

CENTRO UNIVERSITÁRIO SAGRADO CORAÇÃO – UNISAGRADO

NAIARA CAROLINE VÍGARO CAPAIS

DESENVOLVIMENTO DE MATERIAL DIDÁTICO: E-BOOK SOBRE A INTERAÇÃO
DROGA-NUTRIENTE DURANTE O TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO

BAURU

2023

NAIARA CAROLINE VÍGARO CAPAIS

DESENVOLVIMENTO DE MATERIAL DIDÁTICO: E-BOOK SOBRE A INTERAÇÃO
DROGA-NUTRIENTE DURANTE O TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como parte dos requisitos
para obtenção do título de bacharel em
Nutrição - Centro Universitário Sagrado
Coração.

Orientadora: Prof.^a Me. Renata Camilla
Favarin Froes.

BAURU

2023

NAIARA CAROLINE VÍGARO CAPAIS

DESENVOLVIMENTO DE MATERIAL DIDÁTICO: E-BOOK SOBRE A
INTERAÇÃO DROGA-NUTRIENTE NO TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como parte dos requisitos
para obtenção do título de bacharel em
Nutrição - Centro Universitário Sagrado
Coração.

Aprovado em: ___/___/___.

Banca examinadora:

Prof.^a Me. Renata Camilla Favarin Froes.
Centro Universitário Sagrado Coração

Farmacêutica, Natália Malaquias
Hospital Unimed Bauru

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com
ISBD

C236d

Capais, Naiara Caroline Vígaro

Desenvolvimento de material didático: e-book sobre a interação droga-nutriente durante o tratamento quimioterápico / Naiara Caroline Vígaro Capais. -- 2023.
36f. : il.

Orientadora: Prof.^aM.^a Renata Camilla Favarin Froes

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Nutrição) -
Centro Universitário Sagrado Coração - UNISAGRADO - Bauru -
SP

1. Câncer. 2. Quimioterápicos. 3. Interação. 4. Droga-
Nutriente. I. Froes, Renata Camilla Favarin. II. Título.

Dedico este trabalho aos meus pais, com carinho.

AGRADECIMENTOS

Quero expressar minha gratidão primeiramente a Deus e a Nossa Senhora por me proteger, me guiar e me permitir com sabedoria concluir mais uma etapa da minha carreira acadêmica, me dando coragem e paciência para perseverar em minha jornada acadêmica e enfrentar os desafios perante à rotina diária.

Agradeço aos meus pais pela compreensão, apoio, carinho, paciência e amor durante a trajetória da graduação para que o trabalho final fosse concluído, além de toda minha família que colaborou e auxiliou nesse processo, principalmente nos dois últimos anos.

Incluo nos agradecimentos minha cachorra que nos momentos de ansiedade me trouxe paz e tranquilidade.

As minhas amigas pela companhia e pelo apoio nos momentos da necessidade de um apoio emocional durante esses anos de graduação.

A minha orientadora que durante esses meses me incentivou e me auxiliou plenamente para finalização desse projeto. Agradeço também a todo corpo docente pelo conhecimento transmitido.

E a todos que direta ou indiretamente fizeram parte da minha jornada para que minha formação fosse possível, muito obrigada!

“A persistência é o caminho do êxito.”
(*Charles Chaplin*)

RESUMO

O câncer, surge a partir de uma mutação genética no DNA que envolve a divisão e reprodução anormal das células, se acumulando e dando origem a células cancerosas, podendo estas realizar a invasão a outros tecidos e órgãos em qualquer parte do corpo, sendo denominado de metástase. O tratamento para o câncer engloba as cirurgias, radioterapia, quimioterapia, bioterapia e transplante de células hematopoiéticas, podendo estar eles associados entre si ou não. A quimioterapia é um dos tratamentos mais comuns nos pacientes oncológico, sendo determinado como administração de substâncias químicas de acordo com o tipo e extensão do tumor. O tratamento realizado pode acarretar sintomas ao indivíduo, como: mielossupressão, anemia, fadiga, náuseas, vômitos, perda de apetite, mucosite, alterações do paladar e olfato, xerostomia, disfagia, alterações do TGI, levando como uma das consequências a má absorção dos nutrientes. Um dos fatores importantes a ser considerado no tratamento oncológico, é a interação droga-nutriente. Essa interação é definida como uma alteração da farmacocinética ou farmacodinâmica de um fármaco ou elemento nutricional, comprometendo a absorção do nutriente ou medicamento, sendo frequente em pacientes oncológicos por estarem em uso de polifarmácia. Diante da necessidade de transmitir conhecimento a população enferma, o material educativo visa auxiliar o público alvo nas escolhas alimentares frente ao quimioterápico utilizado durante o tratamento. Assim, após levantamento bibliográfico o material educativo foi elaborado, resultando num guia prático e de fácil compreensão que poderá ser utilizado também na prática clínica do nutricionista.

Palavras-chave: câncer; quimioterápicos; interação; droga-nutriente.

ABSTRACT

Cancer arises from a genetic mutation in DNA that involves the abnormal division and reproduction of cells, accumulating and giving rise to cancerous cells, which can invade other tissues and organs in any part of the body, being called cancer. metastasis. Cancer treatment includes surgery, radiotherapy, chemotherapy, biotherapy and hematopoietic cell transplantation, whether or not they may be associated with each other. Chemotherapy is one of the most common treatments for cancer patients, being determined as the administration of chemical substances according to the type and extent of the tumor. The treatment carried out can cause symptoms to the individual, such as: myelosuppression, anemia, fatigue, nausea, vomiting, loss of appetite, mucositis, changes in taste and smell, xerostomia, dysphagia, changes in the GIT, leading to poor absorption of the nutrients. One of the important factors to be considered in oncological treatment is the drug-nutrient interaction. This interaction is defined as an alteration in the pharmacokinetics or pharmacodynamics of a drug or nutritional element, compromising the absorption of the nutrient or medication, and is common in cancer patients because they are using polypharmacy. Given the need to transmit knowledge to the sick population, the educational material aims to help the target audience make food choices regarding the chemotherapy used during treatment. Therefore, after bibliographical research, the educational material was prepared, resulting in a practical and easy-to-understand guide that can also be used in the nutritionist's clinical practice.

Keywords: cancer; chemotherapy drugs; interaction; drug-nutrient.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 – Quimioterápicos e a interação com nutrientes.....	22
--	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Efeito dos quimioterápicos na relação início-duração.....	13
Tabela 2 – Esquema, dose, via e fase das medicações	14

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
2. OBJETIVOS:.....	16
2.1. Objetivo geral:.....	16
2.2. Objetivo específico:.....	16
3. JUSTIFICATIVA.....	17
4. METODOLOGIA	18
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	19
5.1. Diagnóstico situacional e levantamento bibliográfico	19
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	25
REFERÊNCIAS.....	26
APÊNDICE A – MATERIAL EDUCATIVO	28

1. INTRODUÇÃO

Segundo o Instituto Nacional do Câncer (2022), o câncer, surge a partir de uma mutação genética no DNA que envolve a divisão e reprodução anormal das células, se acumulando e dando origem a células cancerosas, podendo estas realizar a invasão a outros tecidos e órgãos em qualquer parte do corpo, sendo denominado de metástase.

Atualmente no Brasil, a incidência dos carcinomas é elevada, com previsão aproximada de 704 mil novos casos de câncer por ano até 2025. No gênero masculino, os canceres mais incidentes é o câncer de próstata e no gênero feminino, o câncer mais incidente é o de mama. (INCA, 2022).

O tratamento para o câncer engloba as cirurgias, radioterapia, quimioterapia, bioterapia e transplante de células hematopoiéticas, podendo estar eles associados entre si ou não. (INCA, 2022).

A quimioterapia é um dos tratamentos mais comuns nos pacientes oncológicos através da administração de substâncias químicas. Os agentes quimioterápicos são os alquilantes, antimetabólicos, antibióticos, antitumorais, agentes diversos, nitrossoureias e alcaloides de plantas. As vias para administração na quimioterapia incluem oral (cápsula, líquido), intravenosa (pela veia), intraperitoneal (cateter na bexiga), intravascular e intratecal (espinha dorsal). As células do corpo que mais sofrem com esse tratamento são as de regeneração rápida, como medula óssea, folículo capilar e mucosa do trato digestório. (Silva, 2020).

Este tratamento pode ser contra indicado, nos portadores de doença maligna em fase terminal, grávidas no primeiro trimestre, portadores de infecções graves e pacientes comatosos. (Silva, 2020).

O tratamento quimioterápico utiliza medicamentos anticancerígenos para destruir as células tumorais. Por ser um tratamento sistêmico, atinge não somente as células cancerígenas como também outras células do organismo. A finalidade da quimioterapia depende basicamente do tipo de tumor, da extensão da doença e do estado geral do paciente. (Banash, 2021).

Os fármacos agem interferindo com outras funções bioquímicas celulares vitais como o sistema hematopoiético e as mucosas, o que obriga a interrupção periódica do tratamento para a recuperação do paciente. (Banash, 2021). A

aplicação dos agentes antineoplásicos no tratamento do câncer é baseada no conceito da cinética celular, no qual inclui o ciclo de vida celular, o tempo do ciclo celular, a fração de crescimento e a massa tumoral. (Duthaler, 2021).

Frente a isso, as drogas podem apresentar efeito citotóxico, no qual é obtido em qualquer fase do ciclo celular. Estes agentes são eficazes em tumores grandes com menos células ativas em divisão no momento da administração da droga. (Banash, 2021).

Uma dose mais elevada não consegue matar mais células. É necessário, então, promover-se uma exposição prolongada ou repetir as doses da droga para permitir que mais células entrem na fase sensível do ciclo. Se a concentração da droga é mantida por um período de tempo, mais células saudáveis entrarão na fase letal específica do ciclo e serão mortas. (Banash, 2021).

O tratamento realizado pode acarretar sintomas ao indivíduo, como: mielosupressão, anemia, fadiga, náuseas, vômitos, perda de apetite, mucosite, alterações do paladar e olfato, xerostomia, disfagia, alterações do TGI, levando como uma das consequências a má absorção dos nutrientes. (WHO, 2022).

Tabela 1 – Efeito dos quimioterápicos na relação início-duração.

Tabela 6.12 - Efeitos colaterais dos citostáticos de acordo com o tempo de início e duração.

EFEITOS COLATERAIS	INÍCIO	DURAÇÃO
Náusea e vômitos	1 a 6 horas	Até 36 horas.
Febre	6 horas	Até 24 horas.
Fadiga, mal estar	24 horas	Até 7 dias.
Alopécia	2 a 3 semanas	Enquanto durar o tratamento.

Fonte: INCA/MS.

Fonte: Ministério da Saúde, Inca.

Esses sintomas podem estar relacionados com a toxicidade adquirida pelo uso dos quimioterápicos. Para determinar o tipo de quimioterápico a ser utilizado, é essencial levar em consideração o diagnóstico histológico do tumor, o estágio da doença, toxicidade e o nível de atividade do paciente. (Inca, 2022).

As doses das drogas podem variar de acordo com o ciclo, estágio do câncer e evolução do paciente conforme ilustrado pela tabela a seguir.

Tabela 2 – Esquema, dose, via e fase das medicações

ESQUEMA	DOSE	VIA	FASE
C = CTX = ciclofosfamida	600mg/m ²	IV	1º e 8º dia
M = MTX = metotrexato	40mg/m ²	IV	1º e 8º dia
F = SFU = 5-fluorouracil	600mg/m ²	IV	1º e 8º dia
Intervalo: 4/4 semanas			

Fonte: Ministério da Saúde, Inca.

A depleção de micronutrientes induzida por medicamentos pode ser a origem de alguns sintomas, podendo influenciar a adesão à medicação e progresso no tratamento. (Machado, *et al.*, 2023).

Frente a isso, um dos fatores importantes a ser considerado no tratamento oncológico, é a interação droga-nutriente. (Fagundes, 2022) Essa interação é definida como uma alteração da farmacocinética ou farmacodinâmica de um fármaco ou elemento nutricional, comprometendo a absorção do nutriente ou medicamento. Essa interação é frequente em pacientes oncológicos por estarem em uso de polifarmácia, podendo haver interações entre os medicamentos e os quimioterápicos utilizados. (Duthaler, 2021).

Essa interação é um evento clínico em que os efeitos dos fármacos ficam alterados na presença de outro fármaco ou também com fitoterápicos, alimentos, álcool, agentes químicos ambientais influenciando na biotransformação hepática e excreção renal, podendo aumentar a predisposição à toxicidade relacionada ao uso de fármacos e a ocorrência de interações medicamentosas, principalmente na quimioterapia. (Peixoto *et al.*, 2012).

Alguns dos medicamentos quimioterápicos que estimulam os sintomas inerentes a esse tratamento são: bleomicina, bortezomibe, carboplatina, ciclofosfamida, capecitabina, cisplatina, citarabina, dacarbazina, docetaxel, doxorubicina, etoposido, fluorulacila, gengicatbina, irinotecano, isofasmida, mentotrexato, oxaliplatina, paclitaxel, topotecana, vincristina, vinorelbina. (Neto, 2013).

Cada tratamento para o câncer, ou até mesmo a própria doença, pode trazer efeitos colaterais que influenciam na ingestão dos alimentos. É nessa etapa que a orientação de um profissional especialista em oncologia faz toda a diferença. O nutricionista oncológico é um profissional capacitado, que tem um papel fundamental para manter a qualidade de vida dos pacientes. A nutrição individualizada e

planejada ajuda nos impactos recebidos pelo organismo com a doença e as interferências com os tratamentos realizados. O nutricionista oncológico atua com foco na qualidade de vida e otimização do plano terapêutico em que o paciente está submetido, considerando o contexto familiar e cultural envolvido. Além da especialização e atualização constante, a sensibilidade e empatia são características de importantes diferencial do profissional para um trabalho de excelência e qualidade. (Scholz, 2021).

Visando a importância do profissional nutricionista frente a interação droga-nutriente nos tratamentos quimioterápicos, o presente estudo visa elaborar um material didático para auxiliar os indivíduos durante o tratamento de quimioterapia, com base em artigos científicos, livros e guidelines na literatura científica.

2. OBJETIVOS:

2.1. Objetivo geral:

- Elaborar um material educativo para indivíduos em tratamento quimioterápico sobre interação droga-nutriente.

2.2. Objetivo específico:

- Auxiliar o público alvo nas escolhas alimentares frente ao quimioterápico utilizado durante o tratamento.

3. JUSTIFICATIVA

O câncer surge a partir de uma mutação genética no DNA que envolve a divisão e reprodução anormal das células, se acumulando e dando origem a células cancerosas, podendo estas realizar a invasão a outros tecidos e órgãos em qualquer parte do corpo, sendo denominado de metástase. Suas principais causas são: sedentarismo, exposição prolongada aos raios Ultra Violeta (UV) sem proteção, consumo frequente de alimentos industrializados, tabagismo, alcoolismo, alto índice de gordura corporal, baixo consumo de frutas, verduras e legumes, radiações, medicamentos e condições imunológicas, hormonais e genéticas.

Atualmente no Brasil, a incidência dos carcinomas é elevada, com previsão aproximada de 704 mil novos casos de câncer por ano até 2025. O câncer é uma das principais causas de morte nas Américas.

Um dos principais tratamentos para a doença ser erradicada ou controlada é a quimioterapia, que consiste no tratamento através de substâncias químicas que interferem no funcionamento celular, desse modo, para melhorar sua efetividade, alguns fatores são importantes estarem em conjunto ao tratamento, como por exemplo, ter uma alimentação balanceada com nutrientes que auxiliem na absorção da medicação, impedindo a interação fármaco-nutriente.

Visando a importância do impacto na qualidade de vida de pacientes oncológicos e a interação do nutriente com o tratamento quimioterápico, esse projeto tem como objetivo o desenvolvimento de um material educativo, no formato de e-book, com a finalidade de apresentar informações e estratégias alimentares para aprimorar a qualidade do tratamento quimioterápico, bem como redução dos impactos causados na saúde pela interação fármaco-nutriente. Esperando-se, desse modo, através de uma ferramenta de educação alimentar e nutricional, contribuir com eficácia ao tratamento dessa doença.

4. METODOLOGIA

O presente trabalho objetivou de um estudo transversal qualitativo com o objetivo de elaborar um material educativo, no formato de e-book, sobre a interação droga-nutriente durante tratamento quimioterápico.

As informações foram selecionadas e alinhadas para a confecção do conteúdo e do material e após as correções, foi feita a formatação da estética através do programa CANVA.

Em seguida a elaboração da pesquisa e uma previa revisão científica, foi organizado um material educativo, o qual está relatado abaixo em seu devido formato de texto, logo após o próprio se encontra no formato de e-book produzido via CANVA (APÊNDICE A).

A confecção do material ocorreu em 5 fases:

- 1ª fase – Definição das perguntas norteadoras para que fossem levantados os assuntos abordados no e-book.
- 2ª fase – Levantamento bibliográfico: Obtenção das informações sobre os assuntos abordados no material, em que foram utilizados livros e as plataformas digitais scielo e google acadêmico.
- 3ª fase – Leitura e seleção das informações referentes ao tema.
- 4ª fase – Confecção dos elementos textuais.
- 5ª fase – Formatação do e-book através do aplicativo CANVA.

A construção do material educativo foi conduzida pelas perguntas norteadoras abaixo:

- a) O que é o câncer, qual sua etiologia e seus tratamentos?
- b) O que é o tratamento quimioterápico?
- c) O que é interação droga-nutriente e quais são os malefícios?
- d) Quimioterápicos com interação droga x nutriente/fitoterápico

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. Diagnóstico situacional e levantamento bibliográfico

Com base nas perguntas norteadoras, foi realizado um levantamento bibliográfico com objetivo de embasar as orientações contidas no material educativo. A seguir, as perguntas norteadoras e o respectivo levantamento bibliográfico:

a) O que é o câncer, qual sua etiologia e seus tratamentos?

Segundo o Instituto Nacional do Câncer (2022), o câncer, surge a partir de uma mutação genética no DNA que envolve a divisão e reprodução anormal das células, se acumulando e dando origem a células cancerosas, podendo estas realizar a invasão a outros tecidos e órgãos em qualquer parte do corpo, sendo denominado de metástase.

Atualmente no Brasil, a incidência dos carcinomas é elevada, com previsão aproximada de 704 mil novos casos de câncer por ano até 2025, sendo no gênero masculino, o câncer de maior incidência na próstata e no gênero feminino, o de mama. (INCA, 2022).

Os principais fatores de risco relacionados ao desenvolvimento do câncer são: atividade física, tabagismo, alimentação, peso corporal, fatores ocupacionais, etilismo, exposição solar, radiações e medicamentos. (Zamith, 2019).

O tratamento para o câncer engloba as cirurgias, radioterapia, quimioterapia, bioterapia e transplante de células hematopoiéticas, podendo estar eles associados entre si ou não. (INCA, 2022)

b) O que é o tratamento quimioterápico?

A quimioterapia é um dos tratamentos mais comuns nos pacientes oncológicos, sendo utilizados agentes quimioterápicos, como: alquilantes, antimetabólicos, antibióticos, antitumorais, agentes diversos, nitrossoures e alcaloides de plantas. As vias para administração na quimioterapia incluem oral (cápsula, líquido), intravenosa (pela veia), intraperitoneal (cateter na bexiga), intravascular e intratecal (espinha dorsal). (Silva, 2020)

O tratamento quimioterápico por ser um tratamento sistêmico, atinge não somente as células cancerígenas como também outras células do organismo. Os fármacos agem interferindo com outras funções bioquímicas celulares vitais como o sistema hematopoiético e as mucosas. (Banash, 2021)

A aplicação dos agentes antineoplásicos no tratamento do câncer é baseada no conceito da cinética celular, no qual inclui o ciclo de vida celular, o tempo do ciclo celular, a fração de crescimento e a massa tumoral. (Duthaler, 2021). Frente a isso, as drogas podem apresentar efeito citotóxico, no qual é obtido em qualquer fase do ciclo celular, estes agentes são eficazes em tumores grandes com menos células ativas em divisão no momento da administração da droga. (Banash, 2021)

Uma dose mais elevada não consegue matar mais células, é necessário, então, promover-se uma exposição prolongada ou repetir as doses da droga para permitir que mais células entrem na fase sensível do ciclo. Se a concentração da droga é mantida por um período de tempo, mais células saudáveis entrarão na fase letal específica do ciclo e serão mortas. (Banash, 2021)

O tratamento realizado pode acarretar sintomas ao indivíduo, como: mielosupressão, anemia, fadiga, náuseas, vômitos, perda de apetite, mucosite, alterações do paladar e olfato, xerostomia, disfagia, alterações do trato gastrointestinal (TGI), podendo acarretar uma má absorção dos nutrientes, afetando diretamente aos hábitos alimentares do indivíduo, devido possíveis alterações quimiossensoriais. Tais mudanças repercutem na perda de peso e baixa ingestão alimentar. (Faria, 2021).

A finalidade da quimioterapia depende do tipo de tumor, da sua extensão e do estado geral do paciente. De acordo com sua finalidade, a quimioterapia pode ser classificada em:

- Curativa – Eliminar completamente o tumor.
- Paliativa - Visa a minimizar os sintomas decorrentes da doença e melhorar a qualidade de vida do paciente aumentando sua sobrevida.
- Potencializadora – Quando se utiliza com o tratamento radioterápico com o objetivo de potencializar o efeito das drogas.
- Adjuvante - Quando é administrada posteriormente ao tratamento principal.
- Neo-Adjuvante - Quando é administrada antes ao tratamento definitivo

c) O que é interação droga-nutriente e quais são os malefícios?

Essa interação é definida como uma alteração da farmacocinética ou farmacodinâmica de um fármaco ou elemento nutricional, comprometendo a absorção do nutriente ou medicamento. Essa interação é frequente em pacientes oncológicos por estarem em uso de polifarmácia, podendo haver interações entre os medicamentos e os quimioterápicos utilizados. (Duthaler, 2021).

A depleção de micronutrientes induzida por medicamentos pode ser a origem de sintomas inexplicáveis, alguns dos quais podem influenciar a adesão à medicação e progresso no tratamento. (Machado, *et al.*, 2023).

Essa interação é um evento clínico em que os efeitos dos fármacos ficam alterados na presença de outro fármaco ou também com fitoterápicos, alimentos, álcool, agentes químicos ambientais influenciando na biotransformação hepática e excreção renal, podendo aumentar a predisposição à toxicidade relacionada ao uso de fármacos e a ocorrência de interações medicamentosas, principalmente na quimioterapia. (Peixoto *et al.*, 2012).

O fenômeno de interação fármaco-nutriente pode surgir antes ou durante a absorção gastrointestinal, durante a distribuição e armazenamento nos tecidos, no processo de biotransformação ou mesmo durante a excreção. (Ministério da Saúde, 2022).

Por se tratarem de mecanismos semelhantes e competitivos, o retardo na absorção de certos fármacos, quando ingeridos com alimentos, nem sempre indica redução da quantidade absorvida, mas exigirá um período maior para sua efetividade. Essas interações resultam em baixa efetividade o tratamento ou alteração do estado nutricional podendo ocorrer depleções de vitaminas e minerais. (Ministério da Saúde, 2022)

Diante desses fatores, o indivíduo pode vir a desenvolver sarcopenia, modificações das secreções gástricas, redução da atividade da amilase salivar, podendo levar a um quadro de desnutrição. (Ministério da Saúde, 2022).

d) Quimioterápicos com interação droga x nutriente/fitoterápico

O quadro a seguir mostra seus respectivos sintomas e a interação com os nutrientes.

Quadro 1 - Quimioterápicos e a interação com nutrientes

FÁRMACO	INTERAÇÃO DROGA-NUTRIENTE
BORTEZOMIBE	Interação nutriente: Vitamina C pode diminuir o efeito terapêutico. Interação Fitoterápica: Possui interação com Erva-de-São João e chá verde podendo acarretar em diminuição da efetividade do fármaco.
CICLOFOSFAMIDA	Interação fitoterápico: Equinácea, Valeriana e Erva de São João: pode ocasionar diminuição dos níveis plasmáticos do medicamento. Chá verde: pode ocasionar o aumento dos níveis plasmáticos do medicamento. Ginkgo Biloba: pode ocasionar aumento da toxicidade do medicamento.
CITARABINA	Interação fitoterápico: Toxicidade aumentada com o consumo de Valeria.
DACARBAZINA	Interação fitoterápico: Equinácea, Erva de São João e Chá verde: pode ocasionar diminuição dos níveis plasmáticos do medicamento. Camomila Alemã: pode ocasionar o aumento da toxicidade do medicamento.
DOCETAXEL	Interação nutriente: Suco de toranja pode resultar em aumento das concentrações plasmáticas. Interação fitoterápica: Erva-de-São João pode ocasionar diminuição dos níveis plasmáticos do medicamento. Já o Ginseng, pode aumentar os níveis plasmáticos.
ETOPOSIDO	Interação nutriente: Suco De Grapefruit pode resultar em aumento das concentrações plasmáticas Interação fitoterápica: Erva-de-São João pode ocasionar diminuição dos níveis plasmáticos do medicamento.
FLUORULACILA	Interação fitoterápica: Equinácea: pode ocasionar diminuição dos níveis plasmáticos do medicamento. Ginkgo Biloba: pode ocasionar aumento da toxicidade do medicamento.
IRINOTECANO	Interação nutriente: Suco De Grapefruit pode resultar em aumento das concentrações plasmáticas. Interação fitoterápica: Erva-de-São João pode ocasionar diminuição dos níveis plasmáticos do medicamento.

	Chá verde: pode ocasionar maior toxicidade da medicação. Ginseng: pode ocasionar aumento da toxicidade do medicamento.
IFOSFAMIDA	Interação nutriente: Suco de toranja pode resultar em aumento das concentrações plasmáticas. Interação fitoterápica: Ginkgo Biloba: pode ocasionar aumento da toxicidade do medicamento.
PACLITAXEL	Interação Fitoterápica: Erva-de-São João, pode ocasionar diminuição dos níveis plasmáticos do medicamento, Ginkgo Biloba e Açafrão da terra pode ocasionar aumento da toxicidade do medicamento, Camomila Alemã pode ocasionar o aumento da toxicidade do medicamento.
VINCRISTINA	Interação nutriente: Suco De Grapefruit pode resultar em aumento das concentrações plasmáticas Interação Fitoterápica: Erva-de-São João, pode ocasionar diminuição dos níveis plasmáticos do medicamento. Camomila Alemã e Açafrão da terra: pode ocasionar o aumento da toxicidade do medicamento.

Fonte: Neto, 2013.

Em 1989, a influência do suco de toranja na farmacocinética de medicamentos foi identificada de maneira acidental durante uma investigação sobre o impacto do etanol na eficácia do felodipino, um bloqueador de canal de cálcio. Inicialmente utilizado para disfarçar o sabor do etanol, o suco de toranja revelou resultados surpreendentes, indicando um aumento na concentração de felodipino no plasma sanguíneo. Esse aumento foi atribuído à inibição do metabolismo do fármaco causado pela presença do suco de toranja. A partir de então, os estudos começaram a se tornar evidentes para verificação da interação medicamento com esse nutriente. (Rosa, 2020).

A toranja é uma fruta amplamente reconhecida por conter compostos que podem influenciar a ação de medicamentos, principalmente por meio da inibição do citocromo P450, com destaque para a CYP3A4, uma das enzimas cruciais no metabolismo de fármacos. (Pereira, 2017).

Esse fruto ainda não é comum na dieta brasileira devido à sua combinação de sabores doce, ácido e amargo, mas futuramente pode vir a ser utilizado para uso industrial na produção de sucos, óleos, essências, vinagres, pectina e vinhos. (Oliveira, et. al., 2007).

No Brasil, especialmente no Rio Grande do Sul, a colheita é efetuada de maio a agosto, podendo se estender de abril a novembro, dependendo das temperaturas médias da região. As frutas maduras podem ser deixadas nas plantas por alguns meses sem perda de qualidade. Após a colheita, os frutos podem ser armazenados por mais de um mês, desde que mantenham condições controladas de refrigeração. (Oliveira, et. al., 2007).

Conforme Oliveira, *et.al.* (2007), o Brasil é o 12º maior produtor desse alimento,

Após os Estados Unidos, os maiores produtores mundiais, em ordem decrescente, são: China, África do Sul, México, Israel, Cuba e Argentina. O Brasil ocupa a décima segunda colocação, Quanto à produtividade média obtida em pomares de pomeleiros, Israel destaca-se em primeiro lugar, com 33% superior à obtida nos Estados Unidos e 158% à do Brasil.

Os fitoterápicos como por exemplo, ginko biloba, valeriana, açafreão da terra, camomila alemã, erva-de-São-João e ginseng devem ser evitados durante a quimioterapia. Esses são produtos oriundos da medicina chinesa que é um sistema médico que se baseia na filosofia de que a doença resulta de fluxo impróprio da energia interior do indivíduo, mais conhecido como força vital (qi). As práticas da medicina chinesa buscam restaurar o equilíbrio e a harmonia. (Dias, *et.al.* 2017).

A Fitoterapia é uma abordagem terapêutica que se destaca por não recorrer ao uso de substâncias ativas isoladas, mesmo quando provenientes de fontes vegetais. Alguns fitoterápicos podem causar alterações nas concentrações plasmáticas dos medicamentos e na sua eficácia. (Dias, *et.al.* 2017).

Alguns desses nutrientes podem ser encontrados em forma de cápsula para suplementação, como ervas para chá, como PANC's, óleos essenciais ou como tempero. No caso da toranja é encontrada in natura ou em sucos. (Rosa, 2020).

Desse modo, se faz necessário evitar o consumo desses nutrientes durante o tratamento quimioterápico para que não haja interação droga-nutriente.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com o material educativo elaborado, é possível concluir sobre a importância de orientar sobre a interação droga-nutriente, pois podem acarretar comprometimento da absorção do nutriente ou medicamento durante seu uso ou na presença de fitoterápicos, álcool e agentes químicos, podendo aumentar a predisposição à toxicidade e a ocorrência de interações medicamentosas, levando ao quadro de desnutrição, progressão do tumor e diminuição da efetividade do tratamento.

Frente a importância no impacto na qualidade de vida de pacientes oncológicos com a interação droga-nutriente, o material educativo desenvolvido pode ser considerado uma ferramenta de educação alimentar e nutricional de modo que auxilie o público-alvo durante o tratamento do câncer, reduzindo os impactos causados na saúde pela interação droga-nutriente.

REFERÊNCIAS

- BANASH, J. **The Clinical Significance of Drug–Food Interactions of Direct Oral Anticoagulants**. *Int J Mol Sci*. 2021 Aug; 22(16): 8531.
- CASTILLO, Ana. Transtornos de ansiedade. **Rev Bras Psiquiatr** 2000;22(Supl II):20-3.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual de bases técnicas da oncologia – sia/sus - sistema de informações ambulatoriais**. 203 p. 30ª Edição. Brasília-DF. Agosto de 2022.
- DIAS, E. TREVISAN, D. NAGAI, S. RAMOS, N. SILVA, E. Uso de fitoterápicos e potenciais riscos de interações medicamentosas: reflexões para prática segura. **Revista Baiana de Saúde Pública**. v. 41 n. 2 (2017). DOI: 10.22278/2318-2660.2017.v41.n2.a2306.
- FAGUNGES, D. **Qualidade de vida, interação medicamentosa e interferências sociodemográficas no tratamento quimioterápico do paciente oncológico: uma revisão narrativa**. UniRitter. Canoas, 2022. Disponível em: https://repositorio.animaeducacao.com.br/bitstream/ANIMA/25566/1/Modelo%20TCC%20-%20UNR_09.06%20FINAL.pdf. Acesso em 25 jul 2023.
- FARIA, A., ROCHA, A., SANTOS, G., SILVA, G., VIEIRA, A. Interação Fármaco-Nutriente: uma revisão sistemática. **Revista PubSaúde**, Minas Gerais, 6, a140, 2021. Disponível em: <https://pubsaude.com.br/wp-content/uploads/2021/06/140-Interacao-Farmaco-Nutriente-uma-revisao-sistematica.pdf>. Acesso em 12 jul. 2023.
- SILVA, G. F. A. .; ASSUNÇÃO, T. G. .; GOMES, P. M. de O. .; GOMES, V. E. B. de O. .; MAGALHÃES, C. F. C. B. .; GOMES, A. T. M. .; PEREIRA, E. G. .; LIMA, L. B. C. .; SILVA, M. do A. .; MACHADO, R. S. de A. . The consequences of drug-nutrient interaction in the treatment of hospital patients: a systematic review. **Research, Society and Development**, [S. l.], v. 12, n. 2, p. e8212239933, 2023. DOI: 10.33448/rsd-v12i2.39933. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/39933>. Acesso em: 11 ago. 2023.
- NETO, MC. **Guia de Protocolos e Medicamentos para Tratamento em Oncologia e Hematologia**. Edição 2013. São Paulo, Hospital Albert Einstein, 2013. 516p.
- WHO, World Health organization,. Cancer. 3 fev. 2022. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>. Acesso em 12 jul. 2023.
- PEIXOTO, J. S., SALCI, M. A., RADOVANOVIC, C. A. T., SALCI, T. P., TORRES, M. M., & CARREIRA, L. Riscos da interação droga-nutriente em idosos de instituição de longa permanência. **Revista Gaúcha de Enfermagem**. 2012. 33(3), 156–164.
- PEREIRA, R. Toranja: benefícios e riscos para a saúde. **Universidade Fernando Pessoa**. Porto, 2017. Disponível em: https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/7553/1/TC_29167.pdf. Acesso em 20 nov. 2023.

ROSA, A. Avaliação da interação farmacocinética de sucos na atividade das enzimas citocromo p450 em estudos pré clínicos e clínicos. **Universidade Federal do Recife**. Recife, 2020. Disponível em:

<https://attena.ufpe.br/bitstream/123456789/38838/1/DISSERTA%C3%87%C3%83O%20Al%C3%A9lia%20Morais%20da%20Rosa.pdf>. Acesso em 20 nov. 2023.

SAÚDE, Ministério da. **Bases do tratamento do câncer – INCA**. Capítulo 6. Disponível em: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/acoes_cap6.pdf. Acesso em: 30 out 2023.

SAÚDE, Ministério da. Como surge o câncer? **Instituto Nacional de Câncer - INCA**. 04 jun. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/como-surge-o-cancer>. Acesso em 12 jul. 2023.

SAÚDE, Ministério da. Estatísticas de câncer. **Instituto Nacional de Câncer - INCA**. 23 jun. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros>. Acesso em 12 jul. 2023.

SCHOLZ I., LIKONI E., HAMMANN F., GRAFINGER K.E., DUTHALER U., NAGLER M., KRÄHENBÜHL S., HASCHKE M. **Effects of Hypericum perforatum on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban in humans**. Br. J. Clin. Pharmacol. 2021;87:1466–1474. doi: 10.1111/bcp.14553.

SILVA, H. R. da; NASCIMENTO, F. R. dos S.; SANTOS, S. L. dos; LUSTOSA, M. J. L.; FILHO, J. C. L. C. de M.; PORTELA, C. L.; COSTA, R. H. F.; JUNIOR, C. A. A. de M.; FERNANDES, L. K. da S.; NETO, J. C. P. **The importance of physical activity and healthy eating in cancer prophylaxis**. Research, Society and Development, [S. l.], v. 9, n. 4, p. e68942868, 2020. DOI: 10.33448/rsd-v9i4.2868. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/2868>. Acesso em: 25 jul. 2023.

OLIVEIRA, R., KOLLER, O., SCIVITTARO, W., OLIVEIRA, S. **Pomelos: Informações Básicas sobre o Cultivo e Cultivares Apirênicas Recomendadas para o Rio Grande do Sul**. Pelotas, RS, 2007. Disponível em: <https://ainfo.cnptia.embrapa.br/digital/bitstream/item/33842/1/documento-198.pdf>. Acesso em: 20 nov. 2023.

APÊNDICE A – MATERIAL EDUCATIVO

 **UNISAGRADO**
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

MATERIAL EDUCATIVO

INTERAÇÃO DROGA-NUTRIENTE
DURANTE
O TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO



Discente: Naiara Caroline Vígaro Capais
Orientadora: Me. Renata Camilla Favarin Froes

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO
NUTRIÇÃO, 2023

 **UNISAGRADO**
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

SUMÁRIO

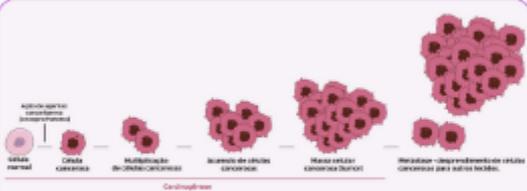
1. O que é o câncer	3
2. Etiologia	4
3. Tratamentos	5
4. Quimioterapia	6
5. Sintomas	7
6. Interação droga-nutriente	9
7. Medicamentos com interação.....	11
8. Onde encontramos esses nutrientes.....	24
9. Prejuízos da interação droga-nutriente.....	25
Referências	26

 **UNISAGRADO**
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

O QUE É O CÂNCER?

O câncer ocorre quando surge uma **mutação** nas **células do DNA** em que essas células se reproduzem e se dividem de forma anormal.

Elas se **acumulam** e dão origem a células cancerosas, podendo invadir outras células do corpo, ocasionando a **metástase**.



Progressão do Câncer e Metástase

 **UNISAGRADO**
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

O CÂNCER É INFLUENCIADO POR:

- Predisposição genética
- Histórico familiar
- Alimentação desbalanceada (principalmente rica em embutidos e ultraprocessados)
- Sedentarismo
- Exposição prolongada ao sol sem proteção
- Bebidas alcoólicas
- Tabagismo
- Exposição a radiação
- Idade avançada
- Fatores endócrinos

TRATAMENTOS

Os tratamentos mais comuns podem ser realizados através de:

- Cirurgias
- Radioterapia
- Quimioterapia
- Transplante de células



QUIMIOTERAPIA

Sua função é **diminuir a vida da célula tumoral, sua fase de crescimento e a massa tumoral** por meio de substâncias químicas.

As doses são aplicadas de acordo com a finalidade do tratamento:

- **Curativa:** Eliminar o tumor;
- **Paliativa:** Melhorar qualidade de vida e sobrevida;
- **Potencializadora:** Melhorar a efetividade com auxílio de outros tratamentos, como radioterapia;
- **Adjuvante:** Utilizada depois do tratamento principal;
- **Neo-Adjuvante:** Utilizada antes do tratamento principal;

SINTOMAS

Dependendo do quimioterápico utilizado, o indivíduo pode desenvolver:

- Anemia;
- Cansaço;
- Náuseas;
- Vômitos;
- Perda de apetite;
- Feridas na boca;
- Alterações do paladar e olfato;
- Dificuldade para engolir;
- Diminuição parcial ou total dos pelos;



Lembre-se: A exposição das células tumorais às drogas pode permitir que outras células saudáveis sejam atingidas.

UNISAGRADO

INTERAÇÃO DROGA-NUTRIENTE



UNISAGRADO

O QUE É A INTERAÇÃO DROGA-NUTRIENTE?

Essa interação é definida quando há **comprometimento da absorção do nutriente ou medicamento.**

Se dá na maioria dos casos quando os efeitos dos fármacos ficam alterados na presença de outro fármaco, fitoterápico, alimento, álcool ou agentes químicos.

Podem **diminuir a sua efetividade e em alguns casos causar toxicidade.**



UNISAGRADO

A SEGUIR AS POSSÍVEIS INTERAÇÕES DROGA-NUTRIENTE DURANTE O TRATAMENTO



UNISAGRADO

BORTEZOMIBE

INTERAÇÃO FITOTERÁPICO:

- Erva-de-São João
- Chá verde

**Diminuem a efetividade do fármaco.

INTERAÇÃO NUTRIENTE:

- Vitamina C

**Diminuem a ação terapêutica do fármaco.



Erva-de-São-João Chá Verde Vitamina C

UNISAGRADO

CICLOFOSFAMIDA

INTERAÇÃO FITOTERÁPICO:

- Equinácea
- Valeriana
- Erva de São João

**Podem ocasionar diminuição dos níveis plasmáticos do medicamento.

- Chá verde

**Podem ocasionar o aumento dos níveis plasmáticos do medicamento.

- Ginkgo Biloba

**Pode causar toxicidade.



Equinácea



Valeriana



Chá Verde



Erva-de-São-João



Ginkgo Biloba

UNISAGRADO

CITARABINA

INTERAÇÃO FITOTERÁPICO:

- Valeriana

**Pode causar toxicidade.



Valeriana

UNISAGRADO

DACARBAZINA

INTERAÇÃO FITOTERÁPICO:

- Equinácea;
- Erva de São João;
- Chá verde;
- Camomila Alemã;

**Podem causar toxicidade



Equinácea



Erva-de-São-João



Camomila Alemã



Chá Verde

UNISAGRADO

DOCETAXEL

INTERAÇÃO NUTRIENTE:

- Suco de toranja

**Pode resultar em aumento das concentrações plasmáticas.



Suco de Toranja

DOXORRUBICINA

INTERAÇÃO FITOTERÁPICA:

- Chá verde
- **Pode ocasionar aumento das concentrações plasmáticas do medicamento.

INTERAÇÃO NUTRIENTE:

- Suco de toranja
- **Pode resultar em aumento das concentrações plasmáticas.



Chá Verde



Suco de Toranja

ETOPOSIDO

INTERAÇÃO FITOTERÁPICA:

- Erva-de-São João
- **Pode ocasionar diminuição dos níveis plasmáticos do medicamento.

INTERAÇÃO NUTRIENTE:

- Suco de toranja
- **Pode resultar em aumento das concentrações plasmáticas.



Erva-de-São-João



Suco de Toranja

FLUORULACILA

INTERAÇÃO FITOTERÁPICO:

- Equinácea
- **Pode ocasionar diminuição dos níveis plasmáticos do medicamento.
- Ginkgo Biloba
- **Pode ocasionar aumento da toxicidade do medicamento.



Equinácea



Ginkgo Biloba

IRINOTECANO

INTERAÇÃO FITOTERÁPICO:

- Erva-de-São João
- **Pode ocasionar diminuição dos níveis plasmáticos do medicamento.
- Chá verde
- **Pode ocasionar maior toxicidade da medicação.
- Ginseng
- **Pode ocasionar aumento da toxicidade do medicamento.

INTERAÇÃO NUTRIENTE:

- Suco de toranja
- **Pode resultar em aumento das concentrações plasmáticas.



Erva-de-São-João



Chá Verde



Ginseng



Suco de Toranja

ISOFASMIDA

INTERAÇÃO FITOTERÁPICO:

- Chá verde
- **Pode ocasionar o aumento dos níveis plasmáticos do medicamento.



Chá Verde

PACLITAXEL

INTERAÇÃO FITOTERÁPICO:

- Erva-de-São João
- **Pode ocasionar diminuição dos níveis plasmáticos do medicamento.
- Ginkgo Biloba
- Açafrão da terra
- Camomila Alemã
- **Pode ocasionar aumento da toxicidade do medicamento



Ervade-São-João



Ginkgo Biloba



Açafrão da Terra



Camomila Alemã

VINCRISTINA

INTERAÇÃO FITOTERÁPICO:

- Erva-de-São João
- **Pode ocasionar diminuição dos níveis plasmáticos do medicamento.
- Camomila Alemã
- Açafrão da terra
- **Pode ocasionar o aumento da toxicidade do medicamento.

INTERAÇÃO NUTRIENTE:

- Suco de toranja
- **Pode resultar em aumento das concentrações plasmáticas



Ervade-São-João



Camomila Alemã



Açafrão da Terra



Suco de Toranja

ONDE ENCONTRAMOS ESSES NUTRIENTES?

- Cápsulas para suplementação;
- Ervas in natura para chás;
- Plantas comestíveis;
- Em temperos;
- Óleo essencial;
- Fruta in natura
- Sucos;



UNISAGRADO

EVITE O CONSUMO DOS NUTRIENTES MENCIONADOS QUE FAZEM INTERAÇÃO COM OS QUIMIOTERÁPICOS



UNISAGRADO

PREJUÍZOS DA INTERAÇÃO DROGA-NUTRIENTE

- Diminuição da massa muscular;
- Dificuldade para realizar digestão;
- Menor efetividade da quimioterapia;
- Menor absorção dos fármacos;
- Menor absorção dos nutrientes;
- Redução do trabalho das enzimas que digerem os nutrientes;
- Pode desenvolver um quadro de desnutrição;



UNISAGRADO

BIBLIOGRAFIA

BANASH, J. The Clinical Significance of Drug–Food Interactions of Direct Oral Anticoagulants. *Int J Mol Sci.* 2021 Aug; 22(16): 8531.

CASTILLO, Ana. Transtornos de ansiedade. *Rev Bras Psiquiatr* 2000;22(Supl II):20-3.

FAGUNGES, D. Qualidade de vida, interação medicamentosa e interferências sociodemográficas no tratamento quimioterápico do paciente oncológico: uma revisão narrativa. *Uniritter. Canoas, 2022.* Disponível em: https://repositorio.animaeducacao.com.br/bitstream/ANIMA/25566/1/Modelo%20TCC%20-%20UNR_09.06%20FINAL.pdf. Acesso em 25 jul 2023.

FARIA, A., ROCHA, A., SANTOS, G., SILVA, G., VIEIRA, A. Interação Fármaco-Nutriente: uma revisão sistemática. *Revista PubSaúde, Minas Gerais, 6, a140, 2021.* Disponível em: <https://pubsaude.com.br/wp-content/uploads/2021/06/140-Interacao-Farmaco-Nutriente-uma-revisao-sistematica.pdf>. Acesso em 12 jul. 2023.

SILVA, G. F. A. ; ASSUNÇÃO, T. G. ; GOMES, P. M. de O. ; GOMES, V. E. B. de O. ; MAGALHÃES, C. F. C. B. ; GOMES, A. T. M. ; PEREIRA, E. G. ; LIMA, L. B. C. ; SILVA, M. do A. ; MACHADO, R. S. de A. . The consequences of drug-nutrient interaction in the treatment of hospital patients: a systematic review. *Research, Society and Development, [S. l.], v. 12, n. 2, p. e8212239933, 2023.* DOI: 10.33448/rsd-vi2i2.39933. Disponível em: <https://rsdjournal.org/Index.php/rsd/article/view/39933>. Acesso em: 11 ago. 2023.

UNISAGRADO

BIBLIOGRAFIA

Neto, MC. *Guia de Protocolos e Medicamentos para Tratamento em Oncologia e Hematologia.* Edição 2013. São Paulo, Hospital Albert Einstein, 2013. 516p.

WHO, World Health organization. *Cancer.* 3 fev. 2022. Disponível em: BANASH, J. The Clinical Significance of Drug–Food Interactions of Direct Oral Anticoagulants. *Int J Mol Sci.* 2021 Aug; 22(16): 8531.

CASTILLO, Ana. Transtornos de ansiedade. *Rev Bras Psiquiatr* 2000;22(Supl II):20-3.

FAGUNGES, D. Qualidade de vida, interação medicamentosa e interferências sociodemográficas no tratamento quimioterápico do paciente oncológico: uma revisão narrativa. *Uniritter. Canoas, 2022.* Disponível em: https://repositorio.animaeducacao.com.br/bitstream/ANIMA/25566/1/Modelo%20TCC%20-%20UNR_09.06%20FINAL.pdf. Acesso em 25 jul 2023.

FARIA, A., ROCHA, A., SANTOS, G., SILVA, G., VIEIRA, A. Interação Fármaco-Nutriente: uma revisão sistemática. *Revista PubSaúde, Minas Gerais, 6, a140, 2021.* Disponível em: <https://pubsaude.com.br/wp-content/uploads/2021/06/140-Interacao-Farmaco-Nutriente-uma-revisao-sistematica.pdf>. Acesso em 12 jul. 2023.

ZAMITH, M. *Interação fármaco-nutriente em doentes oncológicos.* Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto. Porto, 2019. Disponível em: <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/122778/2/357847.pdf>. Acesso em: 20 jun. 2023.

**ACESSE ESSE MATERIAL
ATRAVÉS DO QR-CODE
ABAIXO**

