, para destruir a maior parte das células cancerosas e impedi-las de produzir metástases. O NF-kappaB é uma espécie de mensageiro do câncer. Seu papel central é hoje tão bem conhecido que BALDWIN, (2001) chegou a declarar que “Quase todos os agentes anticancerígenos são inibidores de NF-kappaB”.

MARX (2004), relata que a indústria farmacêutica, atualmente está à procura de novos medicamentos inibidores do NF-kappaB, muito embora diversas drogas naturais sejam conhecidas, algumas já amplamente disponíveis no mercado.

As catequinas do chá verde e o resveratrol do vinho tinto, certamente atuam como substâncias antioxidante. Estudos indicam que as catequinas são os compostos mais ativos presentes no chá verde e que podem atuar na inibição de carcinógenos e no desenvolvimento dos tumores. As catequinas exibem ainda propriedades antioxidantes, semelhantes às das vitaminas C (ácido escórbico) e E (tocoferol), que ajudam a inibir a ação dos radicais livres, protegendo o organismo de algumas doenças, como o câncer. O vinho tinto é fonte de trans-resveratrol e fitoalexina que além do efeito antioxidante é também quimioprotetor. Estudo experimental, tem demonstrado que o resveratrol pode inibir a proliferação celular, induzir apoptose e bloquear a progressão do ciclo celular em numerosos tipos celulares de câncer humano.

GILMORE *et al.*, (2002), descreveu que o NF-kappaB está constitutivamente ativado em uma grande variedade de tumores humanos: tumor de mama, ovário, próstata, rins, fígado, pâncreas, colon-retos, tireoide, melanoma, linfoma de Hodgkin e não Hodgkin, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda, astrocitoma, glioblastoma e tumores de cabeça e pescoço.

Muito importante e desconcertante é a ativação do NF-kappaB em células cancerosas humanas, por vários agentes quimioterápicos e pela radioterapia, o que impede parcialmente ou totalmente que estes tipos de tratamento induzam a morte da célula maligna. Compreendemos também o porquê da existência, na atualidade, de grande número de tumores multiresistentes à quimioterapia e à radioterapia. É comum combinar radioterapia com cirurgia, quimioterapia, terapia hormonal ou alguma mistura dos três. A radioterapia funciona danificando o DNA das células. As células cancerosas se reproduzem mais, porém têm

menor capacidade de reparar danos comparadas à células sadias. O dano ao DNA é herdado através da divisão celular, que é transferido a outras células cancerosas, fazendo elas morrerem ou se reproduzirem mais lentamente. Uma das principais limitações da radioterapia é que as células de tumores sólidos ficam deficientes em oxigênio, o que as torna mais resistentes aos efeitos da radiação, uma vez que o oxigênio torna os danos ao DNA permanentes.

A quimioterapia e a radioterapia são fatores de agressão do mais alto grau, desencadeiam e exacerbam os mecanismos de sobrevivência e tornam as células que não morreram resistentes ao tratamento subsequente. Devemos nos lembrar que as células cancerosas quando agredidas também aumentam a geração de outras substâncias como o fator de transcrição nuclear NF-kappaB o qual também é um fator de sobrevivência das células normais, e que as células malignas sabem muito bem como utilizar (FELIPPE, 2005).

Numerosos estudos indicam que a ativação do NF-kappaB pode bloquear as vias de sinalização da morte celular. Sua ativação protege as células da cascata apoptótica induzida pelo TNF alfa e outros estímulos. Ele ativa a TRAF 1 e 2 as quais bloqueiam a capacidade do TNF induzir a ativação da caspase 8 (cascata apoptótica) e também ativa vários genes antiapoptóticos, como por ex. o Bcl-2. Ele ainda antagoniza a função do gene p53 (gene apoptótico), possivelmente por competição cruzada pelos co-ativadores transcripcionais. O fator de transcrição nuclear da família NF-kappaB, está implicado na ativação de genes associados à proliferação celular, angiogênese, metástase e supressão da apoptose, isto é, este fator promove a oncogênese e a resistência do câncer à terapia anti neoplásica. KARIN (2002) considera o NF-kappaB como o principal culpado do câncer. Os fatores nucleares da família kappaB, permanecem inativos no citoplasma até acontecer a sua ativação por um dos fatores descritos acima. O ativador transcripcional NF-kappaB é um heterodímero de p65 - p50 e foi o primeiro fator transcripcional latente descoberto por SEN, BALTIMORE, (1986).

O fator ativo migra para o núcleo e provoca a ativação transcripcional de genes associados com a proliferação celular, a angiogênese, as metástases e a supressão da apoptose. Ele pode controlar a progressão do ciclo celular e possivelmente a diferenciação celular. O NF-kappaB ativado, promove a oncogênese e a resistência à terapêutica clínica anti-câncer. Ele pode estar ativo em 85% dos cânceres humanos e muitos acreditam que seja o principal culpado pela iniciação e manutenção desta doença.

O TNF-alfa necessita ainda ser mais estudado e melhor compreendido. Ele somente funciona como pró apoptótico via cascata das caspases quando o NF-kappaB está inibido. Quando ele está no meio intersticial do tumor, funciona como promotor do câncer. Em altas concentrações no sangue, provoca caquexia e não consegue induzir apoptose tumoral quando o NF-kappaB está ativado.

A inibição das proteínas de transdução de sinal das vias que levam à ativação do NF-kappaB, tem sido utilizada há muitos anos para combater a doença inflamatória e mais recentemente também tem mostrado seu papel benéfico no tratamento do câncer humano. Na verdade existe uma íntima relação entre a inflamação crônica e o câncer que foi primeiro sugerida por Galeno (180DC) e posteriormente confirmada por Virchow.

O trióxido de arsênio, licor de Fowler, largamente usado no século 19 como antiinflamatório foi utilizado também naquela época no tratamento da leucemia mieloide crônica. Mais recentemente WAXMAN, ANDERSON (2001), relatou os efeitos benéficos do trióxido de arsênio na leucemia promielocítica. Em estudo multicêntrico nos Estados Unidos, NIU (1999), constatou 85% de completa remissão da leucemia promielocítica aguda recidivada com este agente, o qual já foi aprovado pelo FDA americano. Esta substância também é eficaz no mieloma múltiplo refratário. HUSSEIN, (2001) relata que atualmente está também sendo testada em tumores sólidos.

A talidomida é outro agente em uso clínico, que inibe o NF-kappaB. SINGHAL (1999), obteve com a talidomida, completa remissão em 32% dos casos de mieloma múltiplo refratário à terapia habitual. A eficácia aumentou combinando-se a talidomida com outros agentes inibidores do NF como a dexametasona, que atua inibindo os fatores da inflamação do mesmo modo dos (AINES) antiinflamatórios não hormonais. RAJKUMAR, (2001). PRO (2001), obteve bons resultados no linfoma de Hodgkin e em linfomas não Hodgkin. FINE, (2000), obteve uma boa estabilização na evolução de gliomas de alto grau. Os mesmos efeitos foram conseguidos por FIGY, (2001), no câncer avançado de próstata.

CALCAGNI, ELENKOV, (2006), GLASER, (2005). relatam que o controle dos processos inflamatórios no nosso corpo não é levado em consideração, e que não se procura efetivamente eliminar as toxinas pró-inflamatórias de nosso organismo, bem como adotar uma alimentação saudável, isenta de radicais livres, voltada para o combate do câncer e também livrar-se do estresse cotidiano mantendo o equilíbrio psíquico e emocional.

Quase todos os cânceres são causados por anomalias no material genético de células transformadas. Estas anomalias podem ser resultado dos efeitos de agentes carcinógenos, como o tabagismo, radiação, substâncias químicas ou agentes infecciosos. Outros tipos de anormalidades genéticas podem ser adquiridas através de erros na replicação do DNA, ou são herdadas, e consequentemente presente em todas as células.

As interações complexas entre carcinógenos e o genoma hospedeiro podem explicar porque somente alguns desenvolvem câncer após a exposição a um carcinógeno conhecido.

Novos aspectos da genética da patogênese do câncer, como a metilação do DNA e os microRNAs estão cada vez mais sendo reconhecidos como importantes para o processo.

As anomalias genéticas encontradas no câncer afetam tipicamente duas classes gerais de genes. Os genes promotores de câncer, oncogenes, estão geralmente ativados nas células cancerígenas, fornecendo a estas células novas propriedades, como o crescimento e divisão hiperativa, proteção contra morte celular programada, perda do respeito aos limites teciduais normais e a habilidade de se tornarem estáveis em diversos ambientes teciduais. Os genes supressores de tumor estão geralmente inativados nas células cancerígenas, resultando na perda das funções normais destas células, como uma replicação de DNA acurada, controle sobre o ciclo celular, orientação e aderência nos tecidos e interação com as células protetoras do sistema imune.

O cancer é fundamentalmente uma doença genética. Em células normais, o crescimento celular é controlado por diversos fatores. Vários deles promovem o crescimento e multiplicação celulares como o hormônio do crescimento, hormônio da tireóide (t3/t4), insulina, e fatores locais como citocinas.

A atividade de cada célula é dirigida pelo seu DNA. Ao longo da embriogênese, à medida que células cada vez mais diferenciadas se originam do zigoto, alguns genes tornam-se ativos enquanto outros são inativados, de acordo com a função final da célula. Mas cada célula mantém sempre uma cópia do genoma completo no seu núcleo.

Ao longo da nossa vida, milhões de células do nosso organismo sofrem pequenas mutações, essas células normalmente se autodestroem pela atividade de proteínas geradas a partir de genes anti-tumorais do DNA, o p53. Nenhuma célula se torna neoplásica apenas com uma mutação. Normalmente são necessárias várias ocorrências para haver desregulação do ciclo celular e proliferação excessiva, e ainda mais outras para que haja

invasão dos órgãos adjacentes ou distantes constituindo as metástases.

Exames genéticos

Alguns exames genéticos para pessoas de alto-risco já estão disponíveis para alguns casos de mutações genéticas relacionadas ao câncer. Portadores de mutações genéticas que apresentam risco aumentado de incidência de câncer podem se submeter a uma inspeção mais detalhada com prevenção química, radioterápica ou cirúrgicas corrigindo ou estagnando o processo, podendo assim, salvar a vida destas pessoas (Quadro 1).

TRATAMENTO

Atualmente, mesmo com os avanços da ciência e da tecnologia, o câncer ainda é uma das doenças mais temidas pela humanidade. Em muitos dos casos não é **curável**, mas quando diagnosticado precocemente tem-se um grande índice de cura, no entanto é muito desgastante para o paciente provocando distúrbios psíquicos e emocionais. Pensando nisso, a comunidade científica vive pesquisando e fazendo inúmeros testes visando diminuir o sofrimento de quem padece desta doença. Além dos tratamentos cirúrgicos, radioterápicos, quimioterápicos, corte do suprimento sanguíneo no local da lesão levando ao envelhecimento precoce e morte da célula cancerígena. Está sendo testado e empregado em alguns cânceres, ondas de ultrassom com capacidade de destruir as células cancerígenas. Estas ondas sonoras de alta frequência tornam possível o tratamento sem a necessidade de cirurgia.

O equipamento utilizado é diferente dos demais, já que tem capacidade de focar até mil feixes em um único ponto. O calor produzido faz com que as células cancerígenas sejam queimadas sem que os tecidos próximos sejam afetados. Infelizmente este tratamento não é viável para todos os pacientes. Requer um estudo minucioso de cada caso, para depois ser definido o tratamento. No estudo são levados em consideração o

local e tamanho do tumor. Mesmo com todas essas informações, ainda existem questões a serem estudadas, no entanto o mais importante é que estamos no caminho certo. Se tudo correr bem, em um futuro bem próximo pacientes poderão ser tratados do câncer sem a necessidade de submeter-se a cirurgia.

CONCLUSÃO

Levando em consideração os fatos de importância, observados e relatados na literatura pode-se aferir que:

- Existe uma íntima relação entre a inflamação crônica e o câncer, fato sugerido por Galeno desde (180.D.C) e confirmado por Virchow o pai da patologia moderna;
- As lesões cancerígenas aproveitam do desequilíbrio do mecanismo natural de defesa, para invadir o organismo e levá-lo à morte;
- Os mediadores químicos da inflamação, fazem jogo duplo, desempenhando papel nocivo no aparecimento e desenvolvimento das lesões cancerígenas;
- O excesso da produção de mediadores da inflamação produzido pelas células cancerígenas, acarretam o bloqueio do suicídio celular (apoptose) geneticamente programado;
- As pessoas que tomam regularmente medicamentos antiinflamatórios são menos vulneráveis ao câncer do que as que não tomam;
- A maioria dos cânceres são causados por anomalias no material genético de células transformadas;
- São necessárias várias ocorrências de mutação genética para haver desregulação do ciclo celular, e mais outras, para que haja invasão dos órgãos adjacentes constituindo as metástases.
- Quando diagnosticado precocemente são totalmente curáveis.

REFERÊNCIAS

1. BALDWIN A. Control of oncogenesis and cancer therapy resistance by the transcription factor NF- κ B. - *J.Clin. Invest.* 107: 241-246, 2001.
2. BAXEVANIS CN, RECLOS GJ, GRITZAPISAD, DEDOUSIS GV, MISSITZIS I, PAPAMICHAIL M. Elevated Prostaglandin E2 production by monocytes is responsible for the depressed level of natural killer and lymphokine-activated killer cell function in patients with breast cancer. *Cancer*, 72(79): 491-50, 1993.
3. CALCAGNI E, ELENKOVA I. Stress system activity. Innate and T helper cytokines, and susceptibility to immune-related diseases. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1069: 62-76, 2006.
4. CRUMLEY ABC, MCMILLAN DC, MCKERNAN M, MCDONALD AC, STUART RC. Evaluation of an inflammation-based prognostic score in patients with inoperable gastro-esophageal cancer. *British Journal of Cancer*, 94(5): 637-41, 2006.
5. DVORAK HF. Tumors: wounds that do not heal. Similarities between tumor stroma generation and wound healing. *New England Journal of Medicine*, 315 (26): 1650-9, 1986.
6. FELIPPE JJ. Estratégia Terapêutica para induzir a oxidação intratumoral, inibir o NF- κ B, aumentar a fluidez de membrana, demetilar o DNA, acetilar o DNA, ativar a delta-6 desaturase e aumentar a oxigenação tissular para provocar : apoptose, inibição da proliferação celular e inibição da angiogênese das células transformadas. Revista Eletrônica da Associação Brasileira de Medicina Complementar, www.medicinacomplementar.com.br . Biblioteca de Câncer. Janeiro. Tema da semana de 03/01/2005.
7. FIGY WD. A randomized phase II trial of thalidomide, an angiogenesis inhibitor, in patients with androgen-independent prostate cancer. - *Clin. Cancer Res.*, 7: 1888-1893, 2001.
8. FINE HA. Phase II trial of the antiangiogenic agent thalidomide in patients with recurrent high-grade gliomas. *J. Clin. Oncol.*, 18: 708-715, 2000.
9. FORREST LM, MCMILLAN DC, MCARDLE CS, ANGERSON WJ, DUNLOP DJ. Comparison of an inflammation-based prognostic score (GPS) with performance status (ECOG) in patients receiving platinum-based chemotherapy for inoperable non-small-cell lung cancer. *British Journal of Cancer*, 90(9): 1704-6, 2004.
10. GILMORE T, GAPUZAN ME, KALAITZIDIS D, STARCZYNOWSKI D. Rel/ NF- κ B/I κ B signal transduction in the generation and treatment of human cancer. *Cancer Letters*, 181: 1-9, 2002.
11. GLASER R. Stress-associated immune dysregulation and its importance for human health: a personal history of psychoneuroimmunology. *Brain, Behavior, Immunity*, 19(1): 3-11, 2005.
12. HARRIS RE, KASBARI S, FARRAR WB. Prospective study of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and breast cancer. *Oncology Reports*, 6(1): 71-3, 1999. Available in: Tratamento do Câncer sem Cirurgia – Aparelho de Ultrassom do Icesp. <http://www.essaseoutras.com.br>. Acessado em: 15/04/2011
13. HUANG M, STOLINA M, SHARMA S, MAO, JT, ZHU, L, MILLER, PW, et al. Non-small cell lung cancer cyclooxygenase-2-dependent regulation of cytokine balance in lymphocytes and macrophages: up-regulation of interleukin 10 and down-regulation of interleukin 12 production. *Cancer Research*, 58(6): 1208-1216, 1998.
14. HUSSEIN MA. A Phase II clinical study of arsenic trioxide (ATO) in patients (pts) with relapsed or refractory multiple myeloma (MM): a preliminary report . *American Society of Hematology* . Orlando, FL, pp. 378 a., 2001.
15. KARIN M. NF- κ B in cancer: from innocent bystander to major culprit . *Nat. Rev. Cancer*, 2: 301-310, 2002.
16. KARIN M, GRETEN FR, NF- κ B: linking inflammation and immunity to cancer development and progression. *Nature Reviews Immunology*, 5(10): 749-59, 2005.
17. MANTOVANI A, BOTTAZI B, COLOTRA F, SOZZANI S, RUCO L. The origin and function of tumor-associated macrophages. *Immunology Today*, 13(17): 265-70, 1993.
18. MARX J. Cancer research: Inflammation and cancer: the link grows stronger. *Science*, 306(306): 5698-966, 2004.
19. NIU C. Studies on treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide: remission induction, follow-up, and molecular monitoring in 11 newly diagnosed and 47 relapsed acute promyelocytic leukemia patients . *Blood*, 94: 3315-3324, 1999.
20. PAILLAUD E, BORIES P-N, AITA SL et al. Prognostic value of dietary intake and inflammation on survival in patients with advanced cancer: relationship with performance status, pain, and digestive disorders. *Nutr Cancer*, 45(1): 30-5, 2003.
21. JUNIOR PEEK RM, MOHLA S, DUBOIS RN. Inflammation in the genesis and perpetuation of cancer: summary and recommendations from a national cancer institute-sponsored meeting. *Cancer Research*, 65(19):8583-6, 2005.
22. PRO, B. Phase II study of thalidomide in patients with recurrent Hodgkin's disease (HD) and non-Hodgkin's lymphomas (NHL). - American Society of Hematology. Orlando, FL, pp. 246 b., 2001.

23. RAJKUMAR, S.V. Combination therapy with thalidomide plus dexamethasone (Thal/Dex) for newly diagnosed myeloma (MM). - American Society of Hematology . Orlando, FL, pp. 849 a., 2001.
24. SEN R, BALTIMORE D. Inducibility of kappa immunoglobulin enhancer-binding protein NF-kB by a posttranslational mechanism. *Cell*, (47): 921-928, 1986.
25. SINGHAL S. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma . *N. Engl. J. Med*, 341: 1565-1571, 1999.
26. THUN MJ. Nsaid use and decreased risk of gastrointestinal cancers. *Gastroenterology Clinics of North America*, 25(2): 333-48, 1996.
27. VIRCHOW R. Cellular Pathology as based upon Physiological and Pathological History. Published by J.B. Lippincott, Philadelphia, 1863.
28. WALLACE J. Nutrition and botanical modulation of the inflammatory cascade-eicosanoids, cylooxygenases and lipoxygenases – As an adjunct in cancer therapy. *Integrative Cancer Therapies*, 1(1): 7-37, 2002.
29. WAXMAN S. Anderson, K. History of development of arsenic derivatives in cancer therapy . *Oncologist*, 6(2):3-10, 2001.

Correspondência

Departamento de Clínica e Odontologia Social
Centro de Ciências da Saúde/UFPB
Campus I – Castelo Branco
58051-900 João Pessoa – Paraíba – Brasil

Email

rosimar@ccs.ufpb.br