

INCIDÊNCIA DE CÂNCER EM PESSOAS COM SÍNDROME DE DOWN: UM ESTUDO BIBLIOMÉTRICO

Data de aceite: 01/03/2024

Tamirys Franco Cunha

Secretaria de Saúde do Distrito Federal;
Enfermeira Residente do programa
enfermagem em Oncologia SES- DF;
Brasília - DF
<https://orcid.org/0000-0003-0234-3122>

Aline Oliveira da Costa e Silva

Universidade do Estado do Rio de Janeiro;
Enfermeira; Residente de enfermagem em
Neonatologia- UERJ; Rio de Janeiro- RJ
<https://orcid.org/0000-00029027-1896>

Carlos Eduardo Peres Sampaio

Universidade do Estado do Rio de
Janeiro; Faculdade de Enfermagem;
DEMC; Professor Titular; Rio de Janeiro -
RJ <https://orcid.org/0000-0002-6770-7364>

Ana Paula Brito Pinheiro

Instituto Nacional de Câncer - INCA;
Doutora em Enfermagem e Biotecnologias;
Professora convidada Pós-graduação
Enfermagem em Oncologia da
Universidade Estadual do Rio de Janeiro;
Rio de Janeiro – RJ
<https://orcid.org/0000-0002-4441-4948>

Lucas Rodrigo Garcia de Mello

Universidade do Estado do Rio de Janeiro;
Faculdade de Enfermagem; DEMC,
Professor Adjunto; Rio de Janeiro – RJ
<https://orcid.org/0000-0002-4833-606X>

Ana Lucia Cascardo Marins

Universidade do Estado do Rio de Janeiro;
Faculdade de Enfermagem; DEMC,
Professora Adjunta; Rio de Janeiro – RJ
<https://orcid.org/0000-0002-8485-8308>

Renata Oliveira Maciel dos Santos

Instituto Nacional de Câncer - INCA;
Doutora em Saúde Pública; Professora
convidada Pós-graduação Enfermagem
em Oncologia da Universidade Estadual
do Rio de Janeiro; Rio de Janeiro – RJ
<https://orcid.org/0000-0002-6747-0184>

Andreza Serpa Franco

Universidade do Estado do Rio de Janeiro;
Faculdade de Enfermagem; DEMC,
Professora Adjunta; Rio de Janeiro – RJ
<https://orcid.org/0000-0001-5008-1345>

Vanessa Galdino de Paula

Universidade do Estado do Rio de Janeiro;
Faculdade de Enfermagem; DEMC,
Professora Adjunta; Rio de Janeiro – RJ
<https://orcid.org/0000-0002-7147-5981>

Nereu Gilberto de Moraes Guerra Neto

Universidade Federal do Rio de Janeiro -
Médico Patologista do Instituto de
Ginecologia. Ex-professor de Patologia da
UFRJ. Professor Adjunto da Unigranrio-
Afya; Rio de Janeiro-RJ
<https://orcid.org/0009-0001-9370-7325>

RESUMO: este estudo visa analisar as produções científicas sobre Síndrome de Down e a associação com doença oncológica e discutir a distribuição dos tipos mais frequentes de câncer por faixa etária e sexo nessa população. Trata-se de uma revisão da literatura, um estudo bibliométrico, realizado através da *U.S. National Institutes of Health's National Library of Medicine* e *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*, via PubMed, e da Biblioteca Virtual em Saúde como fontes de buscas textuais, selecionando artigos no período de junho a agosto de 2022, analisados por meio de estatística descritiva simples e da ferramenta *Microsoft Office Excel* ® versão 2019. Dentre os 41 artigos analisados, 36 (87,8%) discorrem sobre leucemia especificamente e apenas 5 (12,2%) abordam sobre os tumores sólidos, sendo 2 com foco no câncer de mama. Com relação ao nível de evidência das publicações, 17 artigos apresentam Nível I (41%), 3 artigos Nível II (7%), 16 artigos Nível III (39%) e 5 artigos Nível IV (12%). E acerca das distribuições geográficas dos periódicos analisados, a maior concentração foi nos Estados Unidos, totalizando 20 (49%) artigos produzidos, seguidos do Reino Unido com 11 publicações (26%) e Suíça 3 publicações (7%). Considera-se, por fim, que os cânceres hematológicos são mais prevalentes em crianças com Síndrome de Down e se manifestam de forma singular quando comparados com as crianças da população geral. É um consenso entre os estudos, incluindo pesquisas epidemiológicas estratificadas por idade, que os tumores sólidos são, em geral, bem raros na Síndrome de Down, apesar de alguns tipos específicos serem mais frequente ou de incidência similar à da população geral.

PALAVRAS-CHAVE: Síndrome de Down. Neoplasias. Bibliometria.

INCIDENCE OF CANCER IN PEOPLE WITH DOWN SYNDROME: A BIBLIOMETRIC STUDY

ABSTRACT: this study aims to analyze scientific productions on Down Syndrome and its association with oncological disease and discuss the distribution of the most frequent types of cancer by age group and sex in this population. This is a literature review, a bibliometric study, carried out through the *U.S. National Institutes of Health's National Library of Medicine* and *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*, via PubMed, and the *Virtual Health Library* as sources of textual searches, selecting articles from June to August 2022, analyzed using simple descriptive statistics and the *Microsoft Office Excel* ® tool, version 2019. Among the 41 articles analyzed, 36 (87.8%) discuss leukemia specifically and only 5 (12, 2%) address solid tumors, with 2 focusing on breast cancer. Regarding the level of evidence of publications, 17 articles present Level I (41%), 3 articles Level II (7%), 16 articles Level III (39%) and 5 articles Level IV (12%). And regarding the geographical distributions of the journals analyzed, the largest concentration was in the United States, totaling 20

(49%) articles produced, followed by the United Kingdom with 11 publications (26%) and Switzerland with 3 publications (7%). Finally, it is considered that hematological cancers are more prevalent in children with Down Syndrome and manifest themselves in a unique way when compared to children in the general population. There is a consensus among studies, including epidemiological research stratified by age, that solid tumors are, in general, very rare in Down Syndrome, although some specific types are more frequent or have a similar incidence to that in the general population.

KEYWORDS: Down's Syndrome. Neoplasms. Bibliometrics.

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Down (SD) é uma condição genética que pode ser advinda de três anormalidades cromossômicas: trissomia do cromossomo 21, translocação e mosaicismos. Essa alteração do cromossomo acontece na formação do feto, mais detalhadamente no momento da divisão celular, a qual vai caracterizar as características da síndrome. A cada minuto nascem 18 bebês com uma deficiência, sendo a SD a de maior incidência, estando presentes em 91% dos casos. Dentre tantas características, a deficiência intelectual, as disfunções do controle postural, dificuldades na coordenação motora e que os pacientes demoram a se adaptar nos ambientes são constantemente descritas nessa população (SANTANA; CAVALCANTE, 2018).

Pessoas com Síndrome de Down são mais propensas a desenvolver desordens hematopoiéticas com maior propensão em desenvolver cânceres hematológicos, como, por exemplo, a leucemia. Estudos apontam um risco de 10 a 20 vezes maior de Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) e Leucemia Mieloide Aguda (LMA) em crianças com Síndrome de Down quando comparadas às crianças sem a síndrome. Em contrapartida, os tumores sólidos têm menor incidência nessa população e o carcinoma também apresenta menor risco. Acredita-se que a trissomia seja um fator de predisposição ao câncer hematológico, já que muitas dessas crianças já nascem com uma leucemia transitória, ou doença transitória megaloblástica (LYRA; LEITE, 2019).

Nesse sentido, surgiu a seguinte questão de pesquisa: quais os cânceres mais frequentes nos indivíduos com Síndrome de Down? E para responder ao questionamento, delimitou-se como objetivo analisar as produções científicas sobre Síndrome de Down e a associação com doença oncológica e discutir a distribuição dos tipos mais frequentes de câncer por faixa etária e sexo nessa população.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão da literatura, do tipo estudo bibliométrico, o qual tem por finalidade a medição de índices de produção e disseminação do conhecimento, de forma quantitativa e estatística. Tal método é utilizado para avaliar objetivamente a produção científica e está voltado a qualquer tipo de documento. Atualmente designa também os

processos e mecanismos avançados de busca on-line e técnicas de recuperação da informação para respostas prévias do problema tratado (LUCENA *et al.*, 2018).

A questão de pesquisa foi elaborada com a aplicação da estratégia PICO (população ou problema, fenômeno de interesse e contexto) e teve como eixo norteador a seguinte questão: quais os cânceres mais frequentes nos indivíduos com Síndrome de Down? Desse modo, conferiu-se “P” Indivíduo com Síndrome de Down, ao “I” Desenvolvimento de câncer “Co” Características epidemiológicas (SANTOS; PIMENTA; NOBRE, 2007).

Foram utilizadas: U.S. *National Institutes of Health's National Library of Medicine (NIH/NLM)* e *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE)* via PubMed, e a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) como fontes de buscas textuais. Os critérios de inclusão para seleção das publicações foram: artigos publicados de 2017 a 2022, com textos completos disponíveis na íntegra e gratuitamente, nos idiomas inglês, português e/ou espanhol, que se relacionam com o objeto e os objetivos da pesquisa, com aplicação dos descritores controlados correlacionando os sinônimos com o operador booleano “OR” e interligados pelo operador booleano “AND”.

Os descritores utilizados foram selecionados a partir do sistema DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) e do sistema MeSH (*Medical Subject Heading*), da plataforma PubMed. Para a realização da busca na BVS, foram utilizados os descritores selecionados do DeCS: Síndrome de Down; Neoplasias; Perfil Epidemiológico, juntamente com todos os termos alternativos disponíveis de cada um. Para a busca no PubMed, foram utilizados os termos MeSH: Down Syndrome; Neoplasms.

Foram excluídos os artigos duplicados, artigos pagos, relatos de experiência, cartas, editoriais, teses, dissertações, monografias, livros e estudos não relacionados com o escopo ou que não responderam à questão de pesquisa desta revisão. Após essa etapa, foi realizada a leitura atenta dos títulos, palavras-chave e resumos dos artigos encontrados nas bases de dados, avaliando suas adequações dentro dos critérios de inclusão para a pré-seleção dos artigos. A seleção seguiu as recomendações do PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) (GALVÃO; PANSANI; HARRAD, 2015).

A extração, organização e a síntese dos dados foram realizadas com auxílio de um instrumento próprio elaborado para essa pesquisa, constituído por: título; base de dados onde o artigo foi indexado; autor; revista; ano de publicação; origem/país; periódico; tipo de estudo/metodologia; objetivos; principais desfechos/resultados; conclusão e o nível de evidência. Os dados foram coletados no período de junho a agosto de 2022.

Para a categorização do nível de evidência considerou-se o tipo de estudo e a classificação dos níveis de evidência segundo o *Joanna Briggs Institute (JBI)* (JOANNA BRIGGS INSTITUTE, 2014).

Para a organização das informações extraídas das publicações e análise dos dados foi utilizada a estatística descritiva simples em frequência absoluta e percentual, por meio da ferramenta Microsoft Office Excel ® versão 2019.

RESULTADOS

A partir das buscas realizadas foram encontrados 31 artigos na BVS e 1918 artigos no PubMed, previamente a aplicação de qualquer tipo de filtro disponível nos sites. Com a aplicação dos filtros: texto completo; idioma português, inglês e espanhol; e intervalo de ano de publicação de 2017 a 2022, passaram a ser 28 e 71 artigos, que, após a análise de cada um, aplicando os critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 6 artigos da BVS e 40 do PubMed, totalizando 41 artigos ao final, após a retirada dos duplicados. Dentre os 41 artigos, 36 (87,8%) discorrem sobre leucemia especificamente e apenas 5 abordam sobre os tumores sólidos (12,2%), sendo 2 com foco no câncer de mama.

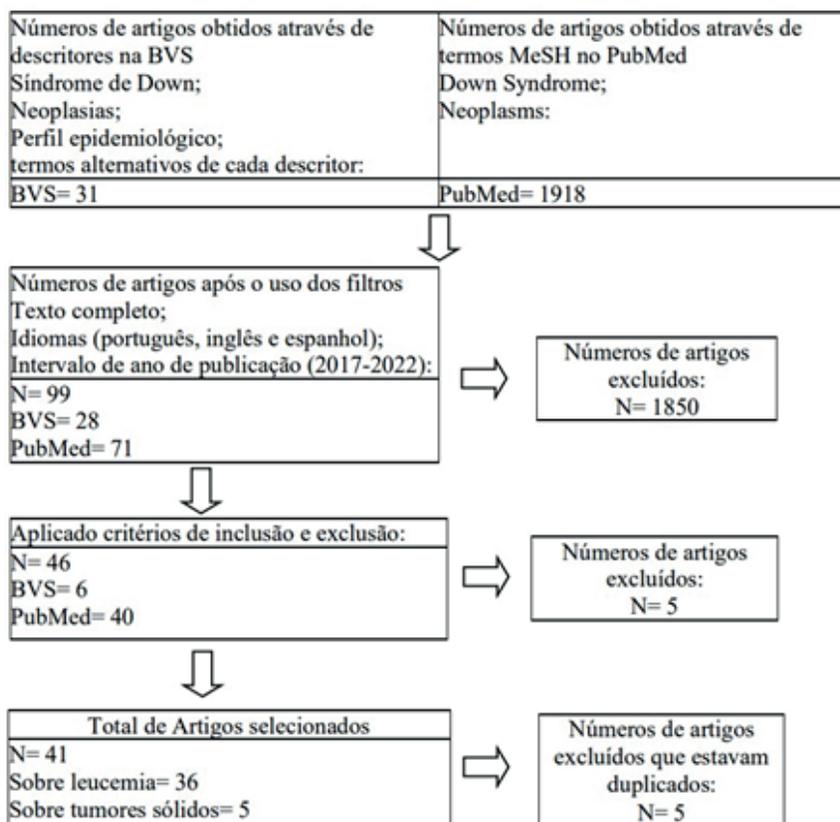


Figura 1 – Fluxograma da estratégia de busca para seleção dos artigos

Fonte: Elaborado pelos autores.

Com relação ao nível de evidência das publicações, 17 artigos apresentam Nível I (41%), 3 artigos Nível II (7%), 16 artigos Nível III (39%) e 5 artigos Nível IV (12%), além disso, foi possível evidenciar a predominância das publicações nos Estados Unidos totalizando 20 (49%) artigos produzidos, seguidos do Reino Unido com 11 publicações (26%) e Suíça com 3 (7%). Outros países tiveram 1 (2%) publicação cada.

O Gráfico 1 demonstra a distribuição do número de publicações por ano, onde se verifica que dos artigos selecionados, 3 (7%) publicações foram registradas no ano de 2018, 9 (22%) no ano de 2019, 15 (36%) publicações no ano 2020, 10 (24%) no ano de 2021 e 4 (9%) publicações originárias do ano de 2022. Nota-se uma ascendência de publicações sobre o assunto, ainda que pequeno, do ano de 2018 até 2020, com decaimento nos anos de 2021 e 2022, provavelmente causado pela pandemia do Coronavírus (COVID-19), onde a comunidade científica voltou seus esforços com foco e prioridade a entender a doença com demandas urgentes, necessitando de uma rápida evolução científica.



Gráfico 1 – Evolução das publicações por ano

Fonte: Elaborado pelas autoras.

Observa-se que o periódico que possui o maior grau de relevância e produz maior número de artigos sobre esse assunto é a leucemia, que publica pesquisas de alta qualidade, revisadas por pares, que cobrem todos os aspectos da pesquisa e tratamento da leucemia e doenças afins, possui uma frequência de 12 edições por ano, a revista é classificada como superior em todo o mundo nas áreas de oncologia e hematologia.

É possível notar um conjunto de autores relevantes nos artigos, destacando Taub, Jeffrey W. com 4 (9,8%) artigos publicados, seguido por Colita, Anca; Crispino, John D.; Hayashi, Yasuhide; Ito, Etsuro; Roberts, Irene; Vyas, Paresh; Walsh, Kyle M. e Wiemels, Joseph L. com 3 (7,4%) artigos publicados.



Gráfico 2 – Autores mais relevantes

Fonte: Elaborado pelos autores.

Pode-se atentar que mediante uma crítica seleção dos artigos, foram escolhidas, em maior quantidade, as revisões de literatura sistemáticas, estudos de característica experimental e as metanálises, tornando nítido que são os mais relevantes para qualquer estudo.

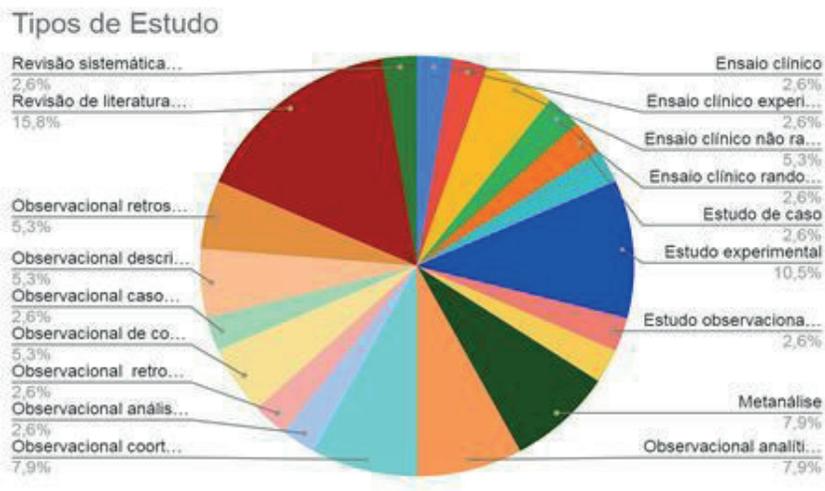


Gráfico 3 – Tipos de estudo

Fonte: Elaborado pelos autores.

Fazendo a leitura dos artigos selecionados, observou-se que entre os assuntos mais citados estavam abordagem em humanos, Síndrome de Down, crianças, leucemia e leucemia mieloide aguda, confirmando sua associação.



Gráfico 4 – Assuntos abordados

Fonte: Elaborado pelos autores.

DISCUSSÃO

As especificidades da SD envolvem dimensões biopsicossociais que devem ser levadas em consideração, principalmente quando associada a uma doença tão complexa como o câncer. Aspectos fisiológicos, genéticos, imunológicos, do desenvolvimento neurológico e psíquico, da autopercepção, comunicação, desenvolvimento e estilo de vida acabam sendo questões singulares que se diferem da população para qual é pensado e estudado o desenvolvimento de doenças, seus tratamentos e programas de rastreamento e prevenção (SOUSA; GARCIA; CARVALHO, 2014).

Ao estudar as características epidemiológicas de pessoas com SD que desenvolveram câncer, fica evidente como o desenvolvimento dessa doença ocorre de maneira diferenciada, mesmo quando comparado a outros grupos populacionais com similaridade nos fatores de risco e proteção, divergindo entre questões como tipos de câncer, incidência, distribuição por faixa etária e processo de descobrimento, resposta a tratamento, remissão e cura (RETHORÉ; ROUËSSÉ; SATGÉ, 2020).

Embora haja, na SD, anormalidades imunobiológicas detectáveis e uma imunodeficiência clínica, os cânceres que são considerados reafirmações dos princípios da imunoterapia, como carcinoma renal, carcinoma de pulmão de pequenas células e melanoma maligno, são menos frequentes nessa população, enquanto na população geral tendem a se desenvolver nas pessoas imunodeprimidas. Isto posto, as pessoas com SD parecem estar protegidas de alguma maneira contra vários tipos de câncer, indo contra a

teoria da vigilância imunológica, podendo indicar um potencial papel supressor de tumor na trissomia 21 em malignidades não hematológicas (SATGÉ; SEIDEL, 2018).

Há hipóteses que apontam para um possível aumento na expressão de genes supressores de tumor impulsionados pela trissomia, principalmente aqueles que levam a inibição da angiogênese. Também foi falado sobre a possibilidade de ir além da inibição angiogênica e que envolveria múltiplos mecanismos que contribuiriam para a redução da mortalidade por câncer. Além disso, outras hipóteses indicam um possível papel supressor tumoral das células estromais, pois, especificamente, foi observado que nas leucemias e nos cânceres testiculares, com incidência mais elevada em indivíduos com SD, têm carência ou possuem estroma pouco desenvolvido (GALAT *et al.*, 2020).

Nas mulheres com SD, o câncer de mama é descrito como raro, chegando a ser de 10 a 12 vezes menos frequente do que na população geral, onde afeta cerca de uma a cada oito mulheres. Apesar de possuírem diversos fatores de risco em comum com o grupo geral de mulheres com deficiência intelectual, como o sobrepeso e obesidade, sedentarismo e taxas muito baixas de gravidez e amamentação, nessas mulheres o câncer de mama não é menos frequente. Há mais de 40 anos se sabe sobre as taxas reduzidas de câncer de mama em mulheres com SD e tem sido amplamente confirmado por estudos epidemiológicos de incidência e mortalidade, mesmo assim ainda não se sabe as razões exatas para que isso aconteça e não há diretrizes estabelecidas para essa população (ALAGOZ *et al.*, 2019; MÉGARBANÉ *et al.*, 2020; RETHORÉ; ROUËSSÉ; SATGÉ, 2020).

Assim sendo, os profissionais de saúde consequentemente se guiam pelas mesmas diretrizes de rastreamento de câncer desenvolvidas para mulheres sem a síndrome, provavelmente não sendo o ideal no que se refere a relação dano/benefício. Logo, é importante a avaliação apropriada das recomendações e benefícios do rastreamento a longo prazo nessa população, levando em consideração a redução da mortalidade, anos de vida ganhos e possíveis danos, incluindo falso-positivos e biópsias com resultados benignos (ALAGOZ *et al.*, 2019).

Um estudo sobre benefícios e malefícios do rastreamento mamográfico para mulheres com SD constatou que o rastreamento atual para essas mulheres não é tão favorável quanto para as mulheres da população geral com risco médio de desenvolver câncer. Isso significa que as diretrizes atuais de rastreamento de câncer de mama, pensadas de maneira generalista, não são adequadas para essa população. Analisando as estratégias de rastreamento de mamografias comumente usadas, foi atestado que nenhum dos modelos de rastreamento alcançaria uma relação ideal favorável de danos/benefícios, mesmo supondo que as mulheres com SD tenham um risco de câncer de mama maior do que os níveis observados (ALAGOZ *et al.*, 2019).

A falta de estudos sobre o impacto do rastreamento ao longo da vida dessas pessoas impede comparações diretas com outros artigos. Porém, em um estudo realizado nos Estados Unidos no maior centro médico específico para adultos com SD, foram

analisados 993 relatórios de mamografia, onde foi constatado apenas dois casos de câncer de mama. Nenhuma das duas mulheres teve câncer de mama invasivo, recorrência do câncer ou metástases, apesar de ambas não terem aderido totalmente às recomendações de tratamento. Além disso, esse estudo também concluiu que, com o rastreamento mamográfico não adequado a essas mulheres, os danos superam potencialmente os benefícios, já que implica a exposição à radiação e potenciais impactos psicológicos negativos quando submetidas a exames dolorosos e desconfortáveis (CHICOINE *et al.*, 2015; ALAGOZ *et al.*, 2019).

A leucemia na SD se manifesta de forma singular quando comparada com as crianças da população geral. Crianças com SD tem o risco de desenvolver Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) elevado em torno de 20 vezes, Leucemia Mieloide Aguda (LMA) de 150 a 500 vezes e Leucemia Megacarioblástica Aguda (LMCA) de 100 a 500 vezes. Devido as diversas particularidades dessas leucemias quando associadas a SD, a literatura se refere a elas como se fossem leucemias diferentes as das encontradas na população geral, nomeando-as da seguinte forma: Leucemia Linfoblástica Aguda da Síndrome de Down (LLA-SD), Leucemia Mieloide Aguda da Síndrome de Down (LMA-SD) e Leucemia Megacarioblástica da Síndrome de Down (LMCA-SD) (MURPHY *et al.*, 2019; LALONDE *et al.*, 2021; EVANS; DEGREGORI, 2022).

A LMCA é um subtipo raro de LMA e na SD possui um curso clínico único evidenciado exclusivamente nessas crianças, a LMCA-SD é precedida por um estado pré-leucêmico conhecido como Mielopoiese Anormal Transitória (MAT) ou Desordem Mieloproliferativa Transitória (DMT), que pode se manifestar clinicamente ou ser silenciosa. Geralmente, a MAT se resolve espontaneamente nas primeiras semanas ou meses de vida, mas 10% a 20% desenvolvem LMCA-SD dentro de 5 anos causada por um acúmulo de mutações genéticas cooperantes adicionais. A MAT acontece exclusivamente na SD e é desencadeada por mutações adquiridas fetalmente no gene GATA1 (GARNETT; CRUZ HERNANDEZ; VYAS, 2020; LALONDE *et al.*, 2021; ARKOUN *et al.*, 2022).

Resumidamente, o desenvolvimento da LMCA-SD pode ser explicado por 3 estágios subsequentes: (1º) a trissomia constitutiva do cromossomo 21 induz a hematopoiese fetal anormal; (2º) ocorre mutação no gene GATA1 ainda durante a vida fetal, resultando em um estado pré-leucêmico, a MAT; (3º) mutações somáticas adicionais após o nascimento transformam clones pré-leucêmicos da MAT em LMCA-SD (GARNETT; CRUZ HERNANDEZ; VYAS, 2020). Quase todas as mutações adquiridas na LMA-SD também podem ser eventualmente encontradas em crianças sem SD com neoplasias hematopoiéticas, porém o padrão de mutações é exclusivo da síndrome e difere da LMA evidenciada nas crianças da população geral (BIRGER; SHILOH; IZRAELI, 2019).

Assim como na LMA-SD, na LLA-SD também incide alterações genéticas incomuns, sugerindo a possibilidade de haver características biológicas distintas comparadas a LLA e LMA não relacionada a SD. Muito se especula sobre o protagonismo da trissomia do

21 em gerar essas singularidades, mas os mecanismos exatos que predispõem a LLA permanecem desconhecidos (KUBOTA *et al.*, 2019).

Uma teoria gira em torno do estresse oxidativo, que aumenta a produção de Espécies Reativas de Oxigênio (EROs). O estresse oxidativo pode causar danos ao DNA e com isso gerar mutações se não houver um reparo efetivo. EROs foram evidenciadas em quase todos os tipos de câncer e a hipótese levantada é de que seja um importante fator determinante para o desenvolvimento tumoral. Deficiências no funcionamento mitocondrial podem causar o aumento da produção de EROs, o que é notado em indivíduos com SD, diversos genes envolvidos na função mitocondrial estão localizados no cromossomo 21 e são superexpressos nessas pessoas. Além disso, deficiência no reparo de danos ao DNA é algo também observado em células fetais na SD, explicando o aumento da mutagênese e da diversidade fenotípica, predispondo à oncogene (HASAART *et al.*, 2020).

Divergindo da LMA-SD, que apresenta dados relacionados a tratamento melhores do que crianças sem a síndrome, na LLA-SD foi evidenciado uma sensibilidade aumentada a terapia antineoplásica sistêmica com metotrexato em todas as essas crianças, com maior incidência de complicações relacionadas à toxicidade, infecção e morbimortalidade relacionadas ao tratamento, necessitando reduções de dose, levando a uma maior taxa de recaídas (MATLOUB *et al.*, 2019; LAURENT; KOTECHEA; MALINGE, 2020; CHOI; YOO, 2022).

Visto isso, o tratamento com metotrexato em pacientes com LLA-SD pode ser desafiador, pois há dificuldade de se encontrar um equilíbrio de doses no tratamento, por ser altamente tóxico a longo prazo, podendo levar a complicações, como: mucosite e estomatite graves, infecções, sepse, supressão da medula óssea, complicações pulmonares, toxicidade hepática, renal e neurológica, resultando muitas vezes na suspensão do tratamento ou redução da dose da quimioterapia, levando a um pior prognóstico (KROLL *et al.*, 2020; GOLDSBY *et al.*, 2018).

O câncer de testículo se apresenta principalmente dos 15 aos 45 anos, podendo se manifestar por dor, alteração no volume e aspecto testicular, aparecimento de nódulos e linfonodos palpáveis. Há relatos de boa resposta ao tratamento quando descoberto em estágio inicial. Visto isso, sabendo da predisposição elevada do câncer, do déficit cognitivo e da possível redução das habilidades motoras e sensoriais características da síndrome, o ideal seria a criação de uma diretriz própria de rastreamento para a SD, com exame clínico regular e exames de imagem quando necessário (RETHORÉ; ROUËSSÉ; SATGÉ, 2020).

O autoexame pode ser ensinado e realizado por homens com deficiência intelectual, mas suas limitações podem dificultar que descubram um nódulo suspeito. Por isso, há um consenso geral a favor de que o exame clínico dos testículos seja realizado por profissional de saúde e orquípexia (ou orquidopexia?) em pacientes com testículos ectópicos. Um grupo da Holanda sugeriu recentemente a realização anual do exame de ultrassom dos testículos, mesmo na ausência de fatores de risco como criptorquidia ou microlitíase, que são mais comuns em meninos com SD (GOEDE *et al.*, 2012). Diferente da leucemia, sobre os outros tipos de câncer com maior incidência mencionados, há poucos dados aprofundados na literatura.

CONCLUSÃO

Os cânceres hematológicos são inegavelmente mais prevalentes em crianças com SD e se manifestam de forma singular, quando comparada com as crianças da população geral. Tumores sólidos são significativamente menos frequentes, com destaque para a notável baixa incidência do câncer de mama e exceção do câncer de testículo, que ocorre até 10 vezes mais. Paradoxalmente, as pessoas com SD possuem diversos fatores de risco congênitos para o desenvolvimento de câncer. Porém, a incidência de tumores sólidos em adultos é no máximo a metade da de pessoas com deficiência intelectual, onde a incidência se assemelha à da população geral.

É um consenso entre os estudos, incluindo pesquisas epidemiológicas estratificadas por idade, que os tumores sólidos são bem raros na SD, apesar de alguns tipos específicos serem mais frequentes ou de incidência similar à da população geral. Alguns órgãos são mais acometidos do que outros devido a mecanismos de proteção ou de maior exposição que ainda não foram amplamente estudados. Além disso, também foi observada uma resposta diferenciada aos tratamentos convencionais, mais especificamente se tratando da terapia antineoplásica sistêmica com metotrexato na LLA-SD, onde todos os indivíduos com SD apresentam sensibilidade aumentada.

Visto isso, é evidente e incontestável a necessidade de mais estudos voltados a essa temática a fim de entender melhor os mecanismos exatos que impulsionam o desenvolvimento do câncer na SD, sua progressão e resposta às intervenções e terapias medicamentosas, para que novos e mais adequados modelos de rastreamento e tratamento possam ser desenvolvidos e bem direcionados a essas pessoas.

Pretende-se com esse estudo alertar e difundir informações para graduandos de enfermagem, enfermeiros, profissionais da saúde e interessados sobre SD e câncer, além de convidar os leitores a uma reflexão, que incentive o poder público e organizações nacionais a investirem em pesquisas, implementação de políticas públicas e diretrizes direcionadas aos rastreamentos e tratamentos de pessoas com SD e outros grupos que tenham características singulares.

REFERÊNCIAS

ALAGOZ, Oguzhan; HAJJAR, Ali; CHOOTIPONGCHAIVAT, Sarocha; VAN RAVESTEYN, Nicolien T. YEH, Jennifer M.; ERGUN, Mehmet Ali *et al.* Benefits and harms of mammography screening for women with Down Syndrome: a collaborative modeling study. **Journal of General Internal Medicine**, Secaucus, v. 34, n. 11, p. 2374-2381, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11606-019-05182-5>. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s11606-019-05182-5>. Acesso em: 27 jul. 2022.

ARKOUN, Brahim; ROBERT, Elie; BOUDIA, Fabien; MAZZI, Stefania; DUFOUR, Virginie; SIRET, Aurélie *et al.* Stepwise GATA1 and SMC3 mutations alter megakaryocyte differentiation in a Down syndrome leukemia model. **The Journal of Clinical Investigation**, Ann Arbor, v. 132, n. 14, p. e156290, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI156290>. Disponível em: <https://www.jci.org/articles/view/156290>. Acesso em: 17 jul. 2022.

BIRGER, Yehudit; SHILOH, Ruth; IZRAELI, Shai. Mechanisms of leukemia evolution: lessons from a congenital syndrome. **Cancer Cell**, Cambridge, v. 36, n. 2, p. 115-117, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2019.07.004>. Disponível em: [https://www.cell.com/cancer-cell/fulltext/S1535-6108\(19\)30331-9](https://www.cell.com/cancer-cell/fulltext/S1535-6108(19)30331-9). Acesso em: 17 jul. 2022.

CHICOINE, Brian; ROTH, Melody; CHICOINE, Laura; SULO, Suela Breast cancer screening for women with Down Syndrome: lessons learned. **Intellectual and Developmental Disabilities**, Washington, v. 53, n. 2, p. 91-99, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1352/1934-9556-53.2.91>. Disponível em: <https://meridian.allenpress.com/idd/article/53/2/91/150/Breast-Cancer-Screening-for-Women-With-Down>. Acesso em: 3 ago. 2022.

CHOI, Young Bae; YOO, Keon Hee. Epidemiology of acute leukemia among children with Down Syndrome in Korea. **Cancer Research and Treatment**, Seoul, v. 54, n. 2, p. 572-578, 2022. DOI: <https://doi.org/10.4143/crt.2021.368>. Disponível em: <https://www.e-crt.org/journal/view.php?doi=10.4143/crt.2021.368>. Acesso em: 17 jul. 2022.

EVANS, Edward J.; DEGREGORI, James. Dissecting stepwise mutational impairment of megakaryopoiesis in a model of Down Syndrome-associated leukemia. **The Journal of Clinical Investigation**, Ann Arbor, v. 132, n. 14, p. e161659, 2022. Disponível em: <https://www.jci.org/articles/view/161659>. Acesso em: 17 jul. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1172/jci161659>.

GALAT, Yekaterina; PEREPITCHKA, Mariana; ELCHEVA, Irina; IANNACCONI, Stephen; IANNACCONI, Philip M.; GALAT, Vasily. iPSC-derived progenitor stromal cells provide new insights into aberrant musculoskeletal development and resistance to cancer in down syndrome. **Scientific Reports**, London, v. 10, n. 1, p. 13252, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-69418-9>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-69418-9>. Acesso em: 17 jul. 2022.

GALVÃO, Taís Freire; PANSANI, Thais de Souza Andrade; HARRAD, David. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, DF, v. 24, n. 2, p. 335-342, 2015. DOI: <https://doi.org/10.5123/S1679-49742015000200017>. Disponível em: http://www.iec.pa.gov.br/template_doi_ess.php?doi=10.5123/S1679-49742015000200017&scielo=S2237-96222015000200335. Acesso em: 15 fev. 2022.

GARNETT, Catherine; CRUZ HERNANDEZ, David; VYAS, Paresh. GATA1 and cooperating mutations in myeloid leukaemia of Down Syndrome. **International Union of Biochemistry and Molecular Biology Life**, London, v. 72, n. 1, p. 119-130, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1002/iub.2197>. Disponível em: <https://iubmb.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/iub.2197>. Acesso em: 17 jul. 2022.

GOEDE, Joery; WEIJERMAN, Michael E.; BROERS, Chantal J. M.; de WINTER, J. P.; VAN DER VOORT-DOEDENS, Laszla M.; HACK, Wilfried W. M. Testicular volume and testicular microlithiasis in boys with Down Syndrome. **The Journal of Urology**, Baltimore, v. 187, n. 3, p. 1012-1017, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.juro.2011.10.167>. Disponível em: <http://www.jurology.com/doi/10.1016/j.juro.2011.10.167>. Acesso em: 3 ago. 2022.

GOLDSBY, Robert E.; STRATTON, Kayla L; RABER, Shannon; ABLIN, Arthur; STRONG, Louise C; OEFFINGER, Kevin *et al.* Long-term sequelae in survivors of childhood leukemia with Down Syndrome: a childhood cancer survivor study report. **Cancer**, New York, v. 124, n. 3, p. 617-625, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.31065>. Disponível em: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.31065>. Acesso em: 17 jul. 2022.

HASAART, Karlijn A. L.; MANDERS, Freek; VAN DER HOORN, Marie-Louise; VERHEUL, Mark; POPLONSKI, Tomasz; KUIJK, Ewart *et al.* Mutation accumulation and developmental lineages in normal and Down Syndrome human fetal haematopoiesis. **Scientific Reports**, London, v. 10, n. 1, p. 12991, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-69822-1>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-69822-1>. Acesso em: 17 jul. 2022.

JOANNA BRIGGS INSTITUTE. **JBI levels of evidence**. South Australia: JBI, [2014]. Disponível em: https://jbi.global/sites/default/files/2019-05/JBI-Levels-ofevidence_2014_0.pdf. Acesso em: 5 set. 2022.

KROLL, Mirko; M, KAUPAT-BLECKMANN, Kirsten; MÖRICKEL, Anja; ALTENL, Julia; SCHEWEL, Denis M.; STANULLAL, Martin *et al.* Methotrexate-associated toxicity in children with Down syndrome and acute lymphoblastic leukemia during consolidation therapy with high dose methotrexate according to ALL-BFM treatment regimen. **Haematologica**, Pavia, v. 105, n. 4, p. 1013-1020, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.224774>. Disponível em: <https://haematologica.org/article/view/9336>. Acesso em: 17 jul. 2022.

KUBOTA, Yasuo; URYU, Kumiko; ITO, Tatsuya; SEKI, Masafumi; KAWAI, Tomoko; ISOBE Tomoya *et al.* Integrated genetic and epigenetic analysis revealed heterogeneity of acute lymphoblastic leukemia in Down Syndrome. **Cancer Science**, Tokyo, v. 110, n. 10, p. 3358-3367, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1111/cas.14160>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/cas.14160>. Acesso em: 17 jul. 2022.

LALONDE, Emilie; RENTAS, Stefan; WERTHEIM, Gerald; CAO, Kajia; SURREY, Lea F.; LIN, Fumin *et al.* Clinical impact of genomic characterization of 15 patients with acute megakaryoblastic leukemia-related malignancies. **Cold Spring Harbor Molecular Case Studies**, Cold Spring Harbor, v. 7, n. 2, p. a005975, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1101/mcs.a005975>. Disponível em: <http://molecularcasestudies.cshlp.org/content/7/2/a005975>. Acesso em: 17 jul. 2022.

LAURENT, Anouchka P.; KOTECHEA, Rishi S.; MALINGE, Sébastien. Gain of chromosome 21 in hematological malignancies: lessons from studying leukemia in children with Down Syndrome. **Leukemia**, Baltimore, v. 34, n. 8, p. 1984-1999, 2020. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/s41375-020-0854-5>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41375-020-0854-5>. Acesso em: 17 jul. 2022.

LUCENA, Pablo Leonid Carneiro; COSTA, Solange Fátima Geraldo; BATISTA, Jaqueline Brito Vidal; LUCENA, Carla Mousinho Ferreira; MORAIS, Gilvânia Smith da Nóbrega; COSTA, Brunna Hellen Saraiva. Produção científica sobre assédio moral e enfermagem: estudo bibliométrico. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, São Paulo, v. 52, p. e03354, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1980-220X2017029103354>. Disponível em: <https://www.scielo.br/rjreeusp/a/TPrSGxYJYF8xYX9M3WDVwLt/?lang=pt>. Acesso em: 5 set 2022

LYRA, Yuri Carvalho; LEITE, Juliana Brovini. Associação entre leucemia e Síndrome de Down: revisão sistemática. **Revista Saber Digital**, Rio de Janeiro, v. 12, n. 2, p. 78-91, 2019. Disponível em: <https://revistas.faa.edu.br/SaberDigital/article/view/795/582>. Acesso em: 1 fev. 2022.

MATLOUB, Yousif; RABIN, Karen R.; JI, Lingyum; DEVIDAS, Meenakshi; HITZLER, Johann; XU, Xinxin *et al.* Excellent long-term survival of children with Down syndrome and standard-risk ALL: a report from the Children's Oncology Group. **Blood Advances**, Washington, v. 3, n. 11, p. 1647-1656, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019032094>. Disponível em: <https://ashpublications.org/bloodadvances/article/3/11/1647/246666/Excellent-long-term-survival-of-children-with-Down>. Acesso em: 17 jul. 2022.

MÉGARBANÉ, André; PIQUEMAL, David; REBILLAT, Anne-Sophie; STORA, Samantha; PIERRAT, Fabien; BRUNO, Roman *et al.* Transcriptomic study in women with trisomy 21 identifies a possible role of the GTPases of the immunity-associated proteins (GIMAP) in the protection of breast cancer. **Scientific Reports**, London, v. 10, n. 1, p. 9447, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1038%2Fs41598-020-66469-w>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-66469-w>. Acesso em: 17 jul. 2022.

MURPHY, Brianna R; ROTH, Michael; KOLB, E. Anders; ALONZO, Todd; GERBING, Robert; WELLS, Robert J. Development of acute lymphoblastic leukemia following treatment for acute myeloid leukemia in children with Down syndrome: a case report and retrospective review of Children's Oncology Group acute myeloid leukemia trials. **Pediatric Blood & Cancer**, Hoboken, v. 66, n. 8, p. e27700, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1002/pbc.27700>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pbc.27700>. Acesso em: 17 jul. 2022.

RETHORÉ, Marie-Odile; ROUËSSÉ, Jacques; SATGÉ, Daniel. Cancer screening in adults with down syndrome, a proposal. **European Journal of Medical Genetics**, Amsterdam, v. 63, n. 4, p. 103783, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2019.103783>. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S176972121930401X>. Acesso em: 7 fev. 2022.

SANTANA, Nayara Xavier; CAVALCANTE, Jordano. Conceito neuroevolutivo em pacientes com Síndrome de Down: revisão integrativa. **Revista Salusvita**, São Paulo, v. 37, n. 4, p. 1009-1018, 2018. Disponível em: https://secure.unisagrado.edu.br/static/biblioteca/salusvita/salusvita_v37_n4_2018/salusvita_v37_n4_2018_art_15.pdf. Acesso em: 15 fev. 2022.

SANTOS, Cristina Mamédio da Costa; PIMENTA, Cibele Andrucio de Mattos; NOBRE, Moacyr Roberto Cuce. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, Ribeirão Preto, v. 15, n. 3, p. 508-511, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0104-11692007000300023>. Disponível em: <https://www.scielo.br/lj/rlae/a/CfKNnz8mvSqVjZ37Z77pFsy/?format=pdf&lang=en>. Acesso em: 25 abr. 2022.

SATGÉ, Daniel; SEIDEL, Markus G. The pattern of malignancies in Down Syndrome and its potential context with the immune system. **Frontiers in Immunology**, Lausanne, v. 9, p. 1-6, 2018. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.03058>. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2018.03058/full>. Acesso em: 1 fev. 2022.

SOUSA, Fernanda Caroline Borba de; GARCIA, Jhessica Lima; CARVALHO, Karla Cristina Naves de. Aspectos psicossociais da Síndrome de Down. **Revista Educação em Saúde**, Anápolis, v. 2, n. 1, p. 1, 2014. Disponível em: <http://periodicos.unievangelica.edu.br/index.php/educacaoemsaude/article/view/890>. Acesso em: 1 set. 2022.