

MEDICINA:

Ciências da saúde e pesquisa interdisciplinar



*Benedito Rodrigues da Silva Neto
(Organizador)*

 **Atena**
Editora
Ano 2021

MEDICINA:

Ciências da saúde e pesquisa interdisciplinar



3

Benedito Rodrigues da Silva Neto
(Organizador)

 **Atena**
Editora
Ano 2021

Editora chefe

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Assistentes editoriais

Natalia Oliveira

Flávia Roberta Barão

Bibliotecária

Janaina Ramos

Projeto gráfico

Natália Sandrini de Azevedo

Camila Alves de Cremo

Luiza Alves Batista

Maria Alice Pinheiro

Imagens da capa

iStock

Edição de arte

Luiza Alves Batista

Revisão

Os autores

2021 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do Texto © 2021 Os autores

Copyright da Edição © 2021 Atena Editora

Direitos para esta edição cedidos à Atena Editora pelos autores.

Open access publication by Atena Editora



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição *Creative Commons*. Atribuição-Não-Comercial-NãoDerivativos 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0).

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores, inclusive não representam necessariamente a posição oficial da Atena Editora. Permitido o *download* da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Todos os manuscritos foram previamente submetidos à avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta Editora, tendo sido aprovados para a publicação com base em critérios de neutralidade e imparcialidade acadêmica.

A Atena Editora é comprometida em garantir a integridade editorial em todas as etapas do processo de publicação, evitando plágio, dados ou resultados fraudulentos e impedindo que interesses financeiros comprometam os padrões éticos da publicação. Situações suspeitas de má conduta científica serão investigadas sob o mais alto padrão de rigor acadêmico e ético.

Conselho Editorial

Ciências Humanas e Sociais Aplicadas

Prof. Dr. Alexandre Jose Schumacher – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Paraná

Prof. Dr. Américo Junior Nunes da Silva – Universidade do Estado da Bahia

Profª Drª Andréa Cristina Marques de Araújo – Universidade Fernando Pessoa

Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Prof. Dr. Antonio Gasparetto Júnior – Instituto Federal do Sudeste de Minas Gerais

Prof. Dr. Antonio Isidro-Filho – Universidade de Brasília

Prof. Dr. Arnaldo Oliveira Souza Júnior – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Carlos Antonio de Souza Moraes – Universidade Federal Fluminense
Prof. Dr. Crisóstomo Lima do Nascimento – Universidade Federal Fluminense
Prof^a Dr^a Cristina Gaio – Universidade de Lisboa
Prof. Dr. Daniel Richard Sant’Ana – Universidade de Brasília
Prof. Dr. Deyvison de Lima Oliveira – Universidade Federal de Rondônia
Prof^a Dr^a Dilma Antunes Silva – Universidade Federal de São Paulo
Prof. Dr. Edvaldo Antunes de Farias – Universidade Estácio de Sá
Prof. Dr. Elson Ferreira Costa – Universidade do Estado do Pará
Prof. Dr. Eloi Martins Senhora – Universidade Federal de Roraima
Prof. Dr. Gustavo Henrique Cepolini Ferreira – Universidade Estadual de Montes Claros
Prof. Dr. Humberto Costa – Universidade Federal do Paraná
Prof^a Dr^a Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionele delle Figlie de Maria Ausiliatrice
Prof. Dr. Jadson Correia de Oliveira – Universidade Católica do Salvador
Prof. Dr. José Luis Montesillo-Cedillo – Universidad Autónoma del Estado de México
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense
Prof^a Dr^a Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins
Prof. Dr. Luis Ricardo Fernandes da Costa – Universidade Estadual de Montes Claros
Prof^a Dr^a Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Marcelo Pereira da Silva – Pontifícia Universidade Católica de Campinas
Prof^a Dr^a Maria Luzia da Silva Santana – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Miguel Rodrigues Netto – Universidade do Estado de Mato Grosso
Prof. Dr. Pablo Ricardo de Lima Falcão – Universidade de Pernambuco
Prof^a Dr^a Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof^a Dr^a Rita de Cássia da Silva Oliveira – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof. Dr. Rui Maia Diamantino – Universidade Salvador
Prof. Dr. Saulo Cerqueira de Aguiar Soares – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Prof^a Dr^a Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Prof^a Dr^a Vanessa Ribeiro Simon Cavalcanti – Universidade Católica do Salvador
Prof. Dr. William Cleber Domingues Silva – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

Ciências Agrárias e Multidisciplinar

Prof. Dr. Alexandre Igor Azevedo Pereira – Instituto Federal Goiano
Prof. Dr. Arinaldo Pereira da Silva – Universidade Federal do Sul e Sudeste do Pará
Prof. Dr. Antonio Pasqualetto – Pontifícia Universidade Católica de Goiás
Prof^a Dr^a Carla Cristina Bauermann Brasil – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. Cleberton Correia Santos – Universidade Federal da Grande Dourados
Prof^a Dr^a Diocléa Almeida Seabra Silva – Universidade Federal Rural da Amazônia
Prof. Dr. Écio Souza Diniz – Universidade Federal de Viçosa
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Fágner Cavalcante Patrocínio dos Santos – Universidade Federal do Ceará
Prof^a Dr^a Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof. Dr. Jael Soares Batista – Universidade Federal Rural do Semi-Árido
Prof. Dr. Jayme Augusto Peres – Universidade Estadual do Centro-Oeste
Prof. Dr. Júlio César Ribeiro – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof^a Dr^a Lina Raquel Santos Araújo – Universidade Estadual do Ceará
Prof. Dr. Pedro Manuel Villa – Universidade Federal de Viçosa
Prof^a Dr^a Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará
Prof^a Dr^a Talita de Santos Matos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro

Prof. Dr. Tiago da Silva Teófilo – Universidade Federal Rural do Semi-Árido
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas

Ciências Biológicas e da Saúde

Prof. Dr. André Ribeiro da Silva – Universidade de Brasília
Profª Drª Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás
Profª Drª Daniela Reis Joaquim de Freitas – Universidade Federal do Piauí
Profª Drª Débora Luana Ribeiro Pessoa – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Douglas Siqueira de Almeida Chaves – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
Profª Drª Elizabeth Cordeiro Fernandes – Faculdade Integrada Medicina
Profª Drª Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília
Profª Drª Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina
Profª Drª Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira
Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Profª Drª Fernanda Miguel de Andrade – Universidade Federal de Pernambuco
Prof. Dr. Fernando Mendes – Instituto Politécnico de Coimbra – Escola Superior de Saúde de Coimbra
Profª Drª Gabriela Vieira do Amaral – Universidade de Vassouras
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. Helio Franklin Rodrigues de Almeida – Universidade Federal de Rondônia
Profª Drª Iara Lúcia Tescarollo – Universidade São Francisco
Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Jefferson Thiago Souza – Universidade Estadual do Ceará
Prof. Dr. Jesus Rodrigues Lemos – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Jônatas de França Barros – Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas
Profª Drª Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Profª Drª Maria Tatiane Gonçalves Sá – Universidade do Estado do Pará
Profª Drª Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federac do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Paulo Inada – Universidade Estadual de Maringá
Prof. Dr. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados
Profª Drª Regiane Luz Carvalho – Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino
Profª Drª Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora
Profª Drª Vanessa da Fontoura Custódio Monteiro – Universidade do Vale do Sapucaí
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Profª Drª Welma Emidio da Silva – Universidade Federal Rural de Pernambuco

Ciências Exatas e da Terra e Engenharias

Prof. Dr. Adélio Alcino Sampaio Castro Machado – Universidade do Porto
Profª Drª Ana Grasielle Dionísio Corrêa – Universidade Presbiteriana Mackenzie
Prof. Dr. Carlos Eduardo Sanches de Andrade – Universidade Federal de Goiás
Profª Drª Carmen Lúcia Voigt – Universidade Norte do Paraná
Prof. Dr. Cleiseano Emanuel da Silva Paniagua – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Goiás
Prof. Dr. Douglas Gonçalves da Silva – Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Profª Drª Érica de Melo Azevedo – Instituto Federal do Rio de Janeiro

Prof. Dr. Fabrício Menezes Ramos – Instituto Federal do Pará
Profª Dra. Jéssica Verger Nardeli – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho
Prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas – Universidade Federal de Campina Grande
Profª Drª Luciana do Nascimento Mendes – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Marcelo Marques – Universidade Estadual de Maringá
Prof. Dr. Marco Aurélio Kistemann Junior – Universidade Federal de Juiz de Fora
Profª Drª Neiva Maria de Almeida – Universidade Federal da Paraíba
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Profª Drª Priscila Tessmer Scaglioni – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Sidney Gonçalo de Lima – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista

Linguística, Letras e Artes

Profª Drª Adriana Demite Stephani – Universidade Federal do Tocantins
Profª Drª Angeli Rose do Nascimento – Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro
Profª Drª Carolina Fernandes da Silva Mandaji – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Profª Drª Denise Rocha – Universidade Federal do Ceará
Profª Drª Edna Alencar da Silva Rivera – Instituto Federal de São Paulo
Profª Drª Fernanda Tonelli – Instituto Federal de São Paulo,
Prof. Dr. Fabiano Tadeu Grazioli – Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões
Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Profª Drª Keyla Christina Almeida Portela – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Paraná
Profª Drª Miranilde Oliveira Neves – Instituto de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará
Profª Drª Sandra Regina Gardacho Pietrobon – Universidade Estadual do Centro-Oeste
Profª Drª Sheila Marta Carregosa Rocha – Universidade do Estado da Bahia

Diagramação: Camila Alves de Cremo
Correção: Flávia Roberta Barão
Indexação: Gabriel Motomu Teshima
Revisão: Os autores
Organizador: Benedito Rodrigues da Silva Neto

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

M489 Medicina: ciências da saúde e pesquisa interdisciplinar 3 /
Organizador Benedito Rodrigues da Silva Neto. – Ponta
Grossa - PR: Atena, 2021.

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia

ISBN 978-65-5983-468-6

DOI: <https://doi.org/10.22533/at.ed.686210809>

1. Medicina. 2. Saúde. I. Silva Neto, Benedito
Rodrigues da (Organizador). II. Título.

CDD 610

Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166

Atena Editora

Ponta Grossa – Paraná – Brasil

Telefone: +55 (42) 3323-5493

www.atenaeditora.com.br

contato@atenaeditora.com.br

DECLARAÇÃO DOS AUTORES

Os autores desta obra: 1. Atestam não possuir qualquer interesse comercial que constitua um conflito de interesses em relação ao artigo científico publicado; 2. Declaram que participaram ativamente da construção dos respectivos manuscritos, preferencialmente na: a) Concepção do estudo, e/ou aquisição de dados, e/ou análise e interpretação de dados; b) Elaboração do artigo ou revisão com vistas a tornar o material intelectualmente relevante; c) Aprovação final do manuscrito para submissão.; 3. Certificam que os artigos científicos publicados estão completamente isentos de dados e/ou resultados fraudulentos; 4. Confirmam a citação e a referência correta de todos os dados e de interpretações de dados de outras pesquisas; 5. Reconhecem terem informado todas as fontes de financiamento recebidas para a consecução da pesquisa; 6. Autorizam a edição da obra, que incluem os registros de ficha catalográfica, ISBN, DOI e demais indexadores, projeto visual e criação de capa, diagramação de miolo, assim como lançamento e divulgação da mesma conforme critérios da Atena Editora.

DECLARAÇÃO DA EDITORA

A Atena Editora declara, para os devidos fins de direito, que: 1. A presente publicação constitui apenas transferência temporária dos direitos autorais, direito sobre a publicação, inclusive não constitui responsabilidade solidária na criação dos manuscritos publicados, nos termos previstos na Lei sobre direitos autorais (Lei 9610/98), no art. 184 do Código penal e no art. 927 do Código Civil; 2. Autoriza e incentiva os autores a assinarem contratos com repositórios institucionais, com fins exclusivos de divulgação da obra, desde que com o devido reconhecimento de autoria e edição e sem qualquer finalidade comercial; 3. Todos os e-book são *open access*, desta forma não os comercializa em seu site, sites parceiros, plataformas de *e-commerce*, ou qualquer outro meio virtual ou físico, portanto, está isenta de repasses de direitos autorais aos autores; 4. Todos os membros do conselho editorial são doutores e vinculados a instituições de ensino superior públicas, conforme recomendação da CAPES para obtenção do Qualis livro; 5. Não cede, comercializa ou autoriza a utilização dos nomes e e-mails dos autores, bem como nenhum outro dado dos mesmos, para qualquer finalidade que não o escopo da divulgação desta obra.

APRESENTAÇÃO

A interdisciplinaridade é fruto da tradição grega, onde os programas de ensino recebiam nome de *enkúklios Paidéia* e com objetivo de trabalhar a formação da personalidade integral do indivíduo, acumulando e justapondo conhecimentos e articulação entre as disciplinas. A partir da década de 70 esse conceito se tornou muito enfático em todos os campos do conhecimento, inclusive nas ciências médicas.

Sabemos que a saúde apresenta-se como campo totalmente interdisciplinar e também com alta complexidade, já que requer conhecimentos e práticas de diferentes áreas tais como as ambientais, clínicas, epidemiológicas, comportamentais, sociais, culturais etc. Deste modo, o trabalho em equipe de saúde, de forma interdisciplinar, compreende ações planejadas em função das necessidades do grupo populacional a ser atendido não se limitando às definições exclusivistas de cada profissional

Tendo em vista a importância deste conceito, a Atena Editora nas suas atribuições de agente propagador de informação científica apresenta a nova obra no campo das Ciências Médicas intitulada “Medicina: Ciências da Saúde e Pesquisa Interdisciplinar” em seis volumes, fomentando a forma interdisciplinar de se pensar na medicina e mais especificadamente nas ciências da saúde. É um fundamento extremamente relevante direcionarmos ao nosso leitor uma produção científica com conhecimento de causa do seu título proposto, portanto, esta obra compreende uma comunicação de dados desenvolvidos em seus campos e categorizados em volumes de forma que ampliem a visão interdisciplinar do leitor.

Finalmente reforçamos que a divulgação científica é fundamental para romper com as limitações ainda existentes em nosso país, assim, mais uma vez parabenizamos a estrutura da Atena Editora por oferecer uma plataforma consolidada e confiável para estes pesquisadores divulguem seus resultados.

Desejo a todos uma proveitosa leitura!


Benedito Rodrigues da Silva Neto

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1..... 1

A EVOLUÇÃO DO CONHECIMENTO ACERCA DAS MUTAÇÕES *TP53* E SEU IMPACTO PARA A OCORRÊNCIA DE TUMORES HEREDITÁRIOS


Larissa Dill Gazzola
Fabiana Sanson Zagonel
Juliana Ferreira da Silva
Karin Rosa Persegona Ogradowski

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.6862108091>

CAPÍTULO 2..... 8

A INFLUÊNCIA DA TERAPIA NUTRICIONAL NO TRATAMENTO DO CÂNCER


João Paulo Pereira
Helder Cardoso Tavares
Cristiane Diogenes Bandeira Bulhões
Maria Algeni Tavares Landim
Rafaela Leandro de Lima
Edna Mori

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.6862108092>

CAPÍTULO 3..... 17

A RELAÇÃO ENTRE A TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL E O CÂNCER DE MAMA: REVISÃO DE LITERATURA

Maria Josilene Castro de Freitas
Fernanda Araújo Trindade
Rodolfo Marcony Nobre Lira
Ricardo Braga de Amorim
André Carvalho Matias
Raylana Tamires Carvalho Contente
Suellen Ferreira de Moura
Gisely Nascimento da Costa Maia
Roberta Nathalie Oliveira Silva
Taynah Cristina Marques Mourão
Marcielle Ferreira da Cunha Lopes
Dandara de Fátima Ribeiro Bendelaque

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.6862108093>

CAPÍTULO 4..... 20

AGENTES ANTI-PD-1/PD-L1 NO CÂNCER DE MAMA TRIPLO NEGATIVO


Davi Fonseca Ferreira Silva
Márcia Cristina Pena Figueiredo
Geone Pimentel dos Santos Bulhões de Almeida
Bruno Coêlho Cavalcanti
Aníbal de Freitas Santos Júnior
Hemerson Iury Ferreira Magalhães
José Roberto de Oliveira Ferreira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.6862108094>

CAPÍTULO 5..... 34

ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA DO CÂNCER DE BOCA E OROFARINGE EM PACIENTES IDOSOS NO BRASIL NOS ÚLTIMOS 5 ANOS


Danilo Brito Nogueira
Leticia Ferreira Santos Brito
Maria Beatriz Meneses Melo
Elomar Rezende Moura
Yane Passos de Oliveira
Ryan Fernando Menezes
Ana Clara Gonçalves Ferreira Batista
Felipe Rafael Batista Rocha

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.6862108095>

CAPÍTULO 6..... 36

APLICAÇÃO DA AURICULOTERAPIA COMO ADJUVANTE NO TRATAMENTO DE DOR ONCOLÓGICA EM PACIENTES SUBMETIDOS À ONCOTERAPIA


Murilo Elder Ferreira Costa
Ramon Ferreira Ribeiro
Armando Sequeira Penela
Thais Gomes Mateus
Remo Rodrigues Carneiro
João Paulo Saldanha Rodrigues
Érika Poça Cardoso
Ana Caroline Menezes Nunes
Hiago Vinícius Costa Silva
Valcilene Pereira da Costa Rodrigues
Kethelen Alana Matos Costa

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.6862108096>

CAPÍTULO 7..... 46

CÂNCER DE COLO UTERINO NEUROENDOCRINO – RELATO DE CASO


Samuel Layanno de Sousa Carvalho
Lucas Santana Passos
Graciete Helena Nascimento dos Santos

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.6862108097>

CAPÍTULO 8..... 52

CHARACTERIZATION OF NEURAL PRECURSORS OBTAINED FROM HUMAN ADIPOSE- DERIVED MESENCHYMAL STEM CELLS

Nathalia Barth de Oliveira
Ana Carolina Irioda
Priscila Elias Ferreira Stricker
Bassam Felipe Mogharbel
Nádia Nascimento da Rosa
Katherine Athayde Teixeira de Carvalho

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.6862108098>

CAPÍTULO 9..... 65

DIAGNÓSTICO PRECOCE NO CÂNCER INFANTIL COMO ESTRATÉGIA PARA GARANTIR QUALIDADE DE VIDA

Beatriz Palácio Andrade

Caroline Wolff

Fernanda Lima Saldanha

Gabriel Moraes Saldanha Flor de Oliveira

Isabella Bezerra de Araújo Lacerda Lima

Letícia Amorim de Souza Nelson

Luciano Victor Vasconcelos Saldanha

Pedro Barbosa Ribeiro


Priscila Sabino dos Santos

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.6862108099>

CAPÍTULO 10..... 73

DOR TOTAL DE MULHERES COM CÂNCER DE MAMA: UM RELATO DE EXPERIÊNCIA

Maria Clara Aguiar de Oliveira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.68621080910>

CAPÍTULO 11..... 81

EFEITOS DA TERAPIA A LASER DE BAIXA POTÊNCIA NO TRATAMENTO DE MUCOSITE ORAL EM PACIENTES SUBMETIDOS À ONCOTERAPIA DE CABEÇA E PESCOÇO

Ramon Ferreira Ribeiro

Murilo Elder Ferreira Costa

Armando Sequeira Penela

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.68621080911>


CAPÍTULO 12..... 90

EFEITOS TERATOGENICOS CAUSADOS POR ANTI-HISTAMÍNICOS

Nara Assis Salgarello

Isadora Estefânio Coelho

Victor Rocha Moreira Antunes

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.68621080912>

CAPÍTULO 13..... 94


LEVANTAMENTO DOS EFEITOS DE ORGANOFOSFORADOS SOBRE DIFERENTES SISTEMA ORGÂNICOS

Djanira Aparecida da Luz Veronez

Pietra Mancini Seibt

William Mattana dos Santos

Larissa Dayelle Osternack


 <https://doi.org/10.22533/at.ed.68621080913>

CAPÍTULO 14..... 111

MANIFESTO DE GLIOMAS E TUMORES MALIGNOS NO SISTEMA NERVOSO

Sérgio Manuel Coelho Fernando

Lucas dos Santos de Oliveira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.68621080914>

CAPÍTULO 15..... 113


MELANOMA COM METÁSTASE CARDÍACA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Bárbara Victoria Sena de Brito

João Rafael Pereira Bezerra Cavalcanti

Louenn Santos de Rezende

Luana Maria Leite Villarim Dias

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.68621080915>


CAPÍTULO 16..... 121

METÁSTASE EM LINFONODO CERVICAL COMO APRESENTAÇÃO INICIAL DE CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS DE TONSILA PALATINA: RELATO DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA

Tiago Seiki Gushiken Petrucci

Nábia Maria Moreira Salomão Simão

Argemiro José Terra Petrucci

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.68621080916>

CAPÍTULO 17..... 132

O BAÇO E A MEDICINA REGENERATIVA

Tatiane Santos de Oliveira

Marluce da Cunha Mantovani

Sérgio Paulo Bydlowski

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.68621080917>


CAPÍTULO 18..... 152

OSTEOGENESIS IMPERFECTA: UM NOVO PANORAMA ENVOLVENDO GENÉTICA, BIOMARCADORES E DIAGNÓSTICO PRECOCE

Solange Cristina Costa Cotlinsky

Wilhan Wiznieski Munari

Pâmella Thayse de Quadros Kassies

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.68621080918>

CAPÍTULO 19..... 156

PERFIL CLÍNICO DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM CÂNCER ADMITIDOS PELO HOSPITAL NAPOLEÃO LAUREANO


Thais Andrade de Araújo

Stéphanie Araújo de Andrade

Camila Pereira Nogueira

Vanessa Messias Muniz Fachine


Ana Paula Moraes Ventura

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.68621080919>

CAPÍTULO 20..... 165

PRINCIPAIS SINTOMAS GASTROINTESTINAIS PRESENTES EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA EM TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO DE UMA CLÍNICA PARTICULAR DO DISTRITO FEDERAL


Joyce Alves Lemos
Gislaine Queiroz da Silva
Daniela de Araújo Medeiros Dias
Paulina Nunes da Silva

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.68621080920>

CAPÍTULO 21..... 170

RELAÇÃO ENTRE TABAGISMO E CÂNCER DO COLO DO ÚTERO


Beatriz Bertoletti Mota
Amanda Cechelero Cruz
Luíza Maria Rocca de Paula
Samya Hamad Mehanna

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.68621080921>

CAPÍTULO 22..... 175

TIPOS DE PAPILOMA VÍRUS HUMANO (HPV) E SUA RELAÇÃO COM O CÂNCER DE COLO UTERINO


Gabriel Matias Borges Silvério
Gabriela Martins Rosini
Giovanni Di Lascio Sperotto
Júlia Cândido Dalmolin
Maria Cecília da Lozzo Garbelini
Nicole Ton
Oscar de Almeida Júnior

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.68621080922>

CAPÍTULO 23..... 184

USO PROLONGADO DE INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS E NEOPLASIA GASTROINTESTINAL: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Crístia Rosineiri Gonçalves Lopes Corrêa
Diúle Nunes Sales
Maria Clara Lopes Rezende
Mariana Schmidt Cheaitou
Sofia d'Anjos Rodrigues
Vitor de Paula Boechat Soares

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.68621080923>

SOBRE O ORGANIZADOR..... 193

ÍNDICE REMISSIVO..... 194

CAPÍTULO 1

A EVOLUÇÃO DO CONHECIMENTO ACERCA DAS MUTAÇÕES *TP53* E SEU IMPACTO PARA A OCORRÊNCIA DE TUMORES HEREDITÁRIOS

Data de aceite: 01/09/2021

Data de submissão: 03/06/2021

Larissa Dill Gazzola

Faculdades Pequeno Príncipe
Curitiba, PR

<http://lattes.cnpq.br/8174852876297929>

Fabiana Sanson Zagonel

Faculdades Pequeno Príncipe
Curitiba, PR

<http://lattes.cnpq.br/5599326666106189>

Juliana Ferreira da Silva

Faculdades Pequeno Príncipe
Curitiba, PR

<http://lattes.cnpq.br/3924451897426596>

Karin Rosa Persegona Ogradowski

Faculdades Pequeno Príncipe
Curitiba, PR

<http://lattes.cnpq.br/3770900032619191>

RESUMO: As síndromes hereditárias de predisposição genética ao câncer frequentemente estão associadas a mutações germinativas no gene *TP53*. Devido à importância da proteína p53 e a diversidade de processos celulares que ela regula, várias vias de sinalização podem ser afetadas pelas mutações, levando à falência da função supressora. (HÜTTEN, 2016). A partir das indagações emergidas pela experiência na iniciação científica foi realizada uma revisão narrativa de literatura, no período de junho de 2019 e atualizado em maio de 2021, com

base em livros e artigos referentes à temática, totalizando 22 documentos. Diante desta revisão foi possível compreender os critérios que caracterizam a síndrome Li-Fraumeni (SLF) a qual possui caráter hereditário. Esta predispõe ao câncer com padrão genético autossômico dominante, com risco aumentado para um espectro variado de tumores em idade precoce, entretanto, com a evolução dos estudos questionou-se seus critérios e a necessidade de sua atualização. Uma das mutações relacionadas a SLF é a do gene *TP53*, a qual se encontra em aproximadamente 80% daqueles diagnosticados com SLF clássica. Um total de 247 diferentes mutações no gene *TP53* são listadas no banco de dados de mutação, com enfoque na R337H, que possui alta prevalência na população do sul do Brasil, explicada por meio de um efeito fundador generalizado. Tanto nas mutações supracitadas quanto naquelas que caracterizam SLF predominam cânceres de mama, pele, pulmão e gástrico. (AMADOU *et al.*, 2017) e em crianças predispõe ao tumor adrenocortical. (CUSTÓDIO *et al.*, 2013; MASTELLARO *et al.*, 2017). Diante das evidências da estreita relação entre mutação e doença é prudente que se pense a respeito de diagnóstico precoce e aconselhamento genético em tais casos. Por isso, indivíduos com resultados positivos para mutações no gene *TP53* devem ser monitorados quanto a exames de rastreio ou sinais de alarme que se aproximem de um diagnóstico precoce.

PALAVRAS-CHAVE: Aconselhamento Genético. Genes Supressores. Câncer.

THE EVOLUTION OF KNOWLEDGE CONCERNING THE TP53 MUTATIONS AND THEIR IMPACT TO THE OCCURRENCE OF HEREDITARY TUMORS

ABSTRACT: The hereditary syndromes from genetic predisposition for cancer are frequently associated to the growing mutations of the TP53 gene. Due to the importance of the protein p53 and the variety of cellular processes regulated by it, many forms of signals can be affected by these mutations causing the failure of the suppression function. (HÜTTEN, 2016). Because of the inquiries that emerged through the experience gained in the undergraduate research, a narrative revision of the literature was performed in the month of June 2019 and updated in May 2021, which was based on books and articles, totalizing 22 documents, with reference to this topic. Henceforth, this revision enabled a better understanding of the criterias that characterizes the syndrome Li-Fraumeni (SLF) and its hereditary characteristics. It predisposes cancer symptoms with a dominant autosomal genetic standard increasing the risk of a varied spectrum of cancer tumors in the early age. However, as the studies deepened, it became necessary to question their criterias and the need for more updated information. One of the mutations related to SLF, is the TP53 gene type, which can be found in approximately 80% of those diagnosed with classic SLF. Nowadays, a total of 247 different mutations of the TP53 gene are listed in the mutation database, with a focus on the R337H that presents itself in high predominance in the population of the Southern part of Brazil, which can be explained by a generalized founder effect. Not only the mutations mentioned above but also those who characterize SFL, are predominant in breast, skin, lung and gastric cancer. (AMADOU *et al.*, 2017) and in children who are predisposed to adrenocortical tumor. (CUSTÓDIO *et al.*, 2013; MASTELLARO *et al.*, 2017). In face of the evidences and the narrow relations between mutation and illness, it is wise to think about early detection and genetic counseling in such cases. For that, individuals accusing positive results for the mutation of the TP53 gene ought to be monitored by tracking exams or warning signs that come near to an early detection.

KEYWORDS: Genetic Counseling. Genes, Suppressor. Cancer.

1 | INTRODUÇÃO

A genética e os desdobramentos do Projeto Genoma Humano (PGH), em termos de pesquisas aplicadas à saúde, vêm sendo construídos como um dos principais campos de inovações genéticas. A possibilidade de incorporação dessas inovações representaria um salto de qualidade pela ampliação das possibilidades de diagnóstico e cura de doenças. (CORRÊA, 2002).

O código genético está distribuído em 23 pares de cromossomos que estão enrolados na espiral do DNA. (SOUZA, 2004). Diante disso, a divisão celular pode ser compreendida como um processo complexo, no qual se encontram envolvidos muitos genes, particularmente os que regulam a estabilidade e o reparo do DNA, crescimento celular, imunidade e quimio-resistência às drogas. (BECKER, BARBOSA, 2018).

De acordo com cientistas, serão necessárias várias décadas para identificar os genes responsáveis pela estrutura e controle do metabolismo humano. (SGANZERLA *et al.*, 2004). A forma como o diagnóstico e tratamento dos pacientes são definidos está

passando por uma verdadeira revolução na área da saúde. Com o sequenciamento do DNA, torna-se possível colocar em prática o conhecimento das alterações genéticas que contribuem para melhorar o diagnóstico, tratamento e cuidados diante de uma determinada doença. (CORRÊA, 2002).

A partir dessa nova visão sabe-se que diversas doenças, antes tidas como causas apenas os fatores ambientais e o estilo de vida, possuem também o componente hereditário, o que faz com que as doenças genéticas resultem em um problema de saúde pública, visto que em cada dez causas de morte ou invalidez que mais acometem a população, nove possuem relações com fatores genéticos (FLÓRIA-SANTOS, *et al.*, 2013).

Dentre estas doenças estão os tumores e cânceres, especialmente aqueles de origem a partir de mutações em células germinativas, portanto, mutações hereditárias em padrão dominante.

É importante compreender que por consequência de mutações genéticas hereditárias os indivíduos ficam mais susceptíveis ao desenvolvimento de determinados tipos de tumores, devido à fragilidade no processo de supressão tumoral. Mutações na proteína p53 ocasionam alterações genéticas que comumente levam ao desenvolvimento de tumores, e estão presentes em mais de 50% dos casos, incluindo diferentes tipos de câncer. (WU *et al.*, 2006).

Diante deste cenário e dos conhecimentos adquiridos durante o processo de doutoramento da docente e participação das estudantes em Programa de Iniciação Científica na temática, o interesse foi despertado pelo aprofundamento no estudo da temática, na busca de melhor compreensão sobre o impacto das mutações no gene *TP53* para a ocorrência de diferentes tipos de câncer.

2 | OBJETIVO

Compreender a evolução do conhecimento acerca das mutações *TP53* e seu impacto para a ocorrência de tumores hereditários.

3 | METODOLOGIA

Com base na experiência da docente e das acadêmicas na Iniciação Científica relacionada ao contato e aconselhamento de famílias portadoras da mutação *TP53* R337H, surgiu o interesse em desenvolver o presente estudo.

Para tanto, foi realizada uma revisão narrativa de literatura no período de junho a julho de 2019, com base em livros e artigos referentes à temática, os quais totalizaram 22 documentos.

4 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

A síndrome de Li-Fraumeni (SLF) é uma doença de caráter hereditário, que predispõe ao câncer com padrão genético autossômico dominante. O que difere esta de outras síndromes relacionadas ao câncer hereditário é que a SLF apresenta risco aumentado para um espectro variado de tumores e em idade precoce (sarcoma, leucemia, câncer de mama, tumores cerebrais, carcinomas adrenocorticais e de pulmão) (GUHA *et al.*, 2017). Espera-se que portadores da síndrome tenham até 50% de chance de terem tumores antes dos 40 anos de idade, em comparação com a população em geral, que apresenta apenas 1% de probabilidade (MALKIN *et al.*, 1990). No entanto, a evolução do conhecimento deixa claro que estes critérios podem ser questionados, pois novos estudos estão sendo desenvolvidos.

Uma das mutações relacionadas à síndrome é a do gene *TP53* (codificador da proteína p53), a qual se encontra em aproximadamente 80% daqueles diagnosticados com SLF clássica (MASTELLARO *et al.*, 2017). Os mecanismos comandados pela p53 são senescência, proliferação, parada no ciclo celular, reparo do DNA lesado, autofagia, apoptose, entre outros (HÜTTEN, 2016). Diante de mutações desse gene alguns mecanismos de ação ficam prejudicados, fragilizando a supressão tumoral e levando a ocorrência de câncer. As mutações *TP53* estão contidas em mais de 50% dos cânceres humanos, incluindo diferentes tipos de câncer (WU *et al.*, 2006).

Um total de 247 diferentes mutações no gene *TP53* são listadas no banco de dados de mutação da Agência Internacional de Pesquisa em Câncer. A mais frequente mutação é R337H, uma variante atípica de penetrância incompleta que tem alta prevalência na população do sul do Brasil (AMADOU *et al.*, 2017). Este fato é explicado por meio de um efeito fundador generalizado, já que um haplótipo ancestral comum de origem Caucasiana/Portuguesa foi encontrado nos indivíduos analisados. Fatores históricos foram necessários para que essa mutação com penetrância relativamente baixa fosse perpetuada numa população ampla Brasileira (PASKULIN *et al.*, 2015). Em tal mutação, supracitada predominam cânceres de mama, pele, pulmão, gástrico, geralmente em adultos (AMADOU *et al.*, 2017), já em crianças predispõe ao tumor adrenocortical (TCA) (MASTELLARO *et al.*, 2017).

A mutação R337H apresenta uma ocorrência nos estados do sul e sudeste do Brasil quinze vezes superior à de outras regiões do mundo (RIBEIRO *et al.*, 2001). A presença da mutação aumenta o risco de desenvolver câncer na infância, especialmente o tumor de córtex adrenal (TCA) como também na fase adulta, principalmente depois dos 45 anos. A coleta do histórico familiar se torna uma ferramenta de grande importância para a detecção de síndromes familiares. Embora a ausência de casos de câncer na família não seja suficiente para descartar suspeitas de TCA, aguardar o desenvolvimento de sintomas pode estar relacionado com tumores maiores e maiores complicações, sugerindo a necessidade

da procura de outros marcadores para a doença.

O biomarcador genético para o diagnóstico do TCA usado hoje é a genotipagem da R337H (CUSTÓDIO, *et al.*, 2013) e deveria ser realizado em todos os pacientes (GIACOMAZZI *et al.*, 2013b); embora a penetrância seja baixa (FIGUEIREDO, 2005), programas de acompanhamento dos portadores da mutação auxiliam a detecção precoce da doença ou mesmo de outros tumores. A genotipagem não se mostrou um bom marcador de prognóstico em crianças, visto que não houve diferenças clínicas e na evolução da doença para portadores e não portadores da mutação (ACHATZ *et al.*, 2007). Vários estudos buscam avaliar outros marcadores genéticos como a quantificação da expressão de genes envolvidos em vias de proliferação, ciclo e morte celular (ROSATI *et al.*, 2008). Ainda é requerido maior conhecimento dos profissionais assistenciais sobre os resultados de exames genéticos para a adequação do atendimento.

Para tanto, diante das evidências da estreita relação entre mutação e doença é prudente que se pense a respeito de diagnóstico precoce para tais variantes, as quais apresentam formas de rastreio de fácil acesso e de baixo custo. O rastreio de determinadas mutações, pode ser realizado por uma equipe multiprofissional, através da determinação de um padrão genético familiar, obtido através da construção de um heredograma, que permite a visualização de indivíduos de uma família que estejam sob risco de desenvolver determinada patologia (LAWALL *et al.*, 2012).

O heredograma representa, de forma gráfica, os indivíduos de uma família, assim como suas relações, a partir da utilização de símbolos padronizados. A construção de heredogramas e de um histórico familiar pode ser realizada através do levantamento de dados de uma família a partir de questionários ou entrevistas, sendo que esta ferramenta permite a identificação do caráter de uma característica, através de sua dominância ou recessividade, assim como determinar os riscos e a probabilidade da ocorrência de uma prole possuir a alteração. O conhecimento destas informações, é de extrema importância, pois auxilia a equipe multiprofissional a realizar medidas preventivas, impedindo o aparecimento ou o desenvolvimento de sintomas de patologia associadas às alterações genéticas (LAWALL *et al.*, 2012; VIEIRA, GIUGLIANI, 2013).

5 I CONCLUSÃO

A evolução do conhecimento acerca das mutações *TP53* são fundamentais para instrumentalizar a equipe multiprofissional que atua na promoção, prevenção e reabilitação da saúde da população.

Será possível, através do conhecimento do PGH, desvendar possibilidades terapêuticas até então desconhecidas, embasadas em estudos científicos de genes que estão inter relacionados com a ocorrência de câncer. Este avanço na ciência traz benefícios aos profissionais ao elucidar a evolução dos genes humanos e aos pacientes

que se beneficiarão com essas descobertas

Atuar de forma preventiva e orientativa tem a finalidade de promover nos indivíduos a conscientização sobre a importância da observação dos padrões de saúde e doença peculiar de cada família, visando identificar precocemente a necessidade da realização de exames de genotipagem e biomarcadores que visam a identificação da presença de mutações *TP53*. Ressalta-se ainda, que este processo deve ser alinhado com a construção do heredograma familiar e aconselhamento genético, tanto por parte da equipe médica, quanto por enfermeiros, podendo ocorrer nos contextos hospitalar ou na saúde pública.

REFERÊNCIAS

ACHATZ, Maria Isabel Waddington et al. **The TP53 mutation, R337H, is associated with Li-Fraumeni and Li-Fraumeni-like syndromes in Brazilian families.** Cancer Letters, [s.l.], v. 245, n. 1-2, p.96-102, jan. 2007. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.canlet.2005.12.039>.

ALMEIDA, Maria Eneida. **Warfare and biological development: the case of biotechnology and genomics during the second half of the 20th Century.** Rev Bras Epidemiol, Rio de Janeiro, v.9, n.3, p.264-82, 2006. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/rbepid/v9n3/01.pdf>.

AMADOU, A., et al. **Revisiting tumor patterns and penetrance in germline TP53 mutation carriers: Temporal phases of Li-Fraumeni syndrome.** Curr Opin Oncol., vol.30, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29076966>>.

BECKER, Roberta Oriques; BARBOSA, Bárbara Lima da Fonseca. **Genética Básica.** 1.ed. Porto Alegre: SAGAH, 2018.

CORRÊA, Marilena V. **O Admirável Projeto Genoma Humano.** Physis: Rev. Saúde Coletiva, Rio de Janeiro, v.12, n.2, p.277-299, Mar. 2002. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/physis/v12n2/a06v12n2.pdf>.

CUSTÓDIO, Gislaïne et al. **Impact of Neonatal Screening and Surveillance for the TP53 R337H Mutation on Early Detection of Childhood Adrenocortical Tumors.** Journal Of Clinical Oncology, [s.l.], v. 31, n. 20, p.2619-2626, 10 jul. 2013. American Society of Clinical Oncology (ASCO). <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2012.46.3711>.

FIGUEIREDO, Bonald Cavalcante. **Penetrance of adrenocortical tumours associated with the germline TP53 R337H mutation.** Journal Of Medical Genetics, [s.l.], v. 43, n. 1, p.91-96, 27 maio 2005. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/jmg.2004.030551>.

FLÓRIA-SANTOS, Milena, et al. **Atuação do enfermeiro em oncologia na perspectiva da genética e genômica.** Texto Contexto Enferm, Florianópolis, 2013. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/tce/v22n2/v22n2a31.pdf> Acesso 15 Ago. 2020.

GIACOMAZZI, Juliana et al. **Li-Fraumeni and Li-Fraumeni-like syndrome among children diagnosed with pediatric cancer in Southern Brazil.** Cancer, [s.l.], v. 119, n. 24, p.4341-4349, 7 out. 2013b. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.28346>.

GUHA T, MALKIN D. **Inherited TP53 mutations and the Li-Fraumeni syndrome.** Cold Spring Harb Perspect Med. 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28270529>>.

HÜTTEN, M. O. **Atuação da mutação R337H em TP53 em pacientes de Li-Fraumeni em autofagia, senescência e função mitocondrial.** 2016. 71 f. Dissertação de mestrado (Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular). Universidade Federal do Rio Grande do Sul, RS, 2016. Disponível em: < <https://lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/173139/001060079.pdf?sequence=1&isAllowed=y>>.

LAWALL, F. A. A. et al. **Heranças familiares: entre os genes e os afetos.** Saude soc., São Paulo, v. 21, n. 2, p. 458-464, 2012. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-12902012000200018&lng=en&nrm=iso>.

MALKIN, D. et al. **Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms.** Science, v. 250, n. 4985, p. 1233-8, Nov 30 1990.

MALKIN, D. Li-Fraumeni syndrome. Genes & Cancer. vol 2, n. 4, 2011. < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21779515> >.

MASTELLARO M.J., SEIDINGER A.L., KANG G., et al. **Contribution of the TP53 R337H mutation to the cancer burden in southern Brazil: insights from the study of 55 families of children with adrenocortical tumors.** Cancer. 2017. < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28387921>>.

PASKULIN, D. D. et al. **Ancestry of the Brazilian TP53 c.1010G>A (p.Arg337His, R337H) Founder Mutation: Clues from Haplotyping of Short Tandem Repeats on Chromosome 17p.** PLoS One, v. 10, n. 11, 2015. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4664269/>>.

RIBEIRO, R. C. et al. **An inherited p53 mutation that contributes in a tissue-specific manner to pediatric adrenal cortical carcinoma.** Proceedings Of The National Academy Of Sciences, [s.l.], v. 98, n. 16, p.9330-9335, 31 jul. 2001. Proceedings of the National Academy of Sciences. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.161479898>.

ROSATI, Roberto et al. **High frequency of loss of heterozygosity at 11p15 and IGF2 overexpression are not related to clinical outcome in childhood adrenocortical tumors positive for the R337H TP53 mutation.** Cancer Genetics And Cytogenetics, [s.l.], v. 186, n. 1, p.19-24, out. 2008. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cancergencyto.2008.05.010>.

SGANZERLA, Luciana Cardoso Martins; CORAZZA-NUNES, Maria Júlia; NUNES, William Mário de Carvalho; TOMANIK, Eduardo Augusto. **Preparados ou não para o futuro? Atitudes de alunos de graduação em relação ao Projeto Genoma Humano.** Acta Scientiarum. Biological Sciences, Maringá, v.26, n.2, p.239-250, 2004. Disponível em: <https://periodicos.uem.br/ojs/index.php/ActaSciBiolSci/article/view/1650/991>.

SOUZA, Valdomiro José. **Projeto Genoma Humano: utopia do homem geneticamente perfeito.** São Paulo: Loyola, 2004.

VIEIRA, T.; GIUGLIANI, R.; **Manual de genética médica para atenção primária à saúde.** Porto Alegre: Artmed, 2013.

WU, C. C., S. S., Amos, C. I. & Strong, L. C. **Joint effects of germ-line p53 mutation and sex on cancer risk in Li-Fraumeni syndrome.** Cancer Res, vol.66, 2006. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16912210>>.

A INFLUÊNCIA DA TERAPIA NUTRICIONAL NO TRATAMENTO DO CÂNCER

Data de aceite: 01/09/2021

Data de submissão: 12/08/2021

João Paulo Pereira

Prefeitura Municipal de Ipubi - Secretaria de
Saúde
Ipubi-PE
<http://lattes.cnpq.br/9431277039043653>

Helder Cardoso Tavares

Secretaria Estadual de Saúde - SES
Universidade de Pernambuco – UPE
Recife-PE
<http://lattes.cnpq.br/1226778256396637>

Cristiane Diogenes Bandeira Bulhões

Prefeitura Municipal de Juazeiro do Norte-
Secretaria de Saúde
Juazeiro do Norte-CE
<http://lattes.cnpq.br/1318014115157804>

Maria Algeni Tavares Landim

Centro universitário de Juazeiro do Norte -
UNIJUAZEIRO.
Juazeiro do Norte-CE
<http://lattes.cnpq.br/4073810548007881>

Rafaela Leandro de Lima

Acadêmica de Medicina – UNINASSAU.
Recife-PE
<http://lattes.cnpq.br/4318551702720962>

Edna Mori

Faculdade CECAPE - Juazeiro do Norte, Curso
de Odontologia
Juazeiro do Norte – CE
<http://lattes.cnpq.br/4400839180199655>

RESUMO: O câncer é a principal causa de morte nos países desenvolvidos. Nos países em desenvolvimento é a segunda causa de morte, que vem aumentando em decorrência do envelhecimento e crescimento populacional, bem como pela adoção de estilos de vida associados ao câncer, como tabagismo, sedentarismo e dieta ocidental. Este estudo visa avaliar a importância da terapia nutricional no tratamento em pacientes oncológicos. Trata-se de um estudo de caso do tipo exploratório. A pesquisa foi realizada na cidade de Ipubi-PE com um paciente F.S.M. que possui um diagnóstico de câncer estando em tratamento. A coleta de dados se realizou através de 4 visitas domiciliares no período de setembro a novembro de 2016 realizando uma avaliação nutricional completa em cada visita efetuada. No decorrer da pesquisa foi observado e comparado os resultados de cada visita, para compreensão da influência da terapia nutricional no tratamento do câncer, como também saber se o paciente apresentava evoluções diante do seu quadro clínico. Observou-se um ganho de peso significativo de 3,300 kg durante as visitas, apresentando um IMC final de 23,41 kg/m² que é considerado, segundo a OMS, eutrófico para sua idade. Em relação aos seus hábitos alimentares, observou-se mudanças auxiliando na terapia nutricional proposta, minimizando os efeitos colaterais e sintomas decorrentes do tratamento. Dessa forma, reforça-se a importância da inclusão na abordagem aos portadores de câncer do componente da nutrição, tendo em vista o seu impacto na qualidade de vida durante todo o processo da doença.

PALAVRAS-CHAVE: Nutrição. Câncer. Avaliação

THE INFLUENCE OF NUTRITIONAL THERAPY IN CANCER TREATMENT

ABSTRACT: Cancer is the leading cause of death in developed countries. In developing countries it is the second cause of death, which has been increasing as a result of aging and population growth, as well as the adoption of cancer-related lifestyles, such as smoking, physical inactivity and the Western diet. This study aims to evaluate the importance of nutritional therapy in the treatment of cancer patients. This is an exploratory case study. The research was conducted in the city of Ipubi-PE patient F.S.M. who has a diagnosis of cancer being treated. Data collection was carried out through 4 home visits from September to November 2016, performing a complete nutritional assessment at each visit. In the course of the research, the results of each visit were observed and compared, to understand the influence of nutritional therapy in the treatment of cancer, as well as to know if the patient presented evolutions before the clinical picture. A significant weight gain of 3,300 kg was observed during the visits, with a final BMI of 23.41 kg / m² which is considered, according to the WHO, to be eutrophic for his age. In relation to their eating habits, changes were observed, aiding in the proposed nutritional therapy, minimizing the side effects and symptoms resulting from the treatment. Therefore, the importance of including the cancer component of the nutritional component in its impact on the quality of life throughout the disease process should be reinforced.

KEYWORDS: Nutrition. Cancer. Nutritional Evaluation. Influence. Treatment.

INTRODUÇÃO

O câncer é a principal causa de morte nos países desenvolvidos. Nos países em desenvolvimento é a segunda causa de morte, que vem aumentando em decorrência do envelhecimento e crescimento populacional bem como pela adoção de estilos de vida associados ao câncer, como tabagismo, sedentarismo e dieta ocidental (JEMAL et al., 2011).

Os tipos de tratamento no câncer são complexos. Entre eles encontra-se o tratamento cirúrgico, radioterapia, quimioterapia, hormonioterapia e, mais recentemente, a imunoterapia, cujos resultados são promissores. O tipo de tratamento adotado pode influenciar o estado nutricional do indivíduo além do comprometimento já causado pelo próprio tumor (DIAS et al., 2006).

A maior consequência do câncer é o aumento do risco de complicações do paciente, pois contribuem para a redução na ingestão de alimentos, dificuldade de absorver nutrientes, alterações metabólicas, aumento da demanda calórica pelo crescimento do tumor, e, na maioria dos casos, perda de massa magra, xerostomia, constipação intestinal, disfagia, náuseas, vômitos, sensação de empachamento, mudança no paladar, estomatites e diarreia que podem contribuir para a perda de peso e comprometer a qualidade de vida (DUARTE, 2007).

Vários alimentos têm sido associados com o processo de desenvolvimento do

câncer, e se consumidos regularmente fornecem o tipo de ambiente que uma célula cancerosa necessita para crescer, se multiplicar e disseminar. Neste grupo estão incluídos os alimentos ricos em gorduras, embutidos, enlatados e defumados, que se relacionam principalmente ao câncer de mama, cólon, reto, próstata, esôfago e estômago (INCA, 2014).

Tendo em vista que o câncer é uma doença de relevante importância para a saúde pública em nível mundial, com crescente incidência, e analisando o impacto do tratamento anti-neoplásico no estado nutricional, tanto em condições físicas e psicológicas da paciente, torna-se indispensável avaliar o grau de impacto deste tratamento no estado nutricional e comportamento alimentar na qualidade de vida desses pacientes.

A partir da análise dos resultados, será permitido que o nutricionista e os profissionais da área de saúde, possam dar orientações adequadas para os seus pacientes, visando melhorar a qualidade de vida e controlar tais fatores.

O objetivo desse estudo foi avaliar a importância da terapia nutricional no tratamento em um paciente oncológico, bem como observar as alterações no perfil nutricional no paciente em tratamento oncológico, identificar os alimentos que podem agir como intensificadores ou inibidores da carcinogênese, além de analisar as alterações bioquímicas.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de caso do tipo exploratório com abordagem qualitativa e quantitativa, realizado na cidade de Ipubi-PE com um paciente com diagnóstico de câncer, estando em tratamento durante todo o período da pesquisa. A dieta foi assinada pela Nutricionista Cristiane Diógenes Bandeira Bulhões, CRN: 5761.

O projeto da pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisas com Seres Humanos do Centro Universitário de Juazeiro do Norte, tendo sido aprovado sob o parecer de número 1.692.040.

O participante F. N. S foi informado detalhadamente sobre os objetivos e procedimentos do estudo. Logo após ser informado sobre a pesquisa o mesmo assinou um Termo de Consentimento Livre Esclarecido – TCLE, confirmando assim a sua participação.

A coleta de dados foi realizada através de 4 visitas domiciliares no período de Setembro a Novembro de 2016, com intervalo de cerca de 15 dias entre uma e outra.

Foram coletados os dados pessoais e os exames que foram utilizados para diagnosticar a doença bem como os exames realizados para o acompanhamento do tratamento, algumas perguntas foram realizadas relacionadas ao estudo de caso, sobre a doença, primeiros sintomas, história pregressa e outros pontos que irão ser abordados nesse momento.

Foi realizado também uma avaliação nutricional através das variáveis antropométricas que foram coletadas estando representadas por o peso atual (PA), peso usual (PU), altura, circunferência braquial (CB). A partir destas medidas foram calculados:

o índice de massa corporal (IMC) e a adequação da CB e a Relação Cintura Quadril – RCQ para poder avaliar o estado nutricional do paciente, e logo em seguida o mesmo veio a responder um questionário semiestruturado relacionado a sua alimentação, atual e antes do mesmo ter sido diagnosticado com câncer. Essas avaliações do estado nutricional foram realizadas durante as 4 visitas para que assim fosse observado a evolução do mesmo quanto aos dados antropométricos.

Foi avaliado o perfil bioquímico do paciente através de uma análise criteriosa dos exames laboratoriais mais recentes, a fim de verificar o perfil lipídico do paciente como também observar se existe algum tipo de deficiência de nutrientes e minerais, e se o mesmo está tendo alguma evolução nos resultados dos exames durante o tratamento do câncer, para que assim possa ser escolhida a melhor conduta nutricional e orientações necessárias diante dos resultados.

Os dados foram tabulados utilizando a planilha do Excel da MICROSOFT OFFICE 2012, e avaliados de forma qualitativa e quantitativa, e ao decorrer da pesquisa foi observado e comparado os resultados de cada visita, para compreensão da influência da terapia nutricional no tratamento do câncer, como também saber se o paciente teve evoluções no seu quadro clínico.

O referente estudo tem como base as instruções da Resolução nº 466/12, do Conselho Nacional de Saúde, que lida com estudos relacionados aos seres humanos, assegurando, dessa forma, o sigilo a identidade do participante, assim como a todos os preceitos da bioética, tendo sido submetido e aprovado pelo comitê de ética e pesquisa (BRASIL, 2012).

DESCRIÇÃO DO CASO E RESULTADOS OBTIDOS

O paciente é do gênero masculino, de iniciais F. N. S., com 67 anos, primeiro grau incompleto, residente e domiciliado na zona rural da cidade de Ipubi, no estado do Pernambuco. Apresenta diagnóstico de câncer de intestino na parte do íleo cecal desde junho de 2016, e realiza quimioterapia com tratamento paliativo. É lúcido, orientado e comunicativo.

Através de métodos antropométricos foi realizado uma avaliação nutricional no paciente, utilizando dados como o peso atual do paciente, estatura, circunferência da cintura e do quadril, circunferência do braço, avaliação subjetiva global, em seguida o paciente respondeu um questionário de frequência alimentar e outro questionário semiestruturado relacionado à sua alimentação. A avaliação antropométrica foi realizada durante as 4 visitas, sendo os dados apresentados na tabela 1.

| | 1ª VISITA | 2ª VISITA | 3ª VISITA | 4ª VISITA |
|--------------------|---------------------------|----------------------------|--------------------------|---------------------------|
| <i>Peso</i> | 62 kg | 61,700 kg | 63,300 kg | 65,300 kg |
| <i>Altura</i> | 1,67 cm | 1,67 cm | 1,67 | 1,67 |
| <i>IMC</i> | 22,23(kg/m ²) | 22,12(kg/m ²) | 22,7(kg/m ²) | 23,41(kg/m ²) |
| <i>Diagnóstico</i> | Eutrofi | Eutrofi | Eutrofi | Eutrofi |
| <i>CC</i> | 91cm | 91cm | 93cm | 92cm |
| <i>CQ</i> | 96cm | 96cm | 97cm | 98cm |
| <i>RCQ</i> | 0,95cm | 0,95cm | 0,97cm | 0,94cm |
| <i>Diagnóstico</i> | Sem Risco | Sem Risco | Sem Risco | Sem Risco |
| <i>CB</i> | 26cm | 26cm | 28cm | 29cm |
| <i>Adeq%</i> | 84,6% | 84,6% | 91,2% | 94,6% |
| <i>Diagnóstico</i> | Desnutrição Leve | Desnutrição Leve | Eutrofi | Eutrofi |

Tabela 1 - Resultados e diagnóstico da avaliação antropométrica.

Durante a primeira visita, através da avaliação antropométrica foi detectado o Índice de Massa Corporal (IMC) em 22,23 kg/m². De acordo com a Organização Mundial da Saúde, o paciente F. N. S. encontrava-se em eutrofia, apresentando sinais de desnutrição, segundo a adequação da CB e diante da avaliação física que foi realizada.

Na segunda visita foi apresentado ao paciente seu plano alimentar e algumas orientações nutricionais necessárias e importantes para o tratamento, dando início a terapia nutricional. O plano alimentar trata-se de uma dieta hipercalórica, hiperproteica, normoglicídica, normolipídica, rica em vitaminas, fibras e outros nutrientes importantes para a inibição de alguns efeitos colaterais, auxiliando em uma melhor recuperação sendo utilizado a recomendação de 1,5 de proteínas por kg/peso, planejando um ganho de peso necessário e recomendado por meio do tratamento de quimioterapia e do quadro nutricional apresentado por F. N. S., contribuindo para o sucesso da terapia proposta.

Na terceira visita foi realizado uma nova avaliação nutricional e observado a adaptação com o cardápio proposto, como ele estava reagindo ao tratamento, e se estava seguindo as orientações e a dieta recomendada.

O mesmo apresentou uma boa aceitação à dieta, porém solicitou que fizesse algumas alterações, substituições, por não gostar de algum item do plano alimentar. Assim, foram substituídas algumas refeições e aumentado a porção de outros alimentos. O paciente relatou que logo após o tratamento realizado no dia 18/10/16 ele sentiu dor de cabeça e dificuldade para deglutir, melhorando logo após o uso de medicamentos receitado pelo médico com quem realiza o tratamento semanalmente.

Vendo a necessidade e a importância do ganho de peso do paciente foi realizado a prescrição de um suplemento com 16 g de proteínas a cada 100 gramas no produto. Trata-se de um suplemento normoproteico, normocalórico, normoglicídico, rico em vitaminas e minerais como também rico em fibras, o mesmo pode ser consumido em vitaminas de

frutas ou no leite para o aumento da proteína auxiliando no aumento de peso ponderal, importante para a terapia nutricional. Além disso foi realizado a prescrição de ômega 3 para melhor eficácia ao tratamento.

Neste sentido, os resultados obtidos demonstraram que o paciente em estudo apresentou um aumento significativo e importante do seu peso para o tratamento quimioterápico realizado durante a pesquisa, proporcionando uma melhor qualidade de vida, minimizando os efeitos colaterais causado pelo tratamento.

Diante do questionário de frequência alimentar foi possível avaliar os reais hábitos alimentares do paciente em tratamento através dos alimentos que são considerado intensificadores e inibidores do câncer. O mesmo relatou que entre o consumo de bebidas com frequência de 2-4 vezes por semana estão refrigerantes, chá, café e suco artificial, e que não consome cerveja e vinho.

As alterações bioquímicas foram analisadas conforme os resultados dos exames bioquímicos apresentados, fornecendo os dados constantes na tabela 2 e 3.

Os resultados dos exames clínicos realizados no dia 21/06/2016 são referente a época do diagnóstico da doença, enquanto que os resultados dos exames clínicos no dia 29/09/2016 foram realizado com o paciente em tratamento quimioterápico.

| DATA | EXAME | RESULTADO | VALOR DE REFERÊNCIA/ CONSIDERAÇÕES |
|------------|--|-----------------------------|---------------------------------------|
| 21-06-2016 | Hemácias | 5,22 U/L | 4,4 a 5,9 |
| | Hemoglobina | 13,9 g/dL | 13,0 a 18,0 |
| | Hematócrito | 42,9 % | 40 a 52 |
| | Vol glob.Média | 82,2 fL | 80 a 100 |
| | CH. glob.Média | 32,4 g/dL | 32 a 37 |
| | RDW Índice de Anisocitose | 13,4 % | Até 15 |
| | Leucócitos | 4,300/VL | 4.000 a 11.000 |
| | Plaquetas | 234.000 10 ³ /UL | 140 a 450 x 10 ³ /UL |
| | Creatinina | 0,7 mg/ dL | 0,7 a 1,3 mg/dL |
| | Ureia | 20 mg/dL | 10 a 50 mg/dL |
| | Hem.Glob.Média | 26,6 pg | 27 á 32 pg |
| | RDW- Índice de Anisocitose | 13,4 | Até 15 |
| | Glicose | 108 mg/dL | ↑ 70 a 99 mg/ dL |
| | AST- (TGO) Transaminase Glutâmico Oxalacética | 40 u/l | ↑ 11- 39 U/L |
| | ALT- (TGP) Transaminase Pirúvica | 36 U/L | 11- 45 U/L |

Tabela 2 – Resultados dos exames clínicos (21/06/2016).

Fonte: Laboratorio APAMI- CONVENIO SUS BPA- Centro de Oncologia Dr.MUCCINI.

| DATA | EXAME | RESULTADO | VALOR DE REFERÊNCIA/ CONSIDERAÇÕES |
|------------|------------------|----------------|---------------------------------------|
| 29-09-2016 | Hemácias | 4,01 U/L ↓ | 4,4 a 5,9 U/L |
| | Hemoglobina | 12,8 g/dL ↓ | 13,0 a 18 g/dL |
| | Hematócrito | 39,0 % ↓ | 40 á 18% |
| | Vol. Glob. Média | 97,3 FL | 80 a 100 FL |
| | Hem.Glob.Média | 31,8 g/DI | 27 a 32 g /dL |
| | CH glob. Média | 32,8 g/ DI | 32 a 37 g/dL |
| | RDW | 17,3% ↑ | Até 15 |
| | Plaquetas | 130.000 U/dL ↓ | 150 a 450.000 V/L |
| | Glicose | 145mg/dL ↑ | 70 á 99 mg/dL |
| | Úreia | 21 mg/DI | 10 á 50 mg/dL |
| | Creatinina | 0,8 mg/DI | 0,7 a 1,3 mg/dL |

Tabela 3 – Resultados dos exames clínicos (29/09/2016).

Fonte: Laboratório APAMI- CONVENIO SUS BPA- Centro de Oncologia Dr.MUCCINI.

Obs: Exames revisados e confirmados

Diante do resultado encontrados do transaminase oxalacética– TGO aumento, o paciente foi orientado quanto a abstinência total de álcool para reverter o quadro. As mesmas orientações foram feitas quanto aos resultados de plaquetas a fim de aumentar a sua imunidade e fortalecer os níveis de cálcio, o qual, mesmo não sendo avaliado foi explicado sua importância para a saúde dos idosos e para a terapia nutricional.

O paciente apresentou aumento nos valores de glicose nos dois exames realizados, sendo orientado quanto ao consumo excessivo de açúcar e alimentos industrializados para normalizar os níveis de glicose e reverter esse quadro evitando assim uma futura diabetes ou complicação quanto ao tratamento de quimioterapia.

DISCUSSÃO

Segundo Toscano et al. (2008), as necessidades nutricionais dos pacientes oncológicos diferem da dos pacientes normais, devido ao metabolismo estar elevado e as funções estarem prejudicadas, ocorrendo um aumento na perda de nutrientes, já que o estado nutricional encontra-se afetado devido ao tratamento.

Jamnik et al. (2008), afirmam que a perda de peso nos pacientes com câncer tem etiologia multifatorial, citando como possíveis causas o aumento do consumo de energia, anorexia secundária, a alteração do paladar e ainda a resistência à terapia.

Toscano et al. (2008) ainda sugerem que a suplementação oral é a modalidade preferida em pacientes que são capazes de se alimentar por essa via. Essa suplementação pode melhorar o aporte calórico e proteico. Devido à dificuldade de atingir as quantidades recomendadas de micronutrientes, o uso de suplementos contendo aproximadamente

100% da Ingestão Dietética Recomendada (IDR) possui provável benefício durante e após a terapia antineoplásica. Alguns estudos sugerem que o ácido graxo ômega-3 pode beneficiar portadores de câncer, recomendando-se incluir alimentos fonte de ômega-3 na dieta. Estudos clínicos sugerem benefícios da suplementação de glutamina em situações de catabolismo, incluindo câncer.

O acompanhamento nutricional durante e após o tratamento quimioterápico para o câncer de intestino é importante, pois o mesmo pode reduzir o risco do retorno da doença e, também, de novos cânceres primários ou outras doenças crônicas. Ter o conhecimento da importância de uma alimentação saudável induz o paciente em tratamento, a consumir uma maior quantidade de vitaminas antioxidantes (LANCHEROS et al., 2004).

Os valores encontrados na avaliação bioquímica dos exames que foram avaliados, apresentaram algumas alterações como uma diminuição das plaquetas indicando um comprometimento no sistema imunológico. A partir de tal resultado o paciente foi orientado quanto aos seus hábitos alimentares com o intuito de aumentar essas plaquetas vindo a consumir alimentos ajudassem no sistema imunológico, como os alimentos ricos em vitaminas antioxidante (vitamina C e vitamina A), além de alguns minerais como o ferro, cálcio e entre outros importantes para o tratamento do câncer. Os valores diminuídos de plaquetas podem ser causados também por redução da produção medular ou aumento da destruição plaquetária (LIMA et al., 2012).

CONCLUSÃO

A intervenção do nutricionista foi percebida como fundamental para a melhoria nos sintomas causados pelo tratamento, além de ter sido efetiva no sentido de mudanças nos hábitos alimentares que se mantiveram pós tratamento. Dessa forma é de grande importância que a terapia nutricional comece logo que seja diagnosticado o câncer, e que seja feita de forma individualizada, afim de assegurar uma ingestão alimentar adequada, de acordo com as necessidades de cada paciente.

REFERÊNCIAS

BRASIL, RESOLUÇÃO Nº 466, DE 12 DE DEZEMBRO DE 2012 , **Plenário do Conselho Nacional de Saúde**. Publicada no DOU nº 12 – quinta-feira, 13 de junho de 2013 – Seção 1 – Página 59.

DIAS, V. M.; BARRETO, A. P. M.; COELHO, S. C.; FERREIRA, F. M. B.; VIEIRA, G. B. S.; CLÁUDIO, M. M.; SILVA, P. D. G. O grau de interferência dos sintomas gastrintestinais no estado nutricional do paciente com câncer em tratamento quimioterápico. **Revista Brasileira de Nutrição Clínica**, UNIFESP- São Paulo, 2006; 21:211-8. ISSN- 0102-7196.

DUARTE ACG. **Avaliação Nutricional: aspectos clínicos e laboratoriais**. São Paulo: Atheneu; 2007.

Inca, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância Estimativa 2014: Incidência de Câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Coordenação de Prevenção e Vigilância. Rio de Janeiro: INCA, 2014.

JAMNIK S, URHARA C, SANTORO IL. **Avaliação nutricional em pacientes portadores de câncer de pulmão.** Jornal de Pneumologia 2007;6(21):347-352.

JEMALA, FREDDIE B, MELISSA M, FERLAY J, WARD E. **Global Cancer Statistics. CA Cancer J Clin.** American Cancer Society, Inc 2011; 61:69–90.

LANCHEROS L, GAMBA M, GONZÁLEZ H, SÁNCHEZ R. **Caracterización de la evolución del estado nutricional de pacientes con cáncer de mama en tratamiento quimioterapéutico.** Revista Colombiana de Cancerología 2004;8(2):11-22.

LIMA LC, REIS NT. **Interpretação de exames laboratoriais aplicados a nutrição.** Rubio: Rio de Janeiro, 2012.

TOSCANO BAF, COELHO MS, ABREU HB ET AL. **Câncer: implicações nutricionais; revista ciências da saúde,** Brasília- DF 2008.

CAPÍTULO 3

A RELAÇÃO ENTRE A TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL E O CÂNCER DE MAMA: REVISÃO DE LITERATURA

Data de aceite: 01/09/2021

Maria Josilene Castro de Freitas

Enfermeira - Faculdade Paraense de Ensino
(FAPEN)
Belém - Pará
<http://lattes.cnpq.br/9639720370055538>

Fernanda Araújo Trindade

Enfermeira Ginecologista, obstetra e neonatal.
(ESAMAZ).
Belém-Pará
<http://lattes.cnpq.br/4477115766340959>

Rodolfo Marcony Nobre Lira

Enfermeiro – Universidade do Estado do Pará.
(UEPA)
Belém - Pará

Ricardo Braga de Amorim

Fisioterapeuta – Universidade do Estado do
Pará (UEPA)
Belém, Pará

André Carvalho Matias

Enfermeiro – Faculdade Paraense de Ensino
(FAPEN)
Belém, Pará

Raylana Tamires Carvalho Contente

Enfermeira – Faculdade Integrada Brasil
Amazônia (FIBRA)
Belém-Pará

Suellen Ferreira de Moura

Enfermeira - Faculdade Paraense de Ensino
(FAPEN)
Belém – Pará

Gisely Nascimento da Costa Maia

Enfermeira - Faculdade Paraense de Ensino
(FAPEN)
Belém – Pará
<http://lattes.cnpq.br/1975393754784367>

Roberta Nathalie Oliveira Silva

Profissional de Educação Física - Centro
Universitário Internacional (UNINTER).
Curitiba- Paraná- (PAP)

Taynah Cristina Marques Mourão

Enfermeira – Faculdade Paraense de Ensino
(FAPEN)
Belém-Pará

Marcielle Ferreira da Cunha Lopes

Enfermeira – Faculdade Paraense de Ensino
(FAPEN)
Belém-Pará

Dandara de Fátima Ribeiro Bendelaque

Enfermeira – Faculdade Paraense de Ensino
(FAPEN)
Belém-Pará

RESUMO: Para amenizar os efeitos da menopausa, foi desenvolvido o tratamento de Terapia de Reposição Hormonal (TRH), que apresenta riscos e benefícios. Destaca-se dentre os principais riscos, o desenvolvimento de câncer de mama conforme o tempo da terapia. A TRH em mulheres sem histórico de neoplasia mamaria ainda é controversa, sendo indicado por um período máximo de cinco anos.

PALAVRAS-CHAVE: Câncer de mama; Terapia de reposição hormonal; Menopausa.

ABSTRACT To mitigate the effects of menopause, the treatment of Hormone Replacement Therapy (HRT) was developed, which presents risks and benefits. Among the main risks, the development of breast cancer according to the time of therapy is highlighted. HRT in women with no history of breast cancer is still controversial and indicated for a maximum period of five years.

KEYWORDS: Breast cancer; Hormone replacement therapy; Menopause.

OBJETIVO

Comparar estudos a respeito dos riscos e benefícios relacionados à terapia de reposição hormonal (TRH).

METODOLOGIA

Trata-se de estudo descritivo, do tipo revisão de literatura, realizado por acadêmicos de enfermagem da Faculdade Paraense de Ensino (FAPEN), em maio de 2017, em artigos publicados no período de 2014 a 2017 nas seguintes bases de dados: Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Instituto Nacional de Câncer (INCA) e a Biblioteca Virtual de Saúde (BVS).

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Komen, 2017, diz que a exposição à TRH aumenta o risco do desenvolvimento de câncer de mama. Contudo, esse risco pode diminuir ao longo do tempo caso a paciente interrompa a terapia. O uso de hormônio na pós-menopausa ajuda a amenizar os efeitos colaterais da menopausa. Pardini, 2014, aborda que a preservação da densidade óssea, a prevenção de fraturas e doenças cardiovasculares são efeitos positivos da hormonioterapia. Porém, não demonstrou que a TRH beneficiaria pessoas que apresentaram doenças vasculares antes de iniciar a terapia. O aumento do risco de neoplasia mamária tem se confirmado nesses estudos mostrando que ela é diretamente proporcional ao tempo de tratamento. Pereira et al. (2017) constam que a TRH em mulheres sem histórico de neoplasia mamária ainda é controversa, sendo indicado por um período máximo de cinco anos, porém contraindicada em mulheres com um histórico positivo, inclusive ascendente.

CONCLUSÃO

Pode-se perceber que a hormonioterapia é controversa, havendo benefícios e riscos na pós-menopausa. O desenvolvimento de câncer de mama conforme o tempo da terapia é um dos principais riscos. Nas mulheres sem fatores de risco associados, a terapia hormonal é sugerida por no máximo cinco anos. Evidenciou-se a importância para a enfermagem conhecer essa patologia, assim como a TRH, com o intuito de promover uma eficiente

orientação aos clientes, apresentando um cuidado integral e holístico.

REFERÊNCIAS

Komen, Susan G. How hormone affect breast câncer. Série de publicações "Facts for Life", 2017
PARDINI, Dolores. Terapia de reposição hormonal na menopausa. Arq Bras Endocrinol Metab, São Paulo, v. 58, n. 2, p. 172-181, Mar. 2014. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S000427302014000200172&lng=en &nrm=iso. Acesso em 24 Mai 2019. <http://dx.doi.org/10.1590/0004-2730000003044>.
Pereira, Beatriz Monteiro de Barros; Guedes, Conceição Maria Fraga; Machado, Cesar Augusto Costa. Terapia hormonal e câncer de mama. Revista Brasileira de Mastologia, Volume 27, Número 1, Jan- Mar 2017

CAPÍTULO 4

AGENTES ANTI-PD-1/PD-L1 NO CÂNCER DE MAMA TRIPLO NEGATIVO

Data de aceite: 01/09/2021

Data de submissão: 19/07/2021

Davi Fonseca Ferreira Silva

Universidade Estadual de Ciências da Saúde
de Alagoas, Faculdade de Medicina
Maceió – Alagoas
<http://lattes.cnpq.br/0043457721774300>

Márcia Cristina Pena Figueiredo

Universidade Paulista – UNIP
São Paulo - SP
<http://lattes.cnpq.br/6480585034469640>

Geone Pimentel dos Santos Bulhões de Almeida

Universidade Estadual de Ciências da Saúde
de Alagoas – Uncisal, Centro de Patologia e
Medicina Laboratorial - CPML
Maceió – Alagoas
<http://lattes.cnpq.br/5333454587677306>

Bruno Coêlho Cavalcanti

Universidade Federal do Ceará – UFC,
Departamento de Fisiologia e Farmacologia
Fortaleza - Ceará
<http://lattes.cnpq.br/5431203157672972>

Aníbal de Freitas Santos Júnior

Universidade de do Estado da Bahia – Uneb
Programa de Pós Graduação em Ciências
Farmacêuticas
Salvador - Bahia
<http://lattes.cnpq.br/4848541531516979>

Hemerson Iury Ferreira Magalhães

Universidade Federal da Paraíba – UFPB,
Programa de Pós Graduação em Produtos
Naturais e Sintéticos Bioativos
João Pessoa - Paraíba

Universidade Estadual da Bahia – Uneb,
Programa de Pós Graduação em Ciências
Farmacêuticas, Salvador - Bahia
<http://lattes.cnpq.br/4966844003711861>

José Roberto de Oliveira Ferreira

Universidade Estadual de Ciências da Saúde
de Alagoas – Uncisal, Núcleo de Ciências
Biológicas
Maceió – Alagoas
<http://lattes.cnpq.br/3262521030310185>

RESUMO: O câncer de mama é o tipo de câncer mais frequentemente diagnosticado em mulheres no mundo. Dentre os subtipos moleculares, o câncer de mama triplo negativo mostra-se como o mais desafiador, já que não possui receptores ER (*estrogen receptor*), PR (*progesterone receptor*) e HER2 (*human epidermal growth receptor 2*), que são alvos farmacológicos com terapias já estabelecidas. O PD-1 (*programmed cell-death protein 1*) é um receptor de checkpoint imunológico presente na membrana de linfócitos e outras células do sistema imune. É ativado pelo seu ligante PD-L1, que é expresso na membrana de células de diversos tecidos, incluindo células tumorais. A interação entre PD-1 e PD-L1 determina respostas de tolerância imunológica pelos linfócitos. Tendo em vista a importância da via do PD-1/PD-L1 como mecanismo de evasão à resposta imune pelo câncer, realizamos uma

pesquisa de ensaios clínicos investigando de agentes anti-PD-1/PD-L1 no câncer de mama triplo negativo. Apesar do potencial promissor desta terapia no câncer de mama triplo negativo, muitas questões permanecem em aberto, tais como toxicidade medicamentosa e determinação de biomarcadores mais confiáveis. O intuito deste trabalho é discutir a literatura relacionada às características clínicas e farmacológicas do uso de tais medicações e seu potencial especificamente no câncer de mama triplo negativo.

PALAVRAS-CHAVE: PD-1; PD-L1; Câncer de mama triplo negativo.

ANTI PD-1/PD-L1 AGENTS IN TRIPLE NEGATIVE BREAST CANCER

ABSTRACT: Breast cancer is the most commonly diagnosed kind of cancer in woman worldwide. Among molecular subtypes, triple negative breast cancer (TNBC) is the most challenging, since it lacks ER, PR and HER2 receptors, which are pharmacological targets with already established therapies. PD-1 is an immune checkpoint receptor present in lymphocytes and other immune system cells. It is activated by its ligand PD-L1, which is expressed on cell membrane of several tissues, including tumor cells. Interaction between PD-1 and PD-L1 determines immune tolerance responses by lymphocytes. Considering the importance of PD-1/PD-L1 pathway as a cancer evading mechanism from immune response, we searched for clinical trials investigating the use of anti-PD-1/PD-L1 agents in triple negative breast cancer. Besides the promising potential of this therapy in TNBC, several questions remain open, such as drug toxicity and determination of more reliable biomarkers. The aim of this work is to evaluate the clinical and pharmacological features of such medications and their potential specifically in TNBC.

KEYWORDS: PD-1; PD-L1; Triple negative breast cancer.

INTRODUÇÃO

O câncer de mama é o câncer mais frequente entre as mulheres no mundo (HUANG; CHAN; LOK; CHEN *et al.*, 2021), além de uma das principais causas de morte deste mesmo grupo. (GARCÍA-ARANDA; REDONDO, 2019) É uma das neoplasias de maior incidência em mulheres no Brasil, atrás apenas do câncer de pele não melanoma. De acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA), as estimativas de novos casos de câncer de mama para o triênio 2020-2022 são de 66.280 casos. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019) Ademais, segundo dados coletados no DATASUS, de 2008 a 2020, houveram em média 55.458 casos de câncer de mama no Brasil a cada ano, observando-se uma tendência de aumento de casos. A mortalidade média foi de 8,31% no mesmo período. No estado de Alagoas, a média anual de casos no mesmo período foi de 539, com taxa de mortalidade média de 10,44%. Somente até abril deste ano, foram registrados mais de 17 mil novos casos em todo o país. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021)

CLASSIFICAÇÃO MOLECULAR DO CÂNCER DE MAMA

Apesar das diversas classificações histológicas, é bem aceito que o câncer de

mama é uma doença que se apresenta de forma heterogênea, o que significa que tumores do mesmo subtipo histológico, e até com o mesmo nível de estadiamento pelo sistema TNM, que considera parâmetros do tumor primário, acometimento linfonodal e metástases, apresentam variações substanciais na taxa de sobrevivência. Com os avanços nas tecnologias diagnósticas, observou-se que os fatores prognósticos estão mais relacionados com a biologia do tumor. (ELIYATKIN; YALÇIN; ZENGEL; AKTAŞ *et al.*, 2015) Isto posto, considera-se que a classificação em tipos histológicos e parâmetros patológicos, de maneira isolada, são insuficientes como fatores preditivos do câncer de mama. (NASCIMENTO; OTONI, 2020)

A classificação molecular do câncer de mama é baseada na presença dos seguintes marcadores imunohistoquímicos: ER (receptor de estrogênio), PR (receptor de progesterona), HER2 (receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2) e Ki-67 (regulador de proliferação celular), a partir dos quais se definem cinco subtipos moleculares: luminal A, luminal B, HER2+ (positivo) e triplo negativo. Esta classificação abre a possibilidade de estratificar o câncer de mama em entidades moleculares distintas e que requerem tratamentos alvo-específicos de acordo com cada perfil, possibilitando a obtenção de melhores desfechos clínicos. Diversos métodos são utilizados para traçar o perfil do câncer de mama, dentre eles, técnicas de imunohistoquímica e microarranjo de DNA, de acordo com as quais é possível indicar o prognóstico maior precisão a depender do subtipo identificado. (BORRI; GRANAGLIA, 2021; NASCIMENTO; OTONI, 2020) Os subtipos positivos para ER e HER2 possuem uma gama de opções terapêuticas efetivas. (LYONS; TRAINA, 2019) Observe as diferentes classificações moleculares a seguir na tabela 1.

| Subtipos moleculares | Luminal A | Luminal B | | HER2+ | Triplo negativo |
|----------------------|------------------------------------|--------------------------------------|--|--------------------------------------|--------------------------------------|
| | | (HER2-) | (HER2+) | | |
| Marcadores | ER+ PR+ HER2- Ki-67 baixo | ER+ PR- HER2- Ki-67 elevado | ER+ PR-/+ HER2+ Ki-67 baixo/elevado | ER- PR- HER2+ Ki-67 elevado | ER- PR- HER2- Ki-67 elevado |
| Frequência de casos | 40-50 | 20-30 | | 15-20 | 10-20 |
| Prognóstico | Bom | Intermediário | | Pobre | Pobre |
| Resposta a terapias | Endócrina | Endócrina Quimioterapia | Endócrina Quimioterapia Terapia alvo | Terapia alvo Quimioterapia | Quimioterapia Inibidores de PARP |

ER: receptor de estrogênio; PR: receptor de progesterona; HER2: receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2; Ki-67: regulador de proliferação celular; PARP: poli ADP ribose polimerase (proteína de reparo de danos ao DNA). Adaptado de Nascimento. (NASCIMENTO; OTONI, 2020)

Tabela 01: Classificação molecular do câncer de mama. (NASCIMENTO; OTONI, 2020).

CÂNCER DE MAMA TRIPLO NEGATIVO

O câncer de mama triplo negativo (TNBC, do inglês: *triple negative breast cancer*) é o subtipo mais agressivo entre os cânceres de mama, com evolução precoce para doença metastática, predominantemente visceral (LYONS; TRAINA, 2019), além de maior risco de recorrência. (LIU; TENG; FU; WANG *et al.*, 2021) Representa cerca de 20% do total de cânceres de mama diagnosticados. (CARRARO; KOIKE FOLGUEIRA; GARCIA LISBOA; RIBEIRO OLIVIERI *et al.*, 2013) É caracterizado pela ausência de receptores de progesterona (PR), receptores de estrogênio (ER) e HER2. (DERMANI; SAMADI; RAHMANI; KOHLAN *et al.*, 2019) É o tipo de neoplasia de mama de pior prognóstico, devido a suas características agressivas e à escassez de marcadores moleculares que possam ser alvos farmacológicos. Quimioterapia padrão permanece como tratamento sistêmico principal, porém resistência a estas drogas costuma surgir precocemente e a tolerância dos pacientes é péssima. (LIU; LIU; LI; LI *et al.*, 2020)

Como definido por Hanahan e Weinberg, a capacidade de evadir a apoptose é um dos seis importantes marcos que um tumor desenvolve para chegar ao *status* de malignidade. (HANAHAN; WEINBERG, 2000) Mais tarde, os mesmos autores propuseram a capacidade de uma célula tumoral de evadir à destruição pelo sistema imunológico como um dos marcos emergentes no desenvolvimento da malignidade. (HANAHAN; WEINBERG, 2011) Tendo em vista que o eixo PD-1/PD-L1 é um dos responsáveis pelo escape imunológico do câncer, torna-se uma oportunidade de alvo terapêutico importante. (HAN; LIU; LI, 2020)

Dentre as terapêuticas em desenvolvimento para o TNBC, estão os inibidores da PARP (poli ADP-ribose polimerase), uma proteína responsável pelo reparo de danos ao DNA que pode ser utilizada como alvo em indivíduos com mutação no gene *BRCA 1* ou *2*. Entretanto, estas mutações estão presentes em apenas cerca de 20% dos pacientes com TNBC. Outras terapias emergentes incluem o bloqueio de receptores androgênicos (AR), e bloqueio da via PIK3/AKT/mTOR. (LYONS; TRAINA, 2019) Foi reportado que o subtipo de câncer de mama triplo negativo AR (*androgen receptor*) positivo é ainda mais desafiado, devido a sua menor responsividade à quimioterapia. Apesar do AR ser apontado como possível alvo terapêutico, o papel dos andrógenos no TNBC ainda é controverso. (BRUMEC; SOBOČAN; TAKAČ; ARKO, 2021)

Poucas drogas estão aprovadas pela FDA (*Food and Drug Administration*) para uso no TNBC, entretanto, apenas em situações específicas. (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2018; 2019)

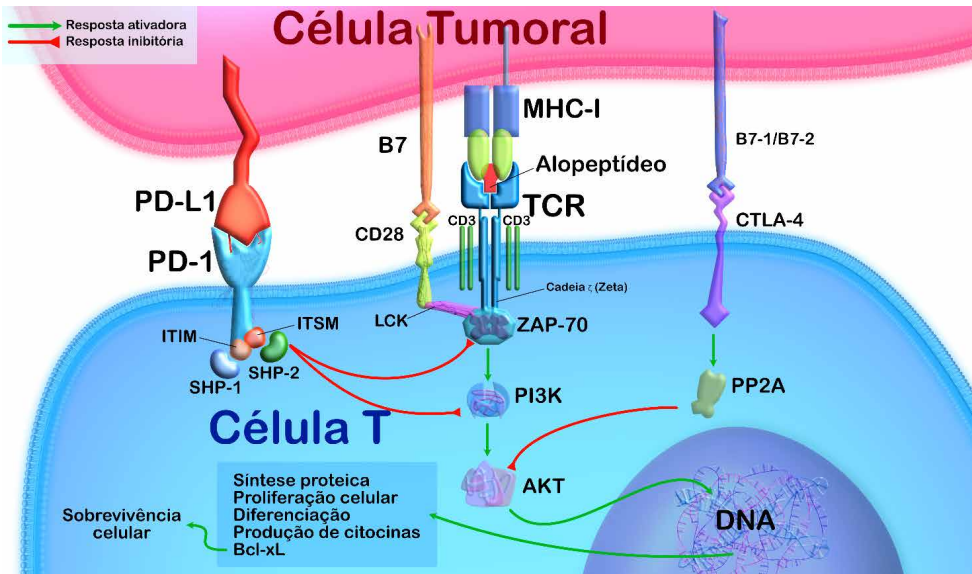
PD-1 E PD-L1

O receptor de morte programada 1 (PD-1) é uma proteína de membrana tipo I (LEE; LEE; LIM; LEE *et al.*, 2017), presentes em linfócitos T, linfócitos B, células NK (VADDEPALLY; KHAREL; PANDEY; GARJE *et al.*, 2020), mas particularmente em linfócitos

T citotóxicos (DERMANI; SAMADI; RAHMANI; KOHLAN *et al.*, 2019), enquanto seus ligantes (PD-L1 e 2) estão comumente presentes em células dendríticas, macrófagos e em células de diversos órgãos, incluindo células hematopoiéticas (QIN; HU; ZHANG; JIANG *et al.*, 2019), além de células cancerosas. (VADDEPALLY; KHAREL; PANDEY; GARJE *et al.*, 2020) São proteínas transmembrana, responsáveis pela modulação da resposta imune, atuando como “freios” à resposta imune adaptativa mediada por linfócitos T (QIN; HU; ZHANG; JIANG *et al.*, 2019; VADDEPALLY; KHAREL; PANDEY; GARJE *et al.*, 2020). O PD-L1 é expresso por células tumorais como uma forma de adaptação imunológica que permite a estas células escaparem da resposta anti-tumoral. (HAN; LIU; LI, 2020)

A interação entre o ligante PD-L1 presente nas células cancerosas ao receptor PD-1 presente nos linfócitos desencadeia um mecanismo de *downregulation* na atividade dos linfócitos T, incluindo diminuição na produção de citocinas e tolerância a antígenos. (SCHÜTZ; STEFANOVIC; MAYER; VON AU *et al.*, 2017) Esta interação entre pode resultar ainda em anergia e apoptose da célula T. (QIN; HU; ZHANG; JIANG *et al.*, 2019)

De maneira mais específica, a ativação do PD-1 pelo PD-L1 leva à fosforilação do imunorreceptor motivo de mudança baseado em tirosina (ITSM) e do imunorreceptor motivo de inibição (ITIM), presentes na porção citoplasmática do mesmo. (LOTFINEJAD; KAZEMI; MOKHTARZADEH; SHANEHBANDI *et al.*, 2020) Esta fosforilação desencadeia a ativação das fosfatases SHP-1 e SHP-2 (GIANCPECCHI; DELFINO; FIERABRACCI, 2013), que através de desfosforilação de moléculas efetoras (LEE; LEE; LIM; LEE *et al.*, 2017), inibem a ativação das quinases proximais ao receptor de célula T (TCR), resultando em diminuição da fosforilação de das cadeias ζ (zeta) de CD3, além da ZAP-70. (DERMANI; SAMADI; RAHMANI; KOHLAN *et al.*, 2019) Por consequência, este sinal inativa a cascata PI3K/ AKT (QIN; HU; ZHANG; JIANG *et al.*, 2019) através da inibição de seus ativadores cascata acima. (GIANCPECCHI; DELFINO; FIERABRACCI, 2013) Observe a figu a 1:



A ativação do PD-1 induz a fosforilação de ITSM no interior do linfócito T, resultando em recrutamento de SHP-2. SHP-2 retira grupamentos fosfato de outras proteínas constituintes da cascata de sinalização do TCR, resultando em sua inativação, e em última análise, em anergia ou apoptose da célula T. Na ausência da sinalização do PD-1, a ativação da via do TCR resulta em aumento da atividade citotóxica. Adaptado de Giancchetti e Vaddepally. (GIANCHECCHI; DELFINO; FIERABRACCI, 2013; VADDEPALLY; KHAREL; PANDEY; GARJE *et al.*, 2020)

Figura 1: efeitos da cascata do PD-1/PD-L1 na sinalização do TCR.

Em suma, a expressão de PD-L1 pelas células cancerígenas é considerada um dos principais mecanismos de escape imunológico, especialmente no microambiente tumoral. (SCHÜTZ; STEFANOVIC; MAYER; VON AU *et al.*, 2017) Considera-se que o bloqueio desta via especificamente no TNBC tem maior potencial de sucesso, devido a sua característica de alta imunogenicidade (KWAPISZ, 2021) e intensa infiltração linfocitária (MASSA; KARN; DENKERT; SCHNEEWEISS *et al.*, 2020), característica associada a melhor prognóstico no TNBC. (LOTFINEJAD; ASGHARI JAFARABADI; ABDOLI SHADBAD; KAZEMI *et al.*, 2020) Apesar de ser um parâmetro bastante variável dentro dos TNBCs (BARRETT; LENKIEWICZ; MALASI; BASU *et al.*, 2018), vários estudos demonstram um aumento da expressão de PD-L1 no TNBC em comparação com não-TNBC. (EMENS; CRUZ; EDER; BRAITEH *et al.*, 2019; WANG; MILNE; DEROCHE; WEBB *et al.*, 2017)

AGENTES ANTI-PD-1/PD-L1

Para a terapia de câncer em geral, há seis drogas anti-PD-1/PD-L1 aprovadas pela FDA. Inibidores de PD-1: Nivolumab, Pembrolizumab e Cemiplimab. Inibidores de PD-L1: Atezolizumab, Durvalumab e Avelumab. Apesar de não ser o foco deste capítulo, vale mencionar também o Ipilimumab, um inibidor de CTLA-4 (VADDEPALLY; KHAREL;

PANDEY; GARJE *et al.*, 2020), que estimula a fosfatase de proteína 2 (PP2A) a inibir a quinase de proteína B (AKT), porém de forma menos intensa do que a via de sinalização do PD-1. (GIANCHECCHI; DELFINO; FIERABRACCI, 2013)

Até o momento apenas o Atezolizumab em associação com Nab-Paclitaxel está aprovado especificamente para o TNBC com impossibilidade de ressecção cirúrgica e com expressão de PD-L1 superior a 1%. A dosagem recomendada é de 840 mg de Atezolizumab, administrado em infusão endovenosa durante 60 minutos e 100 mg/m² de Nab-Paclitaxel. Atezolizumab é aplicado nos dias 01 e 15, e o Nab-Paclitaxel, nos dias 01, 08 e 15, considerando ciclos de aplicação de 28 dias. A administração dos medicamentos é feita até a progressão da doença ou aparecimento de toxicidade inaceitável. Os efeitos colaterais mais comuns, presentes em mais de 20% da população testada, incluem: inapetência, alopecia, anemia, neutropenia, vômitos, tosse, constipação e cefaléia. (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2019) Estes eventos adversos podem ocorrer por mecanismos complexos, ainda pouco entendidos, porém, provavelmente conectados à resposta imune excessiva, secundária à perda da auto tolerância imunológica. (DURRECHOU; DOMBLIDES; SIONNEAU; LEFORT *et al.*, 2020)

Apesar da alta expressão de PD-L1 no câncer de mama estar associada a comportamento agressivo da doença (BORRI; GRANAGLIA, 2021; ZHU; ZHANG; WANG; LIU *et al.*, 2019), um aumento na expressão deste também está associado a melhores desfechos clínicos no TNBC (PARVATHAREDDY; SIRAJ; AHMED; GHAZWANI *et al.*, 2021), quando da utilização de monoterapia com inibidores de PD-1/PD-L1, em comparação com pacientes PD-L1 negativos. (QI; ZHANG; WANG; KONG *et al.*, 2021)

Em um estudo que avaliou a associação de inibidores de PD-1/PD-L1 e ERK1/ERK2 (*extracellular signal-regulated kinase 1/2*) em cânceres de mama, foi demonstrado redução da proliferação de células de TNBCs em maior grau do que de não-TNBCs, sugerindo efeitos favoráveis para uma nova estratégia terapêutica a partir da combinação de inibidores ambas vias, com melhores resultados em linhagens de células de TNBCs do que em células não-TNBC. (BRÄUTIGAM; KABORE-WOLFF; HUSSAIN; POLACK *et al.*, 2021)

ENSAIOS CLÍNICOS INVESTIGANDO AGENTES ANTI-PD/PD-L1 NO CÂNCER DE MAMA TRIPLO NEGATIVO

De acordo com a importância clínica dos tumores triplo negativos foi realizada uma pesquisa de ensaios clínicos na base de dados ClinicalTrials.gov utilizando os descritores “*triple negative breast cancer*” and “*anti-pd*”, sendo encontrados 58 ensaios clínicos. Para selecionar os trabalhos, foram utilizados os filtros de ensaios clínicos com situação completados ou terminados, sendo encontrados 09 trabalhos, que podem ser visualizados na tabela 02. Dentre os trabalhos selecionados, alguns possuem resultados publicados, que seguem:

Um estudo publicado a partir do ensaio clínico NCT02838823, mostrou perfil de

segurança favorável de JS001 (Toripalimab), obtendo-se uma taxa de controle da doença em 35% de um total de 20 pacientes, nos quais verificou-se que 45% expressavam PD-L1, A sobrevida média livre de progressão foi de 1,8 meses. Relatou-se que um dos pacientes, fortemente positivo para PD-L1 (mais de 50%) na biópsia tumoral, obteve resposta parcial e sobrevida por 24 meses na data do último seguimento. (BIAN; ZHANG; WANG; ZHANG *et al.*, 2019)

O estudo publicado a partir do ensaio NCT03394287 avaliou a resposta ao tratamento com Camrelizumab (anti-PD-1) diariamente, em associação com Apatinib (antiangiogênico) diariamente ou intermitentemente, obtendo-se resultados terapêuticos favoráveis, com taxa de resposta ao tratamento significativamente superior em comparação com agentes anti-PD-1/PD-L1 ou Apatinib isoladamente. (LIU; LIU; LI; LI *et al.*, 2020) O estudo publicado a partir do ensaio NCT02555657, que avaliou terapia com Pembrolizumab (anti-PD-1) em comparação com quimioterapia, concluiu que não houve diferença significativa da sobrevida entre estes dois grupos. (WINER; LIPATOV; IM; GONCALVES *et al.*, 2021)

Um estudo publicado a partir do ensaio NCT02685059 concluiu que após a fase 2 do estudo houve decréscimo de 90% de células B e 50% de células T CD4 e NK, enquanto a população de células T CD8 não foi afetada, sugerindo que as populações celulares reagem de maneiras distintas a diferentes agentes quimioterápicos, fato importante para entender o impacto da associação destes últimos com agentes imunobiológicos. (MASSA; KARN; DENKERT; SCHNEEWEISS *et al.*, 2020) Outro estudo publicado a partir do mesmo ensaio avaliou Atezolizumab no câncer de mama triplo negativo, concluindo-se como monoterapia, este possui taxa de resposta superior se utilizado como tratamento de primeira linha em comparação segunda linha. Quando associado à quimioterapia padrão, verificou-se que apenas um pequeno grupo apresentou aumento no tempo de sobrevida, sugerindo-se que a associação de anti-PDs com quimioterapia pode potencializar a resposta antitumoral. (PÉREZ-GARCÍA; SOBERINO; RACCA; GION *et al.*, 2020) Um terceiro estudo a partir do mesmo ensaio concluiu que Durvalumab em associação com antraciclinas e taxanos resultou em resposta patológica completa superior. (LOIBL; UNTCH; BURCHARDI; HUOBER *et al.*, 2019)

Os ensaios NCT02628132, NCT03343613, NCT02543645 e NCT02309177 não apresentaram publicações específicas envolvendo câncer de mama triplo negativo ou ainda não apresentam nenhuma publicação associada.

| Identificação – Status – Principais objetivos | Condição clínica | Intervenção/Tratamento |
|--|--|---|
| NCT02838823 – Completo – Avaliar anticorpo anti-PD-1 JS001 (Toripalimab) como monoterapia em pacientes com câncer de mama triplo negativo que falharam no tratamento sistêmico de rotina anterior. | Câncer de mama triplo negativo | Toripalimab: inicialmente três grupos recebem 1 mg/kg, 3 mg/kg ou 10 mg/mg EV, e então observados por 4 semanas, como teste de toxicidade limitadora de dose. Se não houver toxicidade, três grupos recebem 1mg/kg, 3mg/kg ou 10mg/mg EV a cada duas semanas, até que a doença progrida ou que ocorra toxicidade. |
| NCT03394287 – Completo – Analisar SHR-1210 (anticorpo anti-PD-1) em combinação com Apatinib (inibidor de VEGFR2) em indivíduos com câncer de mama triplo negativo avançado. | Câncer de mama triplo negativo | SHR-1210 200 mg ou 3 mg/kg EV durante 30 min, a cada duas semanas, em associação com Apatinib 250 mg VO diariamente, até o surgimento de toxicidade inaceitável, progressão da doença ou outro critério de descontinuação. SHR-1210 200 mg ou 3 mg/kg EV durante 30 min, a cada duas semanas, em associação com Apatinib 250 mg VO em esquema intermitente (administração contínua por 07 dias a cada ciclo de 14 dias), até o surgimento de toxicidade inaceitável, progressão da doença ou outro critério de descontinuação. |
| NCT02628132 – Completo – Investigar Durvalumab em combinação com Paclitaxel em pacientes com câncer de mama triplo-negativo metastático. | Câncer de mama triplo negativo | Paclitaxel administrado semanalmente durante 6 ciclos. Durvalumab administrado a cada duas semanas, iniciando após o primeiro ciclo de Paclitaxel e continuado até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável. |
| NCT03343613 – Terminado – Avaliar a segurança de LY3381916 administrado sozinho ou em combinação com LY3300054 (anti PD-L1). | Câncer de mama triplo negativo Câncer de pulmão de células não pequenas Carcinoma de células renais Tumores sólidos | LY3381916 (Anti-IDO) administrado VO, em dose e duração não especificados LY3300054 (Anti-PD-L1) administrado EV, em dose e duração não especificados |
| NCT02555657 – Completo – Comparar Pembrolizumab versus monoterapia com os quimioterápicos capecitabine, eribulin, gemcitabine ou vinorelbine, escolhidos a critério médico, em pacientes com câncer de mama triplo negativo metastático. | Câncer de mama triplo negativo metastático | Pembrolizumab 200 mg EV uma vez a cada três semanas, por até 35 ciclos. Capecitabine, Eribulin, Gemcitabine ou Vinorelbine de acordo com regulamentos e guidelines de cada local. |

| | | |
|---|--|---|
| <p>NCT02685059 – Completo – Determinar a taxa de resposta patológica completa da terapia neoadjuvante com Paclitaxel seguida de MEDI4736 (anticorpo PD-L1) em pacientes com câncer de mama triplo negativo precoce.</p> | <p>Câncer de mama triplo negativo</p> | <p>MEDI4736 (Anti PD-L1) 1,5 g EV a cada 4 semanas, sendo 0,75 g como monoterapia nas duas primeiras semanas, seguido de associação com nab-Paclitaxel 125 mg/m² semanalmente por 12 semanas, depois associação com Epirubicin 90 mg/m² + Cyclophosphamide 600 mg/m² a cada duas semanas, por 8 semanas. Placebo nas primeiras duas semanas, seguido de placebo por 20 semanas.</p> |
| <p>NCT02543645 – Terminado – Analisar a segurança, tolerância e eficácia do anticorpo anti-CD27 Varilumab em combinação com Atezolizumab.</p> | <p>Câncer de mama triplo negativo Outras condições*</p> | <p>Varilumab 0.3 mg/kg, 1 mg/kg, ou 3 mg/kg uma vez a cada três semanas, por três ciclos de 12 semanas. Quarto ciclo dependente de discussão médica. Atezolizumab 1200 mg uma vez a cada três semanas, por três ciclos de 12 semanas. Quarto ciclo dependente de discussão médica.</p> |
| <p>NCT02309177 – Completo – Determinar a segurança da quimioterapia com nab-Paclitaxel administrado antes e/ou em combinação com Nivolumab em câncer de pâncreas, câncer de pulmão de células não pequenas e câncer de mama metastático.</p> | <p>Câncer de mama metastático Câncer de pâncreas Carcinoma de pulmão de células não pequenas</p> | <p>Nab-Paclitaxel 125 mg/m² nos dias 1, 8 e 15, associado a Nivolumab nos dias 1 e 15 de cada ciclo de 28 dias. Nab-Paclitaxel 125 mg/m² nos dias 1, 8 e 15, associado a Gencitabine 1000 mg/m² nos dias 1, 8 e 15 e Nivolumab nos dias 1 e 15 de cada ciclo de 28 dias. Nab-Paclitaxel 100 mg/m² nos dias 1, 8 e 15 e Carboplatina AUC 6 no dia 1 (ciclos 1 a 4 apenas) de cada ciclo de 21 dias; Nivolumab no dia 15 de cada ciclo de 21 dias, começando no ciclo 1. Nab-Paclitaxel 100 mg/m² nos Dias 1, 8 e 15 e Carboplatina AUC 6 no dia 1 (ciclos 1 a 4 apenas) de cada ciclo de 21 dias; Nivolumab no dia 15 de cada ciclo de 21 dias, começando no ciclo 3. Nab-Paclitaxel 100 mg/m² nos dias 1, 8 e 15 de cada ciclo de 28 dias, mais Nivolumab nos dias 1 e 15 começando no ciclo 3. Nab-Paclitaxel 260 mg/m² nos dias 1 de cada ciclo de 21 dias, mais Nivolumab nos dias 15 começando no ciclo 3.</p> |
| <p>NCT02403271 – Terminado – Avaliar e a segurança e eficácia de Ibrutinib em combinação com MEDI4736 (Durvalumab) em participantes com tumores sólidos refratários ou recidivantes.</p> | <p>Câncer de mama Câncer de pâncreas Carcinoma de pulmão de células não pequenas</p> | <p>Ibrutinib 560 mg e 10 mg/kg de Durvalumab.</p> |

* Outras condições: carcinoma de células renais, doenças renais, neoplasias renais, neoplasias urogenitais, doenças urológicas, neoplasias urológicas, neoplasias por tipo histológico, neoplasias, carcinoma de células renais de células claras metastático, melanoma, câncer de bexiga, câncer de cabeça e pescoço, câncer de pulmão de células não pequenas.

Tabela 02: Ensaios clínicos que investigam agentes anti-PD em pacientes com câncer de mama triplo negativo (U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE, 2021)

Fonte: ClinicalTrials.gov [Internet]. 2021 Apr 25. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=triple+negative+breast+cancer&cond=anti-pd&Search=Apply&recrs=h&recrs=e&age_v=&gndr=&type=&rslt=

PERSPECTIVAS FUTURAS

Devido à grande heterogeneidade da doença, dificilmente obter-se-á sucesso completo ao utilizar drogas orientadas a apenas um alvo, pois a eliminação de apenas uma população de células específicas não garante a remissão completa do tumor. O PD-L1 é expresso apenas por cerca de 20% dos cânceres de mama triplo negativos. (SCHÜTZ; STEFANOVIC; MAYER; VON AU *et al.*, 2017) No entanto, a expressão de PD-L1 isoladamente não se mostra como um biomarcador confiável, pois pode excluir pacientes de um tratamento que na verdade se beneficiariam do tratamento com anti-PD-1/PD-L1. (SCHÜTZ; STEFANOVIC; MAYER; VON AU *et al.*, 2017) Portanto, é razoável supor que as terapias futuras para o câncer de mama triplo negativo envolverão tantos alvos quanto forem possíveis, de outras vias de checkpoint imunológico, já evidenciado por melhores resultados obtidos da comparação entre terapia com agente único e agentes combinados. (KWAPISZ, 2021) Para tal, enfatiza-se a necessidade de estabelecimento de marcadores preditivos mais confiáveis, rastreando pacientes que poderiam se beneficiar da terapia alvo com agentes anti-PD-1/PD-L1 ou outros métodos.

Há ainda uma preocupação com os efeitos colaterais do bloqueio da via de checkpoint imunológico do PD-1/PD-L1, pois o PD-L1 é expresso em diversos órgãos do corpo, podendo resultar em desordens autoimunes. (QIN; HU; ZHANG; JIANG *et al.*, 2019) É necessário entender qual momento para administração destes inibidores de checkpoint imunológico determina maior eficácia, se em regime adjuvante ou neoadjuvante, e se este fator tem influência sobre a incidência e intensidade dos efeitos colaterais provenientes deste tipo de medicamento. (PAUKEN; TORCHIA; CHAUDHRI; SHARPE *et al.*, 2021)

Para além destas questões, discute-se a necessidade de desenvolvimento de anticorpos de menor peso molecular, uma vez que os anticorpos monoclonais possuem alto peso molecular, dificultando a penetrância no tumor, especialmente nos sólidos. (LEE; LEE; LIM; LEE *et al.*, 2017) À vista dessa condição, é provável que no futuro será possível observar ensaios clínicos de maior sucesso ao utilizar agentes com peso molecular otimizado.

REFERÊNCIAS

BARRETT, M. T.; LENKIEWICZ, E.; MALASI, S.; BASU, A. *et al.* **The association of genomic lesions and PD-1/PD-L1 expression in resected triple-negative breast cancers.** *Breast Cancer Research*, 20, n. 1, p. 71, Jul 11 2018.

BIAN, L.; ZHANG, H.; WANG, T.; ZHANG, S. *et al.* **JS001, an anti-PD-1 mAb for advanced triple negative breast cancer patients after multi-line systemic therapy in a phase I trial.** 2019, 7, n. 18, p. 12, 2019.

BORRI, F.; GRANAGLIA, A. **Pathology of triple negative breast cancer.** *Seminars in Cancer Biology*, 72, p. 136-145, Jul 01 2021.

BRÄUTIGAM, K.; KABORE-WOLFF, E.; HUSSAIN, A. F.; POLACK, S. *et al.* **Inhibitors of PD-1/PD-L1 and ERK1/2 impede the proliferation of receptor positive and triple-negative breast cancer cell lines.** *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, Jun 29 2021.

BRUMEC, M.; SOBOČAN, M.; TAKAČ, I.; ARKO, D. **Clinical Implications of Androgen-Positive Triple-Negative Breast Cancer.** *Cancers*, 13, n. 7, p. 1642, 2021.

CARRARO, D. M.; KOIKE FOLGUEIRA, M. A. A.; GARCIA LISBOA, B. C.; RIBEIRO OLIVIERI, E. H. *et al.* **Comprehensive Analysis of BRCA1, BRCA2 and TP53 Germline Mutation and Tumor Characterization: A Portrait of Early-Onset Breast Cancer in Brazil.** *PLOS ONE*, 8, n. 3, p. e57581, 2013.

DERMANI, F. K.; SAMADI, P.; RAHMANI, G.; KOHLAN, A. K. *et al.* **PD-1/PD-L1 immune checkpoint: Potential target for cancer therapy.** 234, n. 2, p. 1313-1325, 2019.

DURRECHOU, Q.; DOMBLIDES, C.; SIONNEAU, B.; LEFORT, F. *et al.* **Management of Immune Checkpoint Inhibitor Toxicities.** *Cancer management and research*, 12, p. 9139-9158, 2020.

ELIYATKIN, N.; YALÇIN, E.; ZENGEL, B.; AKTAŞ, S. *et al.* **Molecular Classification of Breast Carcinoma: From Traditional, Old-Fashioned Way to A New Age, and A New Way.** *J Breast Health*, 11, n. 2, p. 59-66, Apr 2015.

EMENS, L. A.; CRUZ, C.; EDER, J. P.; BRAITEH, F. *et al.* **Long-term Clinical Outcomes and Biomarker Analyses of Atezolizumab Therapy for Patients With Metastatic Triple-Negative Breast Cancer: A Phase 1 Study.** *JAMA Oncology*, 5, n. 1, p. 74-82, 2019.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **FDA approves olaparib for germline BRCA-mutated metastatic breast cancer.** 2018. Disponível em: <<https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-olaparib-germline-brca-mutated-metastatic-breast-cancer>>. Acesso em: Jun 14 2021.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **FDA approves atezolizumab for PD-L1 positive unresectable locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer.** 2019. Disponível em: <<https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-atezolizumab-pd-l1-positive-unresectable-locally-advanced-or-metastatic-triple-negative>>. Acesso em: Jun 14 2021.

GARCÍA-ARANDA, M.; REDONDO, M. **Immunotherapy: A Challenge of Breast Cancer Treatment.** *Cancers (Basel)*, 11, n. 12, Nov 20 2019.

GIANCIECCHI, E.; DELFINO, D. V.; FIERABRACCI, A. **Recent insights into the role of the PD-1/PD-L1 pathway in immunological tolerance and autoimmunity.** *Autoimmunity Reviews*, 12, n. 11, p. 1091-1100, Sep 01 2013.

HAN, Y.; LIU, D.; LI, L. **PD-1/PD-L1 pathway: current researches in cancer.** *American journal of cancer research*, 10, n. 3, p. 727-742, 2020.

HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. **The hallmarks of cancer.** *Cell*, 100, n. 1, p. 57-70, Jan 07 2000.

HANAHAN, D.; WEINBERG, Robert A. **Hallmarks of Cancer: The Next Generation.** *Cell*, 144, n. 5, p. 646-674, 2011.

HUANG, J.; CHAN, P. S.; LOK, V.; CHEN, X. *et al.* **Global incidence and mortality of breast cancer: a trend analysis.** *Aging (Albany NY)*, 13, n. 4, p. 5748-5803, Feb 11 2021.

KWAPISZ, D. **Pembrolizumab and atezolizumab in triple-negative breast cancer.** *Cancer Immunology, Immunotherapy*, 70, n. 3, p. 607-617, Mar 01 2021.

LEE, H. T.; LEE, J. Y.; LIM, H.; LEE, S. H. *et al.* **Molecular mechanism of PD-1/PD-L1 blockade via anti-PD-L1 antibodies atezolizumab and durvalumab.** *Scientific Reports*, 7, n. 1, p. 5532, Jul 17 2017.

LIU, J.; LIU, Q.; LI, Y.; LI, Q. *et al.* **Efficacy and safety of camrelizumab combined with apatinib in advanced triple-negative breast cancer: an open-label phase II trial.** 8, n. 1, p. e000696, 2020.

LIU, Y.; TENG, L.; FU, S.; WANG, G. *et al.* **Highly heterogeneous-related genes of triple-negative breast cancer: potential diagnostic and prognostic biomarkers.** *BMC Cancer*, 21, n. 1, p. 644, May 31 2021.

LOIBL, S.; UNTCH, M.; BURCHARDI, N.; HUOBER, J. *et al.* **A randomised phase II study investigating durvalumab in addition to an anthracycline taxane-based neoadjuvant therapy in early triple-negative breast cancer: clinical results and biomarker analysis of GeparNuevo study.** *Annals of Oncology*, 30, n. 8, p. 1279-1288, 2019.

LOTFINEJAD, P.; ASGHARI JAFARABADI, M.; ABDOLI SHADBAD, M.; KAZEMI, T. *et al.* **Prognostic Role and Clinical Significance of tumor-Infiltrating lymphocyte (TIL) and Programmed Death Ligand 1 (PD-L1) Expression in Triple-Negative Breast Cancer (TNBC): A Systematic Review and Meta-Analysis Study.** 10, n. 9, p. 704, 2020.

LOTFINEJAD, P.; KAZEMI, T.; MOKHTARZADEH, A.; SHANEHBANDI, D. *et al.* **PD-1/PD-L1 axis importance and tumor microenvironment immune cells.** *Life Sciences*, 259, p. 118297, Oct 15 2020.

LYONS, T. G.; TRAINA, T. A. Emerging Novel Therapeutics in Triple-Negative Breast Cancer. *In*: AHMAD, A. (Ed.). **Breast Cancer Metastasis and Drug Resistance: Challenges and Progress.** Cham: Springer International Publishing, 2019. p. 377-399.

MASSA, C.; KARN, T.; DENKERT, C.; SCHNEEWEISS, A. *et al.* **Differential effect on different immune subsets of neoadjuvant chemotherapy in patients with TNBC.** 8, n. 2, p. e001261, 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Estimativa 2020: Incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva.** Rio de Janeiro: INCA: 2019. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>>. Acesso em: 07 Jun 2021.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. DATASUS. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br> 2021>. Acesso em: 08 Jun 2021.

NASCIMENTO, R.; OTONI, K. **Histological and molecular classification of breast cancer: what do we know?** *Mastology*, 30, p. 137-144, Jun 2020. Review article.

PARVATHAREDDY, S. K.; SIRAJ, A. K.; AHMED, S. O.; GHAZWANI, L. O. *et al.* **PD-L1 Protein Expression in Middle Eastern Breast Cancer Predicts Favorable Outcome in Triple-Negative Breast Cancer.** 10, n. 2, p. 229, 2021.

PAUKEN, K. E.; TORCHIA, J. A.; CHAUDHRI, A.; SHARPE, A. H. *et al.* **Emerging concepts in PD-1 checkpoint biology.** Seminars in Immunology, p. 101480, May 15 2021.

PÉREZ-GARCÍA, J.; SOBERINO, J.; RACCA, F.; GION, M. *et al.* **Atezolizumab in the treatment of metastatic triple-negative breast cancer.** Expert Opinion on Biological Therapy, 20, n. 9, p. 981-989, Sep 01 2020.

QI, Y.; ZHANG, L.; WANG, Z.; KONG, X. *et al.* **Efficacy and Safety of Anti-PD-1/ PD-L1 Monotherapy for Metastatic Breast Cancer: Clinical Evidence.** 12, n. 1463, 2021 Jun 29. Original Research.

QIN, W.; HU, L.; ZHANG, X.; JIANG, S. *et al.* **The Diverse Function of PD-1/PD-L Pathway Beyond Cancer.** 10, n. 2298, Oct 04 2019.

SCHÜTZ, F.; STEFANOVIC, S.; MAYER, L.; VON AU, A. *et al.* **PD-1/PD-L1 Pathway in Breast Cancer.** Oncology Research and Treatment, 40, n. 5, p. 294-297, 2017.

U. S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE. **Triple negative breast cancer** | Completed, Terminated Studies | anti-pd. ClinicalTrials.gov 2021. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=triple+negative+breast+cancer&cond=anti-pd&Search=Apply&recrs=h&recrs=e&age_v=&gndr=&type=&rslt=>>. Acesso em: Apr 25 2021.

VADDEPALLY, R. K.; KHAREL, P.; PANDEY, R.; GARJE, R. *et al.* **Review of Indications of FDA-Approved Immune Checkpoint Inhibitors per NCCN Guidelines with the Level of Evidence.** 12, n. 3, p. 738, 2020.

WANG, Z.-Q.; MILNE, K.; DEROCHER, H.; WEBB, J. R. *et al.* **PD-L1 and intratumoral immune response in breast cancer.** 8, n. 31, 2017.

WINER, E. P.; LIPATOV, O.; IM, S.-A.; GONCALVES, A. *et al.* **Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-119): a randomised, open-label, phase 3 trial.** The Lancet Oncology, 22, n. 4, p. 499-511, 2021.

ZHU, X.; ZHANG, Q.; WANG, D.; LIU, C. *et al.* **Expression of PD-L1 Attenuates the Positive Impacts of High-level Tumor-infiltrating lymphocytes on Prognosis of Triple-negative Breast Cancer.** Cancer Biology & Therapy, 20, n. 8, p. 1105-1112, Mar 08 2019.

CAPÍTULO 5

ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA DO CÂNCER DE BOCA E OROFARINGE EM PACIENTES IDOSOS NO BRASIL NOS ÚLTIMOS 5 ANOS

Data de aceite: 01/09/2021

Data de submissão: 17/06/2021

Felipe Rafael Batista Rocha

Universidade Tiradentes

Aracaju - Sergipe

<https://orcid.org/0000-0001-8038-8540>

Danilo Brito Nogueira

Universidade Tiradentes

Aracaju - Sergipe

<http://lattes.cnpq.br/2668431513237362>

Leticia Ferreira Santos Brito

Universidade Tiradentes

Aracaju - Sergipe

<http://lattes.cnpq.br/7100605073078963>

Maria Beatriz Meneses Melo

Universidade Tiradentes

Aracaju - Sergipe

<http://lattes.cnpq.br/4873471846062242>

Elomar Rezende Moura

Universidade Tiradentes

Aracaju - Sergipe

<http://lattes.cnpq.br/1128049892595012>

Yane Passos de Oliveira

Universidade Tiradentes

Aracaju - Sergipe

<http://lattes.cnpq.br/3171144187160312>

Ryan Fernando Menezes

Universidade Tiradentes

Aracaju - Sergipe

<http://lattes.cnpq.br/1248587546515069>

Ana Clara Gonçalves Ferreira Batista

Universidade Tiradentes

Aracaju - Sergipe

<http://lattes.cnpq.br/1756239075546253>

RESUMO: Introdução: O câncer bucal é um dos tumores mais comuns da cabeça e pescoço e está relacionado a uma alta taxa de mortalidade. Essa neoplasia maligna acomete majoritariamente o público idoso e está associada a um diagnóstico tardio, o que compromete o prognóstico e a sobrevida dos pacientes. Nesse sentido, percebe-se que se trata de um relevante problema de saúde pública. **Objetivos:** Analisar o perfil epidemiológico do câncer de boca e orofaringe em pacientes idosos no Brasil nos últimos 5 anos. **Metodologia:** Trata-se de um estudo transversal descritivo, realizado entre agosto de 2015 a agosto de 2020, utilizando o Sistema de Informação Hospitalar (SIH/DATASUS), além de referencial teórico por meio de levantamento bibliográfico nas plataformas PUBMED e Scielo. **Resultados:** Entre 2015 a 2020, 62.178 casos dessas neoplasias entre idosos foram notificadas, sendo 16.907 casos do sexo feminino e 45.271 do masculino. A região sudeste foi responsável pelo maior número de casos (30.443). Em relação à faixa etária, prevaleceu o grupo entre 60 a 69 anos (com 37.267 casos), e no que tange à etnia os pacientes autodeclarados como brancos (29.321). **Conclusão:** Nota-se que houve um registro aproximado de 12.437 casos por ano em 5 anos da neoplasia maligna entre idosos no país. Tal fato reforça a necessidade de estimular os profissionais a terem um melhor entendimento

da doença, a realizarem ações para detecção precoce e propor medidas terapêuticas mais viáveis, otimizando, dessa forma, as taxas de sobrevivência.

PALAVRAS-CHAVE: Carcinoma; Neoplasias Bucais; Neoplasias Orofaríngeas.

EPIDEMIOLOGICAL ANALYSIS OF ORAL AND OROPHARYNGEAL CANCER IN ELDERLY PATIENTS IN BRAZIL IN THE LAST 5 YEARS

ABSTRACT: Introduction: Oral cancer is one of the most common tumors of the head and neck and is related to a high mortality rate. This malignant neoplasm affects mostly the elderly and is associated with late diagnosis, which compromises the prognosis and survival of patients. In this sense, we realize that it is a relevant public health problem. **Objectives:** To analyze the epidemiological profile of oral and oropharyngeal cancer in elderly patients in Brazil in the last 5 years. **Methodology:** This is a descriptive cross-sectional study, conducted between August 2015 and August 2020, using the Hospital Information System (SIH/DATASUS), as well as a theoretical reference through a bibliographic survey on the PUBMED and Scielo platforms. **Results:** From 2015 to 2020, 62,178 cases of these neoplasms among the elderly were reported, with 16,907 cases being female and 45,271 male. The southeast region accounted for the largest number of cases (30,443). Regarding age, the group between 60 and 69 years prevailed (with 37,267 cases), and regarding ethnicity, the patients self-declared as white (29,321). **Conclusion:** It is noted that there was an approximate record of 12,437 cases per year in 5 years of malignant neoplasm among the elderly in the country. This fact reinforces the need to encourage professionals to have a better understanding of the disease, to perform actions for early detection and propose more feasible therapeutic measures, thus optimizing survival rates.

KEYWORDS: Carcinoma; Oral Neoplasms; Oropharyngeal Neoplasms.

REFERÊNCIAS

1. BRASIL. Ministério da Saúde. Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS). Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=02>.
2. MORO, Juliana da Silva; MARONEZE, Marília Cunha; ARDENGHI, Thiago Machado; et al. **Oral and oropharyngeal cancer: epidemiology and survival analysis**. Einstein (São Paulo), v. 16, n. 2, 2018. Disponível em: Acesso em: 11 nov. 2020.
3. RIBEIRO, Isabella Lima Arrais; MEDEIROS, Júlia Julliêta de; RODRIGUES, Larycia Vicente; et al. **Factors associated with lip and oral cavity cancer**. Revista Brasileira de Epidemiologia, v. 18, n. 3, p. 618–629, 2015.

CAPÍTULO 6

APLICAÇÃO DA AURICULOTERAPIA COMO ADJUVANTE NO TRATAMENTO DE DOR ONCOLÓGICA EM PACIENTES SUBMETIDOS À ONCOTERAPIA

Data de aceite: 01/09/2021

Data de submissão: 22/06/2021

Murilo Elder Ferreira Costa

Universidade do Estado do Pará, Faculdade de
Enfermagem
Belém-PA
<http://lattes.cnpq.br/0658978544761101>

Ramon Ferreira Ribeiro

Universidade Federal do Pará, Faculdade de
Odontologia
Belém-PA
<http://lattes.cnpq.br/9241370167052876>

Armando Sequeira Penela

Universidade do Estado do Pará, Departamento
de Patologia
Belém-PA
<http://lattes.cnpq.br/4556991628705496>

Thais Gomes Mateus

Universidade Federal do Pará, Faculdade de
Odontologia
Belém-PA
<http://lattes.cnpq.br/3981721780358156>

Remo Rodrigues Carneiro

Universidade do Estado do Pará, Departamento
de Enfermagem Hospitalar
Belém-PA
<http://lattes.cnpq.br/4690941451041820>

João Paulo Saldanha Rodrigues

Centro Universitário Fibrá, Faculdade de
Enfermagem
Belém-PA
<http://lattes.cnpq.br/9522150999768426>

Érika Poça Cardoso

Centro Universitário do Pará, Faculdade de
Farmácia
Belém-PA
<http://lattes.cnpq.br/1794344236911747>

Ana Caroline Menezes Nunes

Centro Universitário do Pará, Faculdade de
Enfermagem
Belém-PA
<http://lattes.cnpq.br/9113255321711111>

Hiago Vinícius Costa Silva

Universidade Federal do Amapá, Faculdade de
Fisioterapia
Macapá-AP
<http://lattes.cnpq.br/6044149128242117>

Valcilene Pereira da Costa Rodrigues

Faculdade Ipiranga, Faculdade de Biologia
Belém-PA
<http://lattes.cnpq.br/1795663721690882>

Kethelen Alana Matos Costa

Universidade do Estado do Pará, Faculdade de
Terapia ocupacional
Ananindeua-PA
<http://lattes.cnpq.br/9545781063027685>

RESUMO: A dor oncológica é um problema significativo e frequentemente observado em pacientes submetidos à oncoterapia, afetando cerca de 40% dos pacientes com câncer em estágio inicial/intermediário e 90% em estágio avançado. Nesse ínterim, a auriculoterapia pode induzir o cérebro a desencadear as vias patológicas relacionadas, promovendo reações

reflexas no corpo para aliviar os sintomas primários e secundários associados à dor. A presente pesquisa tem por objetivo analisar as evidências científicas na literatura sobre o uso da auriculoterapia no tratamento de controle da dor em pacientes oncoterápicos. Realizou-se uma busca nas plataformas bibliográficas Scielo, PubMed, BVS (LILACS e MEDLINE) e Science Direct entre os anos de 2011 a 2021. Foram encontrados 30 artigos e apenas 5 atenderam à necessidade da pesquisa. Afirma-se que a dor oncológica é descrita como sensações simultâneas de dor aguda e crônica, com diferentes níveis de intensidade de dor, desencadeando sintomas secundários como ansiedade e depressão. Através de estudos randomizados, o uso de acupontos como “Shenmen”, atua estimulando o tronco e córtex cerebral a liberar endorfinas, o acuponto “Rim”, na regulação das funções orgânicas, além do acuponto “Simpático” que promove o equilíbrio dos sistemas simpático e parassimpático, ocasionando efeitos anti-inflamatórios e analgésicos, bem como o acuponto “Relaxamento Muscular” que reduz os níveis de ansiedade e depressão relacionados à dor. Constatou-se que a auriculoterapia foi efetiva na redução da intensidade dolorosa nos pacientes oncoterápicos, além de diminuir os sintomas secundários através de técnica segura e de baixo risco aos pacientes. Ressalta-se a importância de novos estudos sobre a aplicação da auriculoterapia no tratamento da dor oncológica.

PALAVRAS-CHAVE: Auriculoterapia; Dor Oncológica; Câncer.

APPLICATION OF AURICULOTHERAPY AS AN ADJUVANT IN THE TREATMENT OF ONCOLOGICAL PAIN IN PATIENTS SUBMITTED TO ONCOTHERAPY

ABSTRACT: Cancer pain is a significant problem and frequently observed in patients undergoing oncotherapy, affecting approximately 40% of patients with early/intermediate stage cancer and 90% of advanced stage cancer. In the meantime, auriculotherapy can induce the brain to trigger related pathological pathways, promoting reflex reactions in the body to alleviate primary and secondary symptoms associated with pain. This research aims to analyze the scientific evidence in the literature on the use of auriculotherapy in the treatment of pain control in cancer patients. A search was carried out in the bibliographic platforms Scielo, PubMed, BVS (LILACS and MEDLINE) and Science Direct between the years 2011 to 2021. 30 articles were found and only 5 met the research need. It is stated that cancer pain is described as simultaneous sensations of acute and chronic pain, with different levels of pain intensity, triggering secondary symptoms such as anxiety and depression. Through randomized studies, the use of acupoints such as “Shenmen” acts by stimulating the brainstem and cortex to release endorphins, the “Kidney” acupoint, in the regulation of organic functions, in addition to the “Sympathetic” acupoint that promotes the balance of the sympathetic systems and parasympathetic, causing anti-inflammatory and analgesic effects, as well as the “Muscle Relaxation” acupoint that reduces pain-related levels of anxiety and depression. It was found that auriculotherapy was effective in reducing pain intensity in oncotherapy patients, in addition to reducing secondary symptoms through a safe and low-risk technique for patients. The importance of new studies on the application of auriculotherapy in the treatment of cancer pain is highlighted.

KEYWORDS: Auriculotherapy; Cancer Pain; Neoplasms.

1 | INTRODUÇÃO

No contexto atual, uma parcela considerável da população mundial possui predisposição para o desenvolvimento de câncer, sendo este um desafio clínico a ser encarado nas próximas décadas. Durante o processo saúde-doença relacionado a essa condição, a dor se destaca como o principal sintoma apresentado por esses pacientes, incidindo cerca de 40% nos pacientes com câncer em estágio inicial/intermediário e 90% em estágio avançado, seja no seu tratamento ou associada à uma condição secundária, o que afeta a reabilitação, o tratamento e, sobretudo, a qualidade de vida desses indivíduos (PALLEY et al., 2011; MAGEE et al., 2018).

A dor vem acompanhando a humanidade em diversos momentos da vida, desde a infância até a velhice, sendo esta uma sensação muito frequente. Encontrar uma definição adequada tornou-se necessário, de modo que a Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP, 2017) apresenta a dor como “uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a dano real ou potencial ao tecido”.

Nesse sentido, a dor é exposta por Lee e Neumeister (2020) como um fenômeno sensorial de extrema importância para proteção das pessoas, pois essa resposta fisiológica está diretamente relacionada com a sobrevivência do indivíduo, visto que a dor está associada a algum processo que, normalmente, acarreta dano aos tecidos celulares, bem como a uma resposta do organismo à infecção por algum patógeno ou um possível estímulo nocivo.

Nesse ínterim, a dor oncológica pode ser caracterizada como multidimensional, uma vez que abrange os domínios biopsicossociais e espirituais do indivíduo, ressaltando a necessidade de uma abordagem multiprofissional e integral na gestão do cuidado. Diante disso, ao considerar a dor oncológica como uma condição ampla e de caráter multidimensional, ressalta-se que a utilização das terapias integrativas e complementares tem se mostrado como uma alternativa terapêutica condizente com o ideal biopsicossocial, onde a acupuntura auricular se destaca no contexto do tratamento da dor que os pacientes oncológicos necessitam (IASP, 2017; MAGEE et al., 2018).

Alinhado a isso, afirma-se que a acupuntura auricular (AA), também chamada auriculoterapia, promove diversos efeitos sistêmicos e neurofisiológicos através da estimulação decorrentes da aplicação da agulha ou semente de pressão em acupontos específicos localizados no pavilhão auricular, sendo caracterizada como uma técnica não invasiva, de baixo custo e com poucos efeitos colaterais (CONTIM, SANTO, MORETTO, 2020; RABISCHONG, TERRAL, 2014).

Destarte, o objetivo desta pesquisa consiste em analisar as evidências científica disponíveis na literatura acerca do uso da auriculoterapia como tratamento para o controle da intensidade da dor em pacientes oncoterápicos, ressaltando também seus efeitos terapêuticos na saúde física e na qualidade de vida desses pacientes.

2 | MÉTODOS

A presente pesquisa se apresenta como uma revisão integrativa da literatura, cuja temática principal diz respeito à atuação complementar da auriculoterapia como tratamento da dor oncológica de pacientes submetidos à oncoterapia. Essa metodologia contribui consideravelmente para a compreensão de um assunto específico, pois a mesma é capaz de “possibilitar a síntese e análise do conhecimento científico já produzido sobre o tema investigado” (BOTELHO; CUNHA; MACEDO, 2011, p. 133).

No que se refere ao tipo de estudo, este se mostra como um qualitativo descritivo que utilizou como fonte de conhecimento as bases de dados científicos Science Direct, PubMed, BVS (Medline e LILACS) e a plataforma de buscas Scielo, com a pretensão de localizar a literatura correspondente ao tema central da pesquisa.

Inicialmente, houve a discussão do assunto principal do tema em questão, ressaltando a importância das práticas complementares, com ênfase na auriculoterapia como alternativa terapêutica não medicamentosa e de baixo custo, o que ratifica a sua inserção como método terapêutico viável no tratamento dos pacientes oncoterápicos, visto o seu alto potencial analgésico. A partir disso, foi definido o objetivo do estudo com o propósito de verificar a aplicabilidade da auriculoterapia nessa condição clínica oncológica e, inclusive, contribuir com a atualização do conhecimento científico acerca dessa temática.

Logo após, foram escolhidos os critérios de inclusão: artigos de revisão e artigos originais, textos que abordassem a aplicabilidade clínica da auriculoterapia na dor oncológica, publicações científicas no idioma inglês e inseridos dentro do período de tempo de 2011 a 2021. Foram definidos, também, os critérios de exclusão: teses, monografias editoriais, artigos duplicados, artigos de opinião, resumos publicados em congressos/seminários, publicações incompletas e que não abordassem o foco da pesquisa.

Para a realização da busca nas bases de dados e na plataforma, foram considerados os descritores pré-selecionados por meio do DeCS (Descritores em Ciências da Saúde): *auriculotherapy* (Auriculoterapia) e *cancer pain* (Dor oncológica). Estes foram operacionalizados no processo de busca com o auxílio do operador booleano “AND” e “OR” durante o período de abril a junho de 2021.

Em sequência, executou-se a escolha dos artigos que iriam compor a pesquisa, os quais foram selecionados por meio da leitura do título e do resumo, ressaltando os critérios de exclusão e inclusão pré-estabelecidos para que, posteriormente, fossem analisados integralmente, permitindo a subdivisão do conhecimento com o objetivo final de alcançar a melhor compreensão e exposição do assunto. Dessa forma, das 30 publicações analisadas integralmente, apenas 5 artigos se encaixaram no escopo da presente pesquisa. O trajeto de busca e seleção realizado pode ser melhor compreendido através da figura 1

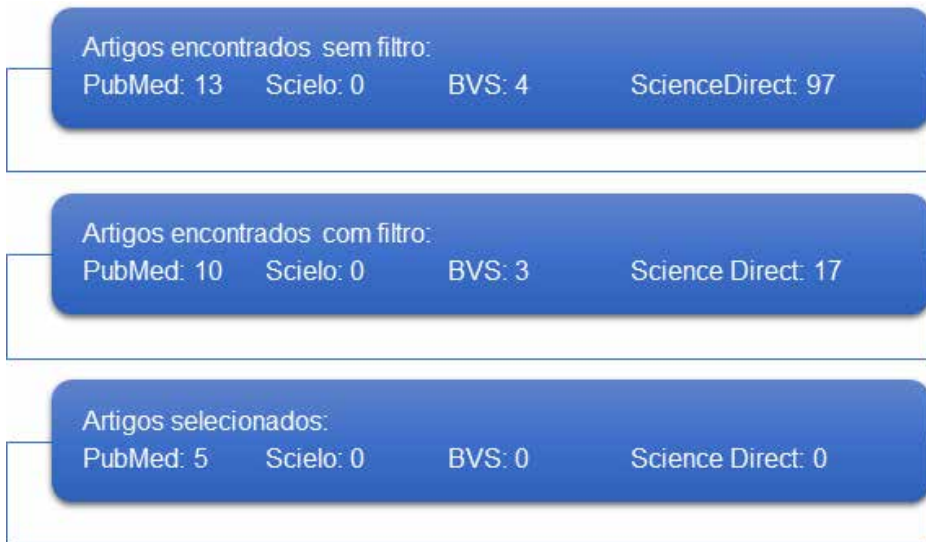


Figura 1: Fluxograma dos dados encontrados e selecionados na pesquisa.

Fonte: Autores, 2021.

Quanto à etapa de análise de dados, foi realizada uma leitura breve dos artigos selecionados, com foco nas particularidades metodológicas e resultados apresentados, a fim de obter informações ligadas às implicações da dor oncológica. Posteriormente, foi aplicada uma segunda leitura dos artigos de forma mais rigorosa, agora com o foco direcionado nos esclarecimentos acerca dos efeitos obtidos por meio da utilização da auriculoterapia e do prognóstico dos pacientes que foram submetidos à essa terapia. Nessa perspectiva, duas categorias foram elaboradas para serem melhor elucidadas: Implicações da dor oncológica; e Efetividade clínica da Auriculoterapia.

3 I APRESENTAÇÃO E ANÁLISE DE DADOS

O quadro abaixo apresenta os principais achados encontrados mediante a análise da literatura selecionada.

| AUTOR/TÍTULO /ANO | OBJETIVO DA PESQUISA | RESULTADOS |
|---|---|--|
| PALEY, C. A. et al. Acupuncture for cancer pain in adults. 2011. | Avaliar a eficácia da acupuntura no tratamento da dor relacionada ao câncer em adultos. | Dos três estudos incluídos, apenas um foi considerado de alta qualidade metodológica e mostrou que a acupuntura auricular é superior à acupuntura placebo e sementes de orelha em pontos de placebo. Esses resultados devem ser vistos com cautela devido às limitações metodológicas, tamanhos de amostra pequenos, relatórios pobres e análises inadequadas. |
| YEH, C. H. et al. Pilot Randomized Controlled Trial of Auricular Point Acupressure to Manage Symptom Clusters of Pain, Fatigue, and Disturbed Sleep in Breast Cancer Patients. 2015. | Os objetivos deste estudo foram avaliar a viabilidade e tolerabilidade da intervenção de acupressão do ponto auricular para controlar a dor, fadiga e distúrbios do sono em pacientes com câncer de mama. | Após 4 semanas de acupressão de ponto auricular (APA), os participantes do tratamento ativo de APA relataram uma redução de 71% na dor, 44% na fadiga, 31% na perturbação do sono e 61% na interferência com as atividades diárias. O grupo de controle APA experimentou alguma redução moderada nesses sintomas. |
| RUELA, L. DE O. et al. Effectiveness of auricular acupuncture in the treatment of cancer pain: randomized clinical trial. 2018. | Avaliar a eficácia da acupuntura auricular na dor de pacientes oncológicos em quimioterapia e verificar se houve alteração no uso de analgésicos após a aplicação desta intervenção. | 31 pacientes com câncer participaram do estudo. Após as oito sessões de acupuntura auricular, houve diferença significativa entre os grupos quanto à redução da intensidade da dor ($p < 0,001$) e do uso de medicamentos ($p < 0,05$). |
| XU, Li-Ping et al. Effect of wrist-ankle acupuncture therapy combined with auricular acupuncture on cancer pain: A four-parallel arm randomized controlled trial. 2020. | Examinar o efeito da terapia da acupuntura punho-tornozelo combinada com acupuntura auricular na dor do câncer. | A terapia combinada com acupuntura auricular teve um efeito mais forte na pontuação da escala de avaliação verbal e um tempo de início mais rápido, com base na pontuação da escala de avaliação numérica, e os pacientes que receberam a terapia combinada reduziram o uso de analgésicos. |
| CONTIM, C.L.V.; SANTO, F.H.E.; MORETTO, I.G. Applicability of auriculotherapy in cancer patients: an integrative literature review. 2020. | Analisar as evidências científicas na literatura sobre o uso da auriculoterapia para o alívio de sintomas relacionados ao câncer e/ou seu tratamento. | A busca resultou em 435 publicações, mas restaram apenas 11 após a aplicação de quatro etapas de seleção. Os desfechos avaliados foram relacionados aos seguintes sintomas: dor, constipação, náuseas e vômitos, fogaços, dispneia, fadiga e insônia. Além disso, 100% das publicações expuseram efeitos positivos da auriculoterapia em oncologia. |

Implicações da dor oncológica

Xu et al. (2020) discorre que as definições fisiopatológicas relacionadas à dor oncológica ainda não foram muito bem elucidadas, em virtude disso o paciente necessita

fazer uso de fármacos analgésicos por longos períodos de tempo, que somado aos medicamentos antineoplásicos e os utilizados para as condições secundárias, caracterizam a utilização da polifarmácia, o que promove diversos efeitos colaterais e afetam diretamente a qualidade de vida desses indivíduos, além do impacto financeiro.

Em contrapartida, em sua pesquisa realizada no Brasil, Ruela et al. (2018) destaca que 60,9% dos pacientes incluídos no estudo apresentavam um grau moderado de dor, no entanto estes relataram o uso de um ou de nenhum tipo de analgésico para o manejo farmacológico da dor. Nessa perspectiva, diante do contexto brasileiro, nota-se a ineficácia do processo de condução da dor oncológica, sendo pouco valorizada por parte dos profissionais e tratada de maneira menos eficaz, o que fomenta nos pacientes a necessidade de buscar outros métodos para o alívio da dor e para a melhora da qualidade de vida.

Essa observação é corroborada por Contim, Santo e Moretto (2020) os quais abordam a visão mercantilista dos tratamentos sobre a saúde, que possuem um foco específico no desenvolvimento de medicamentos, tecnologias e terapias especializadas cada vez mais invasivas voltadas para doenças, a fim de gerar cada vez mais lucro. Entretanto, quando essas terapias desenvolvidas são aplicadas ao paciente oncológico não são levados em conta o aspecto da saúde em sua totalidade, assim como seus domínios biopsicossociais. Em outras palavras, essa visão de mercado permite sim um avanço nas terapias de detecção e tratamento das doenças, porém não abrange o indivíduo em sua integralidade, podendo impactar ainda mais seu bem estar e sua qualidade de vida.

Outro aspecto que vale destacar é a alta prevalência de sintomas não tratados em pacientes oncológicos, sendo de fundamental importância a adoção de novas práticas terapêuticas destinadas ao manejo da dor oncológica e dos outros sintomas secundários relacionados. Nesse sentido, a necessidade de alternativas terapêuticas complementares aos tratamentos padronizados estão se tornando cada vez mais necessárias, visto seus benefícios, aplicabilidade e seu impacto positivo nesses pacientes, onde é considerada a promoção e recuperação da saúde em sua totalidade (CONTIM; SANTO; MORETTO, 2020)

Dentre as alternativas terapêuticas para tratamento complementar da dor oncológica e das condições associadas, a acupuntura auricular se mostrou bastante eficaz, como mostram os estudos de Yeh et al. (2015) e Xu et al. (2020) ao relatar a capacidade de reduzir a intensidade dos sintomas dolorosos e não dolorosos, além de diminuir o custo do tratamento farmacológico e melhorar consideravelmente a qualidade de vida dos pacientes oncológicos.

Efetividade clínica da Auriculoterapia

No que tange a efetividade clínica, Parley et al. (2011) obteve resultados inconclusivos para aplicação da acupuntura auricular, o qual utilizou apenas três estudos, onde 1 foi

considerado de alta qualidade metodológica, porém o estudo foi relativamente pequeno e houve problema na metodologia especificamente no grupo que utilizou sementes, 2 estudos apresentaram resultados positivos, entretanto houve inadequação na medição dos resultados, bem como inconfiabilidade metodológica por ausência de uma estatística bem organizada. Desse modo, estes foram uns dos fatores relatados que enfraqueceram as evidências a favor da efetividade da auriculoterapia, sendo necessário realizar mais estudos com metodologia de qualidade, entretanto, vale ressaltar que é uma prática amplamente utilizada para tratamento de dor oncológica.

Em contrapartida, Yeh et al. (2015) expôs resultados positivos no que diz respeito à redução da intensidade da dor, fadiga e distúrbio do sono em pacientes com câncer nas mamas, fora do regime quimioterápico, que foram assistidos no período de um mês. Visto isso, a auriculoterapia proporcionou uma melhor qualidade de vida e diminuiu o sofrimento dessas pessoas, com alguns efeitos adversos mais frequentes como desconforto, coceira e dor na orelha, porém as participantes relataram que “quaisquer efeitos adversos da AA foram menores em comparação com o sofrimento dos sintomas do câncer”. É importante frisar também que a aplicação da AA em pacientes que estão dentro do regime quimioterápico pode não apresentar um resultado efetivo, necessitando de mais estudos referentes à dosagem adequada para o tratamento.

Além disso, Ruela et al. (2018) apresentou através de estudos randomizados, que a utilização da acupuntura auricular se mostrou efetiva na redução da intensidade da dor após as 8 sessões realizadas, bem como diminuiu o uso de medicamentos analgésicos e seus consequentes efeitos adversos, além de ser uma opção complementar com um risco ínfimo, pode ser considerada também para pacientes com sensibilidade aos analgésicos e, sobretudo, utilizada em combinação com a terapêutica medicamentosa, onde estudos atuais têm demonstrado que o seu uso combinado reduziu o tempo e intensidade da dor, enquanto o tratamento isolado não se mostrou tão eficaz

Nessa perspectiva, a efetividade clínica da AA é devida ao uso da pressão em acupontos específicos, que acarretam uma série de efeitos fisiológicos positivos no organismo, a exemplo do acuponto “Shenmen” que promove uma estimulação do tronco e do córtex cerebral, os quais são responsáveis por liberar endorfinas no organismo, o que leva à redução da dor; o acuponto “Rim” que atua na regulação das funções orgânicas do corpo, assim como regula processos funcionais do sistema respiratório e de glândulas endócrinas; o acuponto “Simpático” que está relacionado à função de equilíbrio dos sistemas simpático e parassimpático, o que ocasiona efeitos anti-inflamatórios e analgésicos, além de causar relaxamento das fibras musculares; o acuponto “Relaxamento Muscular” que está ligado com a redução dos níveis de ansiedade e depressão relacionadas à dor (RUELA et al., 2018)

Corroborado a esse pensamento, Xu et al. (2020) observou através de análises qualitativas e quantitativas que os pacientes submetidos à auriculoterapia alcançaram redução na intensidade da dor, a qual foi mensurada pela escala de avaliação verbal,

somado a isso um estudo de meta-análise mostrou dados concretos sobre a efetividade clínica da AA sobre a redução da dor após o terceiro dia de aplicação, além de outra revisão sistemática incentivar o uso combinado da auriculoterapia com medicamentos, pois dessa forma foi obtido um melhor prognóstico no que tange aos efeitos analgésicos presentes nos pacientes que realizaram o tratamento combinado, quando comparado àqueles que realizaram apenas a terapêutica medicamentosa. Vale ressaltar que os pacientes que fizeram tratamento combinado descreveram a dor como suportável, não sentindo a necessidade do uso de medicamentos, o que comprova também, mesmo que indiretamente, os efeitos analgésicos da AA.

Por fim, Contim, Santo e Moretto (2020) indicam o uso da auriculoterapia para pacientes com câncer, onde 100% dos estudos apresentaram melhora da sintomatologia ocasionada pelo regime oncoterápico, bem como 91% deles descreveram o seu uso como uma terapia potencialmente eficaz para redução da dor. Os sintomas mais comumente relatados foram “dor (27,5%), prisão de ventre (18%), náuseas e vômitos (18%), afrontamentos (9%), dispneia (9%), fadiga (9 %) e insônia (27,5%)”, os quais foram todos tratados pela AA.

Dessarte, é inquestionável que a acupuntura auricular apresenta uma efetividade clínica sobre a dor oncológica, visto que é um método de tratamento seguro, de baixo custo, de efeitos adversos mínimos, com boa aceitação e com vários efeitos benéfico no que diz respeito aos diversos sintomas relacionados ao câncer, tendo se mostrado como uma ótima opção para tratamento da dor oncológica, bem como promoveu alívio dos seus efeitos secundários resultando, sobretudo, num bem estar biopsicossocial e, conseqüentemente, melhoria na saúde e qualidade de vida a esses pacientes.

4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Constatou-se que os estudos acerca da efetividade clínica da auriculoterapia sobre a intensidade da dor em pacientes submetidos à oncoterapia, em uma observação crescente dos últimos 10 anos, 2011 sendo o ponto de partida, onde apresentou que os efeitos dessa terapia eram incertos e imprecisos no que tange à redução da dor oncológica. Já em 2020, obteve-se a confirmação da sua efetividade clínica, a qual apresentou essa terapêutica como efetiva no que diz respeito à redução da dor oncológica, bem como na diminuição de sintomas secundários causados pela dor, além de se mostrar uma técnica segura, não farmacológica, de baixo custo e, inclusive, de baixo risco à saúde desses pacientes. Ressalta-se a importância de novos estudos sobre a aplicação da auriculoterapia no tratamento da dor oncológica.

REFERÊNCIAS

BOTELHO, L.L.R.; CUNHA, C.C.A.; MACEDO, M. **O MÉTODO DA REVISÃO INTEGRATIVA NOS ESTUDOS ORGANIZACIONAIS**. *Gestão e Sociedade*, v. 5, n. 11, p. 121, 2011. Disponível em: <https://www.gestaoesociedade.org/gestaoesociedade/article/view/1220>. Acesso em: 9 Jun. 2021.

CONTIM, C.L.V.; SANTO, F.H.E.; MORETTO, I.G. **Applicability of auriculotherapy in cancer patients: an integrative literature review**. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*, v. 54, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32901659/>. Acesso em: 16 Jun. 2021.

IASP. International Association for the Study of Pain, 2017. **IASP Terminology**. Disponível em: <https://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698>. Acesso em: 16 Jun. 2021.

LEE, G. I.; NEUMEISTER, M.W. **Pain**. *Clinics in Plastic Surgery*, v. 47, n. 2, p. 173–180, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32115044/>. Acesso em: 16 Jun. 2021.

MAGEE, David; BACHTOLD, Sabina; BROWN, Matthew; *et al.* **Cancer pain: where are we now?** *Pain Management*, v. 9, n. 1, p. 63–79, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30516438/>. Acesso em: 16 Jun. 2021.

PALEY, C. A. *et al.* **Acupuncture for cancer pain in adults**. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 19 jan. 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21249694/>. Acesso em: 20 abr. 2021.

RABISCHONG, P.; TERRAL, C. **Scientific Basis of Auriculotherapy: State of the Art**. *Medical Acupuncture*, v. 26, n. 2, p. 84–96, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24761188/>. Acesso em: 16 Jun. 2021.

RUELA, L. DE O. *et al.* **Effectiveness of auricular acupuncture in the treatment of cancer pain: randomized clinical trial**. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*, v. 52, n. 0, 13 dez. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30570087/>. Acesso em: 20 abr. 2021.

XU, Li-Ping *et al.* **Effect of wrist-ankle acupuncture therapy combined with auricular acupuncture on cancer pain: A four-parallel arm randomized controlled trial**. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, v. 39, p. 101170, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32379695/>. Acesso em: 16 Jun. 2021.

YEH, C. H. *et al.* **Pilot Randomized Controlled Trial of Auricular Point Acupressure to Manage Symptom Clusters of Pain, Fatigue, and Disturbed Sleep in Breast Cancer Patients**. *Cancer Nursing*, v. 39, n. 5, p. 402–410, set. 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26390073/>. Acesso em: 20 abr. 2021.

CÂNCER DE COLO UTERINO NEUROENDOCRINO – RELATO DE CASO

Data de aceite: 01/09/2021

Data de submissão: 19/07/2021

Samuel Layanno de Sousa Carvalho

Hospital Universitário da Universidade
Federal do Maranhão, Residência médica em
Ginecologia e Obstetrícia
São Luís – MA
<http://lattes.cnpq.br/6741688488446675>

Lucas Santana Passos

Hospital Universitário da Universidade
Federal do Maranhão, Residência médica em
Ginecologia e Obstetrícia
São Luís – MA
<http://lattes.cnpq.br/7181952371180467>

Graciete Helena Nascimento dos Santos

Hospital Universitário da Universidade
Federal do Maranhão, Residência médica em
Ginecologia e Obstetrícia
São Luís – MA
<http://lattes.cnpq.br/1368781390717454>

RESUMO: Paciente do sexo feminino, 57 anos, natural e residente em São Luís – MA, branca e casada, procurou atendimento médico relatando distensão abdominal, dores abdominais e pélvicas, sangramento vaginal recorrente, com piora progressiva e retenção urinária por longos períodos. Durante avaliação clínica anterior o exame ginecológico não evidenciou alterações dignas de nota. Ao exame físico, apresentava-se regular estado geral, lúcida, orientada em tempo e espaço, fácies de dor, pressão arterial

elevada (150x90mmHg), abdome distendido, maciço em toda região inferior e mesogástrico e doloroso a palpação superficial e profunda, Ao exame ginecológico especular, vulva e canal vaginal com morfologia normal apresentando leve corrimento sanguinolento e presença de lesões suspeitas de malignidade em colo uterino, sendo colhido material cérvico-uterico e proposto como hipótese diagnóstica câncer de colo uterino, sendo enviado para estudo o material coletado e solicitado ressonância nuclear magnética da pelve. A ressonância constatou útero com dimensões aumentadas volume e características de sinal difusamente heterogêneas, sem definir nódulos, contornos lobulados e irregulares, estendendo-se até o mesogástrico. O estudo histológico evidenciou proliferação celular atípica sugestiva de neoplasia em meio a acentuado processo inflamatório e ulceração com presença de áreas de necrose e o estudo imuno-histoquímico foi indicado tendo como resultado neoplasia maligna de alto grau com diferenciação neuroendócrina. No presente relato, é demonstrada a manifestação clínica de um câncer de colo uterino neuroendócrino raro e de rápida evolução com prognóstico reservado.

PALAVRAS-CHAVE: Câncer de Colo Uterino Neuroendócrino. Carcinoma de Colo Uterino Neuroendócrino. Colo Uterino. HPV.

NEUROENDOCRINE CERVIX CANCER – CASE REPORT

ABSTRACT: Female patient, 57 years old, born and living in São Luís - MA, white and married, sought medical attention reporting abdominal

distension, abdominal and pelvic pain, recurrent vaginal bleeding, with progressive worsening and urinary retention for long periods. During a previous clinical evaluation, the gynecological examination did not show any significant changes. On physical examination, her general condition regular, lucid, oriented in time and space, facies of pain, high blood pressure (150x90mmHg), distended abdomen, massive throughout the lower and mesogastric region, and painful superficial and deep palpation. The gynecological examination specular, has vulva and vaginal canal with normal morphology showing mild bloody discharge and presence of suspicious malignant lesions in the cervix, was collected material cervical-uterine and proposed as a diagnostic hypothesis of cervical cancer, the material collected was sent study and requested nuclear magnetic resonance of the pelvis. The resonance showed a uterus with increased dimensions, volume and diffusely heterogeneous signal characteristics, without defining nodules, lobulated and irregular contours, extending to the mesogastrium. The histological study showed atypical cell proliferation suggestive of neoplasia amid marked with inflammatory process and ulceration, presence of areas of necrosis, and the immunohistochemical study was indicated, resulting in high-grade malignancy with neuroendocrine differentiation. In the present report, the clinical manifestation of a rare and rapidly evolving neuroendocrine cervical cancer with a poor prognosis is demonstrated.

KEYWORDS: Neuroendocrine Cervical Cancer. Neuroendocrine Cervical Carcinoma. Uterine lap. HPV.

1 | INTRODUÇÃO

Os tumores neuroendócrinos (TNE) são categorizados como uma família ampla e bastante heterogênea das neoplasias compostas por células com fenótipo neuroendócrino e possuem as mais variadas características clínicas e biológicas. Via de regra, os TNE ocorrem frequentemente no trato gastrointestinal, pâncreas e pulmões, porém podem ser descritos em outros sítios (ZHU et al., 2019; INZANI et al., 2020).

Via de regra esse tipo de tumor possui um perfil imunohistoquímico característico com diferenciação neuroendócrina, podendo expressar cromogranina A, sinaptofisina CD56 (N-CAM), PGP9.5 e NSE. Ao passo que esses imunomarcadores são indispensáveis para a confirmação diagnóstica (BELLIZZI, 2019; INZANI et al., 2020).

A ocorrência dos TNE em locais incomuns, como o aparelho genital feminino, é bastante rara e sua ocorrência representa cerca de 0,5 a 1,5% de todas as neoplasias cervicais. Com isso, devido sua raridade, os dados histológicos consistentes com a classificação atual são escassos ou inexistentes (ALEJO et al., 2018; ZHU et al., 2019; INZANI et al., 2020).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), os TNE são categorizados em quatro tipos: carcinoide (C), carcinoide atípico (AC), carcinoma neuroendócrino de pequenas células (SmCC) e carcinoma neuroendócrino de grandes células (LCC) (ALEJO et al., 2018).

Os TNE de células pequenas apresentam semelhanças com os carcinomas de células pequenas de outros sítios, como do pulmão, por apresentar alto índice mitótico,

necrose extensa e invasão vascular e linfática maciça (KIM; HONG; RO, 2017; RAIS et al., 2019).

São distinguíveis dos carcinomas de células escamosas pela maior taxa de recorrência e pelo retardo no diagnóstico devido à ineficácia do rastreamento desse tipo de tumor. Entretanto, dados da literatura apontam associação dos TNE com o papilomavírus humano (HPV) subtipos 16 e 18, constituindo um fator de risco comum entre os dois carcinomas (RAIS et al., 2019).

Ademais cabe citar que em uma meta-análise realizada no ano de 2018, que incluiu 10.575 pacientes que apresentavam neoplasias invasivas do colo do útero e teve como objetivo avaliar a predisposição do HPV como fator oncogênico na formação dos TNE, o DNA do HPV foi descrito em 85,7% dos TNE, destacando a seguinte proporção 54,8% e 40,5% respectivamente para os subtipos 16 e 18 (ALEJO et al., 2018; RAIS et al., 2019).

Dados da literatura refutam que o carcinoma neuroendócrino do colo do útero tem prognóstico desfavorável, possui elevada predisposição a recidivas o que torna seu diagnóstico precoce indispensável para o seguimento e relevância clínica (ALEJO et al., 2018).

Tal característica se deve ao fato de que aproximadamente 90% dos casos apresentam invasão linfo-vascular, achado este de mau prognóstico na maioria dos tumores malignos, como os TNE. Assim, os estudos comparativos de frequência, características histológicas, comportamento clínico e história natural desse grupo de tumores são bastante limitados e tornam um desafio para ciência (ALEJO et al., 2018; RAIS et al., 2019).

Por fim, cabe citar que o tratamento dos TNE do colo do útero pode envolver três frentes, a saber, a cirúrgica, quimioterápica ou radioterápica. Ao passo que a decisão e escolha do plano terapêutico depende essencialmente do estágio, do tamanho do tumor, do estadiamento linfonodal e da presença ou não de metástases à distância (KIM; HONG; RO, 2017).

2 | RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino, 56 anos, natural e residente em São Luís – MA, branca, casada, católica procurou atendimento médico relatando distensão abdominal, dores abdominais e pélvicas, sangramento vaginal recorrente, sem fatores de melhora, com piora progressiva e retenção urinária por longos períodos. Fez uso de sintomáticos, sem alteração ou controle algico do quadro clínico. Referia poliúria e negava alterações intestinais. Ao exame ginecológico realizado em setembro de 2019 não foram evidenciadas alterações dignas de nota. Nega antecedentes ginecológicos pregresso e antecedentes mórbidos familiares. Ao exame físico, apresentava-se regular estado geral, lúcida, orientada em tempo e espaço, fácies de dor, anictérica, acianótica, afebril, hidratada, eupneica, pressão arterial elevada (150x90mmHg). Abdome distendido, com ruídos hidroaéreos presentes,

maciço em toda região inferior e mesogástrio e doloroso a palpação superficial e profunda, fígado e baço não palpáveis. Ao exame ginecológico especular, vulva e canal vaginal com morfologia normal apresentando leve corrimento sanguinolento e presença de lesões suspeitas de malignidade em colo uterino, sendo colhido material cérvico-uterico. Sendo proposto como hipótese diagnóstica câncer de colo uterino, sendo enviado para estudo o material coletado e solicitado ressonância nuclear magnética da pelve.

A ressonância constatou útero com dimensões aumentadas volume (951 cm³) e características de sinal difusamente heterogêneas, sem definir nódulos, contornos lobulados e irregulares, estendendo-se até o mesogástrio. De realce heterogêneo e com sinais de restrição difusa. Cavidade endometrial mal definida e rechaçada posteriormente, pela parede corporal anterior medindo aproximadamente 8 mm. Zona juncional indefinida imprecisa devido a difusa heterogeneidade da parede miometrial. Ovários pouco rechaçados para regiões anexiais bilateralmente. Presença de duas imagens ovaladas na cadeia ilíaca comum direita medindo a maior 21x13 mm podendo corresponder a linfonodomegalias.

O estudo histológico evidenciou proliferação celular atípica sugestiva de neoplasia em meio a acentuado processo inflamatório e ulceração com presença de áreas de necrose. O estudo imuno-histoquímico foi indicado tendo como resultado neoplasia maligna de alto grau com diferenciação neuroendócrina sendo positivo para anticorpos Ki-67, Proteína p63, Cromogranina A e Sinaptofisina. Diante dos achados a paciente foi referenciada ao serviço de oncologia clínica para seguimento clínico. Estudo aprovado pelo CEP/COMIC (CAAE: 47930821.0.0000.5086).

3 | DISCUSSÃO

O carcinoma neuroendócrino de pequenas células é descrito como uma neoplasia agressiva e com frequente ocorrência de metástases de forma precoce e com relatos de sobrevida reduzida. A ocorrência dos TNE no aparelho genital feminino é bastante rara representando cerca de 0,5 a 1,5%, possuem poucos relatos na literatura, sendo menos comum que a variante de células claras (1,9%) do câncer de epitélio vaginal. O presente relato descreveu o diagnóstico e a evolução clínica de uma paciente, 57 anos, sem comorbidades prévias e com rápida evolução e disseminação, sendo compatível com os relatos conhecidos (PENTAGNA et al., 2014).

A investigação diagnóstica iniciou-se a partir das queixas da paciente, com intensa dor pélvica com irradiação para abdômen, além de distensão abdominal e sangramentos vaginais recorrentes. Por meio do exame físico, evidenciou-se a presença de massa palpável em região abdominal estendendo-se da pelve ao mesogástrio e o durante o exame especular vaginal foi evidenciado sinais sugestivos de lesão malignas em colo uterino, sendo solicitada ressonância nuclear magnética da pelve para elucidação diagnóstica e posterior discussão do tratamento, sendo evidenciado aumento do volume uterino (951cm³)

e características de sinal difusamente heterogêneas, sem definir nódulos, contornos lobulados e irregulares, estendendo-se até o mesogástrio.

O câncer de colo uterino é o segundo tipo de câncer mais frequente entre as mulheres, tendo como fator etiológico preponderante no seu desenvolvimento, a infecção pelo HPV, dando destaque para os subtipos 16 e 18 que, de acordo com dados encontrados na literatura, tem maior relação ao TNE. Após a suspeita de tal acometimento, é indescritível a importância de realizar o estudo histopatológico da lesão a fim de identificar o padrão de afecção e evolução das células cancerígenas, sendo que em casos pouco diferenciados ou os quais a mostra se apresenta com limitações de avaliação morfológica como grande quantidade de infiltrado inflamatório e necrose, indica-se a realização do estudo imuno-histoquímico para maior exatidão diagnóstica (ZIMMER; ROSA, 2007).

Comparativamente com os estudos existentes, o presente relato reafirma a necessidade de exames complementares para confirmação diagnóstica tendo como resultado do histopatológico, proliferação celular atípica sugestiva de neoplasia associado à intensa inflamação do sítio e necrose, com isso fez-se necessário à realização do estudo imuno-histoquímico que definiu o diagnóstico como neoplasia maligna de alto grau com diferenciação neuroendócrina (DIZ; MEDEIROS, 2009).

De acordo com estudos os marcadores que possuem maior relação com a ocorrência dos TNE são os: CD56, Cromogranina A e Sinaptofisina. Em um estudo realizado por Tempfer *et al.* (2018) com uma amostra de 10.575 casos de câncer de colo uterino invasivo, 49 foram identificados com características neuroendócrinas e em 37 foi possível fazer o estudo imuno-histoquímico evidenciando que pelo menos um desses 3 marcadores estavam presentes (TEMPFER *et al.*, 2018).

Neste relato, o estudo imuno-histoquímico demonstrou positividade para os marcadores Ki-67, Proteína p63 (não são específicos para o TNE), Cromogranina A e Sinaptofisina, sendo compatível com os estudos mencionados permitindo a confirmação diagnóstica.

4 | CONCLUSÃO

Como descrito o carcinoma neuroendócrino trata-se de uma entidade nosológica rara, sem estudos quantitativos na população mundial, ademais a sua apresentação no caso descrito se assemelha a apresentação clínica e diagnóstica relatada na literatura.

Diante dos dados epidemiológicos escassos e ao avaliarmos a manifestação etiológica e patológica do caso, tendo em vista que ainda não há um acordo sobre o melhor seguimento desta patologia, a paciente foi referenciada para avaliação com o serviço de oncologia clínica para que o adequado seguimento clínico e terapêutico fosse instituído, seja através da radioterapia ou quimioterapia levando em consideração o adequado estadiamento clínico da doença.

REFERÊNCIAS

ALEJO, M. et al. Contribution of Human papillomavirus in neuroendocrine tumors from a series of 10,575 invasive cervical cancer cases. **Papillomavirus Res.**, v. 5, n. 1, p. 134-142, 2018.

BELLIZZI, A. M. Immunohistochemistry in the diagnosis and classification of neuroendocrine neoplasms: what can brown do for you? **Hum Pathol.**, v. 96, n. 1, p. 8-33, 2019.

DIZ, M. P. E.; MEDEIROS, R. B. Câncer de colo uterino – fatores de risco, prevenção, diagnóstico e tratamento. **Rev. Medicina**, v. 88, n. 1, 2009.

INZANI, F. et al. Neuroendocrine Carcinoma of the Uterine Cervix: A Clinicopathologic and Immunohistochemical Study with Focus on Novel Markers (Sst2–Sst5). **Cancers (Basel)**, v. 12, n. 5, p. 1211, 2020.

KIM, J.Y.; HONG, S-M.; RO, J.Y. Recent updates on grading and classification of neuroendocrine tumors. **Ann Diagn Pathol.**, v. 29, n. 1, p. 11-16, 2017.

PENTAGNA, P. S. et al. Retrospective analysis of 29 cases of high-grade neuroendocrine tumors of the cervix and vagina in INCA treated between 2002 and 2012. **Rev. Bras. Onc. Clin.**, v. 10, n. 36, p. 49-54, 2014.

RAIS, K. et al. Les tumeurs neuroendocrines du col utérin: à propos d'un cas avec revue de la littérature. **Pan Afr Med J.**, v. 34, n. 1, p. 48, 2019.

TEMPFER, C. B. et al. Neuroendocrine carcinoma of the cervix: a systematic review of the literature. **BMC Cancer**, v. 18, p. 530, 2018.

ZHU, R. et al. Clinicopathological characteristics and molecular abnormalities of primary grade 2 neuroendocrine tumors of the cervix. **Diagn Pathol.**, v. 14, n. 1, p. 64-71, 2019.

ZIMMER, A. S.; ROSA, D. D. Câncer de Colo Uterino. **Oncol. Basea. Prov.**, v. 4, n. 12, p. 27-31, 2007.

CAPÍTULO 8

CHARACTERIZATION OF NEURAL PRECURSORS OBTAINED FROM HUMAN ADIPOSE-DERIVED MESENCHYMAL STEM CELLS

Data de aceite: 01/09/2021

Data de submissão: 04/06/2021

Nathalia Barth de Oliveira

Advanced Therapy and Cellular Biotechnology
in Regenerative Medicine Department,
Pelé Pequeno Príncipe Institute, Child and
Adolescent Health Research and Pequeno
Príncipe Faculties
Curitiba – Paraná – Brazil
<http://lattes.cnpq.br/8866080887373071>

Ana Carolina Irioda

Advanced Therapy and Cellular Biotechnology
in Regenerative Medicine Department,
Pelé Pequeno Príncipe Institute, Child and
Adolescent Health Research and Pequeno
Príncipe Faculties
Curitiba – Paraná – Brazil
<http://lattes.cnpq.br/2869392384748012>

Priscila Elias Ferreira Stricker

Advanced Therapy and Cellular Biotechnology
in Regenerative Medicine Department,
Pelé Pequeno Príncipe Institute, Child and
Adolescent Health Research and Pequeno
Príncipe Faculties
Curitiba – Paraná – Brazil
<http://lattes.cnpq.br/7617706302599916>

Bassam Felipe Mogharbel

Advanced Therapy and Cellular Biotechnology
in Regenerative Medicine Department,
Pelé Pequeno Príncipe Institute, Child and
Adolescent Health Research and Pequeno
Príncipe Faculties
Curitiba – Paraná – Brazil
<http://lattes.cnpq.br/5953351155176699>

Nádia Nascimento da Rosa

Advanced Therapy and Cellular Biotechnology
in Regenerative Medicine Department,
Pelé Pequeno Príncipe Institute, Child and
Adolescent Health Research and Pequeno
Príncipe Faculties
Curitiba – Paraná – Brazil
<http://lattes.cnpq.br/5518492186320543>

Katherine Athayde Teixeira de Carvalho

Advanced Therapy and Cellular Biotechnology
in Regenerative Medicine Department,
Pelé Pequeno Príncipe Institute, Child and
Adolescent Health Research and Pequeno
Príncipe Faculties
Curitiba – Paraná – Brazil
<http://lattes.cnpq.br/6520738424498523>

ABSTRACT: Mesenchymal stem cells have been the focus of several studies, as they can be isolated from any vascularized tissue and can differentiate into mesodermal and non-mesodermal lineages. Adipose tissue is considered a good source for these cells, as it has a high yield in isolation and a greater capacity to form colonies. Regarding their differentiation capacity, mesenchymal stem cells from adipose tissue can differentiate into several *in vitro* lineages, such as adipogenic, chondrogenic, osteogenic, and neurogenic. During neurogenic differentiation, neurospheres, composed of neural precursors, are formed. These cells can be a potential alternative in treating neurodegenerative diseases such as Alzheimer's and Parkinson's. However, for the safe and effective use of these cells in regenerative medicine, immunophenotypic and

genotypic characterization is necessary and xenofree conditions. Therefore, this study aimed to characterize neural precursors derived from adipose tissue mesenchymal stem cells. For that, cells from the adipose tissue were isolated and cultured, expanded, and submitted to trilineage differentiation. The characterization of undifferentiated cells was carried out through flow cytometry which indicated that the isolated cells had characteristics of mesenchymal stem cells. The differentiation in neural precursors occurred through the formation of neurospheres after seeding the cells over a natural functional biopolymer matrix, called NFBX. Cells subjected to differentiation were positive for expression of Nestin and β tubulin-III proteins in immunocytochemistry. Also, they expressed NEFM and TUBB3 genes in RT-PCR, indicating the characteristic neural phenotype of these differentiated cells and the epigenetic determination of this matrix in the differentiation of mesenchymal stem cells to neurospheres.

KEYWORDS: mesenchymal stem cells, adipose tissue, neurospheres, neural precursor, biopolymer.

CARACTERIZAÇÃO DE PRECURSORAS NEURONAIS DERIVADAS DE CÉLULAS-TRONCO MESENQUIMAIS DO TECIDO ADIPOSE

RESUMO: As células-tronco mesenquimais têm sido o foco de diversos estudos na atualidade, pois podem ser isoladas a partir de qualquer tecido vascularizado e são capazes de se diferenciar em linhagens mesodermiais e não mesodermiais. O tecido adiposo é considerado uma boa fonte para obtenção dessas células, pois apresenta um alto rendimento no isolamento e uma maior capacidade de formar colônias. Com relação à sua capacidade de diferenciação, as células-tronco mesenquimais do tecido adiposo podem se diferenciar em diversas linhagens *in vitro* como, adipogênica, condrogênica, osteogênica e neurogênica. Durante a diferenciação neurogênica ocorre a formação de neuroesferas, que são compostas por precursoras neuronais, as quais são uma potencial alternativa no tratamento de doenças neurodegenerativas como o Alzheimer e o Parkinson. Contudo, para a utilização segura e eficaz dessas células na medicina regenerativa é necessária uma caracterização imunofenotípica e genotípica, assim como ser um processo livres de produtos de origem animal. Sendo assim, o objetivo desse estudo foi caracterizar as precursoras neuronais derivadas das células-tronco mesenquimais do tecido adiposo. Para isso, foram isoladas células do tecido adiposo que foram cultivadas, expandidas e, em seguida, submetidas à diferenciação *trilineage*. A caracterização das células indiferenciadas foi realizada por meio da citometria de fluxo que indicou que as células isoladas apresentaram características de células-tronco mesenquimais. A diferenciação em precursoras neuronais se deu por meio da formação de neuroesferas após a semeadura das células sobre uma matriz funcional de biopolímero natural, denominada NFBX. As células submetidas à diferenciação foram positivas para expressão das proteínas Nestina e β tubulina-III na imunocitoquímica. Além disso, expressaram os genes NEFM e TUBB3 em RT-PCR, indicando o fenótipo neuronal característico dessas células diferenciadas e a determinação epigenética dessa matriz na diferenciação de células-tronco mesenquimais em neuroesferas.

PALAVRAS-CHAVE: células-tronco mesenquimais, tecido adiposo, neuroesferas, precursoras neuronais, biopolímero.

1 | INTRODUCTION

Currently, mesenchymal stem cells (MSCs) are in focus, as they can be isolated from any vascularized tissue and have high plasticity with the ability to originate mesodermal and non-mesodermal tissues. In addition, they secrete pro and anti-inflammatory cytokine and growth factors that provide modulation of the inflammatory response and tissue repair, contributing to the body's homeostasis (BACAKOVA et al., 2018; BATEMAN et al., 2018; BROWN et al., 2019; HAN et al., 2019).

Adipose tissue is derived from the embryonic mesoderm and has a diverse population of cells, including MSCs, capable of differentiating into osteoblasts, chondroblasts, cardiac myocytes, smooth muscle cells, and neural cells. Therefore, mesenchymal stem cells from adipose tissue (ASCs) are considered great candidates for regenerative medicine due to their wide differentiation capacity and their role in homeostasis and tissue repair throughout the life of adult organisms (MAZZEO; SANTOS, 2018; MIANA; GONZÁLEZ, 2018; SI et al., 2019).

The neurodifferentiation capacity of ASCs has made them promising for studies aimed at the treatment of neurodegenerative diseases. During neurogenic differentiation, cells form small spheres, called neurospheres, composed of neural precursors (NP), a mixed population of stem cells, and neural progenitors (LEE; LOUIS; REYNOLDS, 2015; MENDES FILHO et al., 2018; ZHANG et al., 2012). However, using these NPs in clinical treatments, it is necessary to expand the knowledge about the proteins and genes that these cells express. Consequently, basic studies such as the characterization of NPs derived from ASCs are needed, as they may assist future clinical projects enabling the safe and effective use of these cells.

2 | METHOD

The project used samples of adipose tissue, taken from healthy patients, over 18 years old, who signed the free and informed consent form, after approved by the ethics committee of Pequeno Príncipe Faculties (CEP / FPP) under the number: 3,049,033 on 11/30/2018.

2.1 Isolation, cultivation and expansion of ASCs

The samples were washed extensively with phosphate-buffered saline (PBS) containing 1% penicillin and streptomycin (P / S), were enzymatically digested with 0.075% type I collagenase at 37°C under continuous agitation for 30 minutes. After incubation, collagenase type I activity was inactivated by adding an equal volume of Dulbecco/F12 modified Eagle (DMEM/F12), containing 10% fetal bovine serum (SFB) and 1% P/S (standard culture medium). Subsequently, the samples were centrifuged at 600g for 10 minutes, and filtered through a 100 µm mesh. Cells were plated (10^5 cells/cm²) in 75 cm²

culture flasks with standard culture medium and incubated at 37°C and 5% CO² (adapted from BUNNELL et al., 2008; IRIODA et al., 2016; ZUK et al., 2002).

When the adherent cells reached confluence, they were detached by trypsin / EDTA (0.25%) (Sigma, St. Louis, MO - USA) for 5 minutes. The released cells were collected and replated for subculturing in culture flasks with the same culture medium. This process repeated until the cells reached passage 4 (P4) for analysis.

2.2 Trilineage differentiation

The cells were seeded in 24-well culture plates (10⁴ cells per well). After reaching 80% confluence, the plates were treated with a specific differentiation medium. Cells were fixed with 4% paraformaldehyde (Sigma-Aldrich®, USA) for 20 minutes and then performed the stains.

Adipogenic differentiation was induced in standard culture medium supplemented with 0.5 µM dexamethasone (Sigma-Aldrich®, USA), 0.5 mM isobutyl-methylxanthine (Sigma-Aldrich®, USA), and 50 µM indomethacin (Sigma-Aldrich®, USA). Cultivation with differentiation medium was maintained for 14 days and the medium was changed twice a week. The accumulation of lipid vesicles was detected by staining Oil Red O cells (Sigma-Aldrich®, USA) (BUNNELL et al., 2008; IRIODA et al., 2016).

Osteogenic differentiation was induced with standard culture medium supplemented with 1 nM dexamethasone (Sigma-Aldrich®, USA), 2 mM β-glycerol-phosphate (Sigma-Aldrich®, USA), and 50 µM ascorbate-2-phosphate (Sigma-Aldrich®, USA). The cells were cultured in this medium for 35 days. Mineralization was evaluated by staining the cells with 40 mM Alizarin Red (adapted from BUNNELL et al., 2008; IRIODA et al., 2016).

For chondrogenic differentiation, the cells were resuspended at a concentration of 1.6X10⁷ cells / mL, then 5 µL of the cell suspension was transferred to the center of the well of a 24-well plate and kept for two hours at 37 ° C. After incubation, the differentiation medium was added according to the manufacturer's specifications (StemPro® Chondrogenesis Differentiation Kit - GIBCO™ Life Technologies, USA). This medium was changed twice a week for a period of 14 days, and the production of proteoglycans was stained with the Alcian Blue in acidic pH (IRIODA et al., 2016; ZUK et al., 2001).

2.3 Differentiation in neural precursors

For the differentiation of ASCs into NPs, the NFBX membrane was placed in 24-well plates, sterilized under UV light, and hydrated with a standard culture medium. After 24 hours the medium was removed from the wells and the cells were seeded on the membrane at a concentration of 1X10⁴ in 20 µl of standard medium and incubated at 37°C and 5% CO² for 20 minutes. After this period, 500 µl of the standard medium was added to each well. The medium was changed twice a week until the neurospheres were obtained. With the aid of a 1000 µL micropipette, the neurospheres were removed from the wells and transferred to 75

cm² bottles for expansion and 6- and 48-well plates for analysis.

2.4 Flow cytometry

Undifferentiated cells were analyzed for the expression of surface markers, using monoclonal antibodies against specific antigens conjugated to fluorochromes (CD13, CD34, CD45, CD73, CD90, CD105, HLA-DR, and HLA-ABC) and analyzed by flow cytometry.

After trypsinization, cells were resuspended in 1mL PBS with 5% human albumin (5% PBS / HA). Then, 200 μ L of the suspension were distributed in cytometry tubes, the conjugated antibodies were added, the tubes were vortexed and incubated in the dark for 15 minutes. After incubation, 400 μ L of 5% PBS / HA was added and the tubes were vortexed again, the supernatant was discarded and the cells were resuspended with 100 μ L of 5% PBS / HA. 5 μ L of 7-AAD (7-aminoactinomycin D) was added to the specific tubes and the cells were incubated for 5 minutes. After incubation, 400 μ L of 5% PBS / HA were added to each tube, followed by analysis on the flow cytometer (FACS Canto II; Becton Dickinson, USA) (CARVALHO et al., 2008; IRIODA et al., 2016), 10,000 cells were analyzed and data analysis was performed using the Infinicyt™ software: Flow Cytometry Software 1.6.0 (Cytognos S.L., Spain).

2.5 Immunocytochemistry

Undifferentiated cells and neurospheres were characterized by the expression of Nestin and β III-tubulin proteins. After the neurosphere dissociation, cells were washed with PBS and fixed with 4% paraformaldehyde for 20 minutes. The cells were permeabilized with 0.1% Triton X-100 (Amresco®, USA) diluted in PBS with 1% human albumin (1% PBS/HA) for 30 minutes. After incubation, the wells were washed with PBS and the primary antibodies diluted in 1% PBS / HA were added, which were incubated overnight at 4 °C. After incubation, the solutions with the primary antibodies were discarded and the wells washed with PBS. The cells were incubated for 1 hour at room temperature with the secondary antibody diluted in 1% PBS / HA, in the absence of light. After incubation, the wells were washed and 300 μ L of PBS was added with 1 μ g / mL of Hoechst 33258 (Invitrogen®M - USA) to identify the nucleus (adapted from TRZASKA; RAMESHWAR, 2011). Immunocytochemical analyzes were performed using an inverted fluorescence microscope (Axio Vert. A1 – Zeiss, Oberkochen- Germany).

2.6 RT-PCR

The neurospheres were grown in 6-well plates with a standard culture medium changed twice a week. When the cells reached confluence, they were submitted to the RNA extraction protocol that was carried out following the instructions of the manufacturer of the kit “PureLink™ RNA Mini Kit” (Invitrogen®M - USA). cDNA production was performed following the instructions of the “High-Capacity cDNA Reverse Transcription Kit” kit (Invitrogen®M

– USA). The primer' sequences (forward and reverse), molecular weight of the amplified material, and annealing temperature are described in TABLE 1.

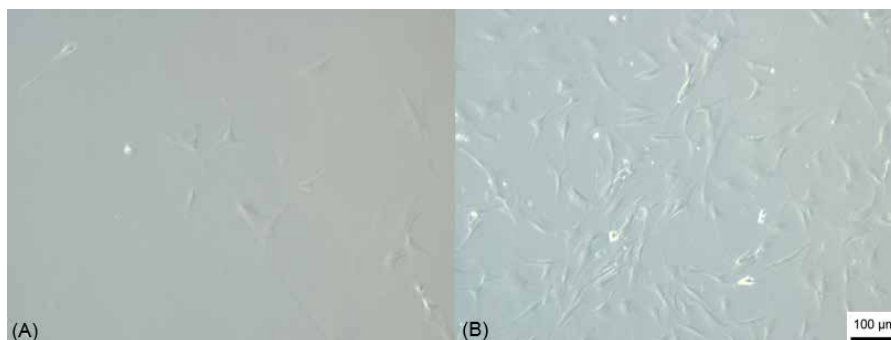
| GENE | PRIMERS | *AT (°C) | AMPLIFIED SIZE (bp)** |
|--------------|---|----------|-----------------------|
| <i>NEFM</i> | F: 5'ACATCGAGAGCGCCACAA3' R: 5'GACGAGCCATTCCCACCTTTG3' | 60 | 98 |
| <i>ACTB</i> | F: 5'CTGGGACGACATGGAGAAA3' R:5'AAGGAAGGCTGGAAGAGTGC3' | 57 | 564 |
| <i>TUBB3</i> | F: 5'GGAGATCGTGCACATCCAGG3' R: 5' CAGGCAGTCGCAGTTTTTCAC' | 62 | 385 |

Note: Primers obtained from Sigma Aldrich®. * AT (°C) = annealing temperature of the primer in degrees Celsius. ** (bp) = base pairs. Source: Author (2019).

TABLE 1 - PRIMERS USED IN THE RT-PCR REACTION.

3 | RESULTS AND DISCUSSION

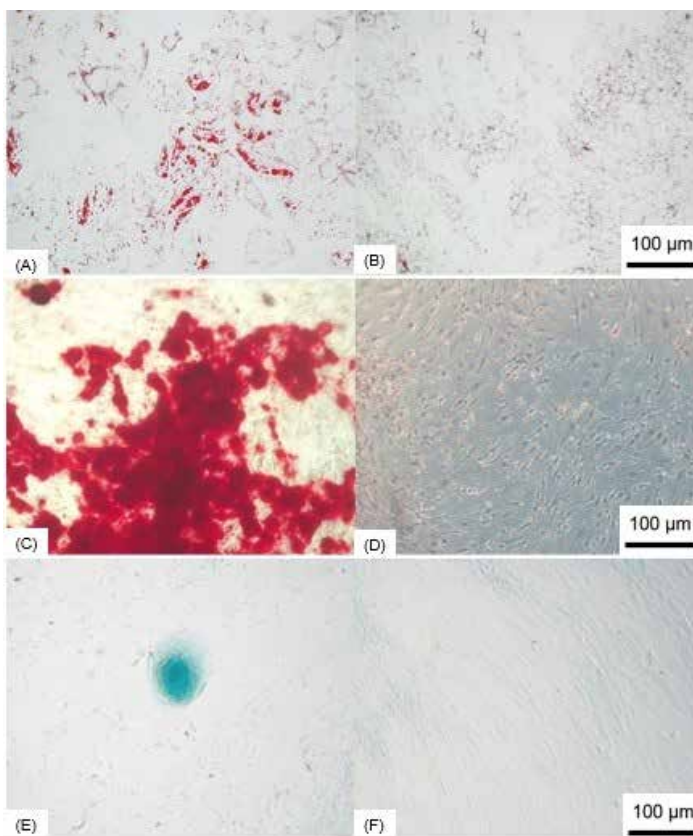
The 20 isolated samples were identified from A1 to A20 according to the order of collection. During the isolation process, the contaminating blood cells were removed after successive washes with PBS, the isolated cells adhered to the plastic and showed fibroblast morphology in approximately 3 days of culture, the cell confluence was reached after an average time of 10 days (FIGURE 1) (BORKOWSKA et al., 2015). In the study by Zuk et al. (2001), the confluence was reached in about 48 hours, but the cell concentration used in the plating is not reported, thus the difference in the confluence time may be related to the plating concentration, which in the present study was 10^5 cells/cm² for each 75cm² bottle. Cells were grown until P4 for analysis.



(A) Cells 3 days after isolation showing fibroblast morphology . (B) Cells with 80% confluence. (Source: The Author, 2019. Image obtained by inversion optical microscopy, 100X - Axio Vert. A1 - Zeiss, Germany). Scale bar, 100 µm.

FIGURE 1 – ASCs CULTIVATION.

Eight samples were chosen at random to be submitted to *trilineage* differentiation. All samples were able to differentiate in the three strains, the adipocytes showed lipid vacuoles stained with Oil Red O (FIGURE 2a), in the osteoblasts it was possible to observe the mineralization through the staining with red alizarin (FIGURE 2c) and, the differentiation in chondroblasts was proven by staining proteoglycans with blue Alcian (FIGURE 2e).



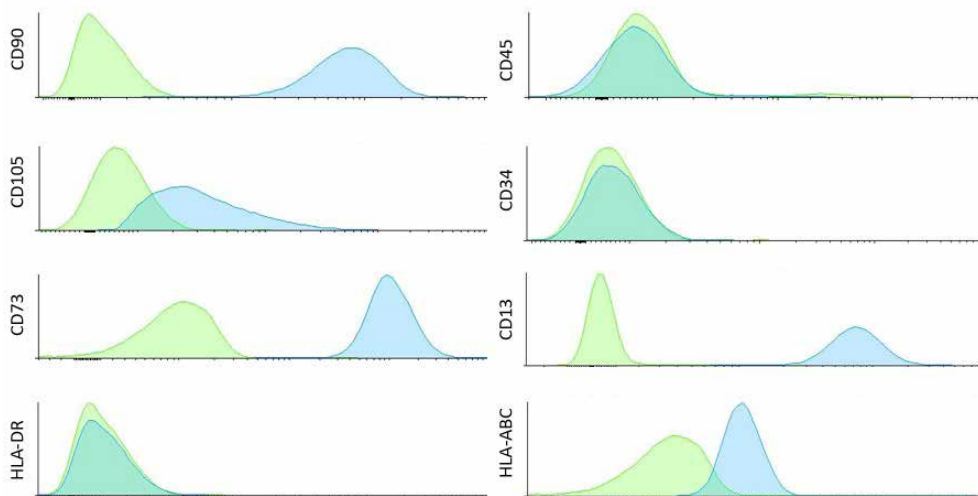
(A) ASCs subjected to adipogenic differentiation, staining the lipid vacuoles with Oil Red O. (B) Control of undifferentiated ASCs. (C) ASCs submitted to osteogenic differentiation showing mineralization stained by red alizarin. (D) Undifferentiated control. (E) ASCs differentiated in chondroblasts with the production of proteoglycans stained with Alcian blue. (F) Undifferentiated control. (Source: O Autor, 2019. Image obtained by inversion optical microscopy, 100X - Axio Vert. A1 - Zeiss, Germany). Scale bar, 100 μ m.

FIGURE 2 - *TRILINEAGE* DIFFERENTIATION.

Flow cytometry was performed on 12 samples and the histograms of the sample A15 are shown in FIGURE 3. The results show that more than 80% of the cells showed positive expression of CD13, CD73, CD90, CD105, and HLA-ABC and were negative for CD45 and HLA-DR. All samples showed an expression of less than 20% of CD34 which may show positivity at the beginning of culture, however, after successive passages, this positivity

tends to disappear (BOURIN et al., 2013).

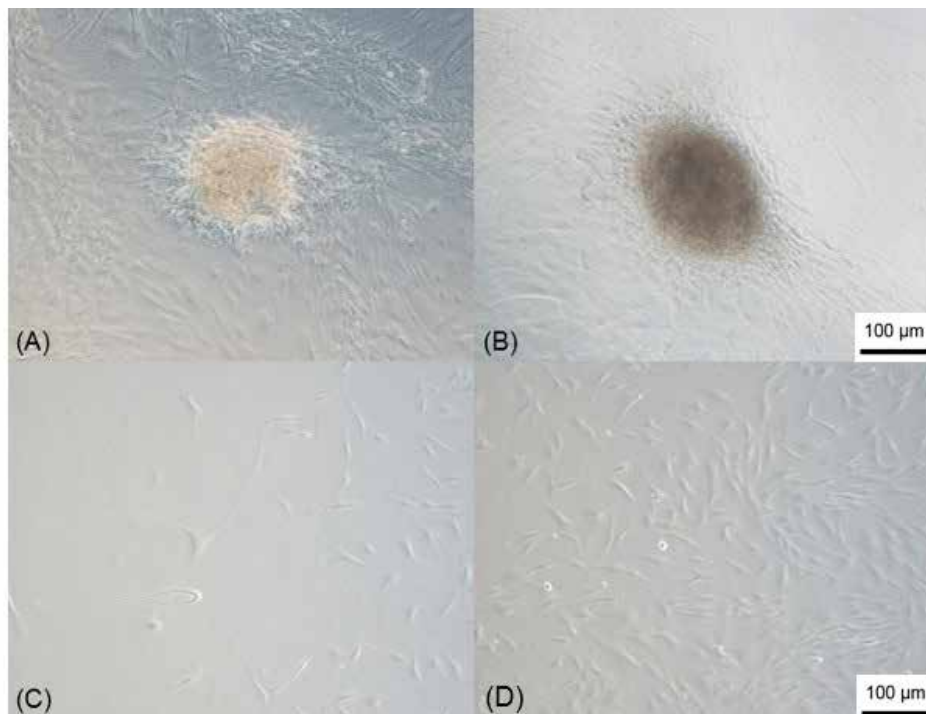
According to the International Society for Cell Therapy and the International Federation for Therapeutics and Adipose Science, ASCs must be adherent to plastic, capable of differentiating into adipocytes, osteoblasts, and chondroblasts, they must present a positive expression above 80% for CD13, CD73, CD90, and CD105, must be negative for CD45 (<2%) and, CD34 is considered an unstable marker that can be positive in up to 20% of cells (BOURIN et al., 2013).



Histograms for the analysis of flow cytometry of the sample A15. The blue peak represents positivity for CD90, CD105, CD73, CD13, and HLA-ABC and negativity for CD34, CD45, and HLA-DR markers; and in green, the isotypic control demarcating the area in which the samples are negative for a specific marker. Source: Author (2020).

FIGURE 3 – HISTOGRAMS.

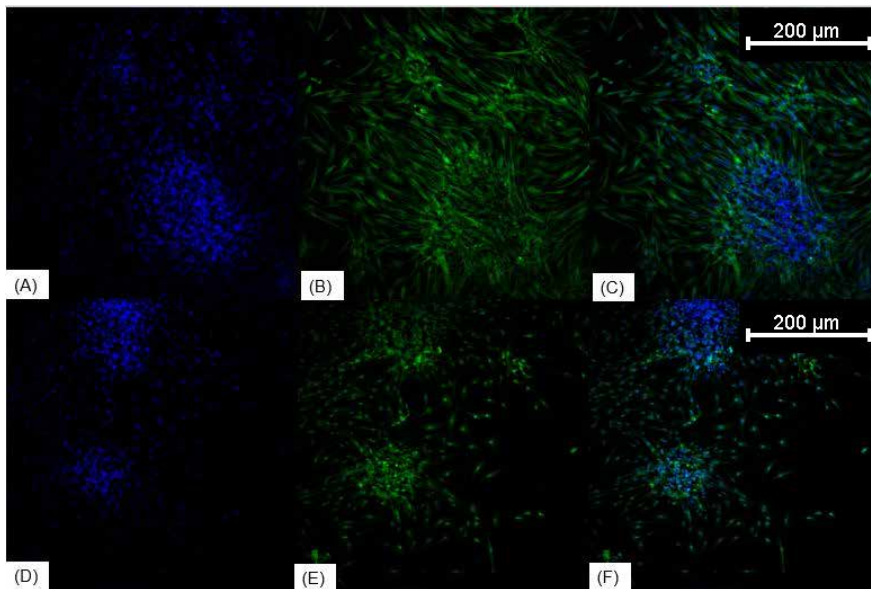
The production of neurospheres is crucial for the efficiency of neural differentiation, and most protocols use high-cost supplements or gene transfection (BORKOWSKA et al., 2015). In this study, the differentiation in NPs was through the formation of neurospheres that took place after 15-20 days of cultivation on the NFBX membrane (FIGURE 4). In the study by Zhang et al. (2012) neurospheres formation could be observed after approximately 7-9 days, but they used a neurobasal medium supplemented with epidermal growth factor (EGF), basic fibroblast growth factor (bFGF), and B27. The present study did not use any neurogenic growth factor or neurobasal medium, only the standard culture medium and the plating on the NFBX membrane. Therefore, the difference in the formation time of neurospheres may be related to the supplementation of the differentiation medium.



(A) Neurosphere formation process. (B) Neurosphere formed. (C) Expansion of NPs. (D) Expansion with 80% confluence. (Source: O Autor, 2019. Image obtained by inversion optical microscopy, 100X - Axio Vert. A1 - Zeiss, Germany). Scale bar, 100 μ m.

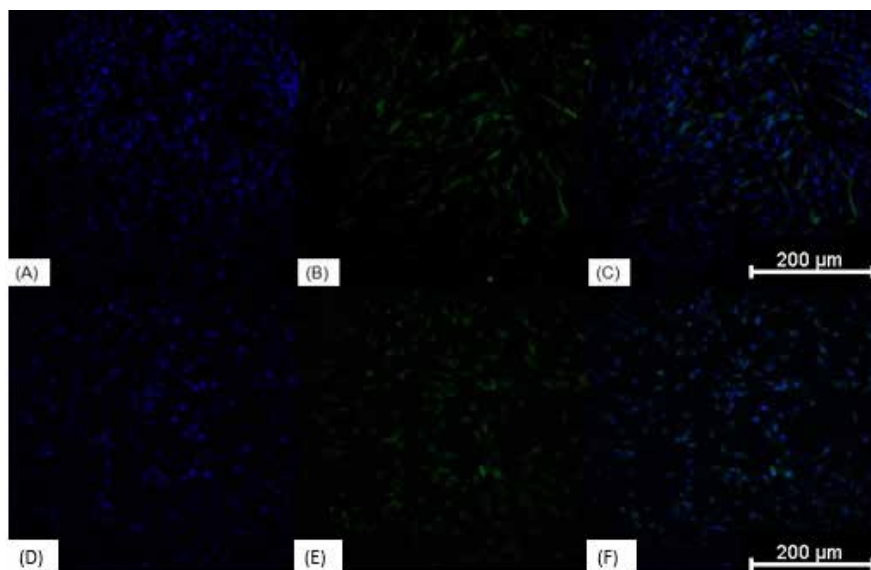
FIGURE 4 - NEUROSPHERE FORMATION AND EXPANSION.

At the end of neurogenic induction, samples A3, A9, A13, and A19 were submitted to the immunocytochemistry protocol and showed positive marking for β III-tubulin and Nestin (FIGURE 5) as well as the undifferentiated cells (FIGURE 6). ASCs can express early and late neural markers, about 1-5% of the cells are positive for Nestin, however, this expression decreases as the number of passages increases. β III-tubulin is positive in about 90% of cells regardless of passage (FOUDAH et al., 2014).



(A) Neurospheres showing hoescht marking on the nucleus (blue). (B) Neurospheres with anti- β III-tubulin antibody (FITC). (C) Images A and B overlapping. (D) Neurospheres showing hoescht marking on the nucleus (blue). (E) Neurospheres with anti-nestin antibody (FITC). (F) Images D and E overlapping (Source: O Autor, 2021. Image obtained by Fluorescence optical inversion microscope, 100X - Axio Vert. A1 - Zeiss, Germany). Scale bar, 200 μ m.

FIGURE 5 – IMMUNOCYTOCHEMISTRY OF NEUROSFERES.

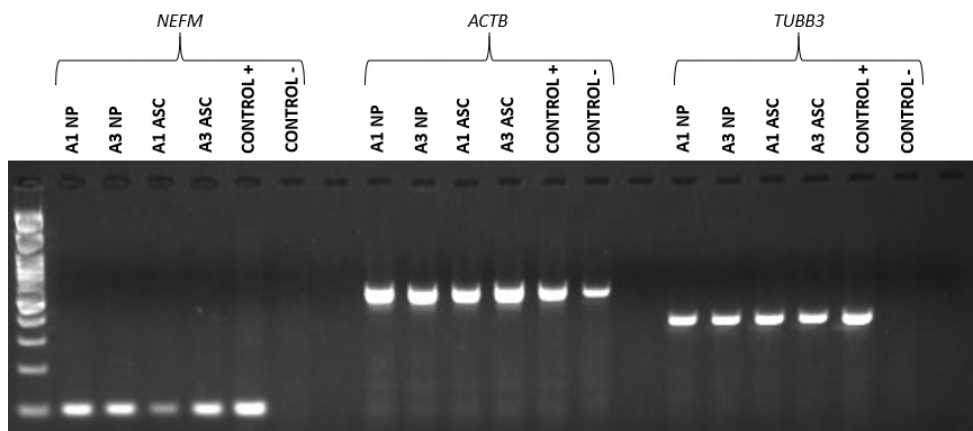


(A) ASCs showing Hoescht marking on the nucleus (blue). (B) ASC labeled with anti- β III-tubulin antibody (FITC). (C) Images A and B overlapping. (D) ASCs with Hoescht marking on the nucleus (blue). (E) ASC labeled with anti-nestin antibody (FITC). (F) Images D and E overlapping (Source: O Autor, 2021. Image obtained by Fluorescence optical inversion microscope, 100X - Axio Vert. A1 - Zeiss, Germany). Scale bar, 200 μ m.

FIGURE 6 - IMMUNOCYTOCHEMISTRY OF ASCs.

RT-PCR analysis was performed for *NEFM*, *TUBB3*, and *ACTB* genes. The *NEFM* gene encodes a medium neurofilament protein that is commonly used as a biomarker of neural damage, and its expression is mostly concentrated in the brain and cerebellum (STROUS et al., 2007). The *TUBB3* gene encodes a protein expressed mainly in neurons that is involved in neurogenesis, orientation, and maintenance of axons, its expression is mainly concentrated in the fetal brain (ÖZTOP et al., 2019). The *ACTB* gene is a constitutive gene and was used as a control and validation of the technique.

ASCs express neural marker genes at the transcription level and, after neurogenic induction, this expression increases (ZHENG et al., 2017). In the present study, both the undifferentiated cells and the neurosphere-derived NPs expressed the three genes analyzed (FIGURE 7), but the quantification was not performed. The “ReNcell™ CX Human Neural Progenitor Cell Line” cell line was used as a positive control (Millipore Cat. No. SCC007) and human fibroblasts were used as a negative control



RT-PCR for amplification of *NEFM* (98bp), *ACTB* (564bp) and *TUBB3* (385bp) genes in ASCs and NPs (Source: O Autor, 2021).

FIGURE 7 – RT-PCR ANALYSIS OF ASCs and NPs.

4 | CONCLUSION

This study demonstrated that ASCs could differentiate into cells with neural characteristics phenotype through cultivation on the NFBX membrane, without adding neurogenic growth factors in the culture medium or gene transfection. Future studies will be necessary to quantify the expression of neural markers both in ASCs and in NPs derived from the neurospheres. Furthermore, the study provides evidence on the ability of ASCs to respond to environmental stimuli and define the fate of cell differentiation as an epigenetic factor, like this used matrix.

REFERENCES

- BACAKOVA, L. et al. Stem cells: their source, potency and use in regenerative therapies with focus on adipose-derived stem cells - a review. **Biotechnology Advances**, v. 36, n. 4, p. 1111–1126, Aug. 2018.
- BATEMAN, M. et al. Using Fat to Fight Disease: A Systematic Review of Non - Homologous Adipose - Derived Stromal / Stem Cell Therapies. **STEM CELLS**, v. 36, Feb 1 2018.
- BORKOWSKA, P. et al. Differentiation of adult rat mesenchymal stem cells to GABAergic, dopaminergic and cholinergic neurons. **Pharmacological reports: PR**, v. 67, n. 2, p. 179–186, abr. 2015.
- BOURIN, P. et al. Stromal cells from the adipose tissue-derived stromal vascular fraction and culture expanded adipose tissue-derived stromal / stem cells: a joint statement of the International Federation for Adipose Therapeutics and Science (IFATS) and the International Society for Cellular Therapy (ISCT). **Cytotherapy**, v. 15, n. 6, p. 641–648, Jun. 2013.
- BROWN, C. et al. Mesenchymal stem cells: Cell therapy and regeneration potential. **Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine**, v. 13, n. 9, p. 1738–1755, set. 2019.
- BUNNELL, B. A. et al. Adipose-derived stem cells: isolation, expansion and differentiation. **Methods (San Diego, Calif.)**, Vol. 45, n. 2, p. 115–120, Jun. 2008.
- CARVALHO, K.A.T. et al. Angiogenesis without functional outcome after mononuclear stem cell transplant in a doxorubicin-induced dilated cardiomyopathy murine model. **The International Journal of Artificial Organ**, v. 31, n. 5, p. 431–438, May 2008.
- FOUDAH, D. et al. Expression of neural markers by undifferentiated mesenchymal-like stem cells from different sources. **Journal of Immunology Research**, vol. 2014, p. 987678, 2014.
- HAN, Y. et al. Mesenchymal Stem Cells for Regenerative Medicine. **Cells**, v. 8, n. Aug 8, 13. 2019.
- IRIODA, A. C. et al. Human Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells Cryopreservation and Thawing Decrease $\alpha 4$ -Integrin Expression. **Stem Cells International**, v. 2016, p. e2562718, 15 fev. 2016.
- LEE, V. M. ; LOUIS, SHARON A. ; REYNOLDS, BRENT A. The Central Nervous System. **Neural Stem Cells**, p. 6, abr. 2015.
- MAZZEO, A. ; SANTOS, E. J. C. Nanotechnology and multipotent adult progenitor cells in Reparative Medicine: therapeutic perspectives. **Einstein (São Paulo)**, v. Nov 16, 29 2018.
- MENDES FILHO, D. et al. Therapy With Mesenchymal Stem Cells in Parkinson Disease: History and Perspectives. **The Neurologist**, v. 23, n. 4, p. 141–147, jul. 2018.
- MIANA, V. V. ; GONZÁLEZ, E. A. P. Adipose tissue stem cells in regenerative medicine. **ecancermedicalsecience**, v. 12, 28 mar. 2018.
- ÖZTOP, S. et al. Class III β -tubulin Expression in Colorectal Neoplasms Is a Potential Predictive Biomarker for Paclitaxel Response. **Anticancer Research**, v. 39, n. 2, p. 655–662, Feb. 2019.

SI, Z. et al. Adipose-derived stem cells: Sources, potency, and implications for regenerative therapies. **Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedicine & Pharmacotherapie**, v. 114, p. 108765, Jun. 2019.

STROUS, R. D. et al. Association of the dopamine receptor interacting protein gene, NEF3, with early response to antipsychotic medication. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 10, n. 3, p. 321–333, 1 Jun. 2007.

TRZASKA, K. A. ; RAMESHWAR, P. Dopaminergic neural differentiation protocol for human mesenchymal stem cells. **Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)**, v. 698, p. 295–303, 2011.

ZHANG, H.-T. et al. Neural differentiation ability of mesenchymal stromal cells from bone marrow and adipose tissue: a comparative study. **Cytotherapy**, v. 14, n. 10, p. 1203–1214, 1 set. 2012.

ZHENG, Y. et al. Comparison of the neural differentiation abilities of bone marrow - derived and adipose tissue - derived mesenchymal stem cells. **Molecular Medicine Reports**, v. 16, n. 4, p. 3877–3886, out. 2017.

ZUK, P.A. et al. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. **Tissue Engineering**, v. 7, n. 2, p. 211–228, abr. 2001.

ZUK, P. A. et al. Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells. **Molecular Biology of the Cell**, vol. 13, n. 12, p. 4279–4295, ten. 2002.

CAPÍTULO 9

DIAGNÓSTICO PRECOCE NO CÂNCER INFANTIL COMO ESTRATÉGIA PARA GARANTIR QUALIDADE DE VIDA

Data de aceite: 01/09/2021

Beatriz Palácio Andrade

UNP
Natal/RN

Caroline Wolff

Faculdade CESUSC
Florianópolis/SC

Fernanda Lima Saldanha

UNP
Natal/RN

Gabriel Moraes Saldanha Flor de Oliveira

UNP
Natal/RN

Isabella Bezerra de Araújo Lacerda Lima

UNP
Natal/RN

Letícia Amorim de Souza Nelson

UNP
Natal/RN

Luciano Víctor Vasconcelos Saldanha

UNP
Natal/RN

Pedro Barbosa Ribeiro

Centro Universitário Presidente Antonio Carlos
(UNITPAC)
Araguaína- TO

Priscila Sabino dos Santos

Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando
Figueira (IMIP)
Recife/PE

RESUMO: O câncer é considerado uma doença crônica, com tratamento agressivo, envolvendo a execução de procedimentos médicos invasivos e por vezes, dolorosos, os quais podem causar variados efeitos colaterais. Sendo assim, objetivou-se discutir a importância da detecção precoce do câncer em crianças e adolescentes, visando principalmente os aspectos emocionais e sociais envolvidos na vida desses pacientes. Atualmente, cerca de 80% das crianças e adolescentes diagnosticadas com câncer podem ser curadas, se diagnosticadas precocemente e tratadas de maneira adequada. A detecção precoce permite o uso de estratégias terapêuticas menos agressivas, resultando em um menor número de sequelas. Por meio da análise desse estudo, pode-se concluir que o câncer é a segunda causa de morte na população infantil no Brasil. Tal patologia tem um tratamento agressivo, envolvendo a execução de procedimentos médicos dolorosos e invasivos.

PALAVRAS-CHAVE: Diagnóstico precoce de câncer, Expectativa de Vida ajustada a qualidade de vida, Assistência Integral à Saúde da Criança, Assistência a Saúde Mental.

ABSTRACT: Cancer is considered a chronic disease, with aggressive treatment, involving the execution of invasive and sometimes painful medical procedures, which can cause various side effects. Thus, this study aimed to discuss the importance of early detection of cancer in children and adolescents, focusing mainly on the emotional and social aspects involved in the lives of these patients. Currently, about 80% of children and adolescents diagnosed with cancer

can be cured if diagnosed early and treated appropriately. Early detection allows the use of less aggressive therapeutic strategies, resulting in fewer sequelae. Through the analysis of this study, it can be concluded that cancer is the second leading cause of death in the child population in Brazil. Such pathology has an aggressive treatment, involving the execution of painful and invasive medical procedures.

KEYWORDS: Early diagnosis of cancer, Life expectancy adjusted to quality of life, Comprehensive Child Health Care, Mental Health Care.

INTRODUÇÃO

O câncer é considerado uma doença crônica, com tratamento agressivo, envolvendo a execução de procedimentos médicos invasivos e por vezes, dolorosos, os quais podem causar variados efeitos colaterais. Quando na infância, expõe a criança e seus familiares a numerosos eventos estressantes e seu tratamento impacta, principalmente, o desenvolvimento infantil adequado, como também a qualidade de vida destes (SANT'ANNA; MENDES, 2018).

O diagnóstico do câncer infantil traz mudanças no estilo de vida da criança por manifestar alterações físicas e emocionais causadas pelo desconforto, dor, desfiguração dependência e perda da autoestima. Ademais, 50% dos pacientes possuem cinco sintomas que afetam diretamente o bem-estar do indivíduo, são eles, fraqueza, fadiga, dor, perda de peso e anorexia (MENEGUIN; *et al.*, 2017).

No Brasil, o câncer é a segunda causa de morte na população entre 5 a 19 anos, e segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA) são esperados cerca de 12.600 novos casos de câncer em crianças e adolescentes no país em 2017, isso significa de 1% a 3% do total de novos casos nos brasileiros. Porém, a evolução no tratamento foi significativo nos últimos anos, possibilitando maior chance de sobrevida para os pacientes se realizado o diagnóstico precoce (SÁ *et al.*, 2019).

Em relação à incidência mundial, o câncer pediátrico vem aumentando nos últimos anos, e se tornou a principal causa de morte infantil nos países desenvolvidos. Anualmente, estima-se que mais de 160.000 crianças e adolescentes são diagnosticadas com câncer, e mais de dois terços dessa quantia vivem em países com recursos limitados (MARTINS *et al.*, 2020).

Já em países subdesenvolvidos, como o Brasil, mesmo com os avanços no tratamento e o aumento da sobrevida para cerca de 80% em 5 anos, o câncer pediátrico ainda ocupa a segunda causa de morte em crianças com idade entre 5 e 14 anos (MARTINS *et al.*, 2020).

De acordo com o INCA, para o Brasil, a estimativa para cada ano do triênio 2020-2022 aponta que ocorrerão 625 mil casos novos de câncer (450 mil, excluindo os casos de câncer de pele não melanoma). O câncer de pele não melanoma será o mais incidente (177 mil), seguido pelos cânceres de mama e próstata (66 mil cada), cólon e reto (41 mil), pulmão (30 mil) e estômago (21 mil) (BRASIL, 2019).

Atualmente, cerca de 80% das crianças e adolescentes diagnosticadas com câncer podem ser curadas, se diagnosticadas precocemente e tratadas de maneira adequada. A detecção precoce permite o uso de estratégias terapêuticas menos agressivas, resultando em um menor número de sequelas (COSTA; JUNIOR, 2017).

Já nos países desenvolvidos, foi evidenciada uma relação direta entre maiores chances de sobrevivência, acima de 75%, com o diagnóstico precoce (COSTA; JUNIOR, 2017). Sendo assim, objetivou-se discutir a importância da detecção precoce do câncer em crianças e adolescentes, visando principalmente os aspectos emocionais e sociais envolvidos na vida desses pacientes.

REFERENCIAL TEÓRICO

Os efeitos do câncer infantil no contexto familiar

Do rastreio até a remissão o paciente acometido com câncer o mesmo é acompanhado por danos não somente físicos como também psicológicos, afinal, o tratamento perpassa o cotidiano e a vida do paciente é totalmente transformada pela presença da doença. Quando se trata de uma criança, a doença perpassa as barreiras individuais e acomete todo um conjunto de pessoas—(ALVES; UCHÔA-FIGUEIREDO, 2017).

É evidente que diante do tempo que a criança passará dentro de um ambiente hospitalar seu desenvolvimento cognitivo pode ser afetado, afinal, o contexto está inserido influencia diretamente nos comportamentos e pensamentos. Uma criança hospitalizada significa uma criança longe da escola, de socialização, da rotina que estava acostumada além de ser submetida a diversos procedimentos invasivos que podem levar a sentimentos incapacitantes.

A doença perpassa a rotina familiar, abala o cotidiano e o que aquela estrutura familiar entendida como normal, é necessário uma grande reorganização familiar para dar conta desse momento sem rupturas. A família da criança é atravessada pela doença de uma forma onde os efeitos podem resultar em rearranjos familiares, abalando a estrutura familiar em um todo. (SOUZA; OLIVEIRA; 2017) Diante disso é imprescindível compreender a importância de se atentar aos efeitos psicológicos da doença também para esses indivíduos.

Nesse momento muitos questionamentos passam a ser feitos pelos indivíduos da família, seus papéis podem ser refutados e a inquietação acerca do motivo desse ocorrido paira, ocorre uma reorganização familiar, passam a se atentar em coisas que antes não precisavam e novas funções são estabelecidas e delegadas, tudo com o afincamento de melhor adaptação a esse acometido— (SOUZA, OLIVEIRA. 2017) Através desse perpasso as amarras da família ficam enfraquecidas, abrindo espaços para discussões ou para o oposto, o afastamento.

Acerca do levantamento realizado por Kaplan, Smith, Grobstein e Fischman (1973) 70% dos casamentos são estremecidos quando se trata do enfrentamento do câncer de um filho, muitos resultando inclusive em divórcio. Assim, torna-se evidente que um filho doente resulta em grande investimento de tempo dos cuidadores, gerando em um afastamento por meio dos cônjuges ou uma aproximação, acarretando assim em separação com o decorrer do tratamento ou até mesmo depois, quando o casal se vê desconexo (RECH, SILVA, LOPES. 2013)

Diante dessa perspectiva, a forma como a família irá manejar a situação é de grande importância, visto que a criança costuma receber pouca informação acerca de seu caso. Dessa forma, a presença de um psicólogo hospitalar é essencial desde o rastreio da doença, para dar os devidos acolhimentos necessários à criança e a família.

A necessidade dessa dinâmica interdisciplinar e humanizadora está cada vez mais difundida na prática hospitalar, onde a capacidade de observar o sujeito como totalidade é essencial e inerente ao trabalho compartilhado com os outros membros da equipe envolvidos no tratamento. Isso é ainda mais relevante no caso das crianças, que demandam uma atenção emocional especial. (ALVES, UCHÔA-FIGUEIREDO, 2017)

Após o período de acolhimento inicial a presença do profissional é necessária para o favorecimento de recursos de enfrentamento para a família. Como já explicitado na literatura, a família será decorrido por uma situação nova, sendo necessário o profissional da psicologia para auxiliar no entendimento da doença e na compreensão do que vem a seguir.

Ademais, é imprescindível que o psicólogo olhe também para a criança, a entenda como ser além de seu diagnóstico, levando sempre em consideração as suas questões biopsicossociais, buscando trazer compreensão e acolhimento por meio da mesma também, focando em sua subjetividade. (SOUZA, OLIVEIRA, 2017).

De acordo com Sant'Anna e Mendes (2019) dentre as intervenções possíveis de serem realizadas com crianças hospitalizadas podemos citar a intervenção psicoeducacional que diz respeito a utilização da fala ou da escrita para o compartilhamento de sentimentos e pensamentos e para o ensino e aprendizagem. A intervenção lúdica pode ser utilizada também, podendo ter um caráter diretivo onde o psicólogo tem objetivos com tal atividade ou não diretiva deixando com que a criança escolha o que irá realizar naquele momento. A utilização da música, dança e do canto também podem ter um caráter positivo acerca das crianças.

Portanto, a presença do psicólogo deve ser realizada junto de uma equipe multiprofissional. Além disso, deve-se focar em acolher o paciente e sua família, focando sempre no bem-estar de ambos, preservando suas singularidades e compreendendo os desafios a serem enfrentados. Reduzindo assim, os estigmas relacionados ao adoecimento. (SOUZA, OLIVEIRA, 2017).

Fatores associados ao câncer na infância

Na infância, a sintomatologia das neoplasias costuma ser inespecífica, semelhante às doenças deste ciclo e por vezes, erroneamente justificada pelo brincar. Os sinais e sintomas mais comuns nas crianças são perda de peso, palidez, surgimento de equimoses, febre, dores abdominais, ósseas ou osteoarticulares (DE SÁ *et al.*, 2019).

De acordo com Martins *et al.* (2020), em muitos países a Atenção Primária é um dos ambientes mais procurados por famílias cujas crianças apresentam os sintomas supracitados. No Brasil, os serviços de atendimento primário são ordenadores da rede de cuidado e caracterizam-se como porta de entrada preferencial do usuário ao Sistema Único de Saúde, devendo, portanto, ser capazes de receber os pacientes, identificar suas necessidades e encaminhá-los corretamente dentro do sistema de saúde.

Nos países desenvolvidos, as chances de cura do câncer infantil são elevadas, sendo a taxa de sobrevivência superior a 80%. Entretanto, nos países em desenvolvimento, a sobrevivência pode ser menor que 10% (ZABIH *et al.*, 2020). É importante ressaltar que a ocorrência de falhas na detecção precoce do câncer no âmbito da Atenção Primária, Secundária ou Terciária, implica no aumento da jornada do paciente com câncer, o que retarda seu diagnóstico e compromete a cura e as chances de preservação da qualidade de vida (COSTA; JUNIOR, 2017).

Ademais, nas crianças e adolescentes, é frequente o câncer ter origem nas células sanguíneas e de sustentação (DE SÁ *et al.*, 2019). Os fatores de risco associados ao câncer na população infantil dividem-se basicamente em três grupos: (i) os análogos às síndromes hereditárias e genéticas, (ii) os relacionados à exposição a fatores externos e (iii) os referentes à contaminação por agentes infecciosos. A promoção de alguns desses fatores de risco inicia ainda durante a gestação (PERÚ, 2020).

No que concerne os fatores externos, os mesmos envolvem o contato com radiações ionizantes (exames radiológicos no início da gestação, por exemplo), substâncias químicas tóxicas (exposição doméstica a solventes e pesticidas; exposição ambiental a borracha, metais pesados, benzeno e outros hidrocarbonetos policíclicos, pesticidas e agroquímicos derivados de indústrias; e consumo materno de álcool, tabaco e nitrosaminas no início da gestação) e tratamentos oncológicos anteriores (PERÚ, 2020; RODRIGUES; E-CAMARGO, 2003).

Os agentes infecciosos que sabidamente representam risco para desenvolvimento de câncer na população infantil são o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), alguns tipos do Papiloma Vírus Humano (HPV), os Vírus das Hepatites B e C e o Vírus Epstein Barr. Estão incluídas nas condições genéticas e hereditárias as Trissomias dos cromossomos 18 e 21, Neurofibromatose, Anemia de Fanconi, Esclerose tuberosa e as Síndromes de Beckwith-Wiedeman, de Denys-Drash, de Perlman, de WAGR e de Sotos (PERÚ, 2020).

Tendo isso em vista o adequado reconhecimento da apresentação clínica e o

conhecimento dos fatores associados por parte dos profissionais tornam-se indispensáveis ao correto encaminhamento do paciente e à identificação precoce do câncer infantil (DE SÁ *et al.*, 2019).

Desafios e importância no diagnóstico precoce

De acordo com a literatura, apesar das taxas de mortalidade do câncer infantil estarem em queda nos últimos anos, a incidência dessas patologias ainda é elevada. Em razão disso, o câncer infantil é considerado um significativo problema de saúde pública sendo a principal causa de morte (8% do total) por doença na população entre 1 e 19 anos (COSTA; JUNIOR, 2017).

Entretanto, mesmo com tal significância, a comunidade científica apresentou maior evidências sobre o assunto apenas nas últimas quatro décadas, o que resultou em poucos e recentes dados acerca da evolução e progressão dos tratamentos (SÁ, *et al.*, 2019). Nesse contexto, sabe-se que os tumores mais frequentes na infância e adolescência são leucemias, tumores em sistema nervoso central e linfomas (COSTA; JUNIOR, 2017) e atualmente, 80% das crianças e adolescentes possuem um prognóstico significativo diante de um diagnóstico precoce.

Cabe ressaltar que infelizmente, assim como nos adultos, as chances de cura e terapia menos agressivas caem diante do avanço da neoplasia (COSTA; JUNIOR, 2017). Por esse motivo, a capacitação adequada dos profissionais, a realização de condutas coerentes na avaliação da suspeita e ainda serviços complementares necessários são elementos fundamentais para um melhor prognóstico (SÁ, *et al.*, 2019).

Não somente isso, mas também o tortuoso caminho percorrido pelo paciente e seus familiares repleto de múltiplos atendimentos, incansáveis deslocamentos, realizações de múltiplos procedimentos e muitas vezes diagnóstico incompleto representam um forte e frustrante impacto nas atividades cotidianas e econômicas dessas pessoas (MENEQUIN; MATOS; FERREIRA, 2018).

Eu tinha pedido exame de rotina para minha filha e duas doutoras lá (clínica da família) que atenderam, elas falaram que não precisava de exame de sangue, de fezes, de urina, que simplesmente não precisava [...] no hospital de Realengo eu fui várias vezes, não aguentava mais e não identificava o problema, porque o problema não estava na articulação, não estava visível no osso era por dentro. (F8) O meu filho sendo jogado de um lado para o outro, como se fosse uma bola, sem um diagnóstico preciso [...] praticamente, invisível a doença, ela é muito traiçoeira mesmo, mascarada, silenciosa, só Deus. (F18) (SÁ *et al.*, 2019).

Desse modo, o diagnóstico e encaminhamento tardios atrelados à avaliações médicas errôneas e tratamentos sem sucesso (SÁ, *et al.*, 2019) evidenciam que investimentos em divulgação de informação à população geral, conhecimento a respeito de fatores de risco e melhor qualificação de profissionais da saúde pode levar ao diagnóstico precoce e elevação das taxas de sobrevivência (MARTINS, *et al.* 2020).

É visto que o plano de promoção de medidas anticâncer publicado pelo Ministério da Saúde, Trabalho e Bem-estar japonês, por exemplo, propôs que a educação sobre câncer fosse disponibilizada no currículo do ensino médio japonês, bem como nos livros didáticos. Tal medida garantiu que informações sobre o assunto estivessem sempre disponíveis para a população, além de encorajar mudanças de estilo de vida (SUGISAKI, et al., 2016).

Já no Brasil, lamentavelmente a realidade é muito distinta e a escassez de informação é comum tanto no contexto social em que as crianças e adolescentes estão envolvidos como no quadro dos profissionais de saúde, o que torna a identificação ainda mais difícil e tardia (COSTA; JUNIOR, 2017).

Cabe ressaltar ainda, que estudos apontam um papel importante na educação da população, com objetivo de, com um porte intelectual maior a respeito do assunto, melhorar o diagnóstico e a realidade das crianças e jovens acometidas por neoplasias (COSTA; JUNIOR, 2017), além de melhores condições infra estruturais do sistema de saúde, fornecendo aos pacientes hospitalares com profissionais qualificados e conscientes das condutas adequadas a serem seguidas.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Por meio da análise desse estudo, pode-se concluir que o câncer é a segunda causa de morte na população infantil no Brasil. Tal patologia tem um tratamento agressivo, envolvendo a execução de procedimentos médicos dolorosos e invasivos. O impacto dessa doença e de seu tratamento ameaça, principalmente, o desenvolvimento infantil adequado, como também a qualidade de vida infantil. Portanto, vale destacar a importância do rastreamento e do diagnóstico precoce para que haja um melhor prognóstico, reduzindo as taxas de óbitos e melhorando a sobrevida dos pacientes.

Por fim, espera-se e reconhece-se a necessidade de novas pesquisas para o estímulo da detecção precoce do câncer em crianças e adolescentes, visando principalmente os aspectos emocionais e sociais envolvidos na vida desses pacientes.

REFERÊNCIAS

1. MENDES, Deise Maria Leal Fernandes et al. Enfrentamento do câncer infantil e intervenções psicológicas: uma revisão da literatura. **Psicologia: Teoria e Pesquisa**, v. 35, 2019.
2. MARTINS, Quenia Camille Soares et al. Factors Associated with the Detection of Childhood and Adolescent Cancer in Primary Health Care: A Prospective Cross-Sectional Study. **Journal of multidisciplinary healthcare**, v. 13, p. 329, 2020.
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2019.

4. COSTA, Ana Maria Aranha Magalhaes et al. Evaluation of continuing education of family health strategy teams for the early identification of suspected cases of cancer in children. **BMC medical education**, v. 17, n. 1, p. 1-6, 2017.
5. DE SÁ, Ana Carla Silveira; DA SILVA, Aline Cerqueira Santos Santana; GÓES, Fernanda Garcia Bezerra. Diagnóstico do câncer infantojuvenil: o caminho percorrido pelas famílias. **Revista de Pesquisa: Cuidado é Fundamental**, p. 1180-1187, 2019.
6. MENEGUIN, Silmara; MATOS, Ticiane Dionísio de Sousa; FERREIRA, Maria de Lourdes da Silva Marques. Perception of cancer patients in palliative care about quality of life. **Revista brasileira de enfermagem**, v. 71, n. 4, p. 1998-2004, 2018.
7. ZABIH, Weeda et al. Interventions to improve early detection of childhood cancer in low- and middle-income countries: A systematic review. *Pediatr Blood Cancer*. 2020.
8. PERÚ. Ministerio de Salud. Directiva sanitaria para la detección temprana y atención del cáncer en el niño y adolescente: **Guía de diagnóstico precóz de câncer en niños y adolescentes en Perú**, 2020.
9. RODRIGUES, Karla Emilia; CAMARGO, Beatriz de. Diagnóstico precoce do câncer infantil: responsabilidade de todos. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 49, n. 1, 2003.
10. Kaplan, D. M., Smith, A., Grobstein, R., & Fischman, S. E. (1973). Family mediation of stress. *Social Work*, 18,60-69.
11. RECH, Bárbara Cristina Steffen; SILVA, Isabela Machado da; LOPES, Rita de Cássia Sobreira. Repercussões do câncer infantil sobre a relação conjugal. **Psicologia: Teoria e Pesquisa [online]**. 2013, v. 29, n. 3. pp. 257-265.
12. SOUZA, Luana Caroline. DE OLIVEIRA, Bruna Luiza Garcia. Fatores Psicológicos envolvidos no câncer infantil. *Revista Uningá, [S.l.]*, v. 51, n. 2, fev. 2017. ISSN 2318-0579.
13. Sá ACS, Silva ACSS, Góes FGB, et al. Diagnóstico do Câncer Infantojuvenil: O Caminho Percorrido Pelas Famílias. *Rev Fund Care Online*.2019. out./dez.; 11(5):1180-1187.
14. Sugisaki K, Ueda S, Ueji M, Monobe H, Yako-Suketomo H, Eto T, Watanabe M, Mori R. A Cross-sectional Investigation of Cancer-Screening Intentions, Sources of Information, and Understanding of Cancer in Japanese Adolescents. *J Cancer Educ*. 2018 Feb;33(1):102-108.
15. Sant'Anna, Joana Lezan e Mendes, Deise Maria Leal Fernandes. Enfrentamento do Câncer Infantil e Intervenções Psicológicas: Uma Revisão da Literatura. *Psicologia: Teoria e Pesquisa [online]*. 2019, v. 35 , e35435.

DOR TOTAL DE MULHERES COM CÂNCER DE MAMA: UM RELATO DE EXPERIÊNCIA

Data de aceite: 01/09/2021

Data de submissão: 04/06/2021

Maria Clara Aguiar de Oliveira

Faculdade Pernambucana de Saúde

Recife – Pernambuco

<http://lattes.cnpq.br/7218843682444603>

RESUMO: O câncer de mama é o de maior incidência e de maior mortalidade entre as mulheres no mundo. A neoplasia mamária não produz somente sintomas físicos na mulher, mas, também, importantes danos psicológicos, sociais e espirituais, adentrando, assim, no conceito de Dor Total. O presente relato aconteceu durante a coleta de dados para o projeto de pesquisa “Abordagem da Dor Total em Mulheres com Câncer de Mama Atendidas em um Complexo Hospitalar de Referência em Pernambuco”, onde foi possível entrar em contato com várias histórias de vida de mulheres vítimas do agravo, assim como suas perspectivas em relação ao tratamento e à abordagem dos profissionais de saúde. Este relato objetiva descrever a experiência e o aprendizado ocorridos durante a realização da coleta de dados do estudo âncora, o qual teve como objetivos conhecer as vertentes da dor de mulheres com câncer de mama atendidas em um complexo hospitalar de referência em Pernambuco e identificar quais dessas vertentes foram investigadas pelos médicos e pelos outros profissionais durante o tratamento da neoplasia. Para tanto, foram realizadas entrevistas e

aplicação de questionários personalizados e validados. Percebeu-se, com esta experiência, que a dor do câncer de mama é total, visto que a sintomatologia física é amplificada pela angústia emocional, social e espiritual. Além disso, a dor física das pacientes foi a mais investigada pelos profissionais durante o tratamento do câncer de mama. Parte considerável das mulheres não teve os demais componentes da dor abordados. Logo, os profissionais de saúde ainda estão aquém da meta de olhar o paciente de forma integral, pois percebeu-se que a dor física ainda é a mais abordada, em detrimento dos outros espectros, igualmente importantes. O estabelecimento de uma interação profissional-paciente empática é essencial para a compreensão e a abordagem de todas as esferas do adoecer.

PALAVRAS-CHAVE: Neoplasias da Mama; Saúde da Mulher; Assistência Integral à Saúde; Relações Médico-Paciente

TOTAL PAIN IN WOMEN WITH BREAST CANCER: AN EXPERIENCE REPORT

ABSTRACT: Breast cancer has the highest incidence and the highest mortality among women in the world. Breast neoplasm does not only produce physical symptoms in women, but also important psychological, social and spiritual damage, thus entering the Total Pain concept. This report took place during data collection for the research project “Total Pain Assessment in Women with Breast Cancer Attending a Referral Hospital Complex in Pernambuco, Brazil”, where it was possible to get in touch with several life stories of women affected by the disease, as

well as their perspectives on the treatment and the approach of health professionals. This report aims to describe the experience and learning obtained from the data collection process of the anchor study, whose purpose was to know the components of pain of women with breast cancer attending a reference hospital complex in Pernambuco and to identify which of these aspects were investigated by physicians and other professionals during the treatment of the neoplasm. For this purpose, interviews and application of personalized and validated questionnaires were carried out. It was noticed, with this experience, that the pain of breast cancer is considered total, as the physical symptoms are amplified by emotional, social and spiritual anguish. In addition, the physical pain of the patients was the most investigated by professionals during the treatment of breast cancer. A considerable part of the women interviewed did not have the other pain components searched. Therefore, health professionals are still below the goal of looking at the patient in a comprehensive way, once physical pain is still the most addressed, at the expense of other equally important spectrums. The establishment of an empathic professional-patient interaction is essential for understanding and addressing all spheres of illness.

KEYWORDS: Breast Neoplasms; Women's Health; Comprehensive Health Care; Physician-Patient Relations

1 | INTRODUÇÃO

É de conhecimento geral que o câncer de mama possui uma magnitude impressionante, representando, no mundo, o tipo de câncer mais comum entre as mulheres e a causa mais frequente de mortes por câncer entre esse público (INCA/MS, 2020). Pensando-se na realidade brasileira e pernambucana, à exceção dos tumores de pele não melanoma, a neoplasia da mama também é a mais incidente entre a população feminina. São estimados para o país, 66.280 casos novos de tumores malignos de mama para cada ano do triênio 2020-2022, com um risco estimado de 61,61 casos a cada 100 mil mulheres. No Estado de Pernambuco, são estimados 2.390 casos em 2020 (INCA/MS, 2019). Segundo os dados da *American Cancer Society*, os quais também se aplicam ao contexto brasileiro, aproximadamente 1 em cada 8 mulheres em algum momento da vida terão o diagnóstico da doença (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2020). Trata-se, portanto, de um problema de saúde pública que demanda das autoridades governamentais, além do tratamento, investimento em medidas de prevenção e rastreio.

Sabe-se que a etiologia do câncer de mama é múltipla; ao invés de se falar em causas, fala-se em fatores de risco para tal, ou seja, condições modificáveis pelos hábitos de vida ou não modificáveis – intrínsecas ao organismo – as quais contribuem associada ou separadamente para o surgimento da neoplasia. Entre os fatores que estão relacionados ao aumento de risco de desenvolver a doença estão: sexo feminino, avançar da idade, sobrepeso e obesidade após a menopausa, consumo de bebida alcoólica, tabagismo, sedentarismo, maior consumo de gorduras (CHABNER; LONGO, 2015, p. 744-755), menarca precoce, menopausa tardia, primeira gravidez após os 30 anos, nuliparidade, uso

prolongado de contraceptivos orais e de terapia de reposição hormonal pós-menopausa, exposição prévia à radiação ionizante e mutações genéticas do tipo BRCA-1/BRCA-2 (INCA/MS, 2020).

A dor é uma das queixas relatadas pelas mulheres acometidas pelo câncer de mama, sendo definida como uma experiência sensorial e emocional desagradável, associada a um dano real ou potencial dos tecidos (AZEVEDO; MATTOS; NUNES, 2018, p. 194). A dor – especialmente quando crônica, ou seja, com duração superior a 3 meses – pode representar uma importante causa de incapacidade para a portadora da neoplasia mamária, visto que é capaz de interferir na sua qualidade de vida, no seu bem-estar e nas suas atividades do dia a dia (JAMESON; KASPER; LONGO; FAUCI; HAUSER; LOSCALZO, 2020). Ainda que a dor localizada na mama (mastalgia), não seja comum, representando 0,8 a 2% dos casos da doença (FEBRASGO, 2018), quando ocorrem metástases, o sítio mais comum é o osso (CHABNER; LONGO, 2015), causando, geralmente, dor nas vértebras, nos ossos pélvicos e nas costelas (KORUKIAN; JESUS-GARCIA; ISHIHARA; PONTE; VIOLA, 2006).

Uma das maiores dificuldades do manejo da dor é a sua avaliação, visto que esta baseia-se no autorrelato do paciente, no conhecimento do caso clínico e, também, nas técnicas para a aferição de suas características e da sua repercussão nas atividades cotidianas (CARVALHO, 2009).

Nos pacientes oncológicos, é frequente a existência da dor mal controlada, a qual pode levar a complicações como depressão, falta de apetite e insônia. Partindo do princípio de que o impacto que a dor provoca em cada paciente é único (CORADAZZI), Cicely Saunders introduziu, nos anos 60, o conceito de Dor Total, aplicando à dor uma visão multidimensional, sendo composta pelas dimensões física, emocional, social e espiritual (HENNEMANN-KRAUSE, 2012). A *dor física* é a experiência sensorial desagradável (AZEVEDO; MATTOS; NUNES, 2018, p. 194), sendo a “causa mais óbvia de sofrimento” (HENNEMANN-KRAUSE, 2012). A *dor emocional/psicológica* se refere ao medo do sofrimento e da morte, aos sentimentos de tristeza, raiva, revolta, insegurança, desespero e depressão (CARVALHO, 2009). A *dor social* descreve o medo do isolamento e do abandono, da dependência, da inutilidade, da dificuldade de comunicação, das perdas econômicas e da perda das funções exercidas junto à família e aos colegas. A *dor espiritual* é a perda do sentido e significado da vida, da esperança, sendo conhecida como a “dor da alma” (HENNEMANN-KRAUSE, 2012).

A definição de Dor Total por Saunders abriu caminho para os Cuidados Paliativos (CP) (OLIVEIRA; ORANGE; BEZERRA; SENA; GUSMÃO, 2016). Estes, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), consistem em uma “abordagem que tem como objetivo a promoção da qualidade de vida, tanto aos pacientes com doenças ameaçadoras da vida e/ou potencialmente fatais, quanto aos seus familiares”. (OLIVEIRA; ORANGE; BEZERRA; SENA; GUSMÃO, 2016). O objetivo dos CP para o câncer de mama é aliviar ou evitar sintomas como dor, fadiga, ansiedade ou depressão, ao invés de controlar a doença.

Este relato de experiência aconteceu durante a coleta de dados para o projeto de pesquisa intitulado “ABORDAGEM DA DOR TOTAL EM MULHERES COM CÂNCER DE MAMA ATENDIDAS EM UM COMPLEXO HOSPITALAR DE REFERÊNCIA EM PERNAMBUCO”, cujos objetivos foram, tendo em vista que a neoplasia mamária não produz somente sintomas físicos na mulher, mas, também, importantes danos psicológicos, sociais e espirituais, avaliar, separadamente, através de escalas e questionários validados e personalizados, a dor física, emocional, social e espiritual de mulheres com o diagnóstico de câncer de mama atendidas em um complexo hospitalar de referência na área de Oncologia em Pernambuco e identificar quais vertentes da dor foram abordadas pelos médicos e outros profissionais de saúde durante o tratamento da neoplasia.

Durante a experiência, foi possível entrar em contato com várias histórias de vida de mulheres vítimas do agravo, assim como suas perspectivas em relação ao tratamento e à abordagem da dor e de outras queixas pelos profissionais do referido hospital.

2 | PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

Para a coleta de dados do estudo âncora foram realizadas entrevistas e aplicação de questionários a mulheres com o diagnóstico de câncer de mama atendidas entre os meses de novembro de 2019 a janeiro de 2020 no ambulatório de Mastologia de um complexo hospitalar de referência em Pernambuco, localizado na cidade de Recife. Foram abordadas 43 mulheres com tratamento quimioterápico, radioterápico e/ou paliativo iniciado em algum dos setores do referido hospital e que tivessem sido submetidas a algum procedimento cirúrgico – a exemplo da mastectomia ou da cirurgia conservadora da mama – durante a espera pela consulta no serviço.

As entrevistas foram realizadas de forma individual, com duração aproximada de 1 hora, cada. Foram utilizados como suporte questionários validados – como a Escala Visual Numérica (EVN) e o Questionário de Dor de McGill (MPQ), a versão revisada da Escala de Avaliação de Sintomas de Edmonton (ESAS-r), uma parte da versão brasileira do questionário de McGill (Br-MPQ) e a Escala de Bem-Estar Espiritual (SWBS) – e personalizados, referentes às variáveis sociodemográficas e aos antecedentes ginecológicos e obstétricos das pacientes e à abordagem de cada aspecto da dor pelos médicos e pelos demais profissionais de saúde

Todas as participantes leram, assinaram e receberam uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e o estudo âncora foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do hospital onde ele foi realizado sob o parecer de número: 3.668.089.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

A autora do presente estudo aprendeu, com esta experiência, que a dor do câncer de mama é total, pois ela ultrapassa o limite da percepção física da doença (WATERKEMPER; REIBNITZ, 2010), afetando negativamente a qualidade de vida de suas portadoras. A sintomatologia física é amplificada pela angústia emocional, social e espiritual (HENNEMANN-KRAUSE, 2012).

A neoplasia mamária e a mutilação provocada pelos procedimentos cirúrgicos e pelas sessões quimioterápicas, conforme verificado na literatura médica, produz grandes impactos na área psicossocial das mulheres acometidas, abalando a sua rotina – a qual é pautada em múltiplas tarefas (profissional, esposa, mãe, avó, entre outros) –, a imagem de feminilidade que elas têm de si próprias (ARAÚJO; PEREIRA; SOUZA; ALMEIDA; ALMEIDA; REIS, 2020), os seus relacionamentos afetivos, além de fazê-las questionar a suas crenças e o sentido da sua existência. As mulheres que vivenciam o câncer de mama tendem a sentir-se socialmente estigmatizadas, discriminadas, além de terem que redefinir seu futuro e seus projetos de vida (MACHADO; SOARES; OLIVEIRA, 2017) e isso, conseqüentemente, pode resultar em sintomas de ansiedade e depressão (ARAÚJO; PEREIRA; SOUZA; ALMEIDA; ALMEIDA; REIS, 2020).

Descobriu-se, a partir dos relatos das mulheres entrevistadas, que a vivência da doença e de seus sintomas vai muito além do diagnóstico e da prescrição de tratamentos curativos, sendo influenciada por expectativas e crenças, por memórias de experiências dolorosas e pelo estado cognitivo e emocional (AZEVEDO; MATTOS; NUNES, 2018) da paciente. A grande maioria das participantes possui alguma religião e referiu utilizar, como estratégia de enfrentamento do câncer de mama e das limitações físicas, sociais e psicológicas que acompanham a doença, a religiosidade – a qual costuma influenciar na espiritualidade destas. Parte significativa das pacientes entrevistadas afirmou ter uma relação próxima a Deus e ver um sentido em suas vidas, considerando-a positiva.

O enfrentamento religioso (*coping* religioso) – seja por meio da fé, seja por meio de orações e/ou frequência habitual à igreja – é algo frequente na humanidade, especialmente na cultura brasileira, além de ser, conforme demonstrado em outros estudos, um fator importante na busca e na manutenção da saúde existencial (COSTA; SABIÃO; FERREIRA, 2019), pois está associado a pensamentos mais otimistas. Comumente, as pessoas se sentem mais amparadas quando dispõem de aporte religioso, buscando respostas em algo divino/superior, que, geralmente, é a figura de Deus. Dessa forma, a espiritualidade e a religiosidade se complementam, podendo até ser confundidas.

Percebeu-se com esta experiência, também, que a dor física, conforme previsto, foi a mais abordada pelos profissionais durante o tratamento da neoplasia mamária no complexo hospitalar de referência. Parte considerável das mulheres não teve os demais componentes da dor investigados, o que reflete um despreparo da equipe de saúde

envolvida no que diz respeito à abordagem holística da paciente com câncer.

Diante do exposto, é fato que deve haver uma maior humanização no manejo das pacientes diagnosticadas com câncer de mama. O profissional de saúde, desde a formação acadêmica, deve ser capacitado em relação à abordagem de todas as dimensões da dor vivenciadas por suas pacientes. Para que isso ocorra, ele precisa entender a importância do estabelecimento de uma relação empática com a enferma para respeitar o que ela sente e, como consequência, promover o alívio. Ainda que a empatia seja considerada uma virtude, trata-se de um processo intelectual, de uma atitude ou, ainda, de uma habilidade de comunicação, que podem ser aprendidos e aprimorados durante a vida (COSTA; SABIÃO; FERREIRA, 2019).

4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta experiência mostrou que cada mulher acometida pelo câncer de mama articula estratégias para o enfrentamento de suas dores, seja através de atividades acadêmicas/profissionais, seja fortalecendo os vínculos afetivos com os pares, seja através do exercício da fé e da religiosidade.

Foi observado, também, que os profissionais de saúde ainda estão aquém da meta de olhar o paciente de forma integral, pois percebeu-se que a dor física ainda é a mais abordada em detrimento dos outros espectros, tão importantes quanto a primeira. O estabelecimento de uma interação profissional-paciente empática é essencial para a compreensão e a abordagem de todas as esferas do adoecer. Para que isso ocorra, os profissionais da saúde – principalmente, os médicos – devem perceber e entender o sentimento da enferma, de acordo com a perspectiva desta (BATISTA; LESSA, 2019) e incluir na consulta não somente os aspectos físicos da dor, mas, também, os fatores que possam propiciar o seu agravamento e, assim, afetar a qualidade de vida da paciente, tais como: estado emocional, profissão, relações afetivas, satisfação com a vida e crenças e valores frente à dor (CARVALHO, 2009). Caso todos esses componentes não sejam contemplados, não haverá o alívio, visto que não serão oferecidas alternativas suficiente para que a paciente possa lidar com a enfermidade e as limitações no seu estilo de vida impostas por ela.

Dessa forma, a autora do presente estudo acredita que deve ser realizada uma melhor formação dos profissionais de saúde para a abordagem holística das mulheres vítimas do câncer. Além disso, o enfoque em promoção à saúde deve ser redobrado nos processos de educação em saúde nas unidades de saúde, a fim de mostrar às pacientes que o cuidado consigo é fundamental para evitar o adoecimento, além de melhorar os índices de morbimortalidade da doença quando já instalada. Durante as consultas nas unidades, é necessário, ainda, um olhar que seja direcionado à espiritualidade e às redes de apoio social para as mulheres, no intuito de fortalecer os laços de cuidado e autocuidado. Assim

sendo, pode-se entender que tais inferências devolvem confiança e, conseqüentemente, permitem uma maior adesão ao tratamento da neoplasia mamária.

Os desafios do desenvolvimento deste estudo foram relacionados ao fato de os dados terem sido coletados em um ambiente de sala de espera não isolado – podendo ocorrer constrangimento ao responder às perguntas – assim como o tempo para a aplicação dos questionários ter sido longo, o que pode ter afetado a resposta, devido ao cansaço ou à dificuldade de concentração. Houve, além disso, momentos em que algumas pacientes eram chamadas para consultas, realização de exames ou sessões de quimioterapia durante as entrevistas, precisando interromper a participação.

Os aspectos positivos desta pesquisa se referem à contribuição para a comunidade científica e para a sociedade, visto que não existem estudos suficientes direcionados à abordagem da Dor Total em mulheres com câncer de mama. Dessa forma, ela traz resultados inéditos e relevantes para a melhoria do cuidado desse público. Além disso, este estudo pode ajudar os profissionais de saúde a reavaliar a maneira com que têm abordado a dor das mulheres portadoras da neoplasia mamária e a buscar, em atendimentos futuros, o estabelecimento de um vínculo mais humanizado com suas pacientes, enxergando-as como seres biopsicossociais.

REFERÊNCIAS

AMERICAN CANCER SOCIETY. How Common is Breast Cancer?. In: **American Cancer Society**. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/about/how-common-is-breast-cancer.html>. Acesso em 10 de dez. de 2020.

ARAÚJO, Vanessa de Souza Correia de Araújo; PEREIRA, Rhuana Maria de Oliveira; SOUZA, Luana Oliveira; ALMEIDA, Maria Glaudimar; ALMEIDA, Lucas da Silva; REIS, Marcelo Henrique, et al. A perspectiva da autoimagem e sexualidade de mulheres mastectomizadas: revisão integrativa da literatura. In: **Revista Eletrônica Acervo Saúde**. V. 52, 2020. Disponível em: <https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/3618/2256>. Acesso em 10 de dez. de 2020.

AZEVEDO, Mauro Pereira; MATTOS, Sérgio Luiz do Logar; NUNES, Rogean Rodrigues. **Anestesiologia, Dor e Medicina Paliativa**: Um Enfoque para a Graduação. 1.ed. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Anestesiologia, 2018.

BATISTA, Nildo Alves; LESSA, Simone Schwartz. Aprendizagem da Empatia na Relação Médico-Paciente: um Olhar Qualitativo entre Estudantes do Internato de Escolas Médicas do Nordeste do Brasil. In: **Rev Bras Educ Med**. V. 43, N. 1, 2019. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-55022019000500349&script=sci_arttext. Acesso em 10 de dez. de 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Conceito e Magnitude do Câncer de Mama**. In: **INCA/MS**. 2020. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/controle-do-cancer-de-mama/conceito-e-magnitude>. Acesso em 10 de dez. de 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Estimativa 2020**: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Câncer de Mama: versão para Profissionais de Saúde. In: **INCA/MS**. 2020. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-mama/profissional-de-saude>. Acesso em 10 de dez. de 2020.

CARVALHO, Maria Margarida M. J. A dor do adoecer e do morrer. In: **Bol Acad Paul Psicol**. V.29, N.2, 2009. Disponível em: http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-711X2009000200009. Acesso em 10 de dez. de 2020.

CHABNER, Bruce; LONGO, Dan. **Manual de Oncologia de Harrison**. 2.ed. Porto Alegre: AMGH, 2015.

CORADAZZI, Ana Lucia. Você sabe o que é dor total?. In: **Centro de Oncologia Oswaldo Cruz**. Disponível em: <http://centrodeoncologia.org.br/noticias-cancer/voce-sabe-o-que-e-dor-total/>. Acesso em 10 de dez. de 2020.

COSTA, Alice Ribeiro Soares; SABIÃO, Roseline Martins; FERREIRA, Guilherme Bessa Pereira. Psicologia, Religião e Espiritualidade. In: **Psicologia e Saúde Em Debate**. V. 10, N. 1. p. 43-51, 2019. Disponível em: <http://www.psicodebate.dpgpsifpm.com.br/index.php/periodico/article/view/V5S1A2/310>. Acesso em 10 de dez. de 2020.

FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA. Dor Mamária. In: **Febrasgo**. 2018. Disponível em: <https://www.febrasgo.org.br/pt/noticias/item/394-dor-mamaria>. Acesso em 10 de dez. de 2020.

JAMESON, J. Larry; KASPER, Dennis L.; LONGO, Dan L.; FAUCI, Anthony S; HAUSER, Stephen L.; LOSCALZO, Joseph. **Medicina Interna de Harrison**. 20.ed. Vol.1. Porto Alegre: AMGH, 2020.

KORUKIAN, Marcos; JESUS-GARCIA, Reynaldo; ISHIHARA, Hélio; PONTE, Fernando Miele; VIOLA, Dan Carai Maia. Tratamento das Metástases do Tumor de Mama na Coluna Vertebral. In: **Rev Bras Ortop**. V.41, N.4. p. 116-21, 2006. Disponível em: <https://www.rbo.org.br/detalhes/1063/pt-BR/tratamento-das-metastases-do-tumor-de-mama-na-coluna->. Acesso em 10 de dez. de 2020.

MACHADO, Márcia Xavier; SOARES, Daniela Arruda; OLIVEIRA, Shirley Batista. Significados do câncer de mama para mulheres no contexto do tratamento quimioterápico. In: **Physis**. V. 27, N. 3. p. 433-451, 2017. Disponível em: <https://www.scielo.org/article/physis/2017.v27n3/433-451/>. Acesso em 10 de dez. de 2020.

OLIVEIRA, Jurema Telles; ORANGE, Flávia Augusta; BEZERRA, Mirella Rebello; SENA, Gabrielle Ribeiro; GUSMÃO, Teresa de Lima. **Pauta de Cuidados Paliativos para a Atenção Primária**. 1.ed. Recife: IMIP, 2016.

WATERKEMPER, Roberta; REIBNITZ, Kenya Schmidt. Cuidados paliativos: a avaliação da dor na percepção de enfermeiras. In: **Rev Gaúcha Enferm**. V. 31, N. 1, 2010. Disponível em: <https://seer.ufrgs.br/RevistaGauchadeEnfermagem/article/view/11661>. Acesso em 10 de dez. de 2020.

CAPÍTULO 11

EFEITOS DA TERAPIA A LASER DE BAIXA POTÊNCIA NO TRATAMENTO DE MUCOSITE ORAL EM PACIENTES SUBMETIDOS À ONCOTERAPIA DE CABEÇA E PESCOÇO

Data de aceite: 01/09/2021

Data de submissão: 04/06/2021

Ramon Ferreira Ribeiro

Universidade Federal do Pará, Faculdade de Odontologia
Belém-PA
<http://lattes.cnpq.br/9241370167052876>

Murilo Elder Ferreira Costa

Universidade do Estado do Pará, Faculdade de Enfermagem
Belém-PA.
<http://lattes.cnpq.br/0658978544761101>

Armando Sequeira Penela

Universidade do Estado do Pará, Departamento de Patologia
Belém-PA
<http://lattes.cnpq.br/4556991628705496>

RESUMO: A mucosite oral (MO) consiste em uma complicação aguda proveniente da oncoterapia em pacientes com neoplasias de cabeça e pescoço. Nessa perspectiva, o uso da terapia com laser de baixa potência (LLLT), nesses indivíduos, possui capacidade de modular uma diversidade de processos metabólicos, por meio de reações fotofísicas e bioquímicas, especificando comprimento de onda, potência, tempo e energia do laser. O objetivo do presente estudo foi verificar a efetividade clínica da terapia com laser de baixa potência no tratamento de MO em pacientes oncoterápicos de cabeça e pescoço. Realizou-se uma busca nas plataformas

bibliográficas Scielo, PubMed, LILACS, MEDLINE entre os anos de 2011 a 2021. Foram encontrados 21 artigos e apenas 10 atenderam a necessidade da pesquisa. Afirma-se que a MO está presente em 90-97% dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos à oncoterapia, responsável por grandes efeitos lesivos na mucosa oral, e juntamente com o efeito de citocinas pró-inflamatórias como fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interleucinas 1 β , 11 e 6, que potencializam o dano tecidual. A LLLT atua nos fotorreceptores da mitocôndria, alterando o metabolismo celular e produzindo um efeito de biomodulação. Estudos em modelos animais de mucosite oral demonstraram a promoção da cicatrização de úlceras, bem como um efeito anti-inflamatório e analgésico evidenciado por uma diminuição no infiltrado de neutrófilos e, inclusive, na expressão da ciclooxigenase-2. Logo, constatou-se o aumento das evidências a favor da terapia com laser de baixa potência referentes a redução dos níveis de inflamação e dor, contribuindo para a redução da sintomatologia causada pela mucosite oral.

PALAVRAS-CHAVE: Neoplasias de Cabeça e Pescoço; Terapia com Luz de Baixa Intensidade; Prática Baseada em Evidências; Mucosite Oral.

EFFECTS OF LOW POTENCY LASER THERAPY ON THE TREATMENT OF ORAL MUCOSITIS IN PATIENTS UNDERGOING HEAD AND NECK ONCOTHERAPY

ABSTRACT: Oral mucositis (OM) is an acute complication resulting from oncotherapy in patients with head and neck neoplasms. In this

perspective, the use of low power laser therapy (LLLT) in these individuals has the ability to modulate a variety of metabolic processes through photophysical and biochemical reactions, specifying the laser's wavelength, power, time and energy. The aim of the present study was to verify the clinical effectiveness of low-level laser therapy in the treatment of OM in head and neck oncology patients. A search was carried out in the bibliographic platforms Scielo, PubMed, LILACS, MEDLINE between the years 2011 to 2021. Twenty-one articles were found and only 10 met the research need. It is stated that OM is present in 90-97% of patients with head and neck cancer undergoing oncology, responsible for major harmful effects on the oral mucosa, and together with the effect of pro-inflammatory cytokines such as tumor necrosis factor alpha (TNF- α) and interleukins 1 β , 11 and 6, which potentiate tissue damage. LLLT acts on mitochondrial photoreceptors, altering cell metabolism and producing a biomodulating effect. Studies in animal models of oral mucositis have demonstrated the promotion of ulcer healing, as well as an anti-inflammatory and analgesic effect evidenced by a decrease in the neutrophil infiltrate and even in the expression of cyclooxygenase-2. Therefore, there was an increase in evidence in favor of low-level laser therapy regarding the reduction of levels of inflammation and pain, contributing to the reduction of symptoms caused by oral mucositis.

KEYWORDS: Head and Neck Neoplasms; Low-Level Light Therapy; Evidence-Based Practice; Mucositis.

1 | INTRODUÇÃO

A oncoterapia é, de acordo com Zecha et al., um tratamento que utiliza como base a radioterapia (RT) ou quimioterapia (QT), por meio da exposição às doses de radiação e na utilização de medicamentos quimioterápicos, respectivamente. Entretanto, essa abordagem causa efeitos secundários agudos, uma vez que esse tratamento não possui seletividade apenas para as células neoplásicas, atingindo os tecidos saudáveis de forma a provocar dores, alterações salivares, dermatites e mais, frequentemente, a mucosite oral (MO) em uma prevalência de 90-97% dos casos (FIGUEIREDO et al., 2013).

A mucosite oral é apresentada, na perspectiva de Anschau et al., como uma condição clínica que tem como principal sintomatologia a inflamação da mucosa oral na forma de eritema, úlceras, hemorragias, edema e dor. Nesse ínterim, um aspecto de importante destaque são os possíveis riscos de infecções secundárias e episódios de febre como consequência do quadro de MO, dos pacientes submetidos ao tratamento antineoplásico.

Ademais, essa condição provoca grandes impactos na qualidade de vida do paciente, prejudicando uma das principais necessidades humanas básicas do indivíduo: a nutrição. A sintomatologia da MO dificulta diretamente a alimentação do indivíduo, uma vez que o ato da mastigação funciona como estopim para o agravamento da dor e inflamação, sendo necessárias outras intervenções para garantir a nutrição, a exemplo do uso de dispositivos de alimentação enteral ou parenteral (BJORDAL et al., 2011).

Diante dos fatores como a alta prevalência dos casos de MO e sua contribuição para o agravamento do quadro clínico do paciente oncológico, torna-se necessária a

adoção de estratégias terapêuticas efetivas no tratamento da mucosite oral e na melhora, consequentemente, da qualidade de vida do paciente submetido à oncoterapia (SILVEIRA et al., 2019).

Em contrapartida, observações clínicas têm fomentado o uso da Terapia a Laser de Baixa Potência (LLLT) como método de tratamento para MO apresentada pelos pacientes, como descrito na visão de Sonis et al. (2016), que expõe positivamente o uso da laserterapia, em virtude de apresentar um alto potencial cicatrizador nos tecidos, promovido por meio da conversão da energia luminosa em energia metabólica, observada pelos altos níveis de Trifosfato de Adenosina (ATP) nas células, o que resulta no consequente aumento da proliferação celular, da morte celular (apoptose) e, inclusive, da angiogênese.

Além disso, a LLLT tem se mostrado como uma importante terapêutica não farmacológica para o tratamento da sintomatologia da mucosite oral, atuando por meio de luzes não ionizantes de lasers e diodos emissores de luz (LEDs), no espectro vermelho ou infravermelho, ocasionando efeitos positivos nos processos de regeneração e cicatrização tecidual, além de modular a resposta inflamatória e reduzir a sensação de dor (ZADIK et al., 2019).

Desse modo, o presente artigo tem como objetivo principal analisar a produção científica acerca da utilização e efetividade clínica do laser de baixa potência para tratamento da mucosite oral nos pacientes submetidos à oncoterapia de cabeça e pescoço.

2 | PERCURSO METODOLÓGICO

A presente pesquisa se mostra como uma revisão integrativa de literatura de característica qualitativa com o objetivo de verificar a efetividade clínica da utilização da terapia com laser de baixa potência no tratamento de mucosite oral em pacientes submetidos à quimioterapia e/ou radioterapia de cabeça e pescoço.

Quanto aos procedimentos realizados, inicialmente foram selecionados o tema e o objetivo, em seguida escolhidas as plataformas e bases de dados científicos, após essa etapa foram elencados os filtros de pesquisa a serem realizados como critério de seleção dos artigos relevantes, bem como a análise dos resultados encontrados.

A metodologia do estudo utilizada nesta pesquisa foi uma revisão integrativa que permite “sintetizar resultados obtidos em pesquisas sobre um tema ou questão, de maneira sistemática, ordenada e abrangente. É denominada integrativa porque fornece informações mais amplas sobre um assunto/problema” (ERCOLE; MELO; ALCOFORADO, 2014).

Em sequência, foram definidos os critérios de inclusão, sendo eles os artigos de revisão sistemática da literatura, textos disponíveis integralmente no meio digital, já os critérios de exclusão foram os artigos em português, os que não contemplavam o objetivo central do tema e os trabalhos publicados não contidos no intervalo estabelecido de 2011 a 2021. Logo, houve a seleção dos trabalhos escolhidos para compor a pesquisa e realizar,

posteriormente, a análise do conteúdo, interpretação dos dados e resultados.

Os artigos foram encontrados nas bases de dados científicos PubMed, BVS, Science Direct, LILACS, MEDLINE e na plataforma Scielo. Na busca foi utilizado o filtro para artigos em inglês publicados nos últimos 10 anos (2011-2021), para revisões sistemáticas, com os descritores: *Head and Neck Neoplasms; Low-Level Light Therapy; Evidence-Based Practice; Mucositis*.



Figura 1- Fluxograma dos dados encontrados na pesquisa.

Fonte: Autores, 2021.

3 | APRESENTAÇÃO E ANÁLISE DE DADOS

O quadro abaixo apresenta um resumo dos principais achados na literatura de acordo com a metodologia utilizada nesta pesquisa.

| AUTOR/TÍTULO /ANO | OBJETIVO DA PESQUISA | RESULTADOS |
|---|--|--|
| ZECHA, Judith et al. Low level laser therapy/ photobiomodulation in the management of side effects of chemoradiation therapy in head and neck cancer: part 1: mechanisms of action, dosimetric, and safety considerations. 2016. | Descrever os mecanismos de ação, dosimetria e considerações de segurança acerca da LLLT. | Acredita-se que todas as condições moduladas por LLLT como inflamação e dor estejam envolvidas na patogênese de complicações induzidas pela oncoterapia em pacientes com câncer de cabeça e pescoço. Foram observadas bases biológicas favoráveis ao tratamento associadas a comportamentos tumorais negativos e resposta imediata ao tratamento. |
| PERALTA-MAMANI, Mariela et al. Low-level laser therapy dosimetry most used for oral mucositis due to radiotherapy for head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. 2019. | Determinar a dosimetria de LLLT mais utilizada para o tratamento e prevenção da mucosite oral (MO) decorrente da radioterapia (RT) em pacientes com câncer de cabeça e pescoço. | Foram encontrados 130 registros e selecionados 7 estudos, envolvendo 363 pacientes com câncer de cabeça e pescoço com idade média de 60,6 anos que receberam radioterapia. o LLLT foi eficaz, independentemente dos parâmetros usados (632,8 nm a 685nm, 1,8 J / cm ² a 3,0 J / cm ² , 10 mW a 60 Mw, 0,8 J a 3,0 J). A meta-análise mostrou melhores resultados com LLLT preventivo de 660nm, 3,8 J / cm ² , 15mW (p: 0,03). |
| ANSCHAU, Fernando et al. Efficacy of low-level laser for treatment of cancer oral mucositis: a systematic review and meta-analysis. 2019. | Verificar a eficácia d terapia a laser de baixa intensidade (LLLT) no tratamento curativo da mucosite oral em pacientes recebendo terapia contra o câncer. | Foram encontrados 5 ensaios clínicos randomizados com metodologia adequada, dando um total de 315 pacientes. O LLLT foi eficaz, apresentando uma redução do risco de 62% de mucosite oral grave no sétimo dia de avaliação (RR = 0,38 [IC 95%, 0,19-0,75]). Foi evidenciado uma redução média de 4,21 dias no tempo de resolução completa da mucosite oral (IC- 5,65 a - 2,76) a favor da LLLT. |
| ZADIK, Yehuda et al. Systematic review of photobiomodulation for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. 2019. | Revisar sistematicamente a literatura e atualizar as diretrizes de prática clínica baseadas em evidências para o uso de fotobiomodulação, como LLLT e outras terapias de luz, para a prevenção e / ou tratamento da mucosite oral. | As recomendações foram feitas para a prevenção de mucosite oral e dor relacionada com terapia de fotobiomodulação utilizando ferramentas como o LLLT em pacientes com câncer tratados com uma das seguintes modalidades: transplante de células-tronco hematopoéticas, radioterapia de cabeça e pescoço (H&N) (sem quimioterapia) e radioterapia H&N com quimioterapia. Para cada uma dessas modalidades, foi recomendado 1-2 protocolos clinicamente eficazes |
| PAGLIONI, Mariana et al. Is photobiomodulation therapy effective in reducing pain caused by toxicities related to head and neck cancer treatment? A systematic review. 2019 | Compilar evidências disponíveis dos efeitos da fotobiomodulação no controle da dor e na redução do uso de analgésicos em pacientes com câncer de cabeça e pescoço. | Foram evidenciados melhores resultados no controle da dor com o uso da terapia de fotobiomodulação via laser de baixa potência. Além disso, a frequência de aplicação e a potência do PBMT impactam no controle da dor. A evidência atual suporta que a terapia de fotobiomodulação é eficaz no controle da dor resultante de mucosite oral e radiodermatite e também pode reduzir a necessidade de analgésicos. |

A frequência observada nos casos de MO varia de acordo com o câncer e terapia antineoplásica utilizada. Por exemplo, os linfomas e carcinomas nasofaríngeos indiferenciados apresentam-se como fator risco para o desenvolvimento da mucosite oral. Outro aspecto é a utilização de quimioterapia, na qual a MO é vista em 5% a 15% dos casos, se acrescentar o uso dos medicamentos daunorrubicina e etoposídeo, incidência de 26%, do medicamento citarabina, incidência de 37,5% e dos medicamentos ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona, incidência acima de 40% dos casos. Ademais, para pacientes tratados com radioterapia a presença de MO é de 65%, quando submetidos ao transplante de medula óssea com radioterapia e quimioterapia os casos alcançam de 75% a 85%. Crianças em tratamento quimioterápico contêm uma prevalência de mucosite em mais de 50% e quando esse grupo apresenta neutropenia concomitante, os valores vão para mais de 67% dos casos (ANSCHAU et al., 2019).

O tratamento antineoplásico de região de cabeça e pescoço provoca, de acordo com Figueiredo et al. (2013), diversas mudanças no organismo pelo seu grau elevado de toxicidade, visto que possui efeito não apenas sobre as células de grande atividade mitótica, mas sobre células saudáveis também, a exemplo das células da mucosa oral, que são acometidas por edema e um intenso processo inflamatório conhecido como mucosite oral, o qual é mediado por citocinas pró-inflamatórias, que atuam como um amplificador das lesões iniciais da mucosa, assim como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), Interleucina-1beta (IL-1beta), Interleucina-6 (IL-6) e Interleucina-11 (IL-11), que desempenham grande papel relacionado ao dano tecidual nos pacientes submetidos à oncoterapia. Nesse sentido, a frequente inflamação da mucosa apresentada pelos pacientes pode ser classificada pela formação da lesão da mucosa e grau de severidade, como apresentado na Figura 2:

| Estágio de Lesão da Mucosa | Aspecto Clínico | Grau de Severidade da MO | Quadro Clínico |
|-----------------------------------|---|---------------------------------|--|
| 1 | Esbranquiçamento, presença de edema intra e extracelular | 1 | Eritema, sem necessidade de intervenção |
| 2 | Áreas de eritema, disfagia | 2 | Eritema doloroso, dificuldade de alimentação, sem necessidade de intervenção |
| 3 | Superfície da mucosa de aspecto avermelhado e com pseudomembrana serofibrinos | 3 | Úlceras dolorosas, impossibilitando a alimentação, com necessidade do uso de analgésicos |
| 4 | Áreas de eritema ou com pseudomembrana, apresentando perda de revestimento da mucosa, dor intensa, e possível febre | 4 | Úlceração grave com aspectos necróticos, havendo necessidade de alimentação por via parenteral |

Figura 2- Tabela informativa sobre mucosite oral.

Fonte: Autores, 2021.

Em vista disso, observou-se a necessidade de inserir um método para auxiliar na prevenção e tratamento da mucosite oral, com intuito de promover saúde e qualidade de vida para os pacientes submetidos à oncoterapia, onde Bjordal et al. (2011) apresenta a eficácia da terapia a laser de baixa potência na prevenção da MO, assim como redução na incidência de úlceras de MO, observada no uso do laser diodo na especificação de 1 Joule, no comprimento de onda vermelho (633nm - 685nm) e infravermelho (830nm), ressaltando que deve-se iniciar o tratamento com laser 7 dias antes do início do regime de quimioterapia e radioterapia como medida preventiva.

A LLLT atua por meio da interação da luz de baixa intensidade (energia em joules aplicada sobre uma área em centímetros quadrados) com células e tecidos, na qual ocorre a ativação de fotorreceptores endógenos ligados a cadeia respiratória celular, que, em doses baixas de energia, estimulam a mitocôndria e causam modificação no metabolismo, promovendo um efeito de transdução conhecido como biomodulação, na qual ocorrem mudanças fotofísicas em canais de cálcio (Ca^{2+}) da membrana das células, além de aumentar o potencial energético da célula ligado a maior disponibilidade de ATP (MIGLIORATI et al., 2012).

As vias mais estimuladas pela LLLT estão ligadas, como visto na descrição de Sonis et al. (2016), com a ativação de PI3K (fosfatidilinositol 3-quinases), Akt (serina / treonina proteína quinase), mTOR (alvo mamífero da rapamicina), que estão ligados ao crescimento, proliferação, diferenciação e sobrevivência das células. Em nível genético, a via PI3K promove proliferação induzida de células tronco de derivação medular óssea, do ligamento periodontal e da polpa dentária. Ademais, diversos genes expressos pela laserterapia estão ligados à proliferação celular, ciclo celular e apoptose, bem como no estudo em fibroblastos irradiados pelo laser, onde 18% dos genes estão associados à proliferação, transcrição ou apoptose celular, na qual é importante destacar os 5 principais genes relacionados às vias anteriormente descritas, eles são Akt1, Ccnd1, Pik3ca, Ptpn6 e Stk17b.

Outro aspecto de grande importância está relacionado à utilização do laser de baixa potência e os seus efeitos antiinflamatórios, onde Migliorati et al. (2012) o liga à redução do infiltrado de neutrófilos, da mesma forma que à regulação da expressão de ciclooxigenase-2 (Cox-2). Além disso, diminuindo os níveis de interleucinas (IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-11), bem como das citosinas inflamatórias, prostaglandina E2 (PGE2), Interleucina - 1 beta (IL-1b) e fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa), resulta no alívio da dor do paciente (SONIS et al., 2016).

Além disso, a LLLT induz efeitos analgésicos que são extremamente importantes para diminuição da sintomatologia dolorosa presente no quadro de mucosite oral, os quais são promovidos por meio da absorção da energia luminosa com baixa densidade pelos nociceptores, onde ocorrerá um efeito inibitório de ramificações de fibras neurais da dor A e C, o que leva a uma redução da velocidade da condução neural, bem como da

amplitude dos potenciais de ação compostos dos receptores nociceptivos, além de reduzir a inflamação neurogênica e o estresse oxidativo. (ZECH et al., 2016).

Diante disso, nota-se que a biomodulação via laser de baixa potência oferece um mecanismo terapêutico não farmacológico com alta capacidade de promover diversos benefícios no tratamento da mucosite oral, como foi corroborado pelos estudos mais atuais de Anschau (2019) e Paglioni (2019), nos quais afirmam que a LLLT atua na prevenção e tratamento da mucosite oral de forma a proporcionar efeitos biológicos e bioquímicos que influenciam no metabolismo celular. Dessarte, o LLLT atua de forma a estimular a atividade mitocondrial permitindo melhora da lesão em toda sua complexidade e estágios, promovendo efeito analgésico, anti-inflamatório, evitando eventos adversos durante a oncoterapia e aumentando substancialmente a qualidade de vida do paciente.

4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Por conseguinte, são diversas as evidências a favor da terapia a laser de baixa potência utilizados no espectro de luz vermelho e infravermelho, na qual constatou-se que o seu uso pode atuar de modo a prevenir o desenvolvimento da mucosite oral durante o tratamento de quimioterapia e/ou radioterapia, além de se mostrar como um relevante método de tratamento, visto que é eficaz no controle de lesões associadas a MO, bem como na modulação dos processos inflamatórios, atuando na redução dos sintomas de dor, também na diminuição dos episódios de dermatite, da mesma forma que substitui o uso de medicamentos analgésicos, ademais reduz o quadro de gravidade e o tempo da sintomatologia causada pela mucosite oral em pacientes submetidos à oncoterapia de cabeça e pescoço.

REFERÊNCIAS

ANSCHAU, Fernando *et al.* **Efficacy of low-level laser for treatment of cancer oral mucositis: a systematic review and meta-analysis.** *Lasers in Medical Science*, v. 34, n. 6, p. 1053–1062, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30729351/>. Acesso em: 26 mai. 2021.

BJORDAL, Jan *et al.* **A systematic review with meta-analysis of the effect of low-level laser therapy (LLLT) in cancer therapy-induced oral mucositis.** *Supportive Care in Cancer*, v. 19, n. 8, p. 1069–1077, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21660670/>. Acesso em: 26 mai. 2021.

ERCOLE, Flávia; MELO, Laís; ALCOFORADO, Carla. **Integrative review versus systematic review.** *Revista Mineira de Enfermagem*, v. 18, n. 1, 2014. Disponível em: <https://www.reme.org.br/artigo/detalhes/904>. Acesso em: 26 mai. 2021.

FIGUEIREDO, André *et al.* **Laser therapy in the control of oral mucositis: a meta-analysis.** *Rev Assoc Med Bras*, v. 59, n. 5, p. 467–474, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24119379/>. Acesso em: 26 mai. 2021.

MIGLIORATI, Cesar *et al.* **Systematic review of laser and other light therapy for the management of oral mucositis in cancer patients.** Supportive Care in Cancer, v. 21, n. 1, p. 333–341, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23001179/>. Acesso em: 26 mai. 2021.

PAGLIONI, Mariana *et al.* **Is photobiomodulation therapy effective in reducing pain caused by toxicities related to head and neck cancer treatment? A systematic review.** Supportive Care in Cancer, v. 27, n. 11, p. 4043–4054, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31264186/>. Acesso em: 26 mai. 2021.

PERALTA-MAMANI, Mariela; *et al.* **Low-level laser therapy dosimetry most used for oral mucositis due to radiotherapy for head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis.** Critical Reviews in Oncology/Hematology, v. 138, p. 14–23, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31092370/>. Acesso em: 26 mai. 2021.

SILVEIRA, Felipe *et al.* **Examining tumor modulating effects of photobiomodulation therapy on head and neck squamous cell carcinomas.** Photochemical & Photobiological Sciences, v. 18, n. 7, p. 1621–1637, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31197302/>. Acesso em: 26 mai. 2021.

SONIS, Stephen *et al.* **Could the biological robustness of low level laser therapy (Photobiomodulation) impact its use in the management of mucositis in head and neck cancer patients.** Oral Oncology, v. 54, p. 7–14, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26852286/>. Acesso em: 26 mai. 2021.

ZADIK, Yehuda *et al.* **Systematic review of photobiomodulation for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines.** Supportive Care in Cancer, v. 27, n. 10, p. 3969–3983, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31286228/>. Acesso em: 26 mai. 2021.

ZECHA, Judith *et al.* **Low level laser therapy/photobiomodulation in the management of side effects of chemoradiation therapy in head and neck cancer: part 1: mechanisms of action, dosimetric, and safety considerations.** Supportive Care in Cancer, v. 24, n. 6, p. 2781–2792, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26984240/>. Acesso em: 26 mai. 2021.

EFEITOS TERATOGÊNICOS CAUSADOS POR ANTI-HISTAMÍNICOS

Data de aceite: 01/09/2021

Data de submissão: 02/06/2021

Nara Assis Salgarello

Acadêmica do curso de medicina da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora – Suprema
Juiz de Fora – MG
<http://lattes.cnpq.br/1746580437781625>

Isadora Estefânio Coelho

Acadêmica do curso de medicina da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora – Suprema
Juiz de Fora – MG
<http://lattes.cnpq.br/0339218456074349>

Victor Rocha Moreira Antunes

Acadêmico do curso de medicina da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora – Suprema
Juiz de Fora – MG
<http://lattes.cnpq.br/0051181778339142>

RESUMO: Introdução: O uso de fármacos durante a gestação requer atenção e cuidados, pois apresenta potencial efeito teratogênico. O uso de anti-histamínicos nesse período é muito controverso devido a possíveis efeitos deletérios no feto. **Objetivos:** Investigar possíveis efeitos teratogênicos dos anti-histamínicos. **Métodos:** Foi realizada pesquisa nas bases de dados Medline e SciELO. Os termos de busca foram “pregnancy” e “antihistamine”, utilizando o MeSH para obter variações. Foram encontrados 1927

artigos, sendo utilizados 7 para a confecção deste trabalho. **Resultados:** Anti-histamínicos estão entre os medicamentos mais comumente prescritos durante a gravidez, sendo que aproximadamente 15% das mulheres grávidas relataram seu uso. Conforme a categorização baseada na segurança da utilização de fármacos durante a gestação, indicada pelo FDA (Food and Drug Administration), nenhum dos anti-histamínicos disponíveis foi comprovadamente categorizado como seguro. Embora a segurança não tenha sido inequivocadamente estabelecida e alguns estudos relatem o aumento da teratogenicidade, não há dados suficientes na literatura que sugerem que os anti-histamínicos têm efeito deletério na gravidez. **Conclusão:** Na revisão realizada, não foi concluída associação positiva entre o uso de anti-histamínicos no primeiro trimestre de gravidez e taxas de malformações maiores.

PALAVRAS-CHAVE: Anti-histamínico; “Efeitos teratogênicos”; Gravidez.

TERATOGENIC EFFECTS CAUSED BY ANTIHISTAMINES

ABSTRACT: Introduction: The use of drugs during pregnancy requires attention and care, as it has a potential teratogenic effect. The use of antihistamines in this period is very controversial due to possible harmful effects on the fetus. **Objectives:** To investigate possible teratogenic effects of antihistamines. **Methods:** A search was carried out in MedLine and SciELO databases. The Search terms were “pregnancy” and “antihistamine”, using MeSH for variations. A total of 1.927 articles were found, 7 of which were

used to make this work. **Results:** Antihistamines are among the most commonly prescribed medications during pregnancy, with approximately 15% of pregnant women reporting their use. According to the categorization based on the safety of the use of drugs during pregnancy, indicated by the FDA (Food and Drugs Administration), none of the available antihistamines was proven to be categorized as safe. Although safety has not been unequivocally established and some studies report increased teratogenicity, there is insufficient data in the literature to suggest that antihistamines have a deleterious effect on pregnancy. **Conclusion:** In the review performed, no positive association was found between the use of antihistamines in the first trimester of pregnancy and higher malformation rates

KEYWORDS: Antihistamines, Teratogenic effects”, Pregnancy.

1 | INTRODUÇÃO

O uso de fármacos durante a gestação requer muita atenção e cuidados, pois apresenta alto potencial de efeito teratogênico. Quando uma droga é consumida durante o primeiro trimestre, pode resultar em malformações fetais estruturais graves, já no último trimestre gestacional, pode ter como consequência vários déficits funcionais ou de crescimento. O uso de anti-histamínicos (antagonistas de receptores H1) nesse período é muito controverso devido a estes possíveis efeitos deletérios.

2 | OBJETIVOS

Investigar, através de uma revisão da literatura, possíveis efeitos teratogênicos dos anti-histamínicos.

3 | MÉTODOS

Foi realizada pesquisa nas bases de dados Medline e SciELO. Os termos de busca foram “pregnancy”, “antihistamine” e “teratogenic effects”, utilizando-se o MeSH para obter variações. Ao todo, foram encontrados 1927 artigos, de forma que foram excluídos aqueles cujo resumo ou título não se aplicavam à proposta do presente estudo. Foram escolhidos 7 artigos para a confecção deste trabalho.

4 | RESULTADOS

Os anti-histamínicos estão entre os medicamentos mais comumente prescritos durante a gravidez, para tratamento de sintomas dermatológicos, alérgicos ou para alívio de náuseas, sendo que aproximadamente 15% das mulheres grávidas relataram seu uso. Conforme a categorização baseada na segurança da utilização de fármacos durante a gestação, indicada pelo FDA (Food and Drug Administration), nenhum dos anti-histamínicos disponíveis foi comprovadamente classificado como seguro. Tanto os fármacos de primeira geração, conhecidos como não seletivos, quanto os de segunda foram categorizados

pela FDA como de risco B ou C. A categoria B indica que não foram encontrados riscos fetais em estudos realizados em animais. No que tange à classificação de risco C, foram demonstrados em animais efeitos adversos sobre o feto. Em ambas as categorias, faltam estudos adequados em humanos, principalmente no que diz respeito aos anti-histamínicos de segunda geração, que começaram a ser comercializados posteriormente aos de primeira geração. Uma pesquisa realizada entre 1998 e 2010 envolveu ao todo 19.195 lactentes, sendo que 12.213 apresentavam malformações e 6.982 compunham o grupo controle. Esse estudo demonstrou que 14,9% dos bebês com malformações e 13,7% do grupo controle foram expostos a anti-histamínicos durante o primeiro trimestre de gestação. Esses números não evidenciaram diferença significativa que suporte a associação entre teratogenicidade e o uso de fármacos anti-histamínicos. Embora a segurança não tenha sido inequivocadamente estabelecida e alguns estudos relatem o aumento da teratogenicidade, não há dados suficientes na literatura que sugiram que os anti-histamínicos têm efeitos deletérios na gravidez, como a prematuridade, defeitos do tubo neural, espinha bífida, fissura palatina, atresia intestinal, natimortos ou baixo peso ao nascer.

5 | CONCLUSÃO

Na revisão realizada, não foi concluída associação positiva entre o uso de anti-histamínicos no primeiro trimestre de gravidez e taxas de malformações maiores. Entretanto, fica evidente a necessidade de o médico estar atento ao nível de informações e segurança dos medicamentos disponíveis, para o tratamento de sinais e sintomas durante a gestação. Para assim possibilitar o bem-estar tanto da gestante quanto do feto.

REFERÊNCIAS

- 1) KAR, Sumit; KRISHNAN, Ajay; PREETHA, K; MOHANKAR, Atul. **A review of antihistamines used during pregnancy.** *Journal Of Pharmacology And Pharmacotherapeutics*, [S.L.], v. 3, p. 105-108, 2 maio 2012.
- 2) CAPARROZ, Fábio Azevedo; GREGORIO, Luciano Lobato; BONGIOVANNI, Giuliano; IZU, Suemy Cioffi; KOSUGI, Eduardo Macoto. **Rhinitis and pregnancy: literature review.** *Brazilian Journal Of Otorhinolaryngology*, [S.L.], v. 82, n. 1, p. 105-111, jan. 2016.
- 3) SETO, Arnold; EINARSON, Tom; KOREN, Gideon. **Pregnancy Outcome Following First Trimester Exposure to Antihistamines: meta-analysis.** *American Journal Of Perinatology*, [S.L.], v. 14, n. 03, p. 119-124, mar. 1997.
- 4) ETWEL, Fatma; FAUGHT, Lauren H.; RIEDER, Michael J.; KOREN, Gideon. **The Risk of Adverse Pregnancy Outcome After First Trimester Exposure to H1 Antihistamines: a systematic review and meta-analysis.** *Drug Safety*, [S.L.], v. 40, n. 2, p. 121-132, 22 nov. 2016.
- 5) LI, Qian; MITCHELL, Allen A.; WERLER, Martha M.; YAU, Wai-Ping; HERNÁNDEZ-DÍAZ, Sonia. **Assessment of Antihistamine Use in Early Pregnancy and Birth Defects.** *The Journal Of Allergy And Clinical Immunology: In Practice*, [S.L.], v. 1, n. 6, p. 666-674, nov. 2013.

6) GILBOA, Suzanne M.; STRICKLAND, Matthew J.; OLSHAN, Andrew F.; WERLER, Martha M.; CORREA, Adolfo. **Use of antihistamine medications during early pregnancy and isolated major malformations.** *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*, [S.L.], v. 85, n. 2, p. 137-150, fev. 2009.

7) GOLEMBESKY, Amanda; COONEY, Maureen; BOEV, Rossen; SCHLIT, Anne-Françoise; BENTZ, Jürgen W. G.. **Safety of cetirizine in pregnancy.** *Journal Of Obstetrics And Gynaecology*, [S.L.], v. 38, n. 7, p. 940-945, 22 mar. 2018

CAPÍTULO 13

LEVANTAMENTO DOS EFEITOS DE ORGANOFOSFORADOS SOBRE DIFERENTES SISTEMA ORGÂNICOS

Data de aceite: 01/09/2021

Data de submissão: 04/07/2021

Djanira Aparecida da Luz Veronez

Universidade Federal do Paraná, Departamento
de Anatomia
Curitiba - Paraná
<http://lattes.cnpq.br/9947917203115255>

Pietra Mancini Seibt

Universidade Federal do Paraná, Curso de
Biomedicina
Curitiba - Paraná
<http://lattes.cnpq.br/4489856775571037>

William Mattana dos Santos

Universidade Federal do Paraná, Curso de
Biomedicina
Curitiba - Paraná
<http://lattes.cnpq.br/9581511255783868>

Larissa Dayelle Osterneck

Faculdades Pequeno Príncipe, Curso de
Medicina
Curitiba - Paraná
<http://lattes.cnpq.br/2177631822731381>

RESUMO: A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que a cada ano ocorra cerca de 3.000.000 casos de intoxicação aguda por pesticidas, com 220.000 óbitos. A maioria destes incidentes ocorre nos países em desenvolvimento, como a África do Sul, Ásia, América Central e América do Sul. Pesticidas do grupo dos organofosforados são compostos

anticolinesterásicos que causam variado grau de toxicidade para o organismo. Neste sentido, este estudo teve como objetivo desenvolver um levantamento de dados sobre os efeitos de organofosforados em diferentes sistemas orgânicos. Para isso, foi desenvolvida uma revisão sistemática integrativa da literatura a partir de um levantamento bibliográfico de artigos indexados nas principais bases de dados como Elsevier, Cochrane, PubMed, SciELO, EmBase, BVS MEDLINE e LILACS-BIREME que reportam intoxicação por defensivo agrícola, em um recorte temporal que envolveu as últimas 5 décadas. Desta forma, constatou-se que o impacto dos organofosforados à saúde, seja por exposição direta ou indireta, causa elevado grau de toxicidade aos expostos devido aos efeitos deletérios dos organofosforados no organismo. Ao longo do tempo de exposição, ocorre acúmulo destes compostos em diferentes sistemas orgânicos, causando patologias, tardiamente. Além disso, o uso indiscriminado acarreta um significativo número de intoxicações, agudas ou crônicas. Assim, a elevada aplicação de agentes tóxicos, sem o emprego dos cuidados necessários, tem contribuído para a degradação ambiental e para o aumento das intoxicações ocupacionais, tornando-se um dos principais problemas de saúde pública no Brasil.

PALAVRAS-CHAVE: Compostos organofosforados, corpo humano, herbicidas, inseticidas, temefós.

SURVEY OF THE EFFECTS OF ORGANOPHOSPHATES ON DIFFERENT ORGANIC SYSTEMS

ABSTRACT: The World Health Organization (WHO) estimates that each year about 3,000,000 cases of acute pesticide poisoning occur, with 220,000 deaths. Most of these incidents occur in developing countries such as South Africa, Asia, Central America, and South America. Pesticides from the organophosphate group are anticholinesterase compounds that cause varying degrees of toxicity to the body. In this sense, this study aimed to develop a survey of data on the effects of organophosphates on different organ systems. To this end, an integrative systematic review of the literature was developed based on a bibliographic survey of articles indexed in major databases such as Elsevier, Cochrane, PubMed, SciELO, EmBase, BVS MEDLINE, and LILACS-BIREME that reported pesticide intoxication, in a time frame involving the last 5 decades. Thus, it was found that the impact of organophosphates on health, whether by direct or indirect exposure, causes a high degree of toxicity to those exposed due to the deleterious effects of organophosphates on the body. Over time of exposure, there is accumulation of these compounds in different organ systems, causing pathologies later in life. Besides this, the indiscriminate use leads to a significant number of intoxications, acute or chronic. Thus, the high application of toxic agents, without the use of the necessary care, has contributed to environmental degradation and to the increase of occupational poisonings, becoming one of the main public health problems in Brazil.

KEYWORDS: Herbicides, human body, insecticides, organophosphorus compounds, temefos.

1 | INTRODUÇÃO

Nos últimos anos o consumo de agrotóxicos, principalmente de organofosforados, tem aumentado de forma significativa não só no Brasil como em todo o mundo.

De acordo com Pelaez (2011), esse aumento corresponde a 100%, entre os anos de 2000 e 2010, já no mesmo período o Brasil apresentou um aumento de 200% (BOMBARDI, 2017; PELAEZ, 2011). É importante salientar também, que o que afeta e modifica os números do uso de agrotóxicos é a proibição do consumo em alguns países. Além disso, as empresas fabricantes desses compostos, procuram as facilidades ambientais presentes nos países subdesenvolvidos, por conta da legislação cada vez mais restritiva dos países de origem (BOMBARDI, 2017). As dez maiores empresas produtoras de agrotóxicos do mundo estão localizadas nos Estados Unidos, na Alemanha, na China, na Suíça e no Japão (YUAN, 2016).

Dentre as dez maiores produtoras de agrotóxicos, apenas Estados Unidos e China ocupam a primeira e segunda posição no ranking de maiores consumidores. Além desses, os países que também utilizam uma grande quantidade de agrotóxicos, sendo os principais os organofosforados, de acordo com o percentual sobre a quantidade total mundial (em 1 mil toneladas), são: Brasil, Argentina e Canadá (MORAES, 2019). Os cinco países (FIGURA 1) citados apresentam uma regulamentação considerada pouco restritiva, pois entre os dez ingredientes ativos usados no Brasil têm-se três proibidos na União Europeia,

são eles: acefato, atrazina e paraquate, porém tem seu uso autorizado nos Estados Unidos, Japão, China e nos demais países do Mercosul (BOMBARDI, 2017, MORAES, 2019). Com essas diferenças na regulamentação, como nos limites máximos de resíduos permitidos em alimentos, como o ingrediente ativo glifosato que no Brasil, na China, no Japão, na União Europeia é um parte por milhão (ppm), já nos Estados Unidos esse valor quintuplica, no cultivo do milho (BRASIL, 2018), faz com que haja uma disparidade no consumo.



FIGURA 1 - MAIORES CONSUMIDORES DE AGROTÓXICOS DO MUNDO.

FONTE: os autores (2021).

Na União Europeia, também existe um limite para a quantidade total de agrotóxicos presentes na água, porém em países como Brasil, China, Estados Unidos e Japão não há essa restrição (MORAES, 2019). Entretanto, o limite por agrotóxico é estabelecido nesses países, como o estabelecido pela Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos, que o glifosato seja um produto de uso restrito, o qual apresenta um limite de 700 mg/L em água potável, além dos limites estabelecidos para frutas, hortaliças, cogumelos selvagens e tubérculos. No Brasil, o glifosato é o organofosforado mais utilizado e apresenta resíduo permitido no país de 10 a 400 vezes maior do que o autorizado na União Europeia, já na água potável do Brasil é permitido o glifosato 5000 mil vezes a mais que o limite estabelecido na União Europeia (BOMBARDI, 2017).

Além das diferenças entre os diversos países, há diferenças regionais do uso de agrotóxicos. No Brasil, tem-se os estados de Mato Grosso, São Paulo, Goiás e Mato Grosso do Sul na liderança, utilizando entre 12 e 16 kg de agrotóxicos por hectare (BOMBARDI, 2017). Ademais, alguns dos princípios ativos mais utilizados no país, nas culturas de soja, milho e algodão, entre os anos de 2012 e 2016, foram: Glifosato, Clorpirifós, 2,4-D, Atrazina, Óleo mineral, Mancozebe, Metoxifenoazida, Acefato, Haloxifope-P-metilico, Lactofem e Paraquate (PIGNATI et al., 2017). Contudo, o interesse de produtores de

pesticidas é evitar que a regulamentação seja menos restritiva, pois assim o consumo aumenta, como ocorre no Brasil, o qual apresenta uma alta permissividade, tornando-se um mercado importante de consumo, diferentemente dos países desenvolvidos, os quais são mais restritivos (MORAES, 2019).

Com base nestes aspectos abordados este estudo teve como objetivo desenvolver um levantamento de dados sobre os efeitos de organofosforados em diferentes sistemas orgânicos

2 | METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de revisão sistemática integrativa da literatura.

Como estratégia de busca foi desenvolvido um levantamento bibliográfico de artigos indexados nas principais bases de dados como Elsevier, Cochrane, PubMed, SciELO, EmBase, BVS MEDLINE e LILACS-BIREME que reportam intoxicação por defensivo agrícola, em um recorte temporal que envolveu as últimas 5 décadas.

Os artigos científicos foram selecionados utilizando as palavras-chave que constam nos Descritores em Ciência da Saúde (Decs) e no Medical Subject Headings (Mesh) (TABELA 1)

| Palavra-chave | Inglês | Espanhol | Francês |
|--------------------------------|----------------------------|--------------------------------|----------------------------------|
| Clorpirifós | Chlorpyrifos | Clorpirifos | Chlorpyrifos |
| Compostos organofosforados | Organophosphorus compounds | Compuestos organofosforados | Composés organiques du phosphore |
| Corpo humano | Human body | Corpo humano | Corps humain |
| Herbicidas | Herbicides | Herbicidas | Herbicides |
| Inseticidas | Insecticides | Insecticidas | Insecticides |
| Paraoxon | Paraoxon | Paraoxon | Paraoxon |
| Síndromes neurotóxicas | Neurotoxicity syndromes | Síndromes de neurotoxicidad | Syndromes neurotoxiques |
| Temefós | Temefos | Temefós | Téméfos |
| Transtorno autístico | Austistic disorder | Trastorno autístico | Trouble autistique |
| Transtorno do espectro autista | Autism spectrum disorder | Trastorno del espectro autista | Trouble du spectre autistique |

TABELA 1 – PALAVRAS-CHAVE.

FONTE: os autores (2021).

Foi realizado o cruzamento entre as palavras-chave relacionadas ao tema

investigado, respeitando a plataforma de busca, empregando-as em português, inglês, espanhol e francês.

Inicialmente, os termos “defensivo agrícola” e “intoxicação” foram utilizados conjugados de forma intencional com interesse de inspeção e de obtenção de uma maior quantidade de estudos, evitando que alguma pesquisa importante seja excluída do levantamento preliminar.

A condução da busca nas bases de dados escolhidas foi realizada por três examinadores independentes com base em discernimentos previamente definidos. Além disso, será realizada a comparação entre as revisões dos examinadores para instituir a seleção dos artigos e justificar possíveis exclusões

Como critérios de inclusão os artigos foram selecionados, primeiramente por julgamento dos seus títulos, secundariamente por análise dos resumos e por fim por avaliação do contexto completo dos artigos científicos

As exclusões dos artigos científicos foram baseadas na presença de divergência com a hipótese, pela impossibilidade de responder a questão norteadora da pesquisa, pelo não atendimento ao delineamento do estudo e qualidade metodológica pré definida e pela falta de dados robustos.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Efeitos no sistema neuroendócrino

O mecanismo de ação tóxica dos organofosforados está relacionado à inibição irreversível de esterases, mais especificamente, da acetilcolinesterase. A inibição desta enzima impede a hidrólise de acetilcolina (mediador químico de sinapses do Sistema Nervoso Central, Sistema Nervoso Periférico e junções neuro-musculares), levando ao acúmulo do neurotransmissor nas áreas sinápticas. O excesso de acetilcolina nas fendas sinápticas desencadeia sinais nicotínicos e muscarínicos periféricos e/ou centrais (ECOBICHON, 2001; COLLOMBET, 2011; PEREIRA et al., 2014).

Nos mamíferos, sinais centrais nicotínicos e muscarínicos são caracterizados por dores de cabeça, convulsões epilépticas com perda de consciência, ansiedade e inibição da função respiratória medular central. Sinais muscarínicos periféricos são observados principalmente em glândulas exócrinas por processos de hipersecreção (como rinorreia, broncorréia, sudorese, lacrimação e salivação). Sinais nicotínicos periféricos, por outro lado, são caracterizados por taquicardia, hipertensão, palidez, fasciculação e convulsões, as quais podem evoluir para paralisia dos músculos estriados esqueléticos (BAJGAR, 2004; LALLEMENT et al., 1998).

Não obstante, os efeitos dos organofosforados vão além da inibição da acetilcolinesterase. Esses compostos são potenciais causadores de dano no transporte

axonal, neuroinflamação, estresse oxidativo e autoimunidade (NAUGHTON e TERRY, 2018). Maiores consequências são observadas em diferentes sistemas de neurotransmissores como, por exemplo, a perda neuronal no sistema dopaminérgico relacionado à substância negra (ZHANG et al., 2015), e alterações na função sináptica da serotonina por meio de modificações na expressão dos receptores, nos transportadores e na transdução de sinal mediada por serotonina (ALDRIDGE et al., 2004). Além disso, anomalias serotoninérgicas estão intimamente associadas ao distúrbio do sono e ao apetite, bem como à ansiedade e à depressão (ANDERSEN et al., 2002).

Ademais, a perturbação generalizada da replicação e diferenciação celular anormal (BARONE et al., 2000), problemas na transcrição de genes e síntese de DNA (ROY et al., 1998); modificações na expressão de fatores de transcrição (CRUMPTON et al., 2000); alterações da sinalização da adenilil ciclase (MEYER et al., 2004) e de inúmeros neurotransmissores como monoaminas, noradrenalina e dopamina (ALDRIDGE et al., 2004, 2005; SLOTKIN e SEIDLER, 2005, 2007a, 2007b), e alterações em proteínas motores e componentes do citoesqueleto neuronal (NAUGHTON e TERRY JR., 2018) também foram descritos como possíveis mecanismos neurotóxicos.

3.2 Alterações no sistema locomotor

Os compostos organofosforados demonstraram a capacidade de desencadear alterações histopatológicas em músculos estriados esqueléticos de animais experimentais (GUPTA et al., 1987). As mudanças foram majoritariamente observadas na região adjacente à placa motora e, inicialmente, incluía eosinofilia com inchaço sarcoplasmático e perda de estriações transversais. Posteriormente, foi observado a picnose dos núcleos sarcolêmicos, a qual progrediu para uma necrose localizada (ARIENS et al., 1969). Ademais, estudo realizado por Leonard e Salpeter (1979), sugere que a miopatia causada pela exposição a organofosforados está relacionada ao acúmulo intracelular de cálcio, o qual desencadeia a liberação de enzimas lisossômicas ou a liberação de proteases.

Cavaliere et al. (1996) realizaram um estudo com um grupo de ratos Wistar intoxicados com paraoxon, no qual foi possível qualificar o grau de miotoxicidade de organofosforados. Observou-se sinais intensos de fasciculação muscular, ataxia, prostração e tremores. Além disso, foi realizada uma análise de reação histoquímica para fosfatase ácida, que demonstrou, com nitidez, a presença das fibras musculares necróticas.

Além do comprometimento muscular, foram encontradas alterações ósseas causadas pela exposição a longo prazo aos organofosforados. Uma análise histomorfométrica realizada por Compston et al. (1999), demonstrou uma redução significativa na camada de osso esponjoso de agricultores, apresentando, assim, um perímetro com perda óssea maior que o normal. Esse aumento na área de desgaste sugere uma falha no preenchimento realizado pelos osteoblastos nesses locais de reabsorção, uma vez que foram encontrados apenas osteoclastos na região estudada. Além disso, Grisaru et al (1999) descreveram que

o fator de transcrição Cbfa-1, associado à diferenciação de osteoblastos em osteoclastos, e fatores osteogênicos ligados ao promotor do gene da acetilcolinesterase, demonstraram um suposto papel dessa enzima na formação óssea, o qual pode ser afetado pela presença de compostos organofosforados, gerando redução celular e tecidual na parte óssea.

Outro estudo realizado por Hoogduijn et al (2006), relatou que a exposição de células-tronco mesenquimais (MSCs) à baixas concentrações de clorpirifós resultou na inibição da atividade da enzima acetilcolinesterase, reduzindo a diferenciação osteogênica das MSCs devido a diminuição da atividade da fosfatase alcalina e deposição de nódulos calcificados

Ademais, trabalhadores que pulverizam pesticidas são os que mais sofrem com a exposição frequente aos organofosforados. Dessa forma, foi realizado um estudo com agricultores, que aplicavam os próprios pesticidas, e com indivíduos voluntários, que nunca tiveram contato com defensivos agrícolas, os quais participaram como grupo controle. Uma alta frequência de artrite reumatoide autoimune foi identificada no grupo de agricultores pulverizadores (KOUREAS et al., 2017). Tal fato justifica-se devido aos pesticidas apresentarem alguns mecanismos que podem afetar a diferenciação e a regulação das respostas imunes, como a modificação dos perfis de citocinas Th1/Th2, autoanticorpos aumentados e níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias, ocasionando a artrite reumatoide (PARKS et al., 2011; CORSINI et al., 2013; HOLSAPPLE., 2002).

3.3 Efeitos no sistema digestório

A presença de resíduos de OPs em alimentos também tem sido relacionada com patologias do trato gastrointestinal. Alimentos contaminados com resíduos de pesticidas são passíveis de modular a maturação do sistema imune, a microbiota intestinal e a barreira intestinal, principalmente no período de desmame, quando sistema digestório ainda está imaturo (CONDETTE et al., 2014). Animais afetados por esses resíduos químicos mostraram anormalidades no processo de digestão, resultantes da fusão das vilosidades intestinais, degeneração do epitélio mucoso e danos na lâmina própria e submucosa do intestino, o que pode afetar a secreção de enzimas no canal alimentar (STALIN et al., 2019).

Os organofosforados também parecem ter a capacidade de alterar a permeabilidade intestinal ao diminuir a expressão de proteínas da junção oclusiva no íleo e no cólon (CONDETTE et al., 2014). Esse aumento da permeabilidade permite maior entrada de antígenos no corpo – como o LPS, por exemplo –, sendo capaz de causar inflamação crônica, levando a resistência à insulina e obesidade (LIANG et al., 2019). Indivíduos expostos a esses compostos frequentemente apresentam quadros de hiperglicemia, resistência à insulina e estresse oxidativo (VELMURUGAN et al., 2017), além de diminuir os níveis de glicogênio hepático, observado em animais com exposição aguda e crônica (RAHIMI e ABDOLLAHI, 2007). Em concordância com esses efeitos, o uso de pesticidas tem contribuído com o aumento dos riscos de desenvolver diabetes tipo 2 e obesidade

(RUZZIN et al., 2010; THAYER et al., 2012).

Substâncias absorvidas no intestino, como resíduos de organofosforados, são encaminhadas para o fígado por meio da veia porta (DESESSO e JACOBSON, 2001), onde são metabolizadas, principalmente, pela via do citocromo P450 (TUZMEN et al., 2008). Uma vez no fígado, esses compostos são potenciais causadores de alterações patológicas, incluindo infiltração de células inflamatórias e degeneração de hepatócitos nas regiões periféricas da veia central (TANVIR et al., 2016), esteatose hepática (WANG et al., 2019), além de vacuolização e necrose de hepatócitos (STALIN et al., 2019).

O envenenamento por OPs também tem forte relação com casos de pancreatite aguda (DRESSEL et al., 1979). Os efeitos dessas substâncias no pâncreas envolvem aumento da pressão nos ductos pancreáticos e excesso de secreção de enzimas (YOSHIDA et al., 2015), bem como perturbações na sua função endócrina, resultantes da inibição da acetilcolinesterase (KAMATH e RAJINI, 2007). Segundo Hou et al. (2019), quadros de infecção ou inflamação exacerbada, unidas à intoxicação por pesticidas organofosforados, podem acarretar necrose pancreática severa.

3.4 Efeitos no sistema cardiorrespiratório

A intoxicação respiratória aguda causada por compostos organofosforados é determinada pela superestimulação dos receptores colinérgicos e pelo excesso de acetilcolina (ACh). Cada um desses receptores apresenta efeitos diferentes sobre o sistema respiratório (NIVEN et al., 2004). Os receptores muscarínicos causam as contrações dos músculos lisos das vias aéreas, broncoespasmo e estimulação das glândulas traqueobrônquicas, as quais produzem secreções espessas (SIDELL et al., 1992). Já os receptores nicotínicos, acarretam a formação das fasciculações, contrações musculares esqueléticas recorrentes que resultam em fadiga e paralisia (KUBA et al., 1974). Ademais, o excesso de acetilcolina periférica ocasiona a broncoconstrição, fraqueza e disfunção dos músculos voluntários responsáveis pela respiração (CAREY et al., 2013).

No entanto, a intoxicação respiratória pode apresentar duas fases, a primeira relacionada à lesão de pneumócitos e descamação da pleura, resultando em inflamação e hemorragia, com surgimento de edemas e exsudação de eritrócitos e leucócitos. Na segunda fase, denominada proliferativa, os fibroblastos provocam a fibrose pulmonar progressiva e irreversível, ocasionando insuficiência respiratória. Ademais, quando a intoxicação é causada por altas doses de organofosforados, a insuficiência respiratória pode causar hipoxemia severa e, conseqüentemente, acidose metabólica, afetando outros órgãos, como o coração, resultando em fibrilação atrial e ventricular em até 72 horas após a ingestão do composto (CALDAS e SOUZA, 2000).

A intoxicação cardíaca, assim como a respiratória, também está relacionada aos receptores e manifestações colinérgicas (KARKI et al., 2004; NIVEN et al., 2004). Dessa forma, podem ser apresentados diversos efeitos relacionados à toxicidade cardíaca como

taquicardia sinusal e hipertensão por tônus simpático intenso, relacionados aos efeitos nicotínicos, a bradicardia, que está ligada aos graus de bloqueio atrioventricular e arritmias ventriculares, que estão correlacionados aos efeitos da manifestação colinérgica (SAADEH et al., 1997). Essas implicações estão associadas a diversos mecanismos, como: hiperatividade autônoma, hipoxemia, acidose, distúrbios eletrolíticos e efeitos tóxicos diretos do composto no miocárdio (KARKI et al., 2004).

De acordo com Ludomirsky et al (1982), a intoxicação por organofosforados apresenta três fases referentes à toxicidade cardíaca. A primeira fase dispõe de um breve aumento do tônus simpático, seguida pela segunda fase, a qual apresenta atividade parassimpática em um período prolongado, e por fim a fase três com a presença de taquicardia ventricular *torsades de pointes*, seguida por fibrilação ventricular. Além disso, foi demonstrado por Weidler et al (1974) que os danos causados no miocárdio ocorrem devido a hiperatividade simpática e parassimpática.

Outrossim, em casos mais graves, pode ocorrer sequelas inerentes ao sistema cardiorrespiratório, como enfisema subcutâneo, pneumomediastino, consolidação difusa dos lobos e pneumotórax. Ademais, pode haver constatação de falência cardíaca com necrose tecidual em decorrência da hipoxemia, acidose e desarranjos eletrolíticos (CALDAS e SOUZA, 2000; KARKI et al., 2004).

3.5 Efeitos no sistema tegumentar

A pele representa uma via significativa na captação de OPs (FREDERIKSEN et al., 2018), tendo em vista o potencial contato com esses compostos em ambientes de produção agrícola, onde esses pesticidas são utilizados. Esses químicos têm a capacidade de se depositar progressivamente no estrato córneo da epiderme, para então serem absorvidos pelas camadas mais profundas, como a derme, onde passam a se acumular (MOORE et al., 2014).

Estudos sugerem, ainda, uma relação causal entre o contato com pesticidas no ambiente de trabalho e o desenvolvimento de neoplasmas malignos na derme (RAFNSSON, 2006). Segundo Fernandes et al. (2019), a exposição ao dimetoato (OP) associada à radiação UV é capaz de induzir mudanças histopatológicas na pele de ratos, além de alterar a expressão de genes, o que resulta em risco de carcinogênese e câncer de pele.

Além da derme e epiderme, os organofosforados também têm um grande potencial de se acumular no tecido adiposo, onde podem causar uma alta gama de alterações, como aumentar o estresse oxidativo, prejudicar o metabolismo da glucose e reduzir a função da insulina dentro do tecido (PAKZAD et al., 2013). Estudos desenvolvidos por Meggs e Brewer (2007) e Zarei et al (2016) sugerem que organofosforados afetam a viabilidade de células tronco do tecido adiposo capazes de se diferenciar em células nervosas e podem induzir diferenciação acelerada de adipócitos imaturos em células adiposas maduras, além de levar a um aumento do peso corporal.

Além disso, o tecido adiposo possui interação com outros tecidos, como o cérebro e o músculo esquelético, por meio da liberação de adipocinas, como a leptina e a adiponectina (SCHERER, 2006). A exposição neonatal a certos pesticidas, como o paration, resulta em perturbações na regulação das adipocinas responsáveis pela comunicação entre o cérebro e os adipócitos, além de evocar uma resposta inflamatória no tecido adiposo. Tais efeitos podem levar à obesidade e ao desenvolvimento de diabetes tipo 2 na vida adulta (LASSITER et al., 2010).

3.6 Efeitos no sistema genitourinário

Histopatologias relacionadas aos organofosforados foram observadas no tecido renal de ratos, onde é possível perceber o alargamento do espaço urinário, a infiltração de células inflamatórias, a vacuolização citoplasmática dos túbulos renais, a dilatação e o congestionamento de vasos sanguíneos e ruptura da cápsula de Bowman (ZIDAN, 2015). Além disso, constatou-se atrofia das estruturas glomerulares, hemorragia severa entre os túbulos coletores da região medular e degeneração tecidual (KAYA et al., 2018).

Estudo desenvolvido por Baligar e Kaliwal (2007) sugere que os compostos organofosforados influenciam as funções reprodutivas nos vertebrados ao alterarem os níveis dos neurotransmissores, prejudicando a regulação do eixo hipotálamo-hipófise-gônadas. Ademais, desequilíbrios da homeostase hormonal, causados pela supressão da liberação de GnRH, prejudicam diretamente a síntese e secreção de hormônios gonadotróficos pela adenohipófise e, indiretamente, ao alterar a responsividade das células hipofisárias ao GnRH. Em ambos os casos, têm-se níveis séricos reduzidos de FSH e LH (CECCHI et al., 2012).

Estudo experimental de Kheradmandi et al (2019) demonstrou alterações na área e diâmetro dos túbulos seminíferos nos testículos de roedores, bem como redução dos parâmetros espermáticos (número e motilidade) e alterações morfológicas nos espermatozoides.

Para mais, organofosforados podem, também, causar alterações na fisiologia reprodutiva, com efeitos diretos sobre as gônadas e o embrião. A toxicidade reprodutiva nos mamíferos é caracterizada por alterações do comportamento reprodutivo, da produção e transporte de gametas, bem como por infertilidade e abortos espontâneos (MAITRA e MITRA, 2018).

4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em razão do benefício do agrotóxico para o sucesso do plantio, o trabalhador rural tem a tendência de superestimar seus efeitos benéficos para a agricultura, desconsiderando os malefícios à saúde humana em curto, médio e longo prazo.

Para tanto, o impacto dos organofosforados à saúde, seja por exposição direta ou

indireta, causa elevado grau de toxicidade aos expostos devido aos efeitos deletérios dos organofosforados no organismo. Ao longo do tempo de exposição, ocorre acúmulo destes compostos em diferentes sistemas orgânicos, causando patologias, tardiamente.

Além disso, o uso indiscriminado acarreta um significativo número de intoxicações, agudas ou crônicas. Assim, a elevada aplicação de agentes tóxicos, sem o emprego dos cuidados necessários, tem contribuído para a degradação ambiental e para o aumento das intoxicações ocupacionais, tornando-se um dos principais problemas de saúde pública no Brasil.

Desta forma, se faz necessárias ações tanto preventivas como terapêuticas para assegurar a saúde humana, além da importância de novas portarias e regulamentações governamentais relativas à produção, comercialização e utilização dos agrotóxicos devam ser definidas e conduzidas com rigor para promoção e proteção da saúde e do meio ambiente.

REFERÊNCIAS

ALDRIDGE, J. E.; SEIDLER, F. J.; SLOTKIN, T. A. **Developmental exposure to chlorpyrifos elicits sex-selective alterations of serotonergic synaptic function in adulthood: critical periods and regional selectivity for effects on the serotonin transporter, receptor subtypes, and cell signaling.** *Environmental Health Perspect*, v. 112, n. 2, p. 148-155, 2004. <https://doi.org/10.1289/ehp.6713>

ALDRIDGE, J. E.; MEYER, A.; SEIDLER, F. J.; SLOTKIN, T. A. **Alterations in central nervous system serotonergic and dopaminergic synaptic activity in adulthood after prenatal or neonatal chlorpyrifos exposure.** *Environmental Health Perspect*, v. 113, n. 8, p. 1027-1031, 2005. <https://doi.org/10.1289/ehp.7968>

ANDERSEN, S. L.; DUMONT, N. L.; TEICHER, M. H. **Differences in behavior and monoamine laterality following neonatal clomipramine treatment.** *Developmental Psychobiology*, v. 41, n. 1, p. 50-57, 2002. <https://doi.org/10.1002/dev.10055>

ARIENS, A. T.; WOLTHUIS, O. L.; VAN BENTHAM, R. M. J. **Reversible necrosis at the end plate region in striated muscles of the rat poisoned with cholinesterase inhibitors.** *Experientia*, v. 1, n. 1, p. 57-59, 1969. <https://doi.org/10.1007/BF01903894>

BAJGAR, J. **Organophosphates/nerve agent poisoning: mechanism of action, diagnosis, prophylaxis, and treatment.** *Advances in Clinical Chemistry*, v. 38, p. 151-216, 2004. [https://doi.org/10.1016/S0065-2423\(04\)38006-6](https://doi.org/10.1016/S0065-2423(04)38006-6)

BALIGAR, O. N.; KALIWAL, B. B. **Reproductive Toxicity of Carbofuran to the Female Mice: Effects on Estrous Cycle and Follicles.** *Industrial Health*, v. 40, n. 4, p. 345-352, 2002. <https://doi.org/10.2486/indhealth.40.345>

BARONE, S.; DAS, K. P.; LASSIER, T. L.; WHITE, L.D. **Vulnerable processes of nervous system development: a review of markers and methods.** *Neurotoxicology*, v. 21, n. 2, p. 15-36, 2000.

BOMBARDI, L. M. **Geografia do Uso de Agrotóxicos no Brasil e Conexões com União Europeia**. São Paulo: FFLCH – USP, 2017.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Publicada reclassificação toxicológica de agrotóxicos, 2008. Disponível em: <[CALDAS, E. D.; SOUZA, L. C. **Avaliação de risco crônico da ingestão de resíduos de pesticidas na dieta brasileira**. Revista de Saúde Pública, v. 34, n. 5, p. 529-537, 2000. <https://dx.doi.org/10.1590/S0034-89102000000500014>](https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2019/publicada-reclassificacao-toxicologica-de-agrotoxicos#:~:text=Reclassifica%C3%A7%C3%A3o%ocorre%20em%20raz%C3%A3o%20do,de%20baix%C3%ADssimo%20potencial%20de%20dano.>. Acesso em: 29 maio 2020.</p></div><div data-bbox=)

CAREY, J. L.; DUNNB, C.; GASPARIA, R. J. **Central respiratory failure during acute organophosphate poisoning**. Respiratory Physiology & Neurobiology, v. 189, n. 2, p. 403-410, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2013.07.022>

CAVALIERE, M. J.; CALORE, E. E.; PEREZ, N. M.; PUGA, F. R. **Miotoxicidade por organofosforados**. Rev. Saúde Pública, v. 30, n. 3, p. 267-272, 1996.

CECCHI, A., ROVEDATTI, M. G., SABINO, G., MAGNARELLI, G. G. **Environmental exposure to organophosphate pesticides: assessment of endocrine disruption and hepatotoxicity in pregnant women**. Ecotoxicology and environmental safety, v. 80, p. 280-287, 2012. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2012.03.008>

COLLOMBET, J. M. **Nerve agent intoxication: Recent neuropathophysiological findings and subsequent impact on medical management prospects**. Toxicology and Applied Pharmacology, v. 255, n. 3, p. 229-241, 2011. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2011.07.003>

COMPSTON, J. E.; VEDI, S.; STEPHEN, A. B.; BORD, S.; LYONS, A. R.; HODGES, S. J.; SCAMMELL, B. E. **Reduced bone formation after exposure to organophosphates**. The Lancet, v. 354, n. 9192, p. 1791-1792, 1999. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)04466-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)04466-9)

CONDETTE, J.; KHORSI-CAUET, H.; MORLIÈRE, P.; ZABIJAK, L.; REYGNER, J.; BACH, V.; GAY-QUÉHEILLARD, J. **Increased Gut Permeability and Bacterial Translocation after Chronic Chlorpyrifos Exposure in Rats**. PLoS ONE, v. 9, n. 7, e102217, 2014. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0102217>

CORSINI, E., SOKOOTI, M., GALLI, C. L., MORETTO, A., COLOSIO, C. **Pesticide induced immunotoxicity in humans: A comprehensive review of the existing evidence**. Toxicology, v. 307, p. 123-135, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2012.10.009>

CRUMPTON, T. L.; SEIDLER, F. J.; SLOTKIN, T. A. **Developmental neurotoxicity of chlorpyrifos in vivo and in vitro: effects on nuclear transcription factors involved in cell replication and differentiation**. Brain Research, v. 857, n. 1, p. 87-98, 2000. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(99\)02357-4](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(99)02357-4)

DESESSO, J.M.; JACOBSON, C.F. **Anatomical and physiological parameters affecting gastrointestinal absorption in humans and rats**. Food and Chemical Toxicology, v. 39, n. 3, p. 209-228, 2001. [https://doi.org/10.1016/S0278-6915\(00\)00136-8](https://doi.org/10.1016/S0278-6915(00)00136-8)

DRESSEL, T.D.; GOODALE JR, R.L.; ARNESON, M.A.; BORNOR, J.W. **Pancreatitis as a complication of anticholinesterase insecticide intoxication.** *Annals of Surgery*, v. 189, n. 2, p.199-204, 1979. <http://doi.org/10.1097/0000658-197902000-00011>

ECOBICHON, D. J. **Casarett And Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons.** 5 ed., Nova lorque: Mc Graw-Hill, 1996.

FERNANDES, T. R. M. O.; OSHIMA, C. T. F.; CARDILI, L.; RIBEIRO, D.A.; SILVA, M.S.; KORINFSKY J.P.; PLAPLER, H. **The Role of Dimethoate and UV-B on Skin of Wistar Rats.** *Anticancer Research*, v. 39, n. 9, p. 5179-5184, 2019. <https://doi.org/10.21873/anticancer.13714>

FREDERIKSEN, M.; STAPLETON, H.; VORKAMP, K.; WEBSTER, T.; JENSEN, N.; SORENSEN, J.; NIELSEN, R.; KNUDSEN, L.; SORENSEN, L.; CLAUSEN, P.; NIELSEN, F. **Dermal uptake and percutaneous penetration of organophosphate esters in a human skin ex vivo model.** *Chemosphere*, v. 197, p. 185-192, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2018.01.032>

GRISARU, D.; LEVLEHMAN, E.; SHAPIRA, M.; CHAIKIN, E.; LESSING, J. B.; ELDOR, A.; ECKSTEIN, F.; SOREQ, H. **Human osteogenesis involves differentiation-dependent increases in the morphogenically active 3' alternative splicing variant of acetylcholinesterase.** *Mol. Cell Biol.*, v. 19, n. 1, p. 788-795, 1999. <https://doi.org/10.1128/MCB.19.1.788>

GUPTA, R. C.; PATTERSON, G. T.; DETTBARN, W. D. **Acute tabun toxicity; biochemical and histochemical consequences in brain and skeletal muscles of rat.** *Toxicology*, v. 46, n. 3, p. 329-341, 1987. [https://doi.org/10.1016/0300-483X\(87\)90213-7](https://doi.org/10.1016/0300-483X(87)90213-7)

HOLSAPPLE M. P. **Autoimmunity by pesticides: A critical review of the state of the science.** *Toxicol. Lett.*, v. 127, n. 1-3, p. 101-109, 2002. [https://doi.org/10.1016/S0378-4274\(01\)00489-1](https://doi.org/10.1016/S0378-4274(01)00489-1)

HOOGDUIJN, M. J.; RAKONCZAY, Z.; GENEVER, P. G. **The Effects of Anticholinergic Insecticides on Human Mesenchymal Stem Cells.** *Toxicological Sciences*, v. 94, n. 2, p. 342-350, 2006. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kf110>

HOU, R.; ZHANG, H.; CHEN, H.; ZHOU, Y.; LONG, Y.; LIU, D. **Total pancreatic necrosis after organophosphate intoxication.** *Frontiers of Medicine*, v. 13, n. 2, p. 285-288, 2019. <https://doi.org/10.1007/s11684-018-0626-z>

KAMATH, V.; RAJINI, P.S. **Altered glucose homeostasis and oxidative impairment in pancreas of rats subjected to dimethoate intoxication.** *Toxicology*, v. 231, n. 2-3, p. 137-146, 2007. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2006.11.072>

KARKI, P.; ANSARI, J. A.; BHANDARY, S.; KOIRALA, S. **Cardiac and electrocardiographical manifestations of acute organophosphate poisoning.** *Singapore Med. J.*, v. 45, n. 8, p. 835-839, 2004.

KAYA, Y.; BAS, O.; HANCI, H.; CANKAYA, S., NALBANT, I.; ODACI, E.; UYDU, H. A.; ASLAN, A. **Acute renal involvement in organophosphate poisoning: histological and immunochemical investigations.** *Taylor and Francis Online*, v. 40, n. 1, p. 410-415, 2018. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2018.1489289>

KHERADMANDI, R.; JORSARAEI, S.; FEIZI, F.; MOGHADAMNIA, A. A.; NEAMATI, N. **Protective Effect of N-Acetyl Cysteine on Chlorpyrifos-Induced Testicular Toxicity in Mice.** *International journal of fertility & sterility*, v. 13, n. 1, p. 51-56, 2019. <https://doi.org/10.22074/IJFS.2019.5494>

KOUREAS M., RACHIOTIS G., TSAKALOF A., HADJICHRISTODOULOU C. **Increased Frequency of Rheumatoid Arthritis and Allergic Rhinitis among Pesticide Sprayers and Associations with Pesticide Use**. Int. J. Environ. Res. Public Health, v. 14, n. 8, p. 865, 2017. <https://doi.org/10.3390/ijerph14080865>

KUBA K, ALBUQUERQUE EX, DALY J, BARNARD EA. **A study of the irreversible cholinesterase inhibitor, diisopropylfluorophosphate, on time course of end plate currents in frog sartorius muscle**. J Pharmacol Exp Ther, v. 189, n. 2 , p. 499-512, 1974.

LALLEMENT, G.; DORANDEU, F.; FILLIAT, P.; CARPENTIER, P.; BAILLE, V.; BLANCHET, G. **Medical management of organophosphate-induced seizures**. Journal of Physiology, v. 92, n. 5, p. 369-373, 1998. [https://doi.org/10.1016/S0928-4257\(99\)80007-2](https://doi.org/10.1016/S0928-4257(99)80007-2)

LASSITER, L. T.; RYDE, I. T.; LEVIN, E. D.; SEIDLER, F. J.; SLOTKIN, T. A. **Neonatal exposure to parathion alters lipid metabolism in adulthood: Interactions with dietary fat intake and implications for neurodevelopmental deficit** . Brain Research Bulletin, v. 81, n. 11, p. 85-91, 2010. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2009.07.002>

LEONARD, J. P.; SALPETER, M. M. **Agonist-induced myopathy at the neuromuscular junction is mediated by calcium**. Journal of Cell Biology, v. 82, n. 3, p. 811-19, 1979. <https://doi.org/10.1083/jcb.82.3.811>

LIANG, Y.; ZHAN, J.; LIU, D.; LUO, M.; HAN, J.; LIU, X.; LIU, C.; CHENG, Z.; ZHOU, Z.; WANG, P. **Organophosphorus pesticide chlorpyrifos intake promotes obesity and insulin resistance through impacting gut and gut microbiota**. Microbiome, v. 7, n. 19, 2019. <https://doi.org/10.1186/s40168-019-0635-4>

LUDOMIRSKY, A.; KLEIN, H. O.; SARELLI, P.; BECKER, B.; HOFFMAN, S.; TAITELMAN, U.; BARZILAI, J.; LANG, R.; DAVID, D.; DISEGNI, E.; KAPLINSKY, E. **Q-T prolongation and polymorphous (“torsade de pointes”) ventricular arrhythmias associated with organophosphorus insecticide poisoning**. The American Journal of Cardiology, v. 49, n. 7, p. 1654-1658, 1982. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(82\)90242-9](https://doi.org/10.1016/0002-9149(82)90242-9)

MAITRA, S. K; MITRA, A. **Reproductive Toxicity of Organophosphate Pesticides**. Annals of Clinical Toxicology, v. 1, n. 1, p. 2018.

MEGGS W.; BREWER, K. **Weight gain associated with chronic exposure to chlorpyrifos in rats**. Journal of Medical Toxicology, v. 3, n. 3, p. 89-93, 2007.

MEYER, A.; SEIDLER, F. J.; ALDRIDGE, J. E.; TATE, C. A.; COUSINS, M. M.; SLOTKIN, T. A. **Critical periods for chlorpyrifos-induced developmental neurotoxicity: alterations in adenylyl cyclase signaling in adult rat brain regions after gestational or neonatal exposure**. Environmental Health Perspect, v. 112, n. 3, p. 295-301, 2004. <https://doi.org/10.1289/ehp.6755>

MOORE, C.; WILKINSON, S.; BLAIN, P.; DUNN, M.; AUST, G.; WILLIAMS, F. **Percutaneous absorption and distribution of organophosphates (chlorpyrifos and dichlorvos) following dermal exposure and decontamination scenarios using in vitro human skin model**. Toxicology Letters, v. 229, n. 1, p. 66-72, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2014.06.008>

MORAES, R. F. Agrotóxicos no Brasil: padrões de uso, política da regulação e prevenção da captura regulatória, repositório IPEA. Disponível em: http://repositorio.ipea.gov.br/bitstream/11058/9371/1/td_2506.pdf. Acesso em: 21 jan 2021

NAUGHTON, S. X.; TERRY, A. V. **Neurotoxicity in acute and repeated organophosphate exposure.** *Toxicology*, v. 408, p. 101-112, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2018.08.011>

NIVEN, A. S.; ROPP, S. A. **Inhalational exposure to nerve agents.** *Respiratory Care Clinics of North America*, v. 10, n. 1, p. 59-74, 2004. [https://doi.org/10.1016/s1078-5337\(03\)00049-2](https://doi.org/10.1016/s1078-5337(03)00049-2)

PAKZAD, M.; FOULADDEL, S.; NILI-AHMADABADI, A.; NAZILA, P.; BAEERI, M.; AZIZI, E.; SABZEVARI, O.; OSTAD, S. N.; ABDOLLAHI, M. **Sublethal exposures of diazinon alters glucose homostasis in Wistar rats: Biochemical and molecular evidences of oxidative stress in adipose tissues.** *Pesticide Biochemistry and Physiology*, v. 105, n. 1, p. 57-61, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2012.11.008>

PARKS C. G., WALITT B. T., PETTINGER M., CHEN J. C., DE ROOS A. J., HUNT J., SARTO G., HOWARD B. V. **Insecticide use and risk of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus in the women's health initiative observational study.** *Arthritis Care Res.*, v. 63, n. 2, p. 184-194, 2011. <https://doi.org/10.1002/acr.20335>

PELAEZ, V. Monitoramento do Mercado de Agrotóxicos. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/c4bdf280474591ae99b1dd3fbc4c6735/estudo_monitoramento.pdf?MOD=AJPERES. Acesso em: 17 jan 2021.

PEREIRA E. F. R., ARACAVALA Y., DETOLLA L. J., BEECHAM E. J. JR, BASINGER G. W. JR, WAKAYAMA E. J. AND ALBUQUERQUE E. X. **Animal models that best reproduce the clinical manifestations of human intoxication with organophosphorus compounds.** *J. Pharmacol. Exp. Ther.* v. 350, n. 2, p. 313-321, 2014. <https://doi.org/10.1124/jpet.114.214932>

PIGNATI, W. A.; SOUZA E LIMA, F. A. N.; LARA, S. S.; CORREA, M. L. M.; BARBOSA, J. S.; LEÃO, L. H. C.; PIGNATTI, M. G. **Distribuição espacial do uso de agrotóxicos no Brasil: uma ferramenta para a Vigilância em Saúde.** *Ciênc. saúde coletiva*, v. 22, n. 10, p. 3281-3293, 2017. <https://doi.org/10.1590/1413-812320172210.17742017>

RAFNSSON, V. **Risk of non-Hodgkin's lymphoma and exposure to hexachlorocyclohexane, a nested case-control study.** *European Journal of Cancer*, v. 42, n. 16, p. 2781-2785, 2006. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2006.03.035>

RAHIMI, R.; ABDOLLAHI, M. **A review on the mechanisms involved in hyperglycemia induced by organophosphorus pesticides.** *Pesticide Biochemistry and Physiology*, v. 88, n. 2, p. 115-121, 2007. <https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2006.10.003>

ROY, T. S.; ANDREWS, J. E.; SEIDLER, F. J.; SLOTKIN, T. A. **Chlorpyrifos elicits mitotic abnormalities and apoptosis in neuroepithelium of cultured rat embryos.** *Teratology*, v. 58, n. 2, p. 62-68, 1998. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9926\(199808\)58:2<62::AID-TERA7>3.0.CO;2-2](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9926(199808)58:2<62::AID-TERA7>3.0.CO;2-2)

RUZZIN, J.; PETERSEN, R.; MEUGNIER, E.; MADSEN, L.; LOCK, E.; LILLEFOSSE, H.; MA, T.; PESENTI, S.; SONNE, S.; MARSTRAND, T.; MALDE, M.; DU, Z.; CHAVEY, C.; FAJAS, J.; LUNDEBYE, A.; BRAND, C.; VIDAL, H.; KRISTIANSEN, K.; FROYLAND, L.; **Persistent organic pollutant exposure leads to insulin resistance syndrome.** *Environmental Health Perspectives*, v. 118, n. 4, p. 465-471, 2010. <https://doi.org/10.1289/ehp.0901321>

SAADEH, A. M.; FARSAKH, N. A.; AL-ALI, M. K. **Cardiac manifestations of acute carbamate and organophosphate poisoning.** *Heart*, v. 77, n. 5, p. 461-464, 1997. <http://dx.doi.org/10.1136/hrt.77.5.461>

SCHERER, P. **Adipose tissue: from lipid storage compartment to endocrine organ**. *Diabetes*, v.55, n. 6, p. 1537-1545, 2006. <https://doi.org/10.2337/db06-0263>

SIDELL, F. R. **Clinical considerations in nerve agent intoxication**. In: Somani SM, editor. *The book on chemical warfare agents*. Academic Press; p. 155–94, 1992.

SLOTKIN, T. A.; SEIDLER, F. J. **The alterations in CNS serotonergic mechanisms caused by neonatal chlorpyrifos exposure are permanent**. *Developmental Brain Research*, v. 158, n. 8, p. 115-119, 2005. <https://doi.org/10.1016/j.devbrainres.2005.06.008>

SLOTKIN, T. A.; SEIDLER, F. J. **Developmental exposure to terbutaline and chlorpyrifos, separately or sequentially, elicits presynaptic serotonergic hyperactivity in juvenile and adolescent rats**. *Brain Research Bull.*, v. 73, n. 4, p. 301-309, 2007a. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2007.04.004>

SLOTKIN, T. A.; SEIDLER, F. J. **Prenatal chlorpyrifos exposure elicits presynaptic serotonergic and dopaminergic hyperactivity at adolescence: critical periods for regional and sex-selective effects**. *Reproductive Toxicology*, v. 23, n. 3, p. 421-427, 2007b. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2006.07.010>

STALIN, A.; SUGANTHI, P.; MATHIVANI, S.; PARAY, B. A.; AL-SADOON, M. K.; GOKULA, V.; MUSTHAFA, M. S. **Impact of chlorpyrifos on behavior and histopathological indices in different tissues of freshwater fish *Channa punctatus* (Bloch)**. *Environmental Science and Pollution Res.*, v. 26, p. 17623-17631, 2019. <https://doi.org/10.1007/s11356-019-05165-3>

TANVIR, E.M.; AFROZ, R.; CHOWDHURY, M.; GAN, S.H.; KARIM, N.; ISLAM, M.N.; KHALIL, M.I. **A model of chlorpyrifos distribution and its biochemical effects on the liver and kidneys of rats**. *Human & Experimental Toxicology*, v. 35, n.9, p. 991-1004. <https://doi.org/10.1177/0960327115614384>

THAYER, K.A.; HEINDEL J.J.; BUCHER, J.R.; GALLO, M.A. **Role of environmental chemicals in diabetes and obesity: a National Toxicology Program workshop review**. *Environmental Health Perspectives*, v. 120, n. 6, p. 779-789, 2012. <https://doi.org/10.1289/ehp.1104597>

TUZMEN, N.; CANDAN, N.; KAYA, E.; DEMIRYAS, N. **Biochemical effects of chlorpyrifos and deltamethrin on altered antioxidative defense mechanisms and lipid peroxidation in rat liver**. *Cell Biochemistry and Function*, v. 26, n. 1, p. 119-124, 2008. <https://doi.org/10.1002/cbf.1411>

VELMURUGAN, G.; RAMPRASATH, T.; SWAMINATHAN, K.; MITHIEUX, G.; RAJENDHRAN, J.; DHIVAKAR, M.; PARTHASARATHY, A.; BABU, D. D., THUMBURAJ, L. J.; FREDDY, A. J.; DINAKARAN, V.; PUHARI, S. S.; REKHA, B.; CHRISTY, Y. J.; ANUSHA, S.; DIVYA, G.; SUGANYA, K.; MEGANATHAN, B.; KALYANARAMAN, N.; VASUDEVAN, V.; RAMASAMY, S. **Gut microbial degradation of organophosphate insecticides-induces glucose intolerance via gluconeogenesis**. *Genome Biology*, v. 18, n. 8, p. 1-18, 2017. <https://doi.org/10.1186/s13059-016-1134-6>

WANG, D.; YAN, S.; YAN, J.; TENG, M.; MENG, Z.; LI, R.; ZHOU, Z.; ZHU, W. **Effects of triphenyl phosphate exposure during fetal development on obesity and metabolic dysfunctions in adult mice: Impaired lipid metabolism and intestinal dysbiosis**. *Environmental Pollution*, v. 246, p. 630-638, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.12.053>

WEIDLER D. J. **Myocardial damage and cardiac arrhythmias after intracranial hemorrhage: a critical review**. *Stroke*, v. 5, n. 6, p. 759-764, 1974. <https://doi.org/10.1161/01.STR.5.6.759>

YOSHIDA, S.; OKADA, H.; NAKANO, S.; SHIRAI, K.; YUHARA, T.; KOJIMA, H.; DOI, T.; KATO, H.; SUZUKI, K.; MORISHITA, K.; MURAKAMI, E.; USHIKOSHI, H.; TOYODA, I.; OGURA, S. **Much caution does no harm! Organophosphate poisoning often causes pancreatitis.** Journal of Intensive Care, v. 30, n. 3, p. 21, 2015. <https://doi.org/10.1186/s40560-015-0088-1>

YUAN, G. 2016 Top 20 Global Agchem Companies: Expedited re-organization through M&As, divestments propel global agriculture into new era. Agropages, 2016. Disponível em: <<http://news.agropages.com/News/NewsDetail---24183.htm>>. Acesso em: 17 jan 2021.

ZAREI, M. H.; SOODI, M.; QASEMIAN-LEMRASKI, M.; JAFARZADEH, E.; TAHA, M. F. **Study of the chlorpyrifos neurotoxicity using neural differentiation of adipose tissue-derived stem cells.** Environmental Toxicology, v. 31, n. 11, p. 1510-1519, 2016. <https://doi.org/10.1002/tox.22155>

ZHANG, J.; DAI, H.; DENG, Y.; TIAN, J.; ZHANG, C.; HU, Z.; BING, G.; ZHAO, L. **Neonatal chlorpyrifos exposure induces loss of dopaminergic neurons in young adult rats.** Toxicology, v. 336, p. 17-25, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2015.07.014>

ZIDAN, N.E.H.A. **Hepato- and nephrotoxicity in male albino rats exposed to Malathion and spinosad in stored wheat grains.** Acta Biologica Hungarica, v. 66, n. 2, p. 133-148, 2015. <https://doi.org/10.1556/018.66.2015.2.1>

MANIFESTO DE GLIOMAS E TUMORES MALIGNOS NO SISTEMA NERVOSO

Data de aceite: 01/09/2021

Sérgio Manuel Coelho Fernando

Acadêmico de Medicina da Universidade Ages
Irecê-BA

Lucas dos Santos de Oliveira

Acadêmico de Medicina da Universidade Ages
Irecê-BA

RESUMO: Revisão de Literatura.

INTRODUÇÃO: Mesmo com o desenvolvimento em pesquisa na área de neurocirurgia, ainda é considerado reservado o prognóstico de paciente com gliomas e tumores malignos. **OBJETIVO:** Verificar os realizar uma revisão bibliográfica para coletar informações sobre o glioma e o controle da progressão da doença. **METODOLOGIA:** Trata-se de uma revisão bibliográfica, analisando a literatura em que possa ser observado avanços nos diagnósticos e tratamentos. As opções terapêuticas disponíveis no momento, ainda não é possível efetuar um controle preciso do avanço da doença. **REVISÃO DE LITERATURA:** Através da análise, foi possível observar que com os estudos realizados até o momento, demonstra-se a necessidade de uma combinação na abordagem para a obtenção de um prognóstico mais favorável levando em consideração o uso de Nanopartículas para marcar as células tumorais seguido da RT e QT convencionais. Vale aqui ressaltar que o glioblastoma é o mais frequente e maligno dos astrocitomas e mesmo com o avanço dos diagnósticos, ainda é bastante limitado o prognóstico.

Atualmente, os prognósticos seguem três categorias reconhecidas de biomarcadores. Os biomarcadores de diagnóstico, com o intuito de reconhecer a presença de uma doença específica. Os biomarcadores de prognóstico, para identificar a evolução da doença e os biomarcadores preditivos, onde é possível observar a resposta ao tratamento particular. **CONCLUSÃO** Através destas pesquisas, pode-se concluir que estudos experimentais demonstraram que ao se realizar uma combinação de terapia antiangiogênica, baseada na ruptura de vasos sanguíneos tumorais, com quimioterapia convencional gera resultados positivos e promissores.

PALAVRAS-CHAVE: Tumor Cerebral; Oncologia; Neurologia.

ABSTRACT: INTRODUCTION: Even with the development of research in the field of neurosurgery, the prognosis of patients with gliomas and malignant tumors is still considered reserved. **OBJECTIVE:** To verify and perform a literature review to collect information on glioma and disease progression control. **METHODOLOGY:** This is a literature review, analyzing the literature in which advances in diagnoses and treatments can be observed. With the therapeutic options currently available, it is not yet possible to accurately control the progression of the disease. **LITERATURE REVIEW:** Through the analysis, it was possible to observe that with the studies carried out so far, it is demonstrated the need for a combination in the approach to obtain a more favorable prognosis taking into account the use of Nanoparticles to mark tumor cells followed by conventional RT and QT. It is

noteworthy here that glioblastoma is the most frequent and malignant of astrocytomas and even with the advance of diagnoses, the prognosis is still very limited. Currently, predictions follow three recognized categories of biomarkers. Diagnostic biomarkers, in order to recognize the presence of a specific disease. Prognostic biomarkers, to identify the evolution of the disease and predictive biomarkers, where it is possible to observe the response to the particular treatment. **CONCLUSION** Through these researches, it can be concluded that experimental studies have shown that when performing a combination of antiangiogenic therapy, based on the rupture of tumor blood vessels, with conventional chemotherapy generates positive and promising results.

KEYWORDS: Brain Tumor; Oncology; Neurology.

REFERÊNCIAS

ALVES, P.M.G. Abordagem Terapêutica de Gliomas Cerebrais de Alto Grau. Dissertação (Mestrado em Medicina) –Universidade da Beira Interior, Covilhã, 2014.

BERGHOFF, A. et alia. Clinical Neuropathology Practice News 4-2012: levels of evidence for brain tumor biomarkers. Clinical neuropathology. ISSN 0722-5091. 31:4 206–9.

BRANDES A.A. et alia. Glioblastoma in adults. Critical Reviews in Oncology/Hematology 67:139-152.

SANTOS, A. L. dos . GLIOMAS, TUMORES MALIGNOS QUE SURGEM NO SISTEMA NERVOSO. Revista Ibero-Americana De Humanidades, Ciências E Educação, 7(2), 12. 2021

MELANOMA COM METÁSTASE CARDÍACA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Data de aceite: 01/09/2021

Data de submissão: 18/06/2021

Bárbara Victoria Sena de Brito

Centro Universitário de João Pessoa (UNIPÊ)
João Pessoa - PB
<http://lattes.cnpq.br/6491258881612380>

João Rafael Pereira Bezerra Cavalcanti

Centro Universitário de João Pessoa (UNIPÊ)
João Pessoa - PB
<http://lattes.cnpq.br/8557355833935371>

Louenn Santos de Rezende

Centro Universitário de João Pessoa (UNIPÊ)
João Pessoa - PB
<http://lattes.cnpq.br/8115257717103488>

Luana Maria Leite Villarim Dias

Centro Universitário de João Pessoa (UNIPÊ)
João Pessoa - PB
<http://lattes.cnpq.br/0506332943167434>

RESUMO: O acometimento cardíaco derivado do melanoma metastático atinge apenas 4.4% dos portadores de tumores cardeais secundários, considerado raro se comparado aos originados de cânceres de pulmão. Entretanto, autópsias constataam a prevalência das lesões desse acometimento em 64% dos pacientes que morreram em decorrência de melanoma, sendo a maior taxa entre todas as neoplasias. Esse trabalho tem como objetivo explorar a ocorrência de metástases cardíacas em pacientes com melanoma. Trata-se de uma revisão de literatura

do tipo exploratória, sendo a pesquisa feita com base em artigos completos do SciELO, PubMed e LILACS publicados, especialmente, nos últimos seis anos. Os resultados expõem que o melanoma cardíaco, apesar de raro, quando acompanhado de metástase torna-se mais comum, geralmente está associado a um prognóstico desfavorável, com grande dispersão do câncer e acometimento de múltiplos órgãos. Como consequência, sintomas cardiovasculares como sopro, distúrbios de condução e arritmias se manifestam. Exames de imagem mostram nódulos característicos de malignidade, tendo como instrumento para análise ressonâncias magnéticas. Apesar de ser um diagnóstico negativo com indicação de cuidados paliativos, a ressecção cirúrgica é considerada, já que tem como objetivo reduzir complicações embólicas. Destarte, o envolvimento tumoral cardíaco originado de melanoma é um acometimento raro. Dentre os casos registrados, torna-se mais presente em pacientes que também tenham um ou mais órgãos afetados. Portanto, muitos estudos e pesquisas precisam ser feitos para compreender melhor essa patologia e seu tratamento.

PALAVRAS-CHAVE: Melanoma; Coração; Metástase; Câncer.

MELANOMA WITH CARDIAC METASTASIS: A LITERATURE REVIEW

ABSTRACT: The cardiac involvement derived from metastatic melanoma affects only 4.4% of patients with secondary cardinal tumors, considered rare when compared to those

originating from lung cancers. However, autopsies show the prevalence of lesions of this involvement in 64% of patients who died from melanoma, being the highest rate among all neoplasms. This study has the purpose to explore the occurrence of cardiac metastasis in patients with melanoma. This is an exploratory literature review, the research being based on complete articles from SciELO, PubMed e LILACS published, specially, in the last six years. The results show that cardiac melanoma, despite being rare, when accompanied by metastasis becomes more common, it is generally associated with a poor prognosis, with wide spread of cancer and involvement of multiple organs. As a result, cardiovascular symptoms such as murmur, conduction disorders and arrhythmias manifest themselves. Imaging scans show nodules characteristic of malignancy, using magnetic resonance imaging as an instrument for analysis. Despite being a negative diagnosis with indication for palliative care, surgical resection is considered, as it aims to reduce embolic complications. In conclusion, the cardiac tumor involvement originating from melanoma is a rare occurrence. Among the cases recorded, it is more present in patients who also have one or more organs affected. Therefore, many studies and research need to be done to better understand this pathology and its treatment.

KEYWORDS: Melanoma; Heart; Metastasis; Cancer.

1 | INTRODUÇÃO

O melanoma é um tipo de neoplasia capaz de acometer a pele, mucosas e vísceras e deriva-se de células denominadas melanócitos. Estas produzem um pigmento conhecido como melanina, que é responsável pela cor da pele, além de conferir determinada proteção contra efeitos solares nocivos (WAINSTEIN; BELFORT, 2004). Trata-se de um câncer grave com elevada taxa de mortalidade nos casos de detecção tardia. Isso se deve pela alta capacidade de metástase, explicada pela disseminação do mesmo para os demais órgãos do corpo humano (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2021).

Segundo estudos publicados pela Sociedade Brasileira de Dermatologia, o melanoma é o tipo menos recorrente entre os cânceres de pele e corresponde a 5% dos casos (CORRÊA, et al, 2019). Apesar disso, ele concede o pior prognóstico aos portadores. Espera-se que apenas em 2021 sejam diagnosticados aproximadamente 106,110 novos casos de melanomas apenas nos estados unidos, sendo 62.260 deles em homens. ademais, estima-se ainda que em torno de 7,180 americanos cheguem a óbito em decorrência desse tipo de câncer em 2021, também prevalecendo a população masculina entre esses dados (ASSOCIAÇÃO AMERICANA DE CÂNCER, 2021).

2 | METODOLOGIA

Refere-se a um trabalho de natureza exploratória e de revisão literária desenvolvida por meio de pesquisas guiadas pela combinação dos descritores “melanoma”, “coração”, “metástase” e “câncer”, também nas suas respectivas traduções para a língua inglesa e para a língua espanhola. Tais buscas foram realizadas pelos autores nas bases de dados

do SciELO, PubMed e LILACS até o dia 17 de junho de 2021, com foco nos estudos publicados durante os últimos seis anos. Além dos artigos encontrados através dos critérios de busca descrita anteriormente, foram utilizados dados concedidos por estudos de órgãos e associações como o Instituto Nacional de Câncer e a Associação Americana de Câncer, em aditivo dos seus livros e cartilhas.

3 | FISIOPATOLOGIA

Dando início ao estudo das alterações no organismo decorrentes do aparecimento do melanoma, é importante evidenciar que a pele é o maior órgão do corpo humano e apresenta como função a proteção com o meio externo. Essa barreira contém três divisões, sendo elas a epiderme, que é a mais exterior, a derme e hipoderme, essa sendo a camada mais interior.

O melanoma, que é um tipo de câncer de pele maligno, inicia-se na epiderme, que tem como composição três tipos de células. As escamosas, numa posição mais superficial basais e por fim os melanócitos, que são responsáveis por produzir a melanina, que nos protege da radiação ultravioleta (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2018).

Os fatores de risco para desenvolvimento deste tipo de neoplasia são diversos, todavia não são determinantes e obrigatórios para o seu desenvolvimento (OLIVEIRA, et al,2021). Dentre os principais está a exposição aos raios ultravioleta, os quais são capazes de danificar o DNA das células epidérmicas, especialmente no período da infância e adolescência (ASSOCIAÇÃO AMERICANA DE CÂNCER, 2019).

Diante disso, sabe-se que a alteração de DNA tem início nos chamados melanócitos e causa um acelerado e desorganizado crescimento deles, transformando-os em cancerígenos. Ademais, com o advento da tecnologia, tornam-se cada vez mais comuns os procedimentos de bronzeamento artificial por raios UVB, aumentando assim, a possibilidade de desenvolvimento de melanoma em pessoas mais jovens (OLIVEIRA, et al,2021).

Apesar desse tipo de câncer ser responsável apenas por 5% dos tumores de pele, sua mortalidade é bastante elevada. Tal fator se deve não apenas pelo alto poder de metástase, mas também, pela possibilidade de surgimento em qualquer parte do corpo, não necessariamente aquelas afetadas pelo sol, o que torna seu diagnóstico mais difícil (FIDELIS, et al.2020).

Existem dois tipos de cânceres de pele. Um deles é o melanoma, originário dos melanócitos e sua mutação, que tem mais frequência em indivíduos caucasianos. O outro é o não melanoma, com alta incidência em nosso país Brasil, sendo responsável por 30% dos tumores malignos, e uma baixa taxa de mortalidade de 1,1% (FIDELIS, et al.2020).

O diagnóstico geralmente é feito por dermatologistas, que utilizam de aparelhos como o dermatoscópio. Esse aparelho tem a capacidade de visualizar o interior das manchas, sinais ou pintas, algo impossível para a capacidade de visão humana (TRINDADE, et

al.2021).

De acordo com a Sociedade Brasileira de Dermatologia, o exame “ABCDE” é utilizado para observar a pele, onde o A significa assimetria, o B para observar se as bordas da lesão estão lisas, o C refere-se às cores e o D ao diâmetro que não deve passar dos 0,6cm. Por fim, o E, o qual é relativo à evolução, já que é preciso observar o progresso de qualquer mancha. Caso esse exame apresente alguma alteração, a biópsia é utilizada para dar a confirmação do diagnóstico. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA, 2017)

Assim, quando há a detecção inicial de câncer, antes de qualquer tratamento, pode-se optar pelo estadiamento clínico, onde se há apenas uma estimativa da doença com base nos exames. A partir desse ponto, se é decidido o tratamento; ou, o estadiamento patológico, onde baseia-se não apenas pelos exames, mas também, por cirurgias. Nesse viés, há uma noção melhor sobre a disseminação ou não do câncer, há um apanhado mais preciso de informações (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA, 2017)

No sistema TNM de estadiamento, cada letra faz correspondência a um estágio do câncer. O “T” é referente a tumor primário, podendo ser Tx quando o tumor não é cabível de avaliação, T0, não existe evidência de tumor e Tis, quando as células cancerígenas estão apenas na parte mais superficial. Quanto maior o número que aparecer na letra T, maior a disseminação do câncer em tecidos. A letra “N” é referente a linfonodos, assim Nx mostra que os linfonodos não podem ser avaliados, N0 mostra que não há câncer e quanto maior o número ao lado do N, maior é a taxa de disseminação de células cancerígenas nos linfonodos. Já o “M” corresponde a metástase, sendo M0 a não disseminação e o M1 define metástase. (INSTITUTO ONCOGUIA, 2018)

O tratamento correspondente dependerá de cada classificação do tumor e em qual estágio se encontra (INSTITUTO ONCOGUIA, 2018). Normalmente, ele inclui cirurgia, imunoterapia, quimio e radioterapia, podendo até ocorrer uma combinação desses métodos.

O método cirúrgico denominado excisão, no qual a parte afetada pela doença é removida, é direcionado aos casos iniciais de melanoma, tendo como resultado, em sua maioria, a cura. A dissecação de linfonodo ou linfadenectomia, ocorre quando há a disseminação do câncer para os linfonodos e é necessário a sua retirada. Neste caso, algumas consequências são sofridas como a linfedema, que significa o acúmulo de fluido nos membros superiores e inferiores (NOVARTIS, 2017).

Já a cirurgia para melanoma metastático é designada em situações nas quais o câncer atinge outros órgãos. Esta é feita não em prol da cura, pois atingido esse nível, apenas a cirurgia não é suficiente, mas sim, feita de forma terapêutica, a fim de melhorar os sintomas e a qualidade de vida do paciente (NOVARTIS, 2017).

A quimioterapia utiliza substâncias químicas que destroem as células não só cancerígenas, mas também as saudáveis, por isso traz em seu tratamento muitos efeitos colaterais como cansaço, vômito e sangramentos. A radioterapia utiliza íons que destroem o crescimento das células que formam o tumor e tem como função evitar a propagação

do câncer, já que, não trata o melanoma, mas sim o possível reaparecimento do tumor (NOVARTIS, 2017). Já o tratamento que utiliza a imunoterapia é direcionado a casos de melanomas já avançados e tem como objetivo estimular o sistema imunológico a destruir as células cancerígenas (NOVARTIS, 2017).

Afirma-se que há metástase quando as células cancerígenas do tumor primário se desprendem, circulando no organismo pela corrente sanguínea ou pelo sistema linfático até se fixar em um outro órgão. Esse novo foco tumoral é formado longe do sítio primário, a partir disso é chamado de tumor metastático.

Diante do caso apresentado neste trabalho, foi constatado que o melanoma, apesar de apresentar apenas 3% das neoplasias malignas, representa alta possibilidade de provocar metástase (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2021). O melanoma metastático é dividido em três categorias. A primeira é o retorno local e nessa o tumor pode estar até 2 cm do primário se disseminando pela corrente linfática. A segunda categoria é a metástase no trânsito, estas estão a mais de 2 cm e são encontradas nas embarcações linfáticas. E a última é a metástase nodal espalhando-se pelos nós de linfa ou pela corrente sanguínea. Quando esse melanoma se manifesta em locais distantes é chamado de propagação hematogênica do melanoma, e seus locais mais comuns são o cérebro (43,5%), linfonodos (27,4%), os pulmões (14,5%) e o trato digestivo (12,9%) (SANDRU, A et al, 2014). De fato, as incidências de neoplasias cardíacas são diminutas em comparação àquelas acometidas em outros órgãos. Neoplasias primárias do músculo cardíaco apresentam taxa de incidência entre 0,0017 e 0,28% (LIMA, CROTTI, 2004).

Quando há uma suspeita de metástase, determinados exames precisam ser realizados: a biópsia do tumor, análise de sangue, raio X, ultrassonografia, tomografia computadorizada, exploração da tomografia de emissão (PET) de positrão. Caso seja diagnosticado existem várias formas de tratamento que a cada dia vão ganhando mais forças pela grande quantidade de estudos. A principal e realizada sempre que possível é a cirurgia, retirando a lesão. Este procedimento pode aliviar os sintomas e dar uma melhor qualidade de vida, mesmo sem necessariamente a cura. A quimioterapia é o uso de drogas anticancerosas específicas ou em combinação. Já a terapia adjuvante é quando a infusão de imunostimulantes melhorando a sobrevida quando dada com outros tratamentos como radioterapia e medicação tópica, porém tem efeitos secundários ou até fatais. Há ainda a eletroquimioterapia, a qual utiliza correntes elétricas para aumentar as chances com os agentes quimioterápicos. E, por fim, os cuidados paliativos, quando o tratamento curativo já não é desejado e esse é centrado apenas no conforto do paciente (THE SKIN CANCER FOUNDATION, 2020)

Em 1820, William Norris descreveu pela primeira vez uma metástase com envolvimento cardíaco, no seu estudo constatou que esse acometimento pode levar a arritmias, bloqueios atrioventriculares e compressão de estruturas, que por sua vez, causam obstrução valvar por massa oscilante ou insuficiência cardíaca. Esses achados

foram observados em níveis mais avançados (GRIPP, et al, 2014).

Pelo modo que foram estudados os diversos estadiamentos da metástase, concluiu-se que os tumores os quais atingem o sistema cardiovascular são raros. Geralmente, quando ocorrem os primeiros sinais e sintomas são sempre inespecíficos e difíceis de diagnosticar clinicamente. Dessa forma, as disfunções descobertas no sistema de condução Hiss-Purkinje, e/ou isquemias, atrelam-se à presença de neoplasias cardíacas malignas (LIMA, CROTTI, 2004).

Dentre os pacientes que possuem melanoma com metástase cardíaca, a grande maioria é diagnosticada quando o tumor já está presente em vários órgãos. Essa disseminação no próprio coração, começa com a invasão de suas quatro câmaras cardíacas, entretanto, o átrio direito é quase sempre mais comprometido.

Com isso, ocorre o surgimento de lesões multifocais que envolvem pericárdio e miocárdio, enquanto raramente o endocárdio é afetado (SPILIOPOULOS et al, 2021). Os tumores de maior incidência que afetam o coração são os mixomas, sarcomas e fibromixomas. Quando esses acometem o coração, a disseminação linfática dos melanomas pode também atingir os tecidos cardíacos em 6 a 10% dos pacientes (LIMA, CROTTI, 2004).

4 | QUADRO CLÍNICO

Inicialmente, pacientes acometidos pelo melanoma apresentam lesões cutâneas (localizadas em membros – 50% e na região cefálica e tronco – 18,7%). Quanto à sintomatologia no local da lesão, a maioria dos pacientes afirma não ter queixas (58,6%), enquanto alguns relatam dor (17,2%), sangramentos (13,7%) e prurido (10,3%) (PINHEIRO, et al, 2003), indicativos de doença localmente avançada. Dessa maneira, pelo grau de agressividade dessa patologia, faz-se necessário o diagnóstico precoce e rápido início de tratamento, pois, caso contrário, o tumor tende a aumentar de tamanho, extensão e altura, com alteração de cores e formas originais e progressiva formação de ulcerações, sangramento ou sintomas de prurido, dor e inflamação. Em sua fase mais tardia, inicia-se o crescimento vertical, com invasão de derme e dos vasos, iniciando disseminação metastática (BRASIL, 2013). Nesse sentido, infere-se que o sítio primário mais comum de metástases cardíacas advém de melanomas malignos (DIAS, et al, 2015).

Quando progride para a fase metastática em coração, o paciente com melanoma cursa também com taquicardia, dispneia, podendo apresentar sopro sistólico audível em região precordial (LIMA, 2004). Desse modo, apesar de o quadro já se encontrar bastante avançado, é de suma importância um diagnóstico de forma mais precoce possível. Nesse âmbito, pode-se afirmar que o diagnóstico de imagem padrão ouro é a tomografia computadorizada por emissão de próton (PET-CT), podendo ser utilizada conjuntamente com a ressonância magnética (RM) (SPILIOPOULOS, et al, 2021).

Com relação à conduta frente a um paciente com melanoma metastático cardíaco, deve ser individualizada, sendo as técnicas cirúrgicas determinadas por sítios anatômicos e extensão de crescimento tumoral. Os objetivos cirúrgicos são a ressecção completa de todas as massas com margens livres tumorais, seguida de reconstrução anatômica (SPILIOPOULOS, et al, 2021). Além disso, também se faz necessário o uso de quimioterapia adjuvante com dacarbazina, ou uso de agentes de ação autoimune e vacinas (vacina Bacillus Calmette-Guérin) ou levamisol e agentes hormonais (acetato de megestrol). Entretanto, dentre os agentes quimioterápicos adjuvantes, o que demonstrou maior eficácia foi o alfa interferona (α -IFN), que passou a ser recomendado para paciente com melanoma e linfonodos comprometidos (BRASIL, 2013).

5 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com a finalização desse estudo tivemos o objetivo de evidenciar que mesmo casos com pouca incidência, como melanoma metastático cardíaco, deve ser fonte de pesquisas para o melhor e mais eficaz tratamento. É fato que o melanoma tem o menor índice de acometimento dentre os outros tumores malignos de pele, em contrapartida seu índice de um prognóstico efetivo também é muito alto. Da mesma forma quando ocorre o estadiamento para o sistema cardíaco, sendo situações mais raras e sobretudo silenciosas, corroboram para o diagnóstico e conseqüentemente o tratamento tardio.

A revisão dessa literatura exploratória esclareceu com detalhes como proceder, os exames específicos que são necessários e as melhores formas de tratamento. Além dos aspectos mais técnicos, enfatizou a necessidade do cuidado individualizado para cada paciente, traçando planos cirúrgicos e terapêuticos para cada situação.

Portanto, há uma necessidade de serem realizados mais estudos e pesquisas para melhor compreensão dessa patologia, levando assim ao seu melhor manejo.

REFERÊNCIAS

“Autoexame do ABCDE Ajuda No Diagnóstico de Câncer de Pele Melanoma” “Câncer de Pele Melanoma.” *INCA - Instituto Nacional de Câncer*, 11 July 2018

CORRÊA, Flávia de Miranda *et al*, Terapia-alvo versus dacarbazina no tratamento de primeira linha do melanoma avançado não cirúrgico e metastático: análise de impacto orçamentário na perspectiva do Sistema Único de Saúde, 2018-2020*, *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 28, n. 2, 2019.

CRONIN, Kathleen A. et al. **Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, part I: National cancer statistics.** *Cancer*, v. 124, n. 13, p. 2785-2800, 2018.

FERREIRA, Tácito; SANTOS, Ivan Dunshee de Abranches Oliveira; OLIVEIRA, Andrea Fernandes; *et al*. Estudo retrospectivo dos pacientes portadores de melanoma cutâneo atendidos na Universidade Federal de São Paulo. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*, v. 45, n. 4, 2018.

FIDELIS, Maria Carolina, et al. "Basal Cell Carcinoma with Compromised Margins: Retrospective Study of Management, Evolution, and Prognosis." **Anais Brasileiros de Dermatologia**, vol. 96, no. 1, Jan. 2021, pp. 17–26

KAULEN, Leon D. et al. Cardiac melanoma metastases as a cause of sudden cardiac death. **Clinical Research in Cardiology**, v. 108, n. 6, p. 716-718, 2019.

LIMA, Paulo; CROTTI, Pedro Luís. "Tumores Cardíacos Malignos." **Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular**, vol. 19, no. 1, Mar. 2004

PUN, Shawn C. et al. Pattern and prognostic implications of cardiac metastases among patients with advanced systemic cancer assessed with cardiac magnetic resonance imaging. **Journal of the American Heart Association**, v. 5, n. 5, p. e003368, 2016.

PURIM, Kátia Sheylla Malta *et al*, Características do melanoma em idosos, **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 47, 2020.

SANDRU, A; VOINEA, S; PANAITESCU, E; et al. Survival rates of patients with metastatic malignant melanoma. **Journal of medicine and life**, v. 7, n. 4, p. 572–6, 2014

SPILIOPOULOS, Kyriakos *et al*, The Current Role of Surgery in the Treatment of Cardiac Metastases from Malignant Melanoma: an Educational Presentation, **Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery**, v. 36, n. 1, 2021.

TRINDADE, Fernanda, et al. "Dermoscopic Evaluation of Superficial Spreading Melanoma." **Anais Brasileiros de Dermatologia**, vol. 96, no. 2, Mar. 2021, pp. 139–147

WAINSTEIN, Alberto J. A.; BELFORT, Francisco A., Conduta para o melanoma cutâneo, **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 31, n. 3, p. 204–214, 2004.

METÁSTASE EM LINFONODO CERVICAL COMO APRESENTAÇÃO INICIAL DE CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS DE TONSILA PALATINA: RELATO DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA

Data de aceite: 01/09/2021

Data de submissão: 28/07/2021

Tiago Seiki Gushiken Petrucci

Residente Médico na área de Cirurgia Geral –
Hospital Municipal Dr. Mário Gatti
Campinas.
<http://lattes.cnpq.br/3698482483236792>

Nábia Maria Moreira Salomão Simão

Professora Auxiliar do componente curricular
de Anatomia Patológica da Faculdade de
Medicina de Campos
Campos dos Goytacazes.
<http://lattes.cnpq.br/4427707574271225>

Argemiro José Terra Petrucci

Cirurgião de Cabeça e Pescoço do Hospital
Plantadores de Cana
Campos dos Goytacazes

RESUMO: O carcinoma de células escamosas (CEC) de cabeça e pescoço é uma grande causa de mortalidade e morbidade, tendo mais de 500.000 novos casos no mundo por ano. Dentro desse contexto, é preciso destacar que a incidência do CEC de tonsilas palatinas, um dos mais comuns tipos de neoplasia em orofaringe, vem aumentando ultimamente, e está muito relacionado com maior exposição ao papiloma vírus humano (HPV). Os fatores de risco para essa neoplasia consistem, basicamente, em uso crônico de álcool e tabaco e também infecção pelo HPV, além da influência de fatores genéticos que, segundo alguns estudos epidemiológicos,

podem ser considerados como um fator de risco. As alterações moleculares presentes no desenvolvimento do CEC ainda não são bem elucidadas, mas acredita-se que alterações genômicas grosseiras nos genes importantes, como p16, p53 e ciclina D, desencadeiam o surgimento dessa neoplasia. Os autores apresentam um caso de um paciente com CEC em tonsila palatina com metástase linfonodal e fazem uma revisão sobre o assunto.

PALAVRAS-CHAVE: Carcinoma de células escamosas; carcinoma de cabeça e pescoço; carcinoma em tonsila palatina; metástase linfonodal.

ABSTRACT: The squamous cell carcinoma (SqCC) of the head and neck is a huge cause of mortality and morbidity, with more than 500.000 new cases all over the world each year. Within this context, it should be noted that the incidence of SqCC of the tonsil palatine, one of the most common types of oropharynx, is increasing lately, and it is strongly related with bigger exposition to human papillomavirus (HPV). The risk factors to develop this cancer consist, basically, in chronic abuse of alcohol and tobacco and also by HPV infection and genetic factors that, according to some epidemiologic studies, can be considered as risk factor. The molecular mutations present in the development of the SqCC are not well elucidated, but it is believed that gross genomic alterations in important genes, like p16, p53, cyclin D, trigger the appearance of this neoplasm. The authors report the case of a patient with SqCC of the palatine tonsil with metastasis to the lymph nodes and do a review about this subject.

KEYWORDS: Squamous cell carcinoma; carcinoma of the head and neck neoplasm; carcinoma of the tonsil palatine; lymph node metastasis.

INTRODUÇÃO

A quase totalidade das neoplasias malignas de cabeça e pescoço é de carcinoma de células escamosas (CEC), e geralmente acomete mais frequentemente a cavidade oral, sendo a sexta neoplasia mais comum no mundo. Nos pacientes portadores dessa doença, os principais fatores de risco são o álcool e o tabaco, tendo o papiloma vírus humano (HPV) se mostrando como um fator que contribui para o surgimento dessa neoplasia, especialmente quando ela está localizada na orofaringe, mais especificamente nas tonsilas palatinas (amígdalas). O câncer de tonsila é um dos mais comuns tipos de neoplasia em orofaringe no mundo, e sua incidência aumentou, nos últimos 10 anos, principalmente nos grupos de faixa etária jovem, em consequência do HPV, devido à mudança do comportamento sexual da sociedade.

É importante ressaltar que o prognóstico é desfavorável ao paciente, devido a diversos fatores relacionados ao câncer de cavidade oral, especialmente pelo fato de que essas neoplasias são diagnosticadas já em um estado avançado. Vale mencionar ainda que outro fator que contribui para uma evolução clínica ruim nesses pacientes é o conceito de “cancerização em campo” na mucosa oral, o qual define que um grupo de células vai sofrer alterações moleculares, em resposta à exposição crônica da mucosa a carcinógenos, criando um campo alterado, que vai se apresentar normal, clinicamente, mas que posteriormente poderá originar um tumor primário secundário. Por isso, é importante detectar essas lesões pré-malignas precocemente para melhorar o prognóstico dos pacientes que já tiveram câncer em cavidade oral.

Na patogenia do CEC da cavidade oral, assim como em outras neoplasias, estão presentes uma sequência de alterações, que compreendem ativação de oncogenes e inativação de genes supressores tumorais. A primeira sequência de alterações moleculares irá resultar em uma inativação do p16, que é um inibidor da cinase dependente de ciclina. É válido mencionar que essa primeira mudança irá resultar no aparecimento de hiperplasia e hiperqueratose e ocorre antes que surjam anormalidades histopatológicas. Por isso, essa neoplasia é de difícil diagnóstico precoce, pois há pouco substrato histológico para que o rastreio do CEC consiga ser realizado de maneira eficiente

Diferentemente do CEC por álcool e tabaco, os tumores que se desenvolvem em pacientes HPV positivos se apresentam de forma diferenciada, e geralmente aparecem mais frequentemente nas tonsilas e base da língua. Nesses pacientes, os tumores geralmente se apresentam com pouca diferenciação, de crescimento mais agressivo, já apresentando metástases para linfonodos, apesar de terem um prognóstico mais favorável do que os carcinomas provocados pelos outros fatores de risco. Ao nível molecular, esses

tumores apresentam perda das funções dos genes supressores tumorais p53 e RB pelas oncoproteínas virais E6 e E7, respectivamente, resultando em uma supressão do p53 e Rb e uma forte superexpressão do inibidor da cinase dependente de ciclina p16^{INK4A}.

Os autores apresentam esse caso sobre o carcinoma de células escamosas em tonsila palatina.

RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, branco, casado, 52 anos, autônomo, natural de Campos dos Goytacazes. Apresentou-se, no dia 31 de maio do ano de 2016, com queixa de adenomegalia cervical com evolução de 3 meses. Não é tabagista nem etilista e não faz uso de drogas ilícitas. Ao exame, possui linfonomegalia cervical nos níveis II e III à esquerda (FIGURA 1 e FIGURA 2), com nódulo aumentado de tamanho, endurecido e indolor, sugestivo de lesão maligna. Foram solicitadas uma Ressonância Nuclear Magnética, que mostrou linfonomegalias necróticas nos níveis II e III à esquerda (FIGURA 3), pequena lesão nodular na topografia do ângulo da mandíbula à esquerda, com sinais de erosão da cortical anterior (FIGURA 4), e discreta assimetria das tonsilas amigdalíneas, de volume pouco maior à esquerda, sem evidência de lesão suspeita, e exames pré-operatórios. Foram feitos laringoscopia, oroscopia e rinoscopia, e a única alteração presente nos exames foi uma assimetria de tonsila palatina discreta, com o lado esquerdo um pouco aumentado. Então, foi realizada uma biópsia de tonsila palatina esquerda com anestesia tópica (xilocaína spray 10%) com pinça saca bocado, onde foram colhidos três fragmentos irregulares de tecido pardo-claros e macios, medindo o maior 1,0x0,5x0,4 cm e o menor 0,6x0,5x0,4 cm, que foram enviados para ser feito exame histopatológico. O resultado da biópsia mostrou fragmentos de mucosa escamosa exibindo neoplasia pouco diferenciada, favorecendo carcinoma de células escamosas pouco diferenciado. Foi pedido, então, um estudo imuno-histoquímico para determinação da linhagem de diferenciação celular e classificação diagnóstica. Então, foi realizada uma reação imuno-histoquímica em material incluído em parafina, utilizando recuperação antigênica baseada em calor com banho-maria imuno-histoquímico digital (heat-induced epitope retrieval – HIER), bloqueio de reações inespecíficas, sistema de detecção ultra-sensível baseado em polímero com amplificação e diaminobenzidina como cromógeno. Controles externos positivos e negativos em cada lâmina atestam a qualidade das reações. Foram utilizados os seguintes anticorpos primários: Citoqueratina 5 (marcador de células de epitélio estratificado, carcinomas escamosos, entre outros) e CD20 (marcador de linfócitos B), onde foi visto imuno-positividade difusa para o anticorpo anti citoqueratina 5 e imuno-negatividade para o anticorpo anti CD20. Logo, a conclusão microscópica do exame imuno-histoquímico foi de carcinoma de células escamosas pouco diferenciado. Após esses resultados, foi realizada cirurgia de ressecção de tumor de tonsila palatina esquerda com esvaziamento cervical esquerdo modificado

tipo III, com preservação de músculo esternocleidomastóideo, veia jugular interna e nervo acessório (FIGURA 5 e FIGURA 6). O produto de ressecção de tumor de tonsila palatina esquerda (FIGURA 7) e esvaziamento cervical esquerdo níveis I, II, III, IV e V (FIGURA 8) foram enviados para exame histopatológico em frascos separados. O produto de ressecção da tonsila (FIGURA 9) era um segmento ovalado de tecido medindo 4,2x3,3x1,8 cm, recoberto em uma das faces por mucosa acinzentada e lisa, exibindo superfície levemente bosselada, parda e elástica, com lesão central irregular, deprimida e acastanhada, medindo 1,8x0,7 cm nos maiores eixos e distando 0,1 cm da margem mucosa circunferencial mais próxima; aos cortes (FIGURA 10), a lesão é branca e compacta, alcançando 0,8 cm de espessura máxima. O esvaziamento cervical esquerdo (FIGURA 11) media 23,0x9,5x3,2 cm, com glândula submandibular medindo 4,2x3,2x2,2 cm, pardo-clara, lobulada e firme-elástica, tendo o mesmo aspecto aos cortes; estruturas vasculares e partes moles adjacentes não apresentaram particularidades; foram coletados 13 linfonodos do terço superior, os 2 maiores medindo 2,5x3,8x2,6 cm e 4,5x4,3x2,8 cm, pardo-acastanhados com áreas brancas e macias de permeio; do terço médio foram coletados 30 linfonodos e do terço inferior 36 linfonodos, pardo-acastanhados lisos e elásticos. O resultado do exame histopatológico do produto de ressecção tonsilar foi de carcinoma de células escamosas moderadamente diferenciado, ceratinizante ulcerado, medindo 1,8x0,8x0,8 cm nos maiores eixos, permeando focalmente tecido muscular subjacente, com desmoplasia escassa, sem invasão vascular sanguínea ou perineural e com margem cirúrgica circunferencial da mucosa e margem profunda livres de comprometimento neoplásico. O resultado histopatológico do esvaziamento cervical foi de carcinoma de células escamosas metastático para 2 dos 79 linfonodos coletados, com áreas de necrose e extensão extracapsular, o maior deles localizado no terço superior, medindo 5,2x3,8x2,6 cm, os demais linfonodos exibem padrão reacional misto, com predomínio da hiperplasia folicular; glândula submandibular e partes moles adjacentes livres de comprometimento neoplásico. O estadiamento patológico, pelo sistema TNM/7ª edição foi de pT1 N2b. Então, o paciente foi encaminhado para tratamento com radioterapia.



Figura 1. Linfonodomegalia cervical nos níveis II e III.



Figura 2. Linfonodomegalia cervical nos níveis II e III.



Figura 3. Linfonodomegalias necróticas nos níveis II e III à esquerda.



Figura 4. Lesão nodular na topografia do ângulo da mandíbula à esquerda



Figura 5. Esvaziamento cervical modificado tipo III

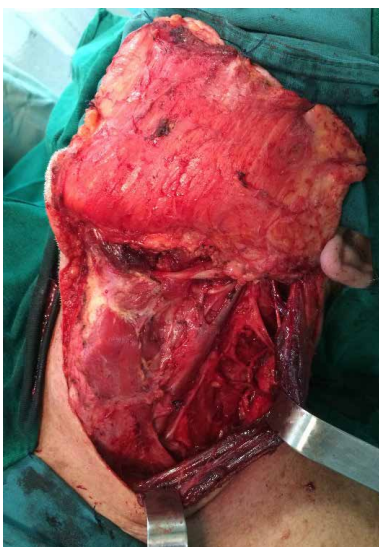


Figura 6. Esvaziamento cervical modificado tipo III



Figura 7. Produto de ressecção de tonsila palatina esquerda.

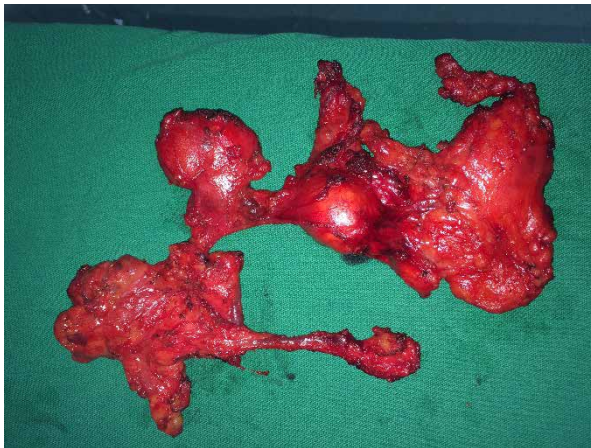


Figura 8. Esvaziamento cervical esquerdo níveis I, II, III, IV e V.



Figura 9. Produto de ressecção da tonsila.

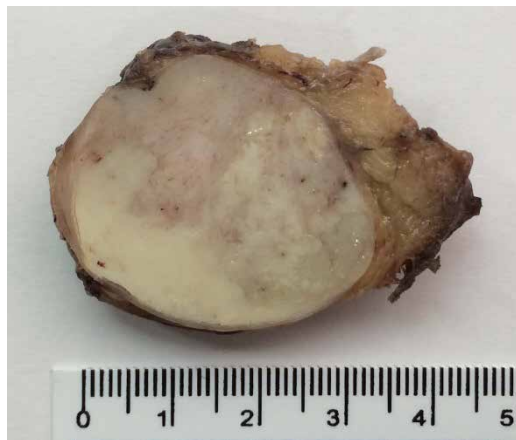


Figura 10. Produto de ressecção da tonsila (superfície de corte).



Figura 11. Esvaziamento cervical esquerdo níveis I, II, III, IV e V.

DISCUSSÃO

Diante desse contexto, é preciso mencionar que aproximadamente 95% das neoplasias malignas que acometem a cabeça e o pescoço correspondem aos carcinomas de células escamosas e, geralmente, estes surgem na cavidade bucal. Outros tipos de tumores que podem vir a acometer esta região são os adenocarcinomas e melanomas, entre outras neoplasias.

É importante sublinhar que os tumores que mais acometem as tonsilas palatinas são os linfomas e o CEC. Ainda, sabe-se que aproximadamente 50% das neoplasias malignas de orofaringe, principalmente as que envolvem as tonsilas, têm relação com cepas de alto risco do HPV. Além disso, sabe-se que a incidência de CEC na tonsila vem aumentando ao longo dos anos, principalmente na parte mais jovem da população, de

classe socioeconômica mais elevada, que tenham um maior número de parceiros sexuais e maior exposição ao sexo oral.

Na maioria dos cânceres humanos, a perda do controle do ciclo celular é essencial para que ocorra o desenvolvimento de tecido maligno e, para isso ocorrer, é preciso que pelo menos uma das peças principais no controle do ciclo celular esteja alterada (p16^{INK4A}, ciclina D, p53 e Rb). Na patogenia do carcinoma de células escamosas está envolvida a ativação de oncogenes e inativação de genes supressores tumorais em um grupo clonal de células, acarretando em alterações no ciclo celular, resultando em proliferação anormal de tecido. Deve-se mencionar que as primeiras mutações que ocorrem resultam na inativação do gene p16, um inibidor da cinase dependente de ciclina, e provoca o aparecimento de hiperplasia e hiperqueratose, antes que surja qualquer alteração histopatológica, dificultando um diagnóstico precoce. Ainda, a inativação do gene supressor tumoral p53 está relacionada com a progressão da lesão para displasia. Além disso, alguns estudos mostram que ocorre a amplificação e superexpressão do gene da ciclina D1, que é responsável por ativar a progressão do ciclo celular, dando a capacidade de invasão tumoral.

Os CEC HPV positivos estão menos relacionados com o uso de tabaco e álcool do que os CEC HPV negativos. Ao nível molecular, os CEC HPV positivos abrigam menos mutações no gene p53 do que os CEC HPV negativos, e estão quase sempre associados com superexpressão do p16, o que não ocorre geralmente nos CEC HPV negativos. Por isso, a identificação da superexpressão do p16^{INK4A} pode ser uma forma de se detectar a infecção pelo HPV.

A infecção por cepas de HPV de alto risco (16, 18, 46), principalmente pelo sorotipo 16, que é o que confere maior risco para desenvolvimento de neoplasia. O vírus se integra no DNA da célula normal e promove a síntese das oncoproteínas virais E6 e E7, que atuam inibindo a ação dos genes supressores tumorais p53 e Rb, respectivamente, auxiliando no desenvolvimento do CEC.

O CEC possui uma patogenia cercada por múltiplos fatores. Classicamente, essa patologia acomete mais indivíduos de meia-idade, que fazem uso de álcool e tabaco por longa data.

No geral, o comportamento de um CEC na cavidade bucal pouco se diferencia de outros cânceres desse mesmo tipo em outra localização da cabeça e pescoço, podendo apresentar um crescimento lento ou rápido, com via de disseminação dependente da localização do tumor primário, sendo a localização mais comum de metástase local os linfonodos cervicais e a de metástase a distância os linfonodos mediastinais, pulmões, fígado e ossos.

Geralmente, quando os CEC HPV positivos são descobertos, se apresentam como uma lesão não muito bem diferenciada, de crescimento agressivo, já com metástase linfonodal. Entretanto, o prognóstico dos pacientes com CEC HPV positivo é melhor do que os com CEC HPV negativo.

Esta neoplasia é precedida por lesões pré-malignas e, em estágios iniciais da doença, se apresenta como placas firmes, elevadas, com aparência perolada, ou como áreas irregulares, verrucosas e rugosas de mucosa espessada, podendo ter focos de hemorragia e necrose na lesão.

Na microscopia, lesões displásicas dão origem ao CEC. Essa área de displasia pode progredir até acometer toda a espessura epitelial, ou seja, formando o carcinoma *in situ*. É importante dizer que esse acometimento de toda espessura epitelial pode acontecer antes ou depois da invasão estromal, o que diferencia o CEC de cabeça e pescoço do de colo uterino, onde a displasia total precede a invasão do estroma adjacente. Essas neoplasias podem se apresentar como lesões queratinizadas bem diferenciadas ou como lesões anaplásicas, e quanto maior o grau de diferenciação, melhor será o prognóstico do paciente.

CONCLUSÃO

Descrevemos as características clínicas, morfológicas e radiológicas de CEC primário de tonsila palatina apresentando-se clinicamente como adenomegalia cervical. Destaca-se que a distinção e o correto diagnóstico dessa neoplasia são de relevância clínica e tem impacto no prognóstico, permitindo um diagnóstico mais precoce, possibilitando um melhor manejo terapêutico.

REFERÊNCIAS

ABBAS, Abul K; FAUSTO, Nelson; KUMAR, Vinay; COTRAN, Ramzi S; ASTER, Jon C; ROBBINS, Stanley L.: **Robbins e Cotran: Patologia - Bases patológicas das doenças**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. 1458 p.

KUMAR, Vinay; ABBAS, Abul K.; ASTER, Jon C.: **Robbins Patologia Básica**. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013. 928 p.

Youn SL, Expression of Human Papillomavirus-Related Proteins and Its Clinical Implication in Tonsillar Squamous Cell Carcinoma. **The Korean Journal of Pathology**, 2012; 46: 177-186.

Hoffman HT, Karnell LH, Funk GF, Robinson RA, Menck HR (1998) The National Cancer Data Base report on cancer of the head and neck. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg** 124(9):951-962.

Canis M, Result of transoral laser microsurgery in 102 patients with squamous cell carcinoma of the tonsil. **Eur Arch Otorhinolaryngol** (2013) 270:2299-2306.

Begum S, Tissue Distribution of Human Papillomavirus 16 DNA Integration in Patients with Tonsillar Carcinoma. **Clin Cancer Res** 2005; 11(16) August 15, 2005.

Hannisdal K, Human papillomavirus (HPV)-positive tonsillar carcinomas are frequent and have a favourable prognosis in males in Norway. **Acta Oto-Laryngologica**, 2010; 130: 293-299.

Klingenberg B, Hafkamp H C, Haesevoets A, Manni J J, Slotweg P J, Weissenborn S J, Klusmann J P & Speel E-J M, p16INK4A overexpression is frequently detected in tumour-free tonsil tissue without association with HPV. **Histopathology** (2010) 56, 957–967.

CAPÍTULO 17

O BAÇO E A MEDICINA REGENERATIVA

Data de aceite: 01/09/2021

Data de submissão: 04/06/2021

Tatiane Santos de Oliveira

Grupo de desenvolvimento de Organóides,
Centro de Inovação e Medicina Translacional
(CIMTRA). Faculdade de Medicina,
Universidade de São Paulo. Universidade
Paulista UNIP
São Paulo – SP
<http://lattes.cnpq.br/1313084589327428>

Marluce da Cunha Mantovani

Grupo de desenvolvimento de Organóides,
Centro de Inovação e Medicina Translacional
(CIMTRA). Departamento de Clínica Médica,
Faculdade de Medicina. Universidade de São
Paulo
São Paulo – SP
<http://lattes.cnpq.br/4012863214487776>
<https://orcid.org/0000-0001-8502-3970>

Sérgio Paulo Bydlowski

Grupo de Lípidos, Oxidação e Biologia Celular,
Laboratório de Imunologia (LIM19), Instituto
do Coração (InCor), Hospital das Clínicas -
HCFMUSP. Grupo de desenvolvimento de
Organóides, Centro de Inovação e Medicina
Translacional (CIMTRA), Departamento de
Clínica Médica, Faculdade de Medicina,
Universidade de São Paulo. São Paulo – SP
Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia
em Medicina Regenerativa (INCT-Regenera),
CNPq
Rio de Janeiro, RJ
<http://lattes.cnpq.br/2153506219894492>
<https://orcid.org/0000-0002-7582-5942>

RESUMO: Introdução: O baço tem funções básicas hematológicas e imunológicas, sendo o maior órgão linfóide do organismo. É um órgão pouco estudado, comparado aos demais órgãos sólidos. Nas últimas décadas ficou evidente que a ausência total do baço, geralmente por esplenectomia, e hiposplenia estão associadas a várias doenças, tais como anemia falciforme, câncer, infecção por HIV. A diminuição da função esplênica pode predispor a eventos tromboembólicos e muitas vezes leva a deficiências imunológicas. Por exemplo, em casos clínicos de COVID-19 foi demonstrada falência esplênica; em modelo experimental de infecção por SARS-CoV-2 foi observada linfopenia clínica e atrofia esplênica. **Objetivos:** Este capítulo reúne as principais informações da atualidade sobre o baço e a sua participação na Medicina Regenerativa com o intuito de difundir o conhecimento deste órgão e as novas perspectivas de seu uso para o delineamento de estudos interdisciplinares de modelo *in vitro* de doença, triagem de drogas e tratamentos, além de sua aplicação no âmbito da Hematologia e da Imunologia. **Métodos:** Este trabalho é uma revisão bibliográfica tradicional ou narrativa da literatura que analisou estudos publicados entre os anos de 2000 a 2020, nos idiomas português e inglês, utilizando os descritores: baço, medicina regenerativa, terapia celular, engenharia tecidual, organóides, descclularização, medicina translacional. **Resultados:** Diversos avanços na área de Medicina Regenerativa e Engenharia Tecidual do baço foram observados no século XXI, onde os pesquisadores: a) criaram o primeiro dispositivo de baço artificial; b)

descobriram uma grande variedade de células-tronco adultas pluripotentes no estroma do órgão; c) comprovaram sua atuação na regeneração de células produtoras de insulina de ilhotas pancreáticas; d) elucidaram mecanismos da regeneração esplênica; e) demonstraram seu potencial uso diagnóstico em imunotoxicidade a biomateriais; f) seu uso em tratamento do acidente vascular cerebral isquêmico; g) sua capacidade de suportar a hematopoiese e mielopoiese; h) desenvolvimento de protocolos para geração de organóides esplênicos que podem ser utilizados em diversas aplicações; e, i) a geração de arcabouços biológicos de matriz extracelular esplênica descelularizada, servindo de suporte para tecido hepático, pancreático e esplênico engenheirado. **Conclusão:** O baço vem se mostrando um órgão versátil e com múltiplas aplicabilidades em Medicina Regenerativa. Podemos vislumbrar que novos estudos surgirão não só para a geração de um baço bioartificial compatível e funcional, mas também, em sua grande maioria, utilizando o baço como ferramenta de estudo e aplicação nas diversas áreas acima mencionadas.

PALAVRAS-CHAVE: baço, Medicina Regenerativa, Terapia Celular, Engenharia Tecidual, organóides, descelularização, arcabouço biológico de baço.

SPLEEN AND REGENERATIVE MEDICINE

ABSTRACT: Introduction: The spleen has basic Hematological and Immunological functions, being the largest lymphoid organ in the body. It is a poorly studied organ compared to other solid organs. In recent decades it has become evident that the total absence of the spleen, usually by splenectomy, and hyposplenism are associated with several diseases, such as sickle cell anemia, cancer, HIV infection. Decreased splenic function can predispose to thromboembolic events and often leads to immune deficiencies. For example, in clinical cases of COVID-19 splenic failure has been demonstrated; in an experimental model of infection by SARS-CoV-2 lymphopenia and splenic atrophy were observed. **Objectives:** This chapter assemble the main current information about the spleen and its participation in Regenerative Medicine showing new perspectives of its use for the design of interdisciplinary studies of *in vitro* model of disease, screening of drugs and treatments, in addition to their application in the field of Hematology and Immunology. **Methods:** This work is a traditional literature review that analyzed studies published between 2000 and 2020, in Portuguese and English, using the descriptors: spleen, regenerative medicine, cell therapy, tissue engineering, organoids, decellularization, translational medicine. **Results:** Several advances in the area of Spleen Regenerative Medicine were observed in the 21st century, where researchers: a) created the first artificial spleen device; b) discovered a wide variety of pluripotent adult stem cells in the organ's stroma; c) its action in the regeneration of insulin-producing cells from pancreatic islets; d) elucidated mechanisms of splenic regeneration; e) demonstrated its potential diagnostic use in immunotoxicity to biomaterials; f) its use in the treatment of ischemic stroke; g) its ability to support hematopoiesis and myelopoiesis; h) development of protocols for the generation of splenic organoids that can be used in different applications; and, i) the generation of biological scaffolds of decellularized splenic extracellular matrix, serving as support for engineered hepatic, pancreatic and splenic tissue. **Conclusion:** The spleen has proven to be a versatile organ with multiple applications in Regenerative Medicine. We can foresee that new studies will emerge not only for the generation of a compatible and

functional bioartificial spleen, but also, for the most part, using the spleen as a study and application tool in the various areas mentioned above.

KEYWORDS: spleen, Regenerative Medicine, Cell Therapy, Tissue Engineering, organoids, decellularization, spleen biological scaffolds.

1 | INTRODUÇÃO

O baço é um órgão sólido cujas funções básicas são fundamentalmente hematológicas e imunológicas. É um órgão pouco estudado, comparado aos demais órgãos sólidos, sendo visto ainda como um órgão não vital. A rotulação do baço como não vital tem feito com que não se dê muita importância à sua remoção parcial ou completa (esplenectomia / esplenectomia total) em pacientes. Também impactou na Pesquisa Científica, onde pode-se observar bem menos investimentos no estudo do baço, inclusive na Engenharia de Tecidos, em comparação com outros órgãos.¹

Porém, trabalhos recentes relatam que o baço: a) possui uma grande variedade de células tronco adultas pluripotentes; b) tem a capacidade dar suporte à hematopoiese; c) pode ser usado em diversas abordagens em imunoterapia; d) gera arcabouços biológicos viáveis; e, ainda, e) pode ser utilizado em modelos diagnósticos. Com isso, tem atraído a atenção no setor de Pesquisas, principalmente o campo da Medicina Regenerativa.

Este capítulo reúne as principais informações da atualidade sobre o baço e a sua participação na Medicina Regenerativa, com o intuito de difundir o conhecimento deste órgão e mostrar as novas perspectivas de seu uso para o delineamento de estudos interdisciplinares de modelo *in vitro* de doença, triagem de drogas e tratamentos, além de sua aplicação no âmbito da Hematologia e da Imunologia.^{1*}

2 | METODOLOGIA

Esse capítulo foi elaborado a partir de uma revisão bibliográfica tradicional ou narrativa da literatura, de caráter descritivo, com abordagem qualitativa. Este tipo de revisão tem como objetivo descrever ou discutir o desenvolvimento ou estado da arte de um determinado assunto do ponto de vista teórico ou contextual. Apresenta uma temática mais aberta, não exigindo um protocolo rígido para sua confecção; além disso, a busca das fontes não é predeterminada. Esta categoria tem um papel fundamental para a educação continuada, pois permite ao leitor adquirir e atualizar o conhecimento sobre uma temática específica em um curto espaço de tempo.²

A coleta de dados foi feita a partir da literatura disponível nas bibliotecas informatizadas, incluindo: *Scientific Eletronic Library Online* - SciELO, Biblioteca Digital USP – Teses, Biblioteca Virtual de Saúde – BIREME e *National Library of Medicine* –

¹ Esta revisão faz parte do projeto de Iniciação Científica da primeira autora, pelo Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) – Processo 136832/2020-2 (2020-2021).

PubMed. Os critérios para seleção das publicações foram relacionados a baço, Medicina Regenerativa, Terapia Celular, Engenharia Tecidual, organóides, descclularização, Medicina Translacional. Estudos publicados entre os anos de 2000 a 2020, nos idiomas português e inglês.

3 | REVISÃO DA LITERATURA

3.1 O Baço

O baço é um órgão encontrado em praticamente todos os vertebrados, desempenhando um papel na homeostase eritrocitária, no metabolismo do ferro, além de atuar como um filtro e na geração de respostas imunes antígeno-específicas que protegem o corpo contra infecções bacterianas, virais e fúngicas transmitidas pelo sangue. É o maior órgão linfóide do organismo, pesando cerca de 150 a 200 gramas, localizado no hipocôndrio esquerdo, sob a proteção da arcada costal, apresentando uma relação anatômica com o fundo do estômago, pólo superior do rim esquerdo e a cauda do pâncreas. Suas funções básicas são fundamentalmente hematológicas e imunológicas.³

3.1.1 *Breve Histórico*

O baço foi por muitos séculos considerado um órgão misterioso com funções incertas. As primeiras descrições do baço datam de tempos remotos, uma das mais antigas é de por volta de 1500 a.C. no papiro de Ebers. O termo baço, através de análise etimológica, indica que as palavras usadas para indicar o órgão nas diferentes línguas estavam relacionadas principalmente à sua anatomia (forma e cor) do que à sua função, uma vez que esta ainda era desconhecida. O baço foi associado inicialmente a um reservatório de líquidos estritamente ligado à digestão estomacal e, em diferentes culturas, à melancolia e à tristeza pelo acúmulo de bile negra. Sua descrição anatômica detalhada foi feita pela primeira vez por Vesalius durante a Renascença, e posteriormente implementada com a descrição de sua estrutura microscópica por Marcello Malpighi no século XVII. Os primeiros relatos de caso relacionados às funções e patologia do baço discorriam sobre causas comuns de esplenomegalia, como infecção por malária e ruptura traumática. No início do século XIX, resumiu-se as principais características e funções do baço e os conceitos fundamentais de hipo e hiperesplenismo, juntamente com as evidências cumulativas da relação entre a remoção do baço e o aumento da suscetibilidade a infecções e tromboembolismo.^{1,4}

3.1.2 *Embriogênese esplênica*

A origem embrionária do baço em humanos tem início na 5ª semana de gestação a partir da mesoderme esplênica intraembrionária. Entre a 6ª e 7ª semanas de desenvolvimento, a rotação do estômago e o desenvolvimento do mesogástrio dorsal causam o movimento

do baço de sua localização original no plano mediano em direção ao lado esquerdo da cavidade abdominal. No final da 12ª semana, a atividade hematopoiética, que era exercida pelo fígado, é reduzida, e o baço assume essa função até a 28ª semana de gestação, quando a medula óssea se torna o principal local deste processo. Além disso, durante o período fetal inicial o baço tem morfologia lobular (baço lobulado), que vai desaparecendo lentamente e não é mais observável no nascimento.⁵⁻⁷

3.1.3 *Histologia*

O baço é circundado por uma camada fibroelástica (peritônio visceral) e possui duas superfícies: a visceral e a diafragmática. A visceral possui áreas com protuberâncias associadas aos órgãos adjacentes ao baço como o estômago, pâncreas, cólon e rins.⁶ Na região central dessa superfície visceral existe uma fissura denominada hilo, que traz o acesso a veias, artéria e componentes nervosos esplênicos. Já a superfície diafragmática é completamente arqueada e uniforme e está intimamente relacionada com o inferior do diafragma.⁷

O abastecimento de sangue arterial ocorre através da artéria esplênica, que alcança o baço pela conexão esplenorrenal, onde a origem arterial é do tronco celíaco, que surge a partir da aorta abdominal. A drenagem venosa ocorre pela veia esplênica (na qual a veia mesentérica inferior termina), que ao se unificar com a veia mesentérica superior dá origem à veia porta. A inervação ocorre pelos nervos autônomos do plexo celíaco, que abastecem o baço tanto com nervos simpáticos quanto parassimpáticos. Esses nervos formam o plexo esplênico, que chegam ao hilo ao longo da artéria esplênica e seus ramos.⁷ A região do hilo é ilustrada de forma esquemática na Figura 1.

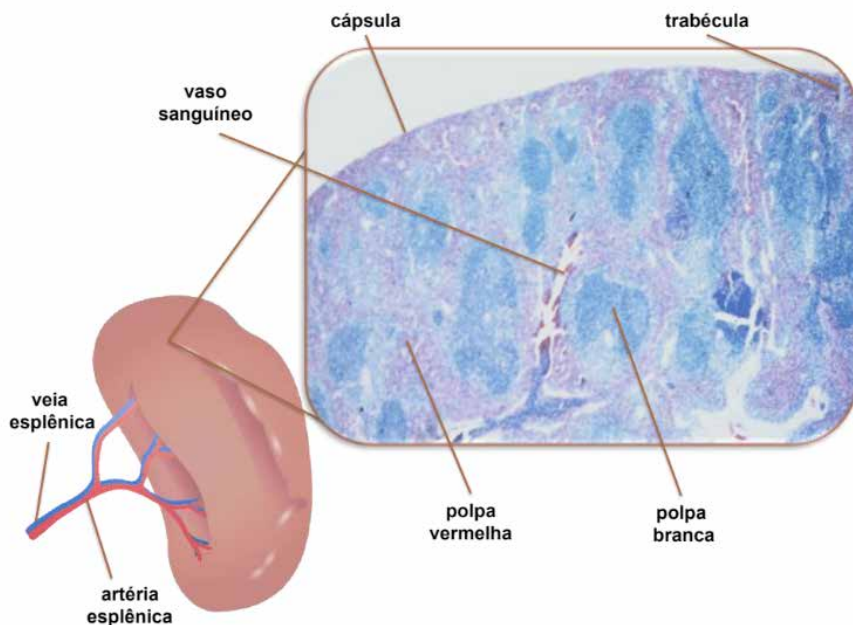


Figura 1.: **O Baço - anatomia e histologia.** A Figura ilustra o baço macroscopicamente. A Figura também ilustra microscopicamente a distribuição do parênquima e do estroma, destacando a cápsula esplênica, as trabéculas, a polpa branca e a polpa vermelha, além da presença dos vasos sanguíneos.

Fonte: os autores, utilizando um molde disponível gratuitamente em: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:201405_spleen.png.

Histologicamente o baço pode ser dividido em parênquima e estroma. O parênquima é a parte funcional do tecido, dividido por sua vez em polpa branca e polpa vermelha. O estroma contém os componentes que mantêm a estrutura do órgão, e compreende a cápsula (camada fibroelástica), as trabéculas e uma extensa rede de fibras reticulares compostas por tecido conjuntivo.⁹ (Figura 1) Na composição de um corte histológico de baço, é possível observar as seguintes estruturas na polpa branca: bainha periarteriolar, onde os linfócitos T estão em maior número, e folículos linfoides, onde temos a presença de um centro germinativo com predominância de linfócitos B. Na polpa vermelha temos a presença de artérias, cordões e sinusóides esplênicos.^{8,9}

3.1.4 Fisiologia

As funções básicas do baço, como acima já assinalado, são fundamentalmente hematológicas e imunológicas. Já foi previamente reportado que sua função fagocitária representa 25% do total de fagocitose do organismo, e que a sua ausência provoca uma incapacidade na remoção de bactérias e células revestidas por anticorpos da circulação, além de ser possível observar um retardo no aparecimento e títulos máximos mais baixos de anticorpos.¹

A função hematológica do baço é realizada pela polpa vermelha, que tem em sua estrutura um sistema venoso complexo que lhe dá a capacidade de remoção de hemácias e plaquetas alteradas, mesmo que por envelhecimento, mantendo assim sua homeostase. Essa dinâmica tem início quando o sangue chega aos cordões da polpa vermelha; nesses cordões existem inúmeros macrófagos que irão fagocitar as células alteradas que ficara presas na estrutura da polpa vermelha. Os macrófagos as degradam, e os constituintes celulares que estão no interior do macrófago são reutilizados em outros locais, como, por exemplo, o ferro, que será reutilizado na hematopoiese pela medula óssea ou na síntese de biliverdina hepática, que originará a bilirrubina.⁵⁻¹²

Já a função imunológica do baço é desenvolvida pela polpa branca que é organizada em nódulos linfoides, com compartimentos de células T e B, ao redor dos vasos arteriais ramificados, de modo que se assemelha à estrutura de um linfonodo. A correta organização e manutenção da polpa branca é controlada por quimiocinas específicas que atraem células T e B para seus respectivos domínios, estabelecendo zonas específicas dentro da polpa branca. A zona de células T é chamada de bainha linfóide periarteriolar porque se forma em torno da arteríola central que atravessa a polpa branca em direção a fronteira com a polpa vermelha. As zonas de células B são os folículos e centro germinativo durante a resposta imunológica ativa.⁵⁻¹²

As células B tem seu papel essencial na imunidade humoral, mas além disso medeiam / regulam muitas outras funções essenciais para a homeostase imune, como: apresentação de antígenos para células T, coestimulação de células T, manutenção do balanço de citocinas, regulação de células dendríticas, produção de citocinas, organogênese de tecidos linfoides, imunidade tumoral, rejeição a transplantes e reparo tecidual. Além disso, é descrito na literatura que alterações no desenvolvimento de células B levam a certos tipos de imunodeficiência congênita, leucemia / linfoma doença autoimune.¹³

Uma vez danificado, o baço tem a capacidade de se regenerar, bem como a capacidade de autotransplante em outras partes do corpo, um processo conhecido como esplenose. Assim, esse crescimento regenerativo do baço é frequentemente aproveitado na Medicina para regenerar baços danificados por meio de uma esplenectomia parcial, subtotal e até mesmo em autotransplante esplênico.¹⁴

3.2 Medicina Regenerativa

A definição mais utilizada para a Medicina Regenerativa é o uso de diferentes campos da ciência manuseando células, principalmente células tronco, ou produtos orgânicos que tem um grande potencial de diferenciação além da engenharia de tecido para restaurar, manter, melhorar ou substituir órgãos, devolvendo assim as suas funções perdidas devido a uma doença base. Postula-se que qualquer produto biológico com competência de estimular o recrutamento de células-tronco, proteínas e outros fatores de regeneração tecidual pertencem a área de Medicina Regenerativa. Assim, a Medicina Regenerativa tem

como base a recuperação, substituição ou a reconstrução de tecidos, e é baseada em três grandes pilares: engenharia de tecidos, biomateriais e terapia celular.¹⁵⁻¹⁸

Mesmo com os avanços obtidos na Medicina nos últimos anos, algumas lesões patológicas não são completamente recuperadas, diminuindo assim a qualidade de vida do paciente. Assim, estudos nessa área tem se aperfeiçoado nos últimos anos, utilizando inúmeras abordagens como enxertos, materiais, arcabouços, fatores peptídicos de crescimento e diferenciação celular, que controlam a formação dos tecidos e manipulação de fontes celulares.^{19, 20}

A abrangência desta inovação favorece a otimização de tecidos e órgãos para o tratamento de tecidos injuriados ou degenerados.²¹⁻²³ Mais recentemente voltou-se a atenção para as células-tronco pluripotentes induzidas (iPSCs, do inglês *induced pluripotent stem cells*) que tornam a terapia celular com células autólogas uma expectativa da realidade para a medicina translacional, e esses avanços estão cada vez mais rápidos a caminho da prática clínica.²⁴

Em Medicina Regenerativa a restauração das funcionalidades do órgão através do uso de células é chamada de Terapia Celular. Atualmente as mais usadas são as células-tronco, que estão divididas em: células residentes, progenitoras adultas multipotentes e as embrionárias, além de bombas de fatores tróficos que tem a capacidade de estimular as células-tronco residentes para proliferar e diferenciar no tecido alvo.^{24, 25}

Assim como o transplante de órgãos, a Terapia Celular é indicada, porém com uma vantagem de não ter a necessidade de uma complicada cirurgia, e ainda alcançar um público maior diminuindo assim a fila dos transplantes ²⁵

Atualmente existem algumas terapias já estabelecidas como as terapias de sangue²⁶, pele artificial derivada de queratinócitos²⁷, implante de condrócitos autólogos em defeitos condrais²⁸, células do limbo corneano²⁹ e transplante de ilhotas pancreáticas.³⁰

3.3 O Baço na Medicina Regenerativa

Pelo fato do baço desempenhar um papel vital na filtração do sangue, um dos maiores fatores de motivação para o desenvolvimento de um dispositivo de baço bioartificial ou artificial são seus benefícios potenciais no tratamento da sepse. A sepse é causada pela disseminação descontrolada de patógenos infecciosos e liberação de toxinas, levando ao desenvolvimento de uma Síndrome de Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS). A sepse é responsável anualmente por cerca de 8 milhões de mortes decorrentes de complicações e acometimento de 18 milhões de pacientes, em todo o mundo.³¹

Em 2008, Grikscheit *et al.*¹⁴ comprovaram que miniestructuras funcionais de baço engenheirado protegiam ratos esplenectomizados contra septicemia bacteriana de forma superior a ratos que foram transplantados com fatias de baço (similar ao auto transplante empregado na clínica médica). Mostraram a capacidade de sobrevivência superior (85,7%) no grupo que recebeu os minibaços engenheirados em comparação com 71,43% do grupo

que recebeu apenas as fatias de baço¹⁴, sendo o primeiro relato na literatura de um tecido engenheirado de baço.

Em 2015, temos a publicação da criação do primeiro dispositivo de baço artificial criado. Os autores descrevem o desenvolvimento de um dispositivo de hemoadsorção extracorpórea para terapia de sepse, que emprega filtros de fibra oca de polissulfona ou polietersulfona disponíveis comercialmente, semelhantes aos usados clinicamente para hemodiálise, revestidos covalentemente com uma forma geneticamente modificada da opsonina humana, permitindo a remoção de uma ampla gama de patógenos e endotoxinas do fluxo sanguíneo sem necessitar determinar sua primeira a sua identidade, alcançando a eficácia de 90-99%³¹

Além desse papel na filtração sanguínea, o baço possui uma grande variedade de células-tronco adultas pluripotentes em seu estroma, o que vem atraindo o setor de pesquisas, principalmente o campo da Medicina Regenerativa. Essa variedade de células-tronco inclui células-tronco neurais³², hematopoiéticas^{33,34}, células-tronco produtoras de matriz óssea^{35,36}, e pode também contribuir na regeneração de células produtoras de ilhotas pancreáticas auxiliando na cura do diabetes³⁷⁻³⁹, assim como o uso de células estromais do baço para a regeneração do próprio órgão⁴⁰. Existem igualmente outros estudos significativos que utilizam o baço para dar continuidade a pesquisas de regeneração tecidual como auxiliar na identificação da imunotoxicidade de B omateriais.⁴¹

Atualmente, o baço vem sendo usado como um alvo relevante na terapia com células-tronco para o acidente vascular cerebral isquêmico, graças à sua relação imunomoduladora sistêmica, devido à ativação no sistema nervoso autônomo e liberação de antígenos e quimiocinas no sistema nervoso central que fazem a comunicação entre cérebro e baço.⁴²

Outra linha de pesquisa que vem chamando atenção deriva da capacidade do baço em suportar a hematopoiese em estado estacionário fisiológico. Já é de conhecimento que o baço pode assumir essa função em duas situações: a primeira é na vida intrauterina, onde exerce essa função por um curto período e, a segunda, é após alguma patologia ou estresse fisiológico na medula óssea, pois existe a presença de células-tronco hematopoiéticas na polpa vermelha do estroma esplênico. Assim, uma comparação de vários estudos sobre o baço, demonstram que ele suporta a hematopoiese, sugerindo que a transfusão de células-tronco hematopoiéticas da medula para esse órgão, pode garantir a manutenção e regeneração dessas células no organismo trazendo esperança para pacientes que passaram por tratamentos mieloablativos, além de abrir novas opções terapêuticas para pacientes imunocomprometidos que necessitam de imunoterapias para o tratamento de suas patologias.⁴³

Existem ainda pesquisas, que investigam a capacidade do baço de suportar a hematopoiese *in vitro* e a mielopoiese.^{33, 34} Um dos estudos, onde, embora o foco principal tenha sido a identificação de células do estroma que refletem células reticulares perivasculares semelhantes às descritas na medula óssea, também confirmam que

algumas frações do estroma têm capacidade de expandir progenitores hematopoiéticos.³³ O segundo estudo segue a mesma linha, onde mostram que o baço contém tipos de células do estroma que podem funcionar como um nicho para células-tronco hematopoiéticas e células progenitoras que apoiam o desenvolvimento restrito de vários tipos de células mieloides. Identificando o baço como um local competente para suportar a mielopoiese e pode atuar como um reservatório para células-tronco hematopoiéticas e células progenitoras.³⁴

A ideia da existência de células-tronco no baço não é nova; porém, a novidade é em seu uso em Medicina Regenerativa, atualmente existem pesquisas em modelos experimentais que revelam que o baço abriga uma variedade de células-tronco, não apenas aquelas que podem se diferenciar em células do sangue, mas também aquelas que podem produzir matriz óssea ou se desenvolver em células de ilhotas pancreáticas (produtoras de insulina células).³⁵

Embora não haja consenso sobre quais tipos de células são responsáveis pela regeneração das ilhotas e como as ilhotas se regeneram, estudos sugerem a atuação das células-tronco adultas do baço. Em 2001, Ryu *et al.*⁴⁴ relatam a existência de uma subpopulação de células-tronco de ilhotas em baço, em camundongos. E que, após sua infusão em um hospedeiro doente, podem migrar para o pâncreas e se tornar ilhotas funcionais que restauram os níveis de açúcar no sangue ao normal.⁴⁴ Além disso, estudos mostram a importância do baço como local ideal para o transplante de ilhotas, bem como fonte de células-tronco mesenquimais.^{37,38} Assim, o uso dessas células-tronco adultas também contorna as dificuldades práticas e as controvérsias éticas do uso de células-tronco embrionárias.

Também já foi reportado que o baço também pode ser utilizado para a análise da imunotoxicidade de Biomateriais. Em 2012, Shieh *et al.*⁴¹, buscaram desenvolver um novo método de avaliação da resposta imune sistêmica de biomateriais através da contagem de células CD4⁺ e CD8⁺ no tecido esplênico. Os biomateriais selecionados foram implantados no subcutâneo de ratos que posteriormente foram esplenectomizados, e realizada a contagem celular. Como resultado, os autores não obtiveram diferenças significativas dos biomateriais implantados, e afirmam ser o primeiro estudo sobre linfócitos citotóxicos no baço para quantificar a resposta imune sistêmica a um biomateri I.⁴¹

A embriogênese do tecido esplênico também é de grande interesse para a Medicina Regenerativa. Em 2014, Tan & Watanabe⁴⁵ demonstraram por meio de transplante de cápsulas de baço neonatal murino que, em contraste com as fatias do baço, as células do estroma sozinhas são capazes de regeneração do tecido do baço, e que este processo é estritamente mediado pela via de linfotóxica.⁴⁵ O desenvolvimento do tecido linfoide é determinado por interações entre as células do tecido linfoide organizador do estroma e as células indutoras do tecido linfoide hematopoiético. A falha das células do tecido linfoide organizador do estroma em receber os sinais de ativação apropriados durante a embriogênese por meio do envolvimento da linfotóxica leva a uma cessação completa

do linfonodo, identificando-o como uma população estromal chave para a organogênese do tecido linfóide. Em 2017, os mesmos pesquisadores identificaram um tipo de célula organizadora do estroma do baço MAdCAM-1 + CD31 + CD201 + crítica para a formação de novo tecido. Esta descoberta forneceu uma visão sobre a regulação da organogênese do tecido do baço pós natal e pode ser explorada no desenvolvimento de terapias regenerativas do baço.⁴⁰

3.3.1 Organóides de baço

Organóides, ou popularmente “miniórgãos”, são cultivados de maneira tridimensional (3D) em laboratórios especializados em Medicina Regenerativa. Eles têm atraído a atenção como modelos ideais de doença, que devem recapitular a estrutura e o perfil genético do tecido em estudo, representar a heterogeneidade e os diferentes estágios da doença e responder aos estímulos de maneira fisiológica

O desenvolvimento de Organóides de baço é vantajoso em vários aspectos como o estudo da fisiologia e fisiopatologias esplênicas, autotransplantes que podem reduzir o risco de rejeição, abordagens em imunoterapia, além de ter uma acessibilidade experimental mais fácil e atuar na redução do uso de animais de laboratório.^{14, 46-52}

Os organóides constituem um novo termo de modelo *ex vivo* que se refere a um grupo de células crescendo como uma estrutura 3D, sendo gerados a partir de tecidos primários, células-tronco embrionárias ou células-tronco pluripotentes, com capacidade de autorrenovação e auto-organização, mantendo aparência e funcionalidade como a do tecido original.^{49,50} Reproduzem uma ou mais características do órgão de origem e podem ser produzidos a partir de células de tecidos saudáveis ou não, de diversos órgãos. O grande diferencial do uso desse tipo de cultura é poder ter em um organoide vários tipos celulares, o que significa que a cultura 3D se assemelha muito ao tecido *in vivo* saudável e do tecido tumoral, favorecendo a pesquisa de uma terapia mais personalizada.^{46, 52}

Com as funções de homeostase hematológicas e imunológicas do baço, os traumas, doenças e ressecções desse órgão trazem grandes problemas infecciosos ao indivíduo, pois ele fica muito mais suscetível e leva a uma alta taxa de mortalidade.^{49,50} Dessa forma, organóides de baço podem ser utilizados, por exemplo, em Medicina Translacional com o objetivo de reduzir o número de mortes. Além disso, os organóides podem ser utilizados para estudos da biologia do desenvolvimento humano e estudos funcionais.^{46, 52}

Existe ainda a possibilidade de aplicação em testes de *screening* de drogas e a análise individual de fármacos em sistema microfisiológico ou chips humanos que reproduz de forma fiel toda a resposta fisiológica de medicamentos, melhorando os estudos clínicos para seres humanos, atuando na redução/extinção dos testes realizados em animais.⁵⁰

Podemos ainda, com os organóides de baço, desenvolver estudos imunológicos sobre o órgão, que pode nos trazer respostas úteis sobre o desenvolvimento e diferenciação

da função imunológica do baço.⁵¹

Conforme já mencionado anteriormente, em 2008, Grikscheit *et al.*¹⁴ comprovaram que mini-baços engenheirados protegiam ratos esplenectomizados contra septicemia bacteriana. Esses mini-baços são os organoides de baço, que foram engenheirados em arcabouços de polímero hidrolisado biodegradável de ácido poliglicólico com ácido láctico poli-L em formato de tubo. A técnica utilizada para a geração desses organoides de baço foi desenvolvida a partir de protocolos desenvolvidos anteriormente pelo grupo para a geração de organoides de intestino e cólon sigmóide.¹⁴

Em 2016, Purwada e Singh⁵¹ criam organoides imunológicos com o objetivo de compreender a evolução e produção de células B e anticorpos, e para isso é desenvolvido em um biomaterial gelatinoso onde são acondicionados os esplenócitos, que são os glóbulos brancos presentes no baço. Porém, é importante ressaltar que no artigo em questão não é mencionado em nenhum momento a criação efetiva de um organoide de baço, mas sim de um organoide imunológico semelhante a um centro germinativo utilizando células esplênicas específicas⁵¹

Já em 2019, Gee *et al.*⁴⁹, inovam criando um modelo de Organoide de baço misto, combinando componentes esplênicos totais humanos e murinos (células da polpa branca e vermelha) pela digestão enzimática com colagenase, em um arcabouço de polímero hidrolisado biodegradável de ácido poliglicólico com ácido láctico poli-L com o objetivo final de implantar em camundongos esplenectomizados. Os resultados dos testes imunológicos, histológicos e sanguíneos realizados nos camundongos após a implantação do tecido engenheirado foram positivos, indicando que as unidades de Organoides de baço eram funcionais.⁴⁹

3.3.2 Matriz Extracelular descelularizada de baço

Conforme visto anteriormente, a associação de unidades esplênicas funcionais em associação a arcabouços é bastante promissora. Além de arcabouços feitos de biomateriais naturais e sintéticos, o arcabouço biológico, proveniente de matriz extracelular descelularizada é uma alternativa muito atraente em Medicina Regenerativa. A matriz extracelular (MEC) é responsável por manter a arquitetura tridimensional de um tecido, composta por uma série de proteínas fibrosas, glicosaminoglicanos e glicoproteínas, que é variada de acordo com a função e características do órgão, atuando no comportamento celular, oferecendo um ambiente químico e estrutural ideal para manutenção da homeostase tecidual.⁵³⁻⁵⁵ Assim, o intuito da utilização do arcabouço seria de reproduzir tais aspectos, onde a utilização da MEC traria inúmeros benefícios, sendo uma das melhores maneiras para se obter sucesso na produção de tecidos tridimensionais e auxiliando na regeneração de injúrias teciduais sintéticos.⁵⁵

Para a utilização da MEC como um arcabouço biológico, essa MEC precisa ser

utilizada sem a presença de células; para isso, é utilizada a técnica de descélularização, com isso evitando uma resposta imunológica negativa do hospedeiro após implantação. Em 1973, foi realizado o primeiro relato de tecido descélularizado para o uso clínico em indivíduos com queimaduras.⁵³ Nos dias atuais o seu uso foi expandido para outras enfermidades como doenças no miocárdio, músculo esquelético, tendão, cartilagem, osso, tecidos neurais, derme, pâncreas, fígado, pulmão, entre outras aplicações. Existem atualmente diversas técnicas efetivas para descélularização de tecidos, e após esse processo podem ainda ser usadas em forma de hidrogéis, folhas 2D, pó, e até mesmo em sua estrutura original; a escolha do tipo de MEC descélularizada vai depender da aplicação desejada.^{53,54}

Em 2015, Xiang *et al.*⁵⁶, conseguiram realizar a descélularização de baço de rato (órgão total) através da associação de métodos, iniciando pelo congelamento (agente físico); seguido da perfusão com diversas soluções, incluindo: tripsina e ácido etilenoglicol-bis-aminoetilertetracético - EGTA (agentes biológicos); água destilada, detergente Triton X-100, solução salina tamponada com fosfato – PBS, ácido peracético e etanol (agentes químicos). Seus resultados mostram a geração de um arcabouço esplênico descélularizado, com a preservação dos componentes da matriz extracelular e arquitetura original do tecido, apresentando características estruturais e funcionais da rede microvascular nativa e biocompatibilidade. Evidenciaram que é possível gerar um arcabouço de matriz extracelular esplênica decelularizada tridimensional com um potencial considerável na Medicina Regenerativa e Engenharia de Tecidos, abrindo caminhos para novas possibilidades de estudos na área.⁵⁶

Recentemente, em 2019, o mesmo grupo conseguiu utilizar o arcabouço gerado de baço murino para a recelularização com hepatócitos de rato. Esse arcabouço foi recoberto com heparina, mostrando exercer efeitos anticoagulantes de curto prazo e compensar em um certo grau a função hepática. Esse estudo mostra que a matriz descélularizada de baço pode ser utilizada para a construção de um fígado bioartificial para transplantes.⁵⁷

Já em 2020, Zanardo *et al.*⁵⁸, conseguiram realizar a descélularização de baço de rato (órgão total) através da perfusão com solução salina tamponada com fosfato (PBS) com heparina e detergentes dodecil sulfato de sódio (SDS) e Triton X-100. O resultado foi promissor, pois através de testes histológicos, testes de DNA residual, e quantificação de colágeno e glicosaminoglicanos foi demonstrado que os componentes essenciais da MEC foram preservados. Os arcabouços descélularizados foram recelularizados com células estromais de baço de ratos neonatos, mostrando que a capacidade de adesão e proliferação dessas células no arcabouço. Assim, este trabalho demonstrou um método simples e eficiente para descélularização do baço visando sua reconstrução, podendo suportar a adesão e proliferação celular e manter a viabilidade das células após a recelularização, permitindo novos estudos visando a geração de um baço bioartificial⁵⁸

Os principais marcos históricos de pesquisa científica em Medicina Regenerativa do

Baço estão elencados na Figura 2.



Figura 2.: **Linha do tempo histórica.** Linha do tempo com fatos históricos importantes para pesquisa científica em Medicina Regenerativa do Baço. MCT: Ministério de Ciências e Tecnologia.

4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Medicina Regenerativa surge como uma excelente alternativa para regenerar, reparar ou substituir órgãos e tecidos doentes ou ausentes. A rotulação do baço como órgão não vital impactou no desenvolvimento de pesquisas científicas na área, em comparação com outros órgãos. Porém, nas últimas décadas, evidenciou-se que a ausência total do baço, geralmente por esplenectomia, e hiposplenia, estão associadas a várias doenças, tais como anemia falciforme, câncer e infecção por HIV. Além disso, a deficiência da função esplênica pode predispor a eventos tromboembólicos e muitas vezes leva a deficiência imunológicas. Ademais, recentemente no ano de 2020, falência esplênica foi demonstrada em casos de doença por Coronavírus 2019 (COVID-19) e em modelo experimental de infecção por SARS-CoV-2, onde foi observada atrofia esplênica, bem como linfopenia clínica.

O século XXI foi marcado por diversos avanços na área de Medicina Regenerativa do baço, com a criação do primeiro dispositivo de baço artificial, descoberta da grande variedade de células-tronco adultas pluripotentes em seu estroma, incluindo células-tronco neurais, hematopoiéticas, produtoras de matriz óssea, sua contribuição na regeneração de células produtoras de insulina de ilhotas pancreáticas, e presença de células estromais para a regeneração do próprio órgão. Além disso, outros estudos foram significativos em utilizar o baço na identificação da imunotoxicidade, em biomateriais, no tratamento do

acidente vascular cerebral isquêmico e no suporte da hematopoiese e mielopoiese. Ainda, vale ressaltar os estudos envolvendo o desenvolvimento de protocolos para geração de organoides esplênicos e arcabouços de matriz extracelular esplênica descelularizada.

Com isso, podemos perceber que o baço vem atraindo a atenção no setor de Pesquisas, principalmente o campo de Medicina Regenerativa, por conta de sua versatilidade de aplicação nas mais diversas áreas acima citadas. Pode-se dizer, então, que o órgão que sempre foi menosprezado e pouco estudado agora vem chamando a atenção cada vez mais no meio científico pelo seu uso potencial, com aplicações cada vez mais promissoras.

REFERÊNCIAS

1. Paraskevas GK, Koutsouflianiotis KN, Nitsa Z, Demesticha T, Skandalakis P. **Knowledge of the anatomy and physiology of the spleen throughout Antiquity and the Early Middle Ages.** *Anat Sci Int.* [Internet] 2016 [citado 2019 Mai 14] 91(1):43-55. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12565-015-0305-y>
2. Rother ET. **Revisão sistemática X revisão narrativa.** *Acta paul. enferm.* [Internet]. 2007 [citado 2021 Mar 22]; 20(2): v-vi. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-21002007000200001&lng=en
3. Schlittler LA, Dallagasperina VW. **Non-parasitic splenic cysts.** *Rev Col Bras Cir.* [Internet] 2010 [citado 2020 Fev 18] 37(6):442-446. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-69912010000600011&lng=en&nrm=iso&tlng=en
4. Riva MA, Ferraina F, Paleari A, Lenti MV, Di Sabatino A. **From sadness to stiffness: the spleen's progress.** *Intern Emerg Med.* [Internet] 2019 [citado 2021 Mar 18] 14(5):739-743. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11739-019-02115-2>
5. Chadburn A. **The spleen: anatomy and anatomical function.** *Semin Hematol.* [Internet] 2000 [citado 2021 Mar 27] 37(1):13-21. Disponível em <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0037196300901136?via%3Dihub>
6. Mebius RE, Kraal G. **Structure and function of the spleen.** *Nat Rev Immunol.* [Internet] 2005 [citado 2021 Mar 26] 5(8):606-16. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nri1669>
7. Varga I, Babala J, Kachlik D. **Anatomic variations of the spleen: current state of terminology, classification, and embryological background.** *Surg Radiol Anat.* [Internet] 2018 [citado 2021 Mar 26] 40(1):21-29. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00276-017-1893-0>
8. Chauveau A, Pirogova G, Cheng HW, De Martin A, Zhou FY, Wideman S. et al. **Visualization of T Cell Migration in the Spleen Reveals a Network of Perivascular Pathways that Guide Entry into T Zones.** *Immunity.* [Internet] 2020 [citado 2020 Dez 3] 52(5):794-807. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7237890/>
9. Steiniger BS. **Human spleen microanatomy: why mice do not suffice** *Immunology.* [Internet] 2015 [citado 2021 Mar 23] 145(3):334-346. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4479533/>

10. Skandalakis PN, Colborn GL, Skandalakis LJ, Richardson DD, Mitchell WE Jr, Skandalakis JE. **The surgical anatomy of the spleen.** Surg Clin North Am. [Internet] 1993 [citado 2019 Mai 14] 73(4):747-68. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0039610916460834?via%3Dihub>
11. Vandeveld K. **Immunological barriers: Functional histology of the spleen.** Vet J. [Internet] 2015 [citado 2019 Mai 14] 205(1):3-4. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1090023315001756?via%3Dihub>
12. Lewis SM, Williams A, Eisenbarth SC. **Structure and function of the immune system in the spleen.** Sci Immunol. [Internet] 2019 [citado 2020 Fev 17] 4(33):eaau6085. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6495537/>
13. Huch M, Knoblich JA, Lutolf MP, Martinez-Arias A. **The hope and the hype of organoid research.** [Internet] 2017 [citado 2020 Fev 17] 144(6):938-941. Disponível em: <https://journals.biologists.com/dev/article/144/6/938/48390/The-hope-and-the-hype-of-organoid-research>
14. Grikscheit TC, Sala FG, Ogilvie J, Bower KA, Ochoa ER, Alsberg E, et al. **Tissue-engineered spleen protects against overwhelming pneumococcal sepsis in a rodent model.** J Surg Res. [Internet] 2008 [citado 2021 Mar 25] 149(2):214-8. Disponível em: [https://www.journalofsurgicalresearch.com/article/S0022-4804\(08\)00015-2/fulltext](https://www.journalofsurgicalresearch.com/article/S0022-4804(08)00015-2/fulltext)
15. Sampogna G, Guraya Y, Forgione A. **Regenerative medicine: Historical roots and potential strategies in modern medicine.** J Microsc Ultrastruct. [Internet]. 2015 [citado 2021 Fev 10]; 3(3):101-107 Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6014277/>
16. Porcellini A. **Regenerative medicine: a review.** Rev Bras Hematol Hemoter. [Internet]. 2009 [citado 2021 Mar 06]; 31(2):63-66. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842009000800017&lng=en.
17. Muraca M, Piccoli M, Franzin C, Tolomeo AM, Jurga M, Pozzobon M, et al. **Diverging Concepts and Novel Perspectives in Regenerative Medicine.** Int J Mol Sci. [Internet] 2017 [citado 2021 Mar 15]; 18(5):1021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5454934/>
18. Mason C, Dunnill P. **A brief definition of regenerative medicine** Regen Med. [Internet] 2008 [citado 2021 Mar 20]; 3(1): 1-5. Disponível em: https://www.futuremedicine.com/doi/full/10.2217/17460751.3.1.1?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Aacrossref.org
19. Stoltz JF, Decot V, Huseltein C, He X, Zhang L, Magdalou J, et al. **Introduction to regenerative medicine and tissue engineering.** Biomed Mater Eng. [Internet]. 2012 [citado 2021 Fev 5]; 22 (1-3): 3-16. Disponível em: <https://content.iospress.com/articles/bio-medical-materials-and-engineering/bme684>
20. Fisher MB e Mauck RL. **Tissue Engineering and Regenerative Medicine: Recent Innovations and the Transition to Translation.** Tissue Eng Part B Rev. [Internet]. 2013 [citado 2021 Fev 5]; 19(1): 1-13. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3564480/>
21. Langer R e Vacanti JP. **Tissue engineering. Science.** [Internet]. 1993 [citado 2021 Fev 5]; 260(5110):920-926. Disponível em: <https://science.sciencemag.org/content/260/5110/920>

22. Griffith LG e Naughton G. **Tissue engineering: current challenges and expanding opportunities.** Science. [Internet]. 2002 [citado 2021 Fev 5]; 295(5557): 1009-1023. Disponível em: <https://science.sciencemag.org/content/295/5557/1009.long>
23. Orlando G, Baptista P, Birchall M, De Coppi P, Farney A, Guimaraes-Souza NK, et al. **Regenerative medicine as applied to solid organ transplantation: current status and future challenges.** Transpl Int. [Internet]. 2010 [citado 2021 Fev 5]; 24(3):223-255. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3817209/>
24. Wobma H e Vunjak-Novakovic G. **Tissue Engineering and Regenerative Medicine 2015: A Year in Review.** Tissue Eng Part B Rev. [Internet]. 2016 [citado 2021 Fev 5]; 22(2):101-13. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4817587/>.
25. Sánchez A, Schimmang T, García-Sancho J. **Cell and tissue therapy in regenerative medicine.** Adv Exp Med Biol. [Internet] 2012 citado 2021 Mar 20]; 741 :89-102. Disponível em: https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-1-4614-2098-9_7
26. Freire MRM, da Silva PMC, Azevedo AR, Silva DS, da Silva RBB, Cardoso JC. **Comparative Effect between Infiltration of Platelet-rich Plasma and the Use of Corticosteroids in the treatment of Knee Osteoarthritis: A Prospective and Randomized Clinical Trial.** Rev Bras Ortop (Sao Paulo). [Internet] 2020 [citado 2021 Mar 09]; 55(5):551-556. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7575359/>
27. Tharakan S, Pontiggia L, Biedermann T, Böttcher-Haberzeth S, Schiestl C, Reichmann E, Meuli M. **Transglutaminases, involucrin, and lorocrin as markers of epidermal differentiation in skin substitutes derived from human sweat gland cells.** [Internet] 2010 [citado 2021 Mar 29]; 26(1):71-7. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00383-009-2517-5>
28. Mistry H, Connock M, Pink J, Shyangdan D, Clar C, Royle P, et al. A, Waugh N. **Autologous chondrocyte implantation in the knee: systematic review and economic evaluation.** Health Technol Assess. [Internet] 2017 [citado 2021 Mar 29]; 21(6):1-294. Disponível em: <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/hta21060/#/abstract>
29. Bremond-Gignac D, Copin H, Benkhalifa M. **Corneal epithelial stem cells for corneal injury.** Expert Opin Biol Ther. [Internet] 2018 [citado 2021 Mar 19] 18(9):997-1003. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14712598.2018.1508443?journalCode=iebt20>
30. Rickels MR, Robertson RP. **Pancreatic Islet Transplantation in Humans: Recent Progress and Future Directions.** Endocr Rev. [Internet] 2019 [citado 2021 Mar 24] 40(2):631-668. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6424003/>
31. Didar TF, Cartwright MJ, Rottman M, Graveline AR, Gamini N, Watters AL, et al. **Improved treatment of systemic blood infections using antibiotics with extracorporeal opsonin hemoadsorption.** Biomaterials. [Internet] 2015 [citado 2021 Abr 24] 67:382-92. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0142961215006341?via%3Dihub>
32. Tomita K, Ishikawa H. **Existence of Neural Stem Cells in Mouse Spleen.** Scientific World Journal. [Internet] 2019 [citado 2021 Mar 17] 2019:6264072. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6343157/>

33. Short C, Lim HK, Tan J, O'Neill HC. **Targeting the Spleen as an Alternative Site for Hematopoiesis.** *Bioessays.* [Internet] 2019 [citado 2021 Mar 17] 41(5):e1800234. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/bies.201800234>
34. Lim HK, C O'Neill H. **Identification of Stromal Cells in Spleen Which Support Myelopoiesis.** *Front Cell Dev Biol.* [Internet] 2019 [citado 2021 Mar 17] 7(1) : doi:10.3389/fcell.2019.00001. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6354566/>
35. O'Neill HC, Lim HK, Periasamy P, Kumarappan L, Tan JKH, O'Neill TJ. **Transplanted spleen stromal cells with osteogenic potential support ectopic myelopoiesis.** *PLoS One.* [Internet] 2019 [citado 2021 Mar 17] 14(10):e0223416. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6777786/>
36. Faustman DL. **Regenerative medicine: Stem cell research turns to the spleen.** *Discov Med.* [Internet] 2005 [citado 2021 Mar 18] 5(29):447-449. Disponível em: <https://www.discoverymedicine.com/Denise-L-Faustman/2009/07/26/regenerative-medicine-stem-cell-research-turns-to-the-spleen/>
37. Itoh T, Nishinakamura H, Kumano K, Takahashi H, Kodama S. **The Spleen Is an Ideal Site for Inducing Transplanted Islet Graft Expansion in Mice.** *PLoS One.* [Internet] 2017 [citado 2021 Mar 18] 12(1):e0170899. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5279780/>
38. Sakata N, Yoshimatsu G, Kodama S. **The Spleen as an Optimal Site for Islet Transplantation and a Source of Mesenchymal Stem Cells.** *Int J Mol Sci.* [Internet] 2018 [citado 2021 Mar 18] 19(5):1391. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5983746/>
39. Chong AS, Shen J, Tao J, Yin D, Kuznetsov A, Hara M, et al. **Reversal of diabetes in non-obese diabetic mice without spleen cell-derived beta cell regeneration.** *Science.* [Internet] 2006 [citado 2021 Mar 22] 311(5768):1774-5. Disponível em: <https://science.sciencemag.org/content/311/5768/1774.long>
40. Tan JK, Watanabe T. **Stromal Cell Subsets Directing Neonatal Spleen Regeneration.** *Sci Rep.* [Internet] 2019 [citado 2021 Mar 22] 7:40401. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5220291/>
41. Shieh SJ, Varkey P, Chen PY, Chang SY, Huang LL. **Counting CD4(+) and CD8(+) T cells in the spleen: a novel in vivo method for assessing biomaterial immunotoxicity.** *Regen Biomater.* [Internet] 2014 [citado 2021 Mar 22] 1(1):11-6. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4669000/>
42. Wang Z, He D, Zeng YY, Zhu L, Yang C, Lu YJ, et al. **The spleen may be an important target of stem cell therapy for stroke.** *J Neuroinflammation.* . [Internet] 2019 [citado 2021 Mar 22] 16(1):20. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6352449/>
43. Short C, Lim HK, Tan J, O'Neill HC. **Targeting the Spleen as an Alternative Site for Hematopoiesis.** *Bioessays.* [Internet] 2019 [citado 2021 Mar 22] 41(5):e1800234. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/bies.201800234>
44. Ryu S, Kodama S, Ryu K, Schoenfeld DA, Faustman DL. **Reversal of established autoimmune diabetes by restoration of endogenous beta cell function.** *J Clin Invest.* [Internet] 2001 [citado 2021 Mar 23] 108(1):63-72. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC209340/>

45. Tan JK, Watanabe T. **Murine spleen tissue regeneration from neonatal spleen capsule requires lymphotoxin priming of stromal cells.** J Immunol. [Internet] 2014 [citado 2021 Mar 23] 193(3):1194-1203. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4105237/>
46. Huch M, Knoblich JA, Lutolf MP, Martinez-Arias A. **The hope and the hype of organoid research.** [Internet] 2017 [citado 2020 Fev 17] 144(6):938-941. Disponível em: <https://journals.biologists.com/dev/article/144/6/938/48390/The-hope-and-the-hype-of-organoid-research>
47. . Rossi, G., Manfrin, A. & Lutolf, M.P. **Progress and potential in organoid research.** Nat Rev Genet. [Internet] 2018 [citado 2021 Mar 23] 9(11):671-687. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41576-018-0051-9>
48. Dutta D, Heo I, Clevers H. **Disease Modeling in Stem Cell-Derived 3D Organoid Systems.** Trends Mol Med. [Internet] 2017 [citado 2021 Mar 23] 23(5):393-410. Disponível em: [https://www.cell.com/trends/molecular-medicine/fulltext/S1471-4914\(17\)30027-8?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1471491417300278%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/trends/molecular-medicine/fulltext/S1471-4914(17)30027-8?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1471491417300278%3Fshowall%3Dtrue)
49. Gee K, Isani MA, Fode A, Maselli KM, Zuber SM, Fowler KL et al. **Spleen Organoid Units Generate Functional Human and Mouse Tissue-Engineered Spleen in a Murine Model.** Tissue Eng Part A. [Internet] 2019 [citado 2021 Mar 23] 26(7-8):411-418. Disponível em: https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/ten.TEA.2019.0178?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed&
50. Marin TM, Pagani E. **Microphysiological systems composed of human organoids in microfluidic devices: advances and challenges.** Rev. Visa Em Debate, sociedade, ciência e tecnologia. [Internet] 2018 [citado 2021 Mar 23] 6(2):74-91. Disponível em: <https://visaemdebate.incqs.fiocruz.br/index.php/visaemdebate/article/download/1053/561>
51. Purwada A, Singh A. **Immuno-engineered organoids for regulating the kinetics of B-cell development and antibody production.** Nat Protoc. [Internet] 2017 [citado 2021 Mar 25] 12(1):168-182. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6355337/>
52. Schutgens F, Clevers H. **Human Organoids: Tools for Understanding Biology and Treating Diseases.** Annu Rev Pathol. [Internet] 2020 [citado 2021 Mar 25] 15:211-234. Disponível em: https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032611?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed
53. Saldin LT, Cramer MC, Velankar SS, White LJ, Badylak SF. **Extracellular matrix hydrogels from decellularized tissues: Structure and function.** [Internet] 2016 [citado 2021 Mar 10] 49:1-15. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5253110/>
54. Spang MT, Christman KL. **Extracellular matrix hydrogel therapies: In vivo applications and development.** Acta Biomater. [Internet] 2018 [citado 2021 Mar 10] 68:1-14. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5857190/>
55. Kim BS, Kim H, Gao G, Jang J, Cho DW. **Decellularized extracellular matrix: a step towards the next generation source for bioink manufacturing.** Biofabrication. [Internet] 2017 [citado 2021 Mar 10] 9(3):034104. Disponível em: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1758-5090/aa7e98>

56. Xiang JX, Zheng XL, Gao R, Wu WQ, Zhu XL, Li JH, et al. **Liver regeneration using decellularized splenic scaffold: a novel approach in tissue engineering.** *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* [Internet] 2015 [citado 2021 Mar 10] 14(5):502-508. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1499387215604234?via%3Dihub>
57. Liu P, Tian B, Yang L, Zheng X, Zhang X, Li J, et al. **Hemocompatibility improvement of decellularized spleen matrix for constructing transplantable bioartificial liver.** *Biomed Mater.* [Internet] 2019 [citado 2021 Mar 16] 14(2):025003. Disponível em: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1748-605X/aaf375>
58. Zanardo TÉC, Amorim FG, Taufner GH, Pereira RHA, Baiense IM, Destefani AC, et al. **Decellularized Splenic Matrix as a Scaffold for Spleen Bioengineering.** *Front Bioeng Biotechnol.* [Internet] 2020 [citado 2021 Mar 15] 8:573461. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7567156/>
59. Pinkel D. **Successful Cultivation of Spleen Fragments in Organ Culture.** *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine.* [Internet] 1963 [citado 2021 Mai 5] 112(1):242-245. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.3181/00379727-112-28005?journalCode=ebma>
60. Prescott, L, Harley, J, Klein, D. 1996. **Microbiology** (3ª ed.). Wm. C. Brown, Boston, 935 pp.
61. Barbosa, BS; Santos, FA; Pimentel, MML; Fernandes, DP; Prexedes, EA; Bezerra, MB. **Histórico do desenvolvimento do cultivo de células animais.** Uma Revisão *Revista Brasileira de Higiene e Sanidade Animal.* [Internet] 2015 [citado 2021 Mai 5] 9 (2) 334-347 . Disponível em: <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/5203754.pdf>
62. Mota, ACA, Soares, MBP & Santos, RR. **Uso de terapia regenerativa com células-tronco da medula óssea em doenças cardiovasculares: perspectiva do hematologista.** *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia.* [Internet] 2005 [citado 2021 Mar 5] 27(2): 126-132. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842005000200013
63. Vishwakarma SK., Lakkireddy C, Bardia A, Basha PSA, Tripura C, Habeeb MA., et al. **Biofabricated humanized insulin producing neo- organs generates secondary neo-organoids through ectopic transplantation.** *Cell Mol. Bioeng.* [Internet] 2019 [citado 2021 Mai 5] 12, 569–582. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12195-019-00586-z#citeas>
64. Zorzaneli RT, Speroni AV, Menezes RA, Leibing A. **Pesquisa com células-tronco no Brasil: a produção de um novo campo científico** *Hist Cienc Saude Manguinhos.* [Internet] 2017 [citado 2021 Mar 06]; 24 (1) 129-144. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-59702017000100129&lng=en

OSTEOGENESIS IMPERFECTA: UM NOVO PANORAMA ENVOLVENDO GENÉTICA, BIOMARCADORES E DIAGNÓSTICO PRECOCE

Data de aceite: 01/09/2021

Data de submissão: 28/05/2021

Solange Cristina Costa Cotlinsky

Curso de Medicina - Centro Universitário
Campo Real
Guarapuava - Paraná
<http://lattes.cnpq.br/4806568632686107>

Wilhan Wiznieski Munari

Curso de Medicina - Centro Universitário
Campo Real
Guarapuava - Paraná
<http://lattes.cnpq.br/9703024255257029>

Pâmella Thyse de Quadros Kassies

Curso de Medicina - Centro Universitário
Campo Real
Guarapuava - Paraná
<http://lattes.cnpq.br/4308750269551658>

RESUMO: Introdução: A falha no colágeno, principal constituinte dos ossos, tendões e cartilagens, representado como sua forma peptídica conhecida como pró-colágeno, gera uma enfermidade denominada Osteogenesis Imperfecta (OI), conhecida como síndrome de Lobstein ou popularmente como “ossos de vidro”. Um distúrbio que atua no tecido conjuntivo e ósseo, relacionado à deficiência na mineralização e densidade. Os conhecimentos sobre a síndrome ainda são escassos e imprecisos, evidenciando a necessidade de uma dinâmica preventiva e interdisciplinar. Este trabalho tem como objetivo: 1) Destacar os aspectos envolvidos

no desenvolvimento genético da doença; 2) Demonstrar a relevância no diagnóstico precoce; e 3) Registrar as possibilidades preventivas envolvendo o mapeamento genético dos progenitores. A metodologia utilizada foi a revisão da literatura por meio de consulta as bases Scielo, Pubmed, NCBI. Resultados: Constatou-se a existência de mais de 20 variações para OI, evidenciando a supremacia da inabilidade de fixação de colágeno tipo I e IV em relação ao desenvolvimento da doença e a prevalência dos genes COL1A1 ($\alpha 1$) e COL1A2 ($\alpha 2$) como fatores predominantes para sua incidência. Estudos descrevem a identificação de duas sequências ($\alpha 1$ e $\alpha 2$) na tripla hélice do pró-colágeno. Esse fato torna a COL1A1 mais exposta ao fator mutagênico, aumentando o índice variante à medida que mais $\alpha 1$ forem adicionadas a formação da proteína colágeno. Isso leva a hipótese de que mutações genéticas relacionadas ao gene COL1A1 são mais suscetíveis à formação da OI. A literatura utiliza oito classificações primárias para a anomalia, sendo as quatro primeiras caracterizadas mais frequentemente. O tipo I identifica-se como diminuição considerável de colágeno, classificado como distúrbio quantitativo. Os tipos II, III e IV evidenciam uma constituição satisfatória dos aminoácidos, sendo o problema acarretado por uma desordem na qualidade das disposições e arranjos proteicos. Pacientes com esse distúrbio exibem sintomas como: fragilidade óssea severa, perda auditiva, dificuldade na mobilidade e comprometimento no desenvolvimento da estatura, sendo o tipo III a forma não letal mais grave. Outros casos podem ou não apresentar

esclera azul, sendo mais ocorrente no tipo I. Esses pontos evidenciam a demanda pelo diagnóstico precoce para OI, além da importância do acompanhamento minucioso durante a gestação. Quanto mais precocemente for constatada a anormalidade, maior é a chance de um acompanhamento multiprofissional e um parto específico, diminuindo significativamente as complicações fetais e de desenvolvimento. Cabe ressaltar que ainda existem incertezas quanto ao real gene mutagênico. A revisão indica que a maioria dos casos estão ligados ao COL1A1 e COL1A2 e sua ação direta na inabilidade de síntese de colágeno. A terapêutica farmacológica indicada encontra-se ligada a bifosfonatos e seu estímulo na mineralização óssea, entretanto, é apenas uso profilático e amenizador das consequências da OI e não cura. Conclusão: A nova perspectiva consiste na identificação dos progenitores portadores de gene autossômico, para isso o teste genético é imprescindível, uma vez que biomarcadores podem revelar a probabilidade de propagação da doença para seus descendentes, assim pode-se intervir de maneira eficaz e antecipada

PALAVRAS-CHAVE: Doença de Lobstein, Expressão Gênica, Osteogênese Imperfeita.

OSTEOGENESIS IMPERFECTA: A NEW PANORAMA INVOLVING GENETICS, BIOMARKERS AND EARLY DIAGNOSIS

ABSTRACT: Introduction: Failure in collagen, the main constituent of bones, tendons and cartilage, represented as its peptide form known as pro-collagen, generates a disease called Osteogenesis Imperfecta (OI), known as Lobstein's syndrome or popularly as "glass bones". A disorder that acts on connective and bone tissue, related to deficiency in mineralization and density. Knowledge about the syndrome is still scarce and imprecise, highlighting the need for preventive and interdisciplinary dynamics. This work has as objective: 1) Highlight the aspects involved in the genetic development of the disease; 2) Demonstrate the relevance of early diagnosis; and 3) Record the preventive possibilities involving the genetic mapping of the parents. The methodology used was the literature review by consulting the Scielo, Pubmed, NCBI databases. Results: There were more than 20 variations for OI, showing the supremacy of the inability to fix type I and IV collagen in relation to the development of the disease and the prevalence of COL1A1 ($\alpha 1$) and COL1A2 ($\alpha 2$) genes as factors predominant for its incidence. Studies describe the identification of two sequences ($\alpha 1$ and $\alpha 2$) in the triple helix of the pro-collagen. This fact makes COL1A1 more exposed to the mutagenic factor, increasing the variant index as more $\alpha 1$ is added to the formation of the collagen protein. This leads to the hypothesis that genetic mutations related to the COL1A1 gene are more susceptible to the formation of OI. The literature uses eight primary classifications for the anomaly, the first four being most frequently characterized. Type I is identified as a considerable collagen decrease, classified as a quantitative disorder. Types II, III and IV show a satisfactory constitution of amino acids, the problem being caused by a disorder in the quality of protein dispositions and arrangements. Patients with this disorder exhibit symptoms such as: severe bone fragility, hearing loss, difficulty in mobility and impaired height development, with type III being the most severe non-lethal form. Other cases may or may not have blue sclera, being more frequent in type I. These points show the demand for early diagnosis for OI, in addition to the importance of thorough monitoring during pregnancy. The earlier the abnormality is found, the greater the chance of a multiprofessional follow-up and a specific delivery, reducing fetal and

developmental complications. It is worth mentioning that there are still uncertainties regarding the real mutagenic gene. The review indicates that most cases are linked to COL1A1 and COL1A2 and their direct action on the inability of collagen synthesis. The review indicates that most cases are linked to COL1A1 and COL1A2 and their direct action on the inability of collagen synthesis. The indicated pharmacological therapy is linked to bisphosphonates and its stimulus in bone mineralization, however, it is only a prophylactic and mitigating use of the consequences of OI and does not cure. Conclusion: The new perspective consists of the identification of the parents with autosomal gene, for that the genetic test is essential, since biomarkers can reveal the probability of spreading the disease to their descendants, so that you can intervene effectively and in advance.

KEYWORDS: Lobstein Disease, Gene Expression, Osteogenesis Imperfecta.

REFERÊNCIAS

ALTAMIRANO, Lovelia *et al*, **Osteogénesis imperfecta tipo II: a propósito de un caso**, Archivos de Pediatría del Uruguay, v. 90, n. 4, p. 215–220, 2019.

BONDIONI, Maria Pia *et al*, **Comparative X-ray morphometry of prenatal osteogenesis imperfecta type 2 and thanatophoric dysplasia: a contribution to prenatal differential diagnosis**, La radiologia medica, v. 122, n. 11, p. 880–891, 2017.

BORDE, Maia; OTHAIX, Daniela ; VIROGA, Stephanie, **Osteogénesis imperfecta y embarazo: reporte de un caso**, Horizonte Médico (Lima), v. 19, n. 3, p. 84–88, 2019.

CASTRO MORA, Sergio; BONILLA CASCANTE, Ana Rita. **Dentinogénesis imperfecta: reporte de un caso clínico y revisión literaria**. Odontología Vital, San Pedro, Lourdes de Montes de Oca , n. 27, p. 15-22, Dec. 2017 .

DELNIOTIS, Ioannis ;LEIDINGER, Benedikt, **Surgical Treatment of Bilateral Tibia Deformity in a 9-Year-Old Child Suffering from Osteogenesis Imperfecta Type III: A Case Report**, American Journal of Case Reports, v. 20, p. 1540–1550, 2019.

FOLKESTAD, Lars *et al*, **Mortality and Causes of Death in Patients With Osteogenesis Imperfecta: A Register-Based Nationwide Cohort Study**, Journal of Bone and Mineral Research, v. 31, n. 12, p. 2159–2166, 2016.

FRANZONE, Jeanne M. *et al*, **Osteogenesis Imperfecta**, Orthopedic Clinics of North America, v. 50, n. 2, p. 193–209, 2019.

HO DUY, Binh *et al*, **Mutation analysis of the COL1A1 and COL1A2 genes in Vietnamese patients with osteogenesis imperfecta**, Human Genomics, v. 10, n. 1, 2016.

LU, Yanqin *et al*, **Molecular mechanisms and clinical manifestations of rare genetic disorders associated with type I collagen**, Intractable & Rare Diseases Research, v. 8, n. 2, p. 98–107, 2019.

MARINI, Joan C. *et al*, **Osteogenesis imperfecta**, Nature Reviews Disease Primers, v. 3, n. 1, 2017.

MARR, Caroline; SEASMAN, Alison ; BISHOP, Nick, **Managing the patient with osteogenesis imperfecta: a multidisciplinary approach**, Journal of Multidisciplinary Healthcare, v. Volume 10, p. 145–155, 2017.

MUELLER, Brigitte *et al*, **Consensus statement on physical rehabilitation in children and adolescents with osteogenesis imperfecta**, Orphanet Journal of Rare Diseases, v. 13, n. 1, 2018.

PANIGRAHI, Inusha *et al*, **Novel mutation in a family with WNT1 -related osteoporosis**, European Journal of Medical Genetics, v. 61, n. 7, p. 369–371, 2018.

SAVOLDI, Alexandre *et al*, **Fetal Skeletal Lethal Dysplasia: Case Report**, Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia / RBGO Gynecology and Obstetrics, v. 39, n. 10, p. 576–582, 2017.

SHI, Jingru *et al*, **Genotype–Phenotype Association Analysis Reveals New Pathogenic Factors for Osteogenesis Imperfecta Disease**, Frontiers in Pharmacology, v. 10, 2019.

ZHYTNIK, Lidiia *et al*, **IFITM5 pathogenic variant causes osteogenesis imperfecta V with various phenotype severity in Ukrainian and Vietnamese patients**, Human Genomics, v. 13, n. 1, 2019.

PERFIL CLÍNICO DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM CÂNCER ADMITIDOS PELO HOSPITAL NAPOLEÃO LAUREANO

Data de aceite: 01/09/2021

Data de submissão: 04/06/2021

Thais Andrade de Araújo

Universidade Federal da Paraíba,
Departamento de Nutrição
Cabedelo-PB
<http://lattes.cnpq.br/7340493161506025>

Stéphanie Araújo de Andrade

Universidade Federal da Paraíba,
Departamento de Nutrição
João Pessoa-PB
<http://lattes.cnpq.br/1336977156562760>

Camila Pereira Nogueira

Universidade Federal da Paraíba,
Departamento de Nutrição
João Pessoa-PB
<http://lattes.cnpq.br/6993775652890363>

Vanessa Messias Muniz Fachine

Universidade Federal da Paraíba,
Departamento de Nutrição
João Pessoa-PB
<http://lattes.cnpq.br/1598128121927581>

Ana Paula Moraes Ventura

Universidade Federal da Paraíba,
Departamento de Nutrição
João Pessoa-PB
<http://lattes.cnpq.br/2869326409782873>

RESUMO: O câncer pediátrico acomete indivíduos entre 0 e 19 anos, sendo mais predominante no sistema sanguíneo e tecidos

de sustentação. Os tipos mais prevalentes nessa faixa etária incluem leucemias, linfomas e tumores do sistema nervoso central. Sendo assim, o Hospital Napoleão Laureano, localizado na cidade de João Pessoa-PB, é uma instituição filantrópica de referência no tratamento oncológico, que proporciona a terapêutica adequada para esse público. O objetivo da pesquisa foi analisar o perfil clínico das crianças e adolescentes admitidos no Hospital Napoleão Laureano, no período de janeiro de 2017 a março de 2020. Trata-se de um estudo do tipo exploratório, de corte transversal, com análise quantitativa dos resultados. A população foi composta por 834 crianças e adolescentes, portadores de neoplasias malignas, atendidos no referido hospital. Foram pesquisadas as variáveis: tipos de câncer e procedimentos terapêuticos, as quais foram categorizadas e, posteriormente, analisadas através do programa SPSS versão 17.0. Foi observado que 95,8% dos pacientes realizaram consultas com o oncologista, atreladas a quimioterapia ou cirurgia/internação, sendo esses procedimentos terapêuticos condizentes com o estabelecido na literatura. Leucemias (19,1%), linfomas (9,5%) e tumores de SNC (6,8%), foram as neoplasias malignas mais recorrentes nos pacientes com diagnóstico estabelecido. Diante disso, foi concluído que os dados encontrados convergem com os estudos nacionais referentes ao câncer pediátrico. Nesse sentido, conhecer o perfil clínico facilita a elaboração de estratégias terapêuticas e nutricionais baseadas nas características mais prevalentes do público-alvo, contribuindo, dessa forma, para uma melhor qualidade de vida e

prognóstico.

PALAVRAS-CHAVE: Câncer pediátrico; Hospital Napoleão Laureano; Perfil Clínico

CLINICAL PROFILE OF CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH CANCER ADMITTED BY NAPOLEÃO LAUREANO HOSPITAL

ABSTRACT: Pediatric cancer affects individuals between 0 and 19 years old, being more prevalent in the blood system and supporting tissues. The most prevalent types in this age group include leukemias, lymphomas and tumors of the central nervous system. Thus, the Napoleão Laureano Hospital, located in the city of João Pessoa-PB, is a philanthropic institution of reference in cancer treatment, which provides the appropriate therapy for this public. The objective of the research was to analyze the clinical profile of children and adolescents admitted to the Napoleão Laureano Hospital, from January 2017 to March 2020. This is an exploratory, cross-sectional study, with quantitative analysis of the results. The population consisted of 834 children and adolescents, with malignant neoplasms, treated at the referred hospital. The variables were investigated: types of cancer and therapeutic procedures, which were categorized and subsequently analyzed using the SPSS version 17.0 program. It was observed that 95.8% of the patients had consultations with the oncologist, linked to chemotherapy or surgery / hospitalization, and these therapeutic procedures are consistent with that established in the literature. Leukemias (19.1%), lymphomas (9.5%) and CNS tumors (6.8%), were the most recurrent malignancies in patients with an established diagnosis. In view of this, it was concluded that the data found converge with the national studies referring to pediatric cancer. In this sense, knowing the clinical profile facilitates the development of therapeutic and nutritional strategies based on the most prevalent characteristics of the target audience, thus contributing to a better quality of life and prognosis.

KEYWORDS: Clinical Profile; Napoleão Laureano Hospital Pediatric cancer.

1 | INTRODUÇÃO

Com o processo de transição demográfica e avanço da medicina, a população mundial vivencia uma maior predominância de Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT) e considerável diminuição de enfermidades infectocontagiosas, o que impacta no perfil de morbimortalidade. Diante desse cenário, percebemos um assustador aumento de casos de câncer, que nos adultos está relacionado a fatores de risco ambientais, como exposição a agentes carcinógenos e hábitos de vida inadequados. Já nas duas primeiras décadas de vida, possui intensa associação com aspectos genéticos ou mutações herdadas de maneira incerta (BRASIL, 2017).

Entende-se que o câncer é caracterizado por um crescimento desordenado de células, podendo surgir em diferentes locais, atingindo tecidos vizinhos e possibilitando até mesmo a ocorrência de metástases em regiões mais distantes via corrente sanguínea (SILVA E SOUSA; SILVA; PAIVA, 2019).

O câncer pediátrico acomete indivíduos entre 0 e 19 anos, com maior predominância

no sistema sanguíneo e tecidos de sustentação, correspondendo ao percentual de 1 a 4 % do total de tumores malignos na maioria das populações. Em países em desenvolvimento, como o Brasil, representa de 3 % a 10 % do total de neoplasias. Ademais, é importante pontuar que os tumores nesse público são, em sua maioria, de natureza embrionária, compostos por células indiferenciadas, o que leva a respostas mais eficientes nos tratamentos (INCA, 2020; SPOSITO *et al.*, 2018).

O câncer no público infanto-juvenil pode ser subdividido em tumores hematológicos, como as leucemias e os linfomas, e tumores sólidos, a exemplo dos tumores de sistema nervoso central/cérebro, sendo esses os mais prevalentes nessa faixa etária (INCA, 2020). Destaca-se que o câncer é uma doença potencialmente curável, a depender do tipo e estágio que se apresente. Dessa forma, é de extrema relevância considerar a possibilidade de malignidade na infância, o que favorece a realização de um diagnóstico e tratamento precoce (BRASIL, 2017; INCA, 2020).

O Hospital Napoleão Laureano, na cidade de João Pessoa, PB, é uma Instituição filantrópica de referência para a terapêutica do câncer no Estado, atendendo 72,2% de todos os pacientes na Paraíba. Nesse contexto, crianças e adolescentes, tanto de convênios particulares quanto do Sistema Único de Saúde (SUS), recebem o tratamento adequado para as diversas neoplasias existentes (HOSPITAL NAPOLEÃO LAUREANO, 2020).

Frente ao exposto, o objetivo da presente pesquisa foi traçar o perfil clínico das crianças e adolescentes admitidos no ambulatório pediátrico do referido hospital, tendo sido investigadas as variáveis: tipos de câncer e procedimentos terapêuticos realizados.

Dessa forma, qualquer intervenção a ser feita com esses pacientes, até mesmo trabalhos de prevenção, podem ser mais efetivos, abordando os grupos de risco prevalentes. No mais, destaca-se a importância do estudo, não apenas por disponibilizar os dados ao hospital, mas por subsidiar a produção de informações científicas que podem ser publicadas em periódicos de impacto nacional e internacional na área de oncologia.

2 | METODOLOGIA

O estudo caracteriza-se como do tipo exploratório, transversal, com análise quantitativa dos resultados obtidos. Foi realizado no Hospital Napoleão Laureano, localizado na cidade de João Pessoa - PB, sendo uma referência para o tratamento no Estado para os diversos tipos de câncer existentes, desde os mais raros até os mais comuns. A população é composta por pacientes que realizaram tratamento no ambulatório pediátrico do referido hospital, tendo sido incluídos 834 crianças e adolescentes portadores de neoplasias malignas, que foram atendidos no período de janeiro de 2017 a março de 2020.

Referente ao procedimento para a coleta de dados, a referida unidade hospitalar disponibilizou duas planilhas contemplando informações sobre os pacientes admitidos no hospital no período supracitado. Por conseguinte, utilizando o programa Excel, foram

compilados os dados de interesse ao desenvolvimento da pesquisa, formando uma planilha única. Assim, foi possível conhecer o perfil clínico do público-alvo, organizando as duas variáveis do estudo, a saber: tipo de atendimento e diagnóstico. Concernente a este último, foi levada em consideração o tipo de neoplasia maligna e sua localização.

Os dados coletados foram analisados através do programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versão 17.0. As variáveis foram categorizadas, atribuindo-se numeração a cada uma. Dessa forma, para o tipo de atendimento realizado, que poderia ser consulta, quimioterapia e internação, foram concedidos os números 1, 2 e 3, respectivamente. Para o diagnóstico, assim seguiram-se: leucemia=1, linfoma=2, neuroblastoma=3, rabdomiosarcoma=4, Tumor de Células Germinativas (TCG)=5, costelas=6, parótida=7, tireoide=8, mama=9, mediastino=10, nasofaringe=11, ovário=12, pâncreas=13, pele=14, retina=15, seio da face=16, Sistema Nervoso Central (SNC)=17, testículo=18, hepático=19, osso=20, renal=21, bexiga=22, cólon=23, pulmão=24, sem informação=25. Vale ressaltar que a designação “sem informação” foi atribuída para crianças que não possuíam dados em relação às variáveis trabalhadas, uma vez que fora facultativo ao responsável pelo paciente preencher ou não todas as informações contidas na ficha.

Este estudo foi aprovado no dia 14 de junho de 2017 pelo Comitê de Ética do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Paraíba, de acordo com a resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (número do processo: 67282417.000.5188). E ainda, a carta de anuência para a realização da pesquisa foi fornecida pela direção do Hospital Napoleão Laureano.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

Entre janeiro de 2017 e março de 2020, 834 crianças e adolescentes foram atendidas no Ambulatório Pediátrico do Hospital Napoleão Laureano. Nesse contexto, os dados analisados na presente pesquisa permitiram observar que 95,8% procuraram o ambulatório pediátrico em busca de realizar consultas com o oncologista, atreladas à quimioterapia ou cirurgia/internação.

Outrossim, é possível inferir que leucemias (19,1%), linfomas (9,5%) e tumor de SNC (6,8%), foram as neoplasias malignas mais recorrentes no grupo estudado, o que pode ser verificado na tabela 1. Todavia, é importante ressaltar que 40,5% dos indivíduos não tinham diagnóstico estabelecido.

| TIPOS DE NEOPLASIA MALIGNA | f | % |
|----------------------------|-----|------|
| Sem informação | 338 | 40,5 |
| Leucemias | 159 | 19,1 |
| Linfomas | 79 | 9,5 |
| Tumor de SNC | 57 | 6,8 |
| Tumor renal | 49 | 5,9 |
| Tumor ósseo | 48 | 5,8 |
| Rabdomiosarcoma | 29 | 3,5 |
| Tumor de ovário | 26 | 3,1 |
| Neuroblastoma | 9 | 1,1 |
| Tumor hepático | 9 | 1,1 |
| Tumor de testículo | 7 | 0,8 |
| Tumor de pele | 5 | 0,6 |
| Tumor de pâncreas | 3 | 0,4 |
| TCG | 2 | 0,2 |
| Tumor de nasofaringe | 2 | 0,2 |
| Tumor de retina | 2 | 0,2 |
| Tumor de cólon | 2 | 0,2 |
| Tumor de costelas | 1 | 0,1 |
| Tumor de glândula parótida | 1 | 0,1 |
| Tumor de glândula tireoide | 1 | 0,1 |
| Tumor de mama | 1 | 0,1 |
| Tumor de mediastino | 1 | 0,1 |
| Tumor de seio da face | 1 | 0,1 |
| Tumor de bexiga | 1 | 0,1 |
| Tumor de pulmão | 1 | 0,1 |
| Total | 834 | 100 |

Tabela 1: Distribuição dos tipos de neoplasia maligna encontrados em crianças e adolescentes atendidos no ambulatório pediátrico do hospital Napoleão Laureano, período de 2017 a 2020.

Frente ao exposto, é relevante mencionar que as leucemias são o tipo de câncer pediátrico mais comum no mundo, abrangendo 34,1% dos casos até os 15 anos de idade, seguidas pelos tumores de SNC (22,6%) e linfomas (11,5%). Sendo assim, nessa faixa-etária, as neoplasias exibem período de latência reduzido e acelerado crescimento. Além disso, mesmo sendo invasivas, têm mais sensibilidade ao tratamento quando comparadas

aos tumores que ocorrem na população adulta. Por essa razão, é interessante que o diagnóstico seja precoce, visando resultados favoráveis, com as intervenções empregadas, e melhor prognóstico, diminuindo o surgimento de efeitos secundários (DANG-TAN *et al.*, 2009; DANG-TAN; FRANCO, 2007).

Referente às leucemias, Nascimento *et al.* (2020), em estudo sobre o perfil dos pacientes atendidos na Unidade de Alta Complexidade em Oncologia (Unacon) em Rio Branco, no Acre, demonstraram que a maioria das crianças (45,0%), foi acometida por esse tipo de câncer, o que converge com os dados da presente pesquisa. Além disso, Nascimento *et al.* (2020) também constaram que a quimioterapia foi o tratamento mais recebido pelas crianças e adolescentes (95,8%), corroborando com os achados desta pesquisa. Assim, segundo Maia (2010), os quimioterápicos são amplamente utilizados na terapêutica das neoplasias malignas, podendo ser empregados com finalidade curativa ou paliativa. No público infanto-juvenil, é o tratamento de escolha, haja vista que a radioterapia tem sido cada vez menos utilizada em decorrência dos efeitos colaterais tardios no desenvolvimento orgânico (BRASIL, 2012).

Outrossim, Paula *et al.* (2019), que caracterizaram as internações infantis em um Centro de Alta Complexidade de Montes Claros - Minas Gerais, verificaram que as leucemias foram o tipo de neoplasia com maior prevalência (55,0%). Ainda, Mutti *et al.* (2018), com a finalidade de entender o perfil das crianças e adolescentes atendidos na unidade de oncologia de um hospital público localizado na Região Norte do Brasil, identificaram as leucemias como o tipo de câncer mais frequente (47,2%). Dessa forma, esses dados convergem com os achados acerca dos pacientes do Hospital Napoleão Laureano apresentados no presente trabalho.

Relacionado aos linfomas, Mutti *et al.* (2018), identificaram os linfomas (18,47%) como o segundo tipo de câncer com maior predominância, o que se interliga com os resultados obtidos na pesquisa. O mesmo foi verificado no estudo de Figueiredo *et al.* (2015), em análise sobre o perfil epidemiológico dos casos novos de câncer infanto-juvenil em hospital de referência no Espírito Santo, de 1986-2010, no qual foi verificado uma prevalência de 20% para os linfomas.

Concernente aos tumores do Sistema Nervoso Central (SNC), que estão como os terceiros mais prevalentes nesta pesquisa, com 6,8%, sabe-se que são bem recorrentes no público infanto-juvenil, sendo mais comum na primeira década de vida. Ademais, apresentam-se como de histologia embrionária, na maioria dos casos diagnosticados. Diante disso, ressalta-se que são Tumores de Células Germinativas (TCGs), ou seja, advindos de células germinativas primordiais que são pluripotentes e passam por modificações na fase de migração da crista neural até as gônadas, ocorrendo esse processo no período embrionário. Nesse sentido, quando os precursores permanecem indiferenciados, assemelhando-se a células germinativas primitivas, são identificados como germinomas, caracterizando tumores do SNC (INCA, 2018).

Os dados encontrados neste estudo para esse tipo de câncer corroboram com a maioria dos resultados dispostos na literatura, pois geralmente, os tumores do SNC estão ocupando a terceira posição em muitas pesquisas. Frente ao exposto, Camargo *et al.* (2010), ao analisarem dados sobre o câncer infantil no Brasil em 14 Registros de Câncer de Base Populacional (RCBP), encontraram que esses tumores são os terceiros mais prevalentes, o que não ocorreu apenas em Porto Alegre, Campinas e Aracaju, que tiveram os linfomas nessa posição. Outra informação interessante, que está de acordo com o encontrado no presente estudo, é que a variação do percentual de tumores do SNC foi de 7 a 17%, sendo considerado o tumor sólido mais recorrente nesse público-alvo.

Além disso, é válido salientar que esses resultados já são esperados para países que estão em desenvolvimento, como é o caso do Brasil. Pois, para países considerados desenvolvidos, o câncer cerebral está como o segundo mais incidente. Nesse contexto, achados de estudo feito no Hospital de Clínicas da UFPR, trazem o câncer cerebral como o terceiro mais prevalente, atingindo 25 crianças, de um total de 424 pacientes (HADAS; GAETE; PIANOVSKI, 2014). Isso reforça, mais uma vez, o que foi encontrado na presente pesquisa, considerando o número bastante expressivo de participantes, 834 crianças, sendo 57 destas diagnosticadas com tumor do SNC.

González (2010), ao trabalhar com tumores sólidos em crianças, encontrou resultados diferentes do que foi mencionado acima, pois 22% dos pacientes apresentaram câncer cerebral, ficando apenas atrás das leucemias (30%). Porém, essas informações podem estar relacionadas ao fato do Chile, local de realização da pesquisa, ser considerado um país desenvolvido. Outro estudo que se mostra em discordância com os dados obtidos para as crianças do Hospital Napoleão Laureano, encontrou que os tumores do SNC foram os mais prevalentes, com 46%, uma porcentagem bastante significativa. Neoplasias de origem hematológica ocuparam a segunda posição com 30%. No entanto, os pacientes eram advindos do Hospital Garcia de Orta, localizado em Portugal, um país considerado desenvolvido (CARNEIRO *et al.*, 2019).

No tocante aos demais tumores sólidos, de forma geral, os dados encontrados no presente estudo mostraram menor prevalência destes se comparados aos tumores do SNC, leucemias e linfomas, corroborando com a literatura. No que se refere aos dados do grupo de tumores sólidos, com exceção do SNC discutido anteriormente, os resultados desse estudo mostraram maior prevalência dos tumores renais com 5,9% de incidência. Achados semelhantes a esse estudo foram encontrados em outros trabalhos, retomando a pesquisa realizada por Carneiro *et al.* (2019), onde os resultados obtidos de 105 casos de tumores pediátricos analisados mostraram que os demais tumores sólidos tiveram menor incidência. Somado a isso, dentro desse grupo os tumores renais tiveram maior índice (9,5%).

Outra pesquisa realizada por Hintz *et al.* (2019), ao analisar dados de 296 pacientes que passaram por internações no Hospital da Criança Santo Antônio, constatou um

percentual menor do grupo dos demais tumores sólidos em comparação aos outros tumores de maior incidência. Ainda, nesse grupo os tumores renais tiveram maior prevalência com 6,4%.

4 | CONCLUSÃO

Os dados encontrados neste trabalho mostraram no grupo estudado uma maior incidência dos tumores hematológicos: leucemia e linfomas, seguidos dos tumores de SNC e os demais tumores sólidos (dentre estes, os tumores renais com maior prevalência). Diante disso, foi concluído que os dados encontrados convergem com os estudos nacionais referentes ao câncer pediátrico.

Nesse sentido, a análise da incidência através da coleta dos dados obtidos nesse estudo é de extrema importância no reconhecimento do perfil do câncer nesses indivíduos e a vigilância dessa condição. Assim, a disponibilização dessas informações contribui não só com o Hospital Napoleão Laureano que terá a oportunidade de traçar estratégias mais eficientes para esse grupo, mas para o amplo acesso dessas informações a fim de que se transformem em ações efetivas na prevenção e promoção à saúde, direcionadas ao público infanto-juvenil oncológico.

REFERÊNCIAS

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. **Protocolo de diagnóstico precoce para oncologia pediátrica**. Brasília: Ministério da Saúde, 2017.

_____. Instituto Nacional do Câncer. **Incidência, mortalidade de morbidade hospitalar por câncer em crianças, adolescentes e adultos jovens no Brasil**: Informações dos registros de câncer e do sistema de mortalidade. Rio de Janeiro: INCA, 2016.

_____. Instituto Nacional do Câncer. **Tumores de células germinativas - versão para Profissionais de Saúde**. Rio de Janeiro: INCA, 2018. Disponível em: < <https://www.inca.gov.br/en/node/2604>>. Acesso em: 02 jun. 2021.

_____. **ABC do câncer**: abordagens básicas para o controle do câncer. Brasília: Ministério da Saúde, 2012. 134 p.

CARNEIRO *et al.* Tempo até ao diagnóstico de doença oncológica pediátrica: experiência de 10 anos de um hospital de nível II. **Nascer e Crescer - Birth and Growth Medical Journal**, Porto, v. 28, n. 4, p. 179-184, 2019.

CAMARGO *et al.* Cancer incidence among children and adolescents in Brazil: first report of 14 population-based cancer registries. **Internacional Journal of Cancer**, New York City, v. 126, n. 3, p. 715-720, 2010.

DANG-TAN, T. *et al.* Determinants of delays in treatment initiation in children and adolescents diagnosed with leukaemia or lymphoma in Canada. **Internacional Journal of Cancer**, p. 1936-1943, 2009.

DANG-TAN, T.; FRANCO, E. L. Diagnosis delays in chil-dhood cancer. **Cancer**, v. 110, n. 4, p.703-713, 2007.

FIGUEIREDO, G. P. Z. et al. Perfil epidemiológico dos casos novos de câncer infanto-juvenil em hospital de referência no Espírito Santo, Brasil, de 1986 a 2010. **Rev. Bras. Pesq. Saúde**, v. 15, n. 4, p. 109-120, 2015.

GONZÁLEZ, G. Tumores sólidos en niños: diagnóstico y terapêutica quirúrgica. **Rev. Med. Clin. Condes**, Santiago, v. 21, n. 1, p. 120-129, 2010.

HADAS, T. C.; GAETE, A. E. G.; PIANOVSKI, M. A. D. Câncer pediátrico: perfil epidemiológico dos pacientes atendidos no serviço de oncologia pediátrica do Hospital de Clínicas da UFPR. **Revista Médica UFPR**, Curitiba, v. 1, n. 4, p. 141-149, 2014.

HINTZ, L. G.; CASTRO JUNIOR, C. G.; LUKRAFKA, J. L. Perfil clínico-epidemiológico de crianças e adolescentes em tratamento oncológico. **Revista Ciência e Saúde**, v. 12, n. 1: e31421, 2019. Disponível em: <<https://revistaseletronicas.pucrs.br/ojs/index.php/faenfi/article/view/31421>>. Acesso em: 02 jun. 2021.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). **Câncer infantojuvenil**. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Rio de Janeiro: INCA, 2020.

MUTTI, C.F *et al.* Perfil clínico e epidemiológico de crianças e adolescentes com câncer em um serviço de oncologia. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 64, n. 3, p. 293-300, 2018.

MAIA, V. R. **Protocolos de Enfermagem**: Administração de quimioterapia antineoplásica no tratamento de hemopatias malignas. Rio de Janeiro: Hemorio, 2010.

NASCIMENTO, A. S. M. *et al.* Câncer infantojuvenil: perfil dos pacientes atendidos n Unidade de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) em Rio Branco – Acre, Brasil, no ano de 2017. **Arq. Ciênc. Saúde UNIPAR**, v. 24, n. 1, p. 35-39, 2020.

PAULA, D. P. S. et al. Câncer infantojuvenil do âmbito familiar: percepções e experiências frente ao diagnóstico. **Revista Cuidarte**, v. 10, n.1, p. 1-12, 2019.

SILVA E SOUSA, A.D.R.; SILVA, L.F.; PAIVA, E.D. Intervenções de enfermagem nos cuidados paliativos em oncologia pediátrica: revisão integrativa. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 72, n. 2, p. 556-66, 2019.

SPOSITO *et al.* O melhor da hospitalização: contribuições do brincar para o enfrentamento da quimioterapia. **Av Enfermagem**, v. 36, n. 3, p. 328-337, 2018.

TEXTO dados estatísticos do HNL 2014/2015. **Hospital Napoleão Laureano**, 2020. Disponível em: <http://hlaureano.org.br/>. Acesso em: 06 jul. 2020.

PRINCIPAIS SINTOMAS GASTROINTESTINAIS PRESENTES EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA EM TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO DE UMA CLÍNICA PARTICULAR DO DISTRITO FEDERAL

Data de aceite: 01/09/2021

Data de submissão: 04/06/2021

Joyce Alves Lemos

Centro Universitário Euroamericano
Brasília-DF
<http://lattes.cnpq.br/5001976371867181>

Gislaine Queiroz da Silva

Centro Universitário Euroamericano
Brasília-DF
<http://lattes.cnpq.br/3281617872436031>

Daniela de Araújo Medeiros Dias

Centro Universitário Euroamericano
Brasília-DF
<http://lattes.cnpq.br/3764162429811765>

Paulina Nunes da Silva

Centro Universitário Euroamericano
/Brasília-DF
<http://lattes.cnpq.br/0221724891802918>

RESUMO: A triagem nutricional é um processo importante para os pacientes oncológicos, por causa do comprometimento nutricional comum nesse público. A quimioterapia interfere na dieta do paciente causando o desequilíbrio na ingestão de macro e micronutrientes. O objetivo deste estudo é avaliar os principais sintomas gastrointestinais presentes em pacientes com câncer de mama em tratamento quimioterápico. Trata-se de um estudo transversal e analítico em que a amostra foi composta por mulheres adultas com diagnóstico de câncer de mama

em tratamento de quimioterapia. Foi realizada uma anamnese para identificação das pacientes de acordo com nome, data de nascimento, idade, naturalidade, anos de estudo, tempo de diagnóstico, medicamento utilizado, número de ciclo de quimioterapia, localização específica do câncer, outros tipos de câncer, histórico de câncer na família, realização de procedimento cirúrgico, patologias anteriores, peso usual (PU), sintomatologias e evacuação conforme escala de Bristol. Dos sintomas analisados nas pacientes com câncer de mama submetidas a tratamento quimioterápico observou-se que 23,5% apresentam náusea, 17,6% de vômito, 29,4% de disfagia, 35,3% plenitude gástrica, 70,6% de disgeusia e 23,5% de inapetência. Em relação à evacuação pela escala de Bristol, 10,5% apresentam constipação intestinal. O tratamento quimioterápico causa alterações gastrointestinais que influenciam diretamente na alimentação, podendo acarretar ao paciente risco nutricional.

PALAVRAS-CHAVE: Câncer de mama; Quimioterapia; Sinais e sintomas.

MAIN GASTROINTESTINAL SYMPTOMS IN PATIENTS WITH BREAST CANCER UNDERGOING CHEMOTHERAPY TREATMENT AT A PRIVATE CLINIC IN THE FEDERAL DISTRICT

ABSTRACT: Nutritional screening is an important process for cancer patients, because of the common nutritional impairment in this public. Chemotherapy interferes with the patient's diet causing an imbalance in the intake of macro and micronutrients. The aim of this study is to

evaluate the main gastrointestinal symptoms present in breast cancer patients undergoing chemotherapy. This is a cross-sectional and analytical study in which the sample consisted of adult women diagnosed with breast cancer undergoing chemotherapy treatment. An anamnesis was carried out to identify the patients according to name, date of birth, age, place of birth, years of education, time of diagnosis, drug used, number of chemotherapy cycle, specific location of the cancer, other types of cancer, history of cancer in the family, surgical procedure, previous pathologies, usual weight (UP), symptoms and evacuation according to the Bristol scale. Of the symptoms analyzed in patients with breast cancer undergoing chemotherapy treatment, it was observed that 23.5% presented nausea, 17.6% vomiting, 29.4% dysphagia, 35.3% gastric fullness, 70.6% of dysgeusia and 23.5% of inappetence. Regarding evacuation using the Bristol scale, 10.5% had constipation. Chemotherapy treatment causes gastrointestinal alterations that directly influence the diet, which may lead to nutritional risk to the patient.

KEYWORDS: Breast cancer; Chemotherapy; Signals and symptoms.

1 | INTRODUÇÃO

Segundo o Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva, “o câncer de mama é uma doença resultante da multiplicação de células anormais da mama, que formam um tumor. Há vários tipos de câncer de mama. Alguns se desenvolvem rapidamente, outros não.” No Brasil, a estimativa de novos casos de câncer de mama é de 59.700 em 2018 (INCA, 2018).

A eficácia e os benefícios dos cuidados de uma equipe multidisciplinar já têm sido demonstrados (SHAH; ROSSO; NATHANSON, 2014), por isso há necessidade da intervenção de uma equipe multidisciplinar, por ser um tratamento de alta complexidade, tendo em vista melhorar a qualidade de vida e diminuir morbimortalidade desses pacientes.

A triagem nutricional é um processo importante para os pacientes oncológicos, por causa do comprometimento nutricional comum nesse público (SANTOS et al., 2012). Além da questão nutricional é necessário que o profissional da saúde esteja atento para os comportamentos das pacientes, já que as mulheres com o câncer de mama apresentam mudanças emocionais, na satisfação sexual, sobre a vida financeira e nas perspectivas sobre o futuro (LÔBO et al., 2014). O objetivo deste estudo é avaliar os principais sintomas gastrointestinais presentes em pacientes com câncer de mama em tratamento quimioterápico.

2 | METODOLOGIA

Trata-se de um estudo transversal e analítico em que a amostra foi composta por pacientes mulheres e adultas, com idade entre 29 a 78 anos, com diagnóstico de câncer de mama em tratamento de quimioterapia em um Centro de Oncologia, na cidade de Brasília/DF. Como critério de inclusão, foram incluídas pacientes diagnosticadas com câncer de

mama que estavam em tratamento quimioterápico independente da sessão. Como critério de exclusão foram excluídas pacientes em tratamento de hormonioterapia, radioterapia ou radioterapia e quimioterapia, concomitante.

Para as participantes aptas a pesquisa foi apresentada a proposta do trabalho e efetuado o convite para participação, para aquelas que aceitaram foi solicitado a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Todas as etapas do estudo foram aprovadas pelo Comitê de Ética e Pesquisas do Centro Universitário Euro Americano sob o parecer nº 2.737.581.

Foram realizadas anamneses para identificação das pacientes de acordo com nome, data de nascimento, idade, naturalidade, anos de estudo, tempo de diagnóstico, medicamentos utilizados, número de ciclo de quimioterapia, localização específica do câncer, outros tipos de cânceres, histórico de câncer na família, realização de procedimento cirúrgico, patologias anteriores, peso usual (PU), sintomatologias e evacuação conforme escala de Bristol. Para análise dos resultados foi montado um banco de dados no programa Microsoft Excel, versão 9.0.

3 | RESULTADOS

Em relação aos sintomas, 82,35% apresentaram algum tipo de sintomatologia, cerca de 21,4% (n=3) apresentaram apenas um tipo de sintoma, 35,7% (n= 5) dois sintomas, 14,3% (n=2) três sintomas e 28,6% (n=4) quatro ou mais sintomas, sendo o sintoma mais presente a disgeusia (n=12). Destaca-se que apenas 17,65% não apresentaram nenhum sintoma gastrointestinal. A tabela 1 apresenta os principais sintomas gastrointestinais presentes nessas pacientes.

| Variável | Categoria | Nº de casos | % |
|----------|-------------------|-------------|------|
| Sintomas | Disgeusia | 12 | 70,6 |
| | Saciedade Precoce | 6 | 35,3 |
| | Disfagia | 5 | 29,4 |
| | Náusea | 4 | 23,5 |
| | Inapetência | 4 | 23,5 |
| | Êmese | 3 | 17,6 |

Nº= Número.

Tabela 1. Principais sintomas gastrointestinais presentes em mulheres com câncer de mama de uma clínica oncológica do Distrito Federal, 2018.

Quanto ao hábito intestinal, 64,7% relataram frequência diária, 68,4% classificara a sua evacuação, como 3 ou 4 na escala de Bristol, caracterizando evacuação normal e 70,6 % das mulheres negaram sentir algum desconforto gástrico. Como descrito na Tabela 2.

| Variável | Categoria | Nº de casos | % |
|----------------------|------------|-------------|------|
| Frequência | Diária | 11 | 64,7 |
| | Semanal | 6 | 35,3 |
| Escala de Bristol | 1-2 | 2 | 10,5 |
| | 3-4 | 13 | 68,4 |
| | 5-7 | 4 | 21,1 |
| Desconforto gástrico | | 5 | 29,4 |
| | Sim Não | 12 | 70,6 |

Nº= Número.

Tabela 2. Hábito intestinal de mulheres com câncer de mama de uma clínica oncológica do Distrito Federal, 2018.

Sobre a história da doença progressa, 10 mulheres não apresentaram outro tipo de câncer. Cabe ressaltar que 70% das pacientes relataram ter histórico familiar de câncer e 94,1% realizaram cirurgias anteriores, como partos cesáreas, histerectomia, mastectomia, entre outros procedimentos cirúrgicos. 64,7% das mulheres apresentaram algum tipo de comorbidade, apresentando uma prevalência de doenças crônicas não transmissíveis, como diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica e doenças cardiovasculares.

| Variável | Categoria | Nº de casos | % |
|----------------------|-----------|-------------|------|
| Outro tipo de Câncer | Sim | 7 | 41,2 |
| | Não | 10 | 58,8 |
| Câncer da Família | Sim | 12 | 70,6 |
| | Não | 5 | 29,4 |
| Cirurgias anteriores | Sim | 16 | 94,1 |
| | Não | 1 | 5,9 |
| Comorbidades | Sim | 11 | 64,7 |
| | Não | 6 | 35,3 |

Tabela 3. História da doença progressa de mulheres com câncer de mama de uma clínica oncológica do Distrito Federal, 2018.

Nº= Número.

4 | DISCUSSÃO

Na prática clínica é importante que os profissionais de saúde valorizem os sintomas e estabeleçam cuidados individualizados aos usuários¹⁴, 14 mulheres do presente estudo apresentaram algum tipo de sintomatologia sendo o principal citado a disgeusia que interfere diretamente na ingestão alimentar podendo comprometer o estado nutricional.

5 | CONCLUSÃO

O tratamento quimioterápico causa alterações gastrointestinais que influencia diretamente na alimentação, podendo acarretar ao paciente risco nutricional.

A partir do presente estudo, destaca-se que seja revisada a importância do atendimento multiprofissional, valorizando o papel da nutrição como peça chave nesse atendimento. E do próprio nutricionista como um facilitador do trajeto diagnóstico-cura, garantindo a devida avaliação do estado nutricional e possibilitando diagnosticar alterações na composição corporal, deficiências de nutrientes, e demais modificações nutricionais decorrentes do câncer de mama que alteram negativamente o prognóstico da doença.

A limitação deste estudo está relacionada ao constrangimento de algumas pacientes que se negaram a participar da pesquisa. Porém, essa limitação não invalida os resultados encontrados e representam desafios a serem alcançados por pesquisas futuras.

REFERÊNCIAS

1. INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **Tipos de câncer – Mama**. Inca.gov, 2018. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/mama/cancer_mama+> . Acesso em: 24 mar. 2018.
2. LÔBO, A. S. et al. **Qualidade de vida em mulheres com neoplasias de mama em quimioterapia**. *Acta Paulista de Enfermagem*, v. 27, n. 6, 2014.
3. SANTOS, B. L. A. et al. **Avaliação nutricional subjetiva proposta pelo paciente versus outros métodos de avaliação do estado nutricional em pacientes oncológicos**. *Revista Brasileira de Nutrição Clínica*, v. 27, n. 4, p. 243-249, 2012.
4. SHAH, R.; ROSSO, K.; NATHANSON, S. D. **Pathogenesis, prevention, diagnosis and treatment of breast cancer**. *World Journal of Clinical Oncology*, v. 5, n. 3, p. 283-298, 2014.

RELAÇÃO ENTRE TABAGISMO E CÂNCER DO COLO DO ÚTERO

Data de aceite: 01/09/2021

Data de submissão: 04/06/2021

Beatriz Bertoletti Mota

Acadêmica de Medicina - Faculdades Pequeno Príncipe
Curitiba – Paraná
<http://lattes.cnpq.br/7434268702275498>

Amanda Cechelero Cruz

Acadêmica de Medicina - Faculdades Pequeno Príncipe
Curitiba – Paraná
<http://lattes.cnpq.br/2453731370352391>

Luíza Maria Rocca de Paula

Acadêmica de Medicina - Faculdades Pequeno Príncipe
Curitiba – Paraná
<http://lattes.cnpq.br/0227804493951703>

Samya Hamad Mehanna

Professora de Medicina - Faculdades Pequeno Príncipe
Curitiba – Paraná
<http://lattes.cnpq.br/2516337154997581>

RESUMO: INTRODUÇÃO: O câncer do colo do útero é o terceiro tumor maligno mais frequente entre mulheres, causado majoritariamente pela infecção de tipos oncogênicos do papilomavírus humano (HPV), principalmente 16 e 18, com pico de incidência na 5^a-6^a década de vida, agravado se associado a fatores de risco como o tabagismo. MÉTODOS: Revisão de literatura

elaborada a partir de produções científicas dos últimos cinco anos. A base de dados usada foi o PubMed, com os descritores: cancer, cervical, smokers, utilizando o operador booleano (AND) e filtro [Title/Abstract]. RESULTADOS: Foram encontrados 81 artigos, restando 16 para amostra final. Os estudos avaliaram 64207 mulheres (18-91 anos), constatando o tabagismo como fator de risco primário para o câncer cervical na presença do HPV, a depender da carga tabágica. A cotinina presente no tabaco lesa o DNA ao ativar nitrosaminas, afetando as citocinas que infiltram o epitélio cervical e desempenham papel sinérgico na patogênese do HPV, inclusive em fumantes passivas. O benzopireno e 4-(metilnitrosamino)-1-(3-piridil)-1-butanona também causam danos, reduzindo a autodefesa cervical, ao diminuir células T helpers, natural killers e imunoglobulinas, o que torna o epitélio mais vulnerável a infecções. O benzopireno modula ainda o ciclo de vida do HPV, aumentando a expressão dos oncogenes E6 e E7. Ademais, há associação entre o tabagismo e prevalência de mutação do gene supressor de tumor p53 e instabilidade genômica. CONCLUSÃO: O consumo de tabaco gera danos ao DNA do epitélio cervical, amplificando a expressão de oncogenes e interferindo na imunidade, o que facilita o processo de carcinogênese do HPV no colo uterino. Além disso, o câncer cervical tem pior prognóstico nesta população quando comparado a não fumantes. O reconhecimento desta relação direta reforça a necessidade do combate ao tabagismo como forma de prevenção das neoplasias cervicais.

PALAVRAS-CHAVE: Neoplasias do colo do

útero, Tabagismo, Papilomavírus Humano.

RELATION BETWEEN SMOKING AND CERVICAL CANCER

ABSTRACT: INTRODUCTION: Cervical cancer is the third most frequent malignant tumor between women, it's mainly caused by the infection of oncogenic types of human papillomavirus (HPV), especially 16 and 18, with a peak of incidence in the fifth-sixth decade of life, aggravated if associated with risk factors like smoking. METHODS: Literature review made by scientific productions of the last five years. The database used was PubMed, with the descriptors: cancer, cervical, smokers, using the boolean operator (AND) and filter [Title/Abstract]. RESULTS: It has found 81 articles, leaving 16 for the final sample. The studies evaluated 64207 women (18-91 years old), noticing smoking as a primary risk factor to cervical cancer in the presence of HPV, depending on the amount of tobacco. Cotinine present in the cigarette prejudices the DNA because it activates nitrosamines, affecting cytokines which infiltrate the cervical epithelium and play a synergistic role on the HPV pathogenesis, including in passive smokers. Benzopyrene and 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone also cause damage, decreasing the cervical self-defense, because they reduce T helpers cells, natural killer and immunoglobulin, and it makes the epithelium more vulnerable to infections. Benzopyrene modulates the life cycle of HPV too, increasing the oncogenes E6 and E7 expression. Moreover, there is an association between smoking and the prevalence of tumor suppressor gene mutation and genomic instability. CONCLUSION: The consumption of tobacco causes damage to cervical epithelium DNA, increasing the oncogenes expression and interfering in the immunity, which helps the carcinogenesis process of HPV in the cervical region. Besides, cervical cancer has the worst prognosis in this population when compared to non-smokers. The recognition of this direct relation reinforces the need to combat smoking as a way to prevent cervical neoplasms.

KEYWORDS: Uterine cervical neoplasms, Smoking, Human Papiloma Virus.

1 | INTRODUÇÃO

O câncer do colo do útero é o terceiro tumor maligno mais frequente na população feminina brasileiro e o quarto em relação a mortalidade. A incidência aumenta em mulheres entre 30-39 anos, atingindo o pico na 5ª-6ª década. Em relação a etiopatogenia, é causado majoritariamente pela infecção de tipos oncogênicos do papilomavírus humano (HPV), principalmente os subtipos 16 e 18. A infecção pelo HPV de alto risco é evento necessário para o aparecimento de câncer de colo de útero, porém não é suficiente para que essa neoplasia se estabeleça, podendo regredir espontaneamente em parte dos casos, ao ser combatida pelo sistema imunológico do indivíduo, ou evoluir para malignidade a partir de lesões precursoras. O tabagismo está associado ao desenvolvimento de diversas neoplasias e, na presença do papilomavírus humano, torna-se fator de risco central para o câncer cervical.

2 | METODOLOGIA

Foi realizada pelas pesquisadoras a busca manual de artigos através base de dados *PubMed* durante o mês de julho de 2020, a partir dos descritores: *cancer, cervical, smokers*, utilizando o operador booleano (*AND*) e filtro [*Title/Abstract*], restringindo em produções científicas publicadas nos últimos cinco anos. Foram encontrados 81 artigos, selecionados os pertinentes, restando 16 para compor a amostra final. Os estudos avaliaram no total 64207 mulheres, com faixa etária entre 18-91 anos, correlacionando o tabagismo como fator de risco para o câncer cervical, sendo a porcentagem de fumantes participantes das pesquisas variando entre 2,85-47,4 %.

3 | RESULTADOS

Os artigos demonstraram relação direta entre as substâncias contidas no cigarro e o câncer cervical. A cotinina, metabólito ativo da nicotina, é responsável pela lesão do DNA ao ativar nitrosaminas, o que danifica a função imunológica local, afetando as citocinas que infiltram as células epiteliais cervicais e desempenham um papel sinérgico na patogênese do HPV, fato este relatado inclusive em fumantes passivas, nas quais a cotinina também foi encontrada no muco cervical. Outros agentes carcinógenos do tabaco que danificam o DNA são: benzopireno e 4-(metilnitrosamino)-1-(3-piridil)-1-butanona. Estes, como a cotinina, estão relacionados à imunossupressão, reduzindo a autodefesa cervical, com diminuição de células *T helpers*, *natural killers* e imunoglobulinas na zona de transformação do colo uterino, tornando-a mais vulnerável a infecção pelo HPV. Estas substâncias se mostraram capazes de amplificar a síntese de HPV nas células cervicais, bem como facilitar a persistência do vírus na região. Os altos níveis de benzopireno modulam ainda o ciclo de vida do HPV, aumentando a expressão dos oncogenes E6 e E7. Outro ponto de destaque é a associação entre o tabagismo e maior prevalência de mutação do gene supressor de tumor p53 e instabilidade genômica, incluindo mutações de transversão entre guanina e timina, além de alta taxa de micronúcleos e outros tipos de anomalias nucleares. Ademais, os estudos apontaram que mulheres tabagistas podem ter risco acrescentado para câncer cervical em quatorze vezes, sendo que aquelas que fumam por longo período de tempo são apontadas como as mais propensas a desenvolverem a neoplasia, além de influencia diretamente sobre o curso natural da doença, a depender da carga tabágica consumida. As substâncias químicas do tabaco se mostraram capazes de melhorar a síntese de HPV nas células cervicais, bem como a persistência do vírus nesse regioao. Além disso, foi apontado correlação entre o hábito de fumar e a diminuição de células de Langerhans e células *T helpers* na zona epitelial escamosa de transformação do colo do útero responsáveis pela defesa do epitélio.

4 | CONCLUSÃO

Os resultados mostraram que o hábito de fumar facilita o desenvolvimento do câncer de colo do útero, pois as substâncias químicas presentes no tabaco são capazes de danificar o DNA do epitélio cervical, aumentando a expressão de oncogenes e interferir na imunidade cervical - o que reduz as defesas do tecido, o que facilita o processo de carcinogênese causado pelo HPV no colo uterino. Além disso, o câncer cervical tem pior prognóstico nesta população quando comparado a não fumantes. O reconhecimento desta relação direta reforça a necessidade do combate ao tabagismo como forma de prevenção às lesões cervicais, estando em consonância com as informações disponibilizadas à comunidade pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA) sobre o câncer do colo do útero.

REFERÊNCIAS

CHATZISTAMATIOU, K.; et. al. **Cigarette Smoking Promotes Infection of Cervical Cells by High-Risk Human Papillomaviruses, but not Subsequent E7 Oncoprotein Expression.** International Journal of Molecular Sciences. v. 19, n. 422, 2018.

DU, X.; et. al. **Evidence of Passive Smoking as a Risk Factor of High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion: A Case-Control Study.** Biol. Pharm. Bull. v.43, n.7, p1061-1066; 2020.

ELDRIDGE, R.C.; PAWLITA, M.; WILSON, L.; CASTLE, P.E.; WATERBOER, T.; GRAVITT, P.E.; SCHIFFMAN, M.; WENTZENSEN, N. **Smoking and subsequent HPV infection: a mediation analysis.** Annals of Epidemiology. Albany (USA): Elsevier, 2017.

FANG, J.H.; YU, X.M.; ZHANG, S.H.; YANG, Y. **Effect of smoking on high-grade cervical cancer in women on the basis of human papillomavirus infection studies.** Journal Cancer Research and Therapeutics. Delhi (India): Medknow Publications, v. 14, n.1, 184-189, 2018.

FENG, R.M.; et. al. **Role of active and passive smoking in high-risk human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse.** Journal of Gynecologic Oncology. v. 5, ed.47,2017.

HOOVER D. S, PhD; et al. **Smoking Cessation Treatment Needs of Low SES Cervical Cancer Survivors.** Am J Health Behav. 2019; 606-620; 43 (3).

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **Câncer do colo do útero.** Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-do-colo-do-uterio>>. Acesso em: 31 de julho de 2020.

MAYADEV, J.; et al. **Smoking Decreases Survival in Locally Advanced Cervical Cancer Treated With Radiation.** American Journal of Clinical Oncology. v.00, n.00, 2016.

MIN K.; et al. **Association Between Passive Smoking and the Risk of Cervical Intraepithelial Neoplasia 1 in Korean Women.** Journal of Epidemiology. Republic of Korea. 2018.

MOSES, A.; et. al. **Risk factors for common cancers among patients at Kamuzu Central Hospital in Lilongwe, Malawi: A retrospective cohort study.** Malawi Medical Journal. v.29, n.2, p136-141, 2017.

NERSESYAN A.; et al. **Smoking causes induction of micronuclei and other nuclear anomalies in cervical cells.** International Journal of Hygiene and Environmental Health. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2020.113492>. 2020

SIOKOS, A. G.; SIOVA, O.S.; TZAFETAS, I. **Correlation between cervical carcinogenesis and tobacco use by sexual partners.** Hell J Nucl Med Suppl, v.22, n.2, p. 184-190, 2019.

SUGAWARA, Y. et al. **Cigarette smoking and cervical cancer risk: an evaluation based on a systematic review and meta-analysis among Japanese women.** Japanese Journal of Clinical Oncology, v.49, n.1, p.77-86, 2019.

SEO, S.S.; OH, H.Y.; KIM, M.K.; LEE, D.O.; CHUNG, Y.K.; KIM, J.K.; LEE, C.W. **Combined Effect of Secondhand Smoking and Alcohol Drinking on Risk of Persistent Human Papillomavirus Infection.** BioMed Research International. Doi: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2019/5829676/> , 2019.

XU, H.; et al. **Hormonal contraceptive use and smoking as risk factors for high-grade cervical intraepithelial neoplasia in unvaccinated women aged 30-44 years: A case-control study in New South Wales, Australia.** Cancer Epidemiology. v.55, p162-169, 2018.

YANG, S; LIANG, G. **The benefits of smoking cessation on survival in cancer patients by integrative analysis of multi-omics data.** Molecular Oncology. doi: 10.1002/1878-0261.12755, 2020.

ZIDI S.; et al. **Association of Combined Tobacco Smoking, Hormonal Contraceptive use and Status Matrimonial with Cervical Cancer Evolution in Tunisian Women.** Pathology & Oncology Reseach. Arányi Lajos Foundation. Doi: <https://doi.org/10.1007/s12253-018-0442-4>. 2018.

TIPOS DE PAPILOMA VÍRUS HUMANO (HPV) E SUA RELAÇÃO COM O CÂNCER DE COLO UTERINO

Data de aceite: 01/09/2021

Gabriel Matias Borges Silvério

Faculdades Pequeno Príncipe
Curitiba – Paraná
<http://lattes.cnpq.br/3418915804064638>

Gabriela Martins Rosini

Faculdades Pequeno Príncipe
Curitiba – Paraná
<http://lattes.cnpq.br/0337742393940730>

Giovanni Di Lascio Sperotto

Faculdades Pequeno Príncipe
Curitiba – Paraná
<http://lattes.cnpq.br/0712825697846964>

Júlia Cândido Dalmolin

Faculdades Pequeno Príncipe
Curitiba – Paraná
<http://lattes.cnpq.br/2117073982515087>

Maria Cecilia da Lozzo Garbelini

Faculdades Pequeno Príncipe
Curitiba – Paraná
<http://lattes.cnpq.br/2573131399206676>

Nicole Ton

Faculdades Pequeno Príncipe
Curitiba – Paraná
<http://lattes.cnpq.br/7941015666538221>

Oscar de Almeida Júnior

Faculdades Pequeno Príncipe
Curitiba – Paraná
<http://lattes.cnpq.br/7612158332591791>

RESUMO: O HPV, papilomavírus humano, é

uma infecção sexualmente transmissível (IST) caracterizada pelo surgimento de verrugas, também chamadas de papilomas, nas regiões urogenital e úmidas do corpo. Existe mais de 100 tipos de vírus, porém apenas 40 infectam o trato genital sendo os tipos 16 e 18 os que apresentam potencial oncogênico para o câncer uterino. Mundialmente, o câncer de colo de útero é o quarto tipo mais comum entre as mulheres, e também a quarta causa mais frequente de óbito por câncer atingindo mulheres na faixa etária de 15 a 24 anos. O diagnóstico dessa neoplasia pode ser realizado através de exames histológicos que utilizam a colposcopia, curetagem endocervical e biópsia de cone. Há ainda os exames de imagens que geralmente são usados para o estadiamento da metástase, isto é, o seu espalhamento através do corpo. Sem tratamento efetivo para o vírus, apenas as verrugas podem ser tratadas. O câncer tem como opção tratamento pela quimioterapia, cirurgia ou radioterapia, sendo estas indicadas de acordo com a evolução do tumor. A prevenção do HPV ocorre pelo uso de vacina, tomada em duas doses, e pelo uso de preservativos com a ressalva de que eles não são 100% eficientes em todas as situações. **PALAVRAS-CHAVE:** HPV; IST; câncer uterino; prevenção; epidemiologia.

ABSTRACT: HPV, a human papillomavirus, is a sexually transmitted infection (STI) characterized by the appearance of warts, also called papilloma, in the urogenital and moist regions of the body. There are more than 100 types of viruses, but only 40 infect the genital tract, with types 16 and 18 having oncogenic potential for uterine cancer.

What favors neoplasia are cells of the uterine cervix that suffer constant aggressions caused by the virus. Worldwide, cervical cancer is the fourth most common type among women, and also the fourth most frequent cause of death from cancer affecting women aged 15 to 24 years. The diagnosis of this neoplasm can be made through histological exams that use colposcopy, endocervical curettage and cone biopsy. There are also imaging tests that are generally used to stage metastasis, that is, its spread throughout the body. Without effective treatment for the virus, only warts can be treated. Cancer has the option of treatment by chemotherapy, surgery or radiotherapy, which are indicated according to the evolution of the tumor. The prevention of HPV occurs through the use of vaccine, taken in two doses, and the use of condoms with the limitation that they are not 100% efficient in all situations

KEYWORDS: HPV; STI; uterine cancer; prevention; epidemiology.

1 | INTRODUÇÃO

Muitas das doenças conhecidas, causadas por vírus, têm sido citadas desde a antiguidade. O papiloma vírus humano (HPV), por exemplo, é uma infecção sexualmente transmissível (IST) que afeta jovens e adultos de ambos os sexos. A propagação do HPV tende a ser igualmente transmissível entre indivíduos sexualmente ativos, sendo o homem um importante fator de propagação desse vírus entre as mulheres (REIS *et al.*, 2008).

O HPV, como causador de IST e câncer, foi sendo descoberto ao longo dos séculos XIX, XX e XXI por meio da colaboração de vários cientistas, na tentativa de identificar a origem da doença, seus sintomas e como se dava sua transmissão (CAMARA *et al.*, 2008). Durante esse período o surgimento da oncologia permitiu amplo estudo sobre os tumores na população e devido o câncer de colo de útero ter grande prevalência, não houve dúvidas da suspeita de um agente patogênico. Graças ao trabalho realizado pelos pesquisadores, em fevereiro de 1982 a relação entre o HPV e o Câncer de Colo Uterino foi comprovada e, desde então, esforços são feitos em escala mundial pelos órgãos de saúde na prevenção do HPV e no tratamento do câncer cervical (CDC, 2019).

Em 2006, como resultados dessa busca da prevenção, a primeira vacina contra HPV foi aprovada pela FDA (*Food and Drug Administration*) Agência Federal do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos, porém a mesma só passou a ser distribuída no Brasil mais tarde, no ano de 2014 (CDC, 2019).

Justifica-se o trabalho pelo aprimoramento dos conhecimentos acerca da relação do papilomavírus humano com o câncer uterino, com aprofundamento de forma clara e objetiva do que é exposto na mídia. Dada a importância do diagnóstico precoce, o estudo objetiva definir os tipos de HPV e a relação com o câncer uterino, abordando os sintomas e apresentando o diagnóstico. Ainda se propõe explicar o tratamento em geral, a prevenção, a epidemiologia do câncer uterino provocado pelo HPV, o uso da vacina e a biópsia da amostra recolhida pelo exame chamado Papanicolau. Por fim pretende discutir o manuseio dos resíduos gerados.

2 | MÉTODO

O método utilizado neste trabalho foi a revisão narrativa do tipo exploratória descritiva, a qual denota de uma linguagem mais informal e utiliza de livros, artigos, sites, teses e revistas como fonte de pesquisa. Utilizou-se no estudo os seguintes bancos de dados: Scielo, Google Acadêmico, INCA, ANVISA, Instituto Oncoguia, NIBIB, Ministério da Saúde, entre outros.

3 | TEORIZAÇÃO

3.1 Definição de HPV e câncer uterino

Alguns tipos de HPV causam verrugas ou papilomas, tumores não cancerosos capazes de infectar pele e mucosa, formados por células epiteliais encontradas em regiões úmidas do corpo, podendo viver somente nestas regiões corporais. O câncer uterino é um tumor maligno que se desenvolve após as células epiteliais, que sofreram dano nuclear por parte do HPV, terem sua produção de proteínas e função celular alteradas. Antes do surgimento de um tumor, porém, aparecem lesões pré-cancerígenas identificadas apenas pelo exame Papanicolau, o que permite um melhor manejo da paciente e conseqüentemente um melhor prognóstico, justificando a importância deste exame (INCA, 2018; INSTITUTO ONCOGUIA, 2017).

3.2 Relação de HPV e câncer uterino

Entende-se célula neoplásica como uma célula capaz de divisão indefinida e altamente expressiva, com seus fatores de regulação de morte celular comprometidos. A célula sem controle pode então sofrer mutações que afetam a produção de proteínas ou a função do tecidual. O vírus do HPV, quando infecta o colo uterino, é capaz de causar constantes lesões, originando danos, podendo a infecção durar anos com aumento da chance de desenvolver células neoplásicas. Conseqüentemente, a capacidade de metástase celular pode afetar os tecidos e órgãos vizinhos (HOFF, 2012; LONGO, 2015; PINHEIRO *et al.*, 2013).

3.3 Tipo de HPV e grau de risco

Existem vários tipos de papilomavírus, cerca de 118 já foram completamente descritos, e em torno de 100 tipos que afetam os humanos já foram identificados. Em 2003, um trabalho realizado por Munhoz *et al.*, classificou os vírus em dois tipos: alto e baixo risco segundo risco epidemiológico (NAKAGAWA, SCHIRMER e BARBIERI, 2010).

| Grau de risco: | Tipos de vírus: |
|---|---|
| Risco alto (associados ao câncer cervical). | 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, e 58. |
| Risco baixo (encontrados em condilomas vulvo-genitais). | 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81. |

Tabela 1 - RELAÇÃO ENTRE TIPO DE HPV E GRAU DE RISCO.

Fonte: Adaptado de Nakagawa, Schirmer e Barbieri, 2010.

As infecções por HPV de alto risco são mais frequentes do que as de baixo risco. É importante destacar que o tipo 16 é o mais comum, prevalente e persistente (com duração de 12 meses) nas infecções do trato genital podendo chegar a 66% dos casos, em seguida vem os tipos 18, 45 e 31 que, juntos, correspondem a até 80% dos casos. Sendo assim, mulheres com HPV infectadas pelo tipo 16 e 18 possuem um maior risco de desenvolver câncer cervical se comparadas com mulheres infectadas com outros tipos virais (NAKAGAWA, SCHIRMER e BARBIERI, 2010).

3.4 Infecção por HPV e contração de câncer uterino

O HPV é transmitido pelo contato com as mucosas de uma pessoa infectada. Por isso, o contato se dá mais pelas relações sexuais, mas a doença também pode ser transmitida por contato oral-genital e manual-genital. O câncer de colo uterino, por sua vez, é principalmente causado por infecções genitais persistentes de HPV, que podem causar alterações celulares que se desenvolvem em tumores malignos. Também pode ser contraído pelo uso prolongado de pílulas anticoncepcionais (INCA, 2019).

3.5 Sintomas

O principal sintoma do HPV é a presença dos condilomas acuminados, conhecidos como verrugas ou papiloma, encontrados na região genital, peniana, cervical, anal e orofaríngea. Estes condilomas surgem de 1 a 6 meses após a infecção pelo vírus e os pacientes podem ser assintomáticos, apesar de que em alguns casos há relato de dor, incomodo, coceira e queimação. As verrugas, tendem a ser flexíveis, de cor rosa ou cinza úmidas, podem aumentar de tamanho e apresentar aspecto peduncular. Nos homens o surgimento se dá abaixo do prepúcio, no corpo do pênis e reto ao passo que nas mulheres a localização ocorre na vulva, parede vaginal, cérvix e períneo (MORRIS, 2018).

O câncer cervical é geralmente assintomático, mas tem seu quadro indicativo composto de sangramento vaginal irregular, dores na região pélvica, corrimento fétido e dores lombares quando em metástase avançada (BAHTLA *et al.*, 2018).

3.6 Diagnóstico

O diagnóstico do HPV é geralmente feito pela colposcopia, teste de DNA viral e o

exame Papanicolau. A coloscopia é indicada para mulheres HIV positivo, que tenham tido discariose leve ou tenham citologia positiva para células malignas. A biópsia tem coleta realizada durante a coloscopia. O mais usual dos exames é o Papanicolau, com caráter de triagem, pois permite a visualização rápida das células da endocérvice para busca de células displásicas. É recomendado exame anual ou a cada dois anos para mulheres que tenham ou já tiveram vida sexual ativa, ou mesmo para mulheres que não tiveram vida sexual ativa, mas com idade acima de 25 anos (MORRIS, 2018).

A partir do pré-diagnóstico é indicado a realização de radiografias de tórax, urografi excretora ou por tomografia computadorizada, ressonância magnética, linfangiografia e PET (tomografia por emissão de pósitron). As diretrizes para o diagnóstico não são internacionais e podem variar conforme o país. O estadiamento é o foco para todos os exames de imagem, visto que o exame histológico é a prova definitiva de quadro cancerígeno (BAHTLA *et al.*, 2018; DECHERNEY *et al.*, 2016).

Além dos exames radiológicos são encontrados vários tipos de biópsias que podem ser usadas para identificar lesões pré-cancerígenas ou cancerígenas de colo uterino. Dentre elas destacam-se a coloscopia, a curetagem endocervical e a biópsia em cone que pode servir como tratamento, removendo por completo muitas das lesões pré-cancerosas e até um câncer inicial (ACS, 2016).

3.7 Manuseio de resíduos

Os procedimentos de biópsia acabam gerando resíduos que devem ser manuseados corretamente para que haja uma preservação das amostras e proteção para os que estão em contato com elas. Isto porque existem riscos de exposição dos trabalhadores aos patógenos que, além de serem possíveis contaminantes, geram (aos funcionários) danos psicológicos (LACEN, 2014; REZENDE *et al.*, 2016).

Além disso, estes resíduos devem ser descartados adequadamente conforme o grupo em que estiverem inseridos. Sendo assim, o lixo biológico deve começar com a etapa de acondicionamento, seguida por tratamento e depois deposição final em um solo previamente preparado (ANVISA, 2004; COSTA e PEREIRA, 2015).

Já o descarte radioativo deve seguir as orientações da Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN), que determina que os líquidos radioativos devem ser solubilizados. As excretas de pacientes injetados com radiofármacos têm que seguir o Plano de Proteção Radiológica e qualquer recipiente, após remoção do radioativo, só deve ser descartado em sistemas de coleta específicos (CNEN, 2014)

3.8 Tratamento em geral

Não há nenhum tratamento para o combater o vírus em si. No entanto, no caso das verrugas genitais, com ajuda do sistema imunológico, o vírus pode desaparecer em torno de dois anos. As verrugas podem ser tratadas com ácidos, pomadas, dentre outras

substâncias e a escolha entre estes depende da paciente, bem como do estado em que se encontram as verrugas. É possível também a realização de colposcopia, embora em alguns casos haja necessidade de se realizar cirurgias, que podem exigir a complexidade de um centro cirúrgico. (INSTITUTO ONCOGUIA, 2017).

Para o câncer de colo do útero existem várias formas de tratamento, estas dependem do estágio da doença e da condição da paciente. É possível ser feita a retirada do tecido neoplásico, do colo do útero ou até mesmo realizar a histerectomia. Outras formas de tratamento incluem a radioterapia, onde se usa radiação para matar as células cancerígenas, podendo ser feita externa ou internamente, geralmente utilizada junto à quimioterapia. Pela natureza dos procedimentos, é interessante que, em pacientes que desejam engravidar, haja uma discussão prévia com o médico sobre as opções terapêuticas (INSTITUTO ONCOGUIA, 2017).

Existem também tratamentos para lesões pré-cancerígenas, encontradas no colo do útero, podendo ser citada a crioterapia quando o tecido com células malignas é destruído através de um congelamento; o tratamento com “laser” usado para destruir o tecido com células malignas e a imunoterapia que utiliza o próprio sistema de defesa do corpo para atacar as células cancerígenas (INSTITUTO ONCOGUIA, 2017).

3.9 Epidemiologia do HPV e do câncer uterino

Mundialmente, o câncer de colo uterino é o quarto tipo mais comum de câncer e a quarta causa mais comum de óbito por câncer. Esses dados também se aplicam ao Brasil, com a região norte do país sendo a área mais afetada pela doença, provavelmente devido à falta de atendimento médico de qualidade. O HPV é a infecção sexualmente transmissível mais comum em muitos países, incluindo os Estados Unidos, que identifica cerca de 14 milhões de novos casos a cada ano, com maior prevalência entre pessoas de 15 a 24 anos de idade. Dois tipos de HPV, 16 e 18, causam 70% dos casos de câncer de colo de útero (CDC, 2019; INCA, 2019).

3.10 Prevenção do câncer uterino

A prevenção ao câncer é difícil, mas a prevenção ao HPV (agravante de alto risco) é possível e é a melhor forma de profilaxia disponível no momento. Através do Sistema Único de Saúde (SUS), a vacina para a prevenção está disponível para toda a população jovem do Brasil: meninas de 9 a 14 anos e meninos entre 11 e 15 anos. Ela também é disponibilizada para pessoas de idade avançada ou que possuem HIV/Aids. As vacinas estão disponíveis em todos os postos de saúde e são administradas em duas doses, com intervalo de 06 meses entre si, para ambos os sexos. É necessário obter as duas doses para a imunização completa (INCA, 2021; SES-MG, 2018).

O preservativo, mesmo sendo um método de prevenção, não é um método de proteção 100% eficaz contra o HPV devido às verrugas na pele que possam vir a aparecer

na região da virilha (SES-MG, 2018).

3.11 Vacina

Após receber a dose, o indivíduo produz anticorpos contra os tipos de HPV presentes na vacina recebida, totalizando uma prevenção contra 9 tipos de Papilomavírus humano. Devido à natureza profilática da vacina, recomenda-se que a mesma seja tomada antes que seja dado início a vida sexual, para que a eficácia da medida preventiva ocorra antes da exposição do organismo ao HPV. Além das vacinas também são disponibilizados os preservativos, porém, como já citado no tópico anterior, eles não são considerados tão eficazes quanto as vacinas (ABREU, 2019; SÁ ADI, 2019).

4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com este trabalho conclui-se que o papilomavírus humano infecta a pele ou mucosas (oral, genital ou anal), tanto de homens quanto de mulheres, provocando verrugas anogenitais e até mesmo o câncer. A infecção pelo HPV é uma infecção sexualmente transmissível de interesse a nível de saúde pública e está diretamente relacionada ao câncer cervical. Por geralmente ser assintomático, ou ainda apresentar fase assintomática, é extremamente importante fazer os usos de métodos preventivos, que impeçam a circulação do vírus.

Deste ponto de vista, a vacina é o método mais eficaz para prevenção, somando também esforços para a conscientização da população quanto a realização dos exames ginecológicos. O câncer de colo de útero é a quarta causa mais frequente de óbito por câncer no mundo, e ainda que não seja possível reduzir a zero as chances de seu surgimento, a imunização contra o HPV é suficiente para diminuir de forma expressiva o seu desenvolvimento.

REFERÊNCIAS

ABREU, M. Tua Saúde. **Tudo o que precisa saber sobre a vacina do HPV**. 2019. Disponível em: <<https://www.tuasaude.com/vacina-para-hpv/>>. Acesso em: 10 de nov. 2019.

ACS – American cancer society. **Tests for cervical cancer**. 2016. Disponível em: <<http://www.cancer.org/cancer/cervical-cancer/detection-diagnosis-staging/how-diagnosed.html>>. Acesso em: 28 out. 2019.

ANVISA-AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Resolução da diretoria colegiada - RDC Nº 306**, de 7 de dezembro de 2004. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/2568070/res0306_07_12_2004.pdf/95eac678-d441-4033-a5ab-f0276d56aaa6>. Acesso em: 15 set. 2019.

BHATLA, N. et al. Cancer of the cervix uteri. **International Journal of Gynecology & Obstetrics**, v. 143, n. S2, p. 22–36, 2018.

COSTA, S. S. e PEREIRA, P. S. **Descarte de resíduos biológicos**. 2. ed. Rio de Janeiro: Instituto de Ciências Biomédicas (ICB) – UFRJ, 2015.

CDC — Centers for Disease Control and Prevention. **Epidemiology of Vaccine Preventable Diseases**. 13.ed. 2015. Washington D.C.: Public Health Foundation. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/hpv.html>>. Acesso em: 9 nov. 2019.

CNEN - Comissão Nacional de Energia Nuclear. **Gerência de rejeitos radioativos de baixo e médio níveis de radiação - Resolução CNEN N° 167/14**. 2014.

DECHERNEY, A. H. et al. **CURRENT: Ginecologia e Obstetrícia (Lange): Diagnóstico e Tratamento**. 11ª ed. São Paulo: McGraw Hill Brasil, 2016.

HOFF, P. **Tratado De Oncologia Vol.1**. 2ª ed. Rio de Janeiro: EDITORAATHENEU, 2012.

GARDASIL 9: suspensão injetável. Holanda: Merck Sharp and Dohme, 2017. Bula de remédio. Acesso em: 18 nov. 2019.

INCA - Instituto Nacional de Câncer. **Câncer do colo do útero**. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-do-colo-do-utero>>. Acesso em: 14 nov. 2019.

INCA - Instituto Nacional de Câncer. **Como os HPV são transmitidos?** Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/perguntas-frequentes/como-os-hpv-sao-transmitidos>>. Acesso em: 14 nov. 2019.

INCA - Instituto Nacional de Câncer. **Conceito e Magnitude**. 2019. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/controle-do-cancer-do-colo-do-utero/conceito-e-magnitude>>. Acesso em: 18 set. 2019.

INCA - Instituto Nacional de Câncer, **O que significa HPV'?**, 2018. Disponível em <<https://www.inca.gov.br/perguntas-frequentes/o-que-significa-hpv>>. Acesso em: 05 nov. 2019.

INCA - Instituto Nacional de Câncer. **Prevenção do câncer do colo do útero**. 2021. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/controle-do-cancer-do-colo-do-utero/acoes-de-controle/prevencao>>. Acesso em: 24 mai. 2021.

LACEN – Laboratório central de saúde pública. **Manual de procedimentos técnicos para coleta, acondicionamento e transporte de amostras biológicas**. Vitória – ES, 2014.

LONGO, D. L. **Hematologia e Oncologia de Harrison**. 2ª ed. São Paulo: AMGH Editora, 2015.

MORRIS, S.R. **Infecção por papilomavírus humano (HPV)**. Manuais MSD edição para profissionais. 2018. Disponível em: <<https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/doen%C3%A7as-infeciosas/doen%C3%A7as-sexualmente-transmiss%C3%ADveis-dsts/infec%C3%A7%C3%A3o-por-papilomav%C3%ADrus-humano-hpv>>. Acesso em: 16 nov. 2019.

NAKAGAWA, J. T. T.; SCHIRMER, J.; BARBIERI, M. “Vírus HPV e câncer de colo de útero”. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 63, n. 2, p. 307–11, 2010.

Oncoguia, Instituto. **Câncer de Colo do Útero: O que é, Sintomas, Tratamentos e Causas**. 2017. Disponível em <<http://www.oncoguia.org.br/conteudo/cancer-de-colo-do-utero-o-que-e-sintomas-tratamentos-e-causas/10639/7/>>. Acesso em 05 nov. 2019.

PINHEIRO, M. M.; QUEIROZ, L. L. C.; QUEIROZ, R. C. C. S.; LIMA, J. M. M. P. HPV e o desenvolvimento de neoplasias: uma revisão integrativa de literatura. **Revista de Ciências da Saúde**. v.15, n.1, p. 19-27, 2013.

REZENDE, K.C.A.D. et al. Risco de exposição a material biológico em unidades de saúde da atenção primária à saúde. **Revista enfermagem UERJ**. v. 24, n. 2, p. 1-2, 2016.

SÁFADI, M. A. P. Saúde Abril. **Vacina contra HPV: por que e quando meninas e meninos devem ser vacinados?** 2019. Disponível em: <<https://saude.abril.com.br/blog/experts-na-infancia/vacina-contra-hpv-por-que-e-quando-meninas-e-meninos-devem-ser-vacinados/>>. Acesso em: 10 nov. 2019.

Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais - SES, **HPV**. 2018. Disponível em: <<http://www.saude.mg.gov.br/hpv>>. Acesso em: 09 nov. 2019.

Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais - SES-MG. **Vacinação**. 2018. Disponível em: <<http://www.saude.mg.gov.br/vacinacao>>. Acesso em: 09 nov. 2019.

Vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante): suspensão injetável. Responsável técnico: Dra. Ivone K. Yamaguchi. São Paulo: Instituto Butantan, 2016. Bula de remédio.

USO PROLONGADO DE INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS E NEOPLASIA GASTROINTESTINAL: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Data de aceite: 01/09/2021

Data de submissão: 04/06/2021

O presente capítulo é uma versão ampliada do trabalho apresentado com o mesmo nome, no Congresso Online Brasileiro de Medicina (COMBRAMED), realizado entre os dias 22 e 24 de março de 2021.

Cristia Rosineiri Gonçalves Lopes Corrêa

Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de
Juiz de Fora - Suprema
Juiz de Fora- Minas Gerais
<http://lattes.cnpq.br/4268654135524261>

Diúle Nunes Sales

Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de
Juiz de Fora - Suprema
Juiz de Fora- Minas Gerais
<http://lattes.cnpq.br/6148514711210296>

Maria Clara Lopes Rezende

Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de
Juiz de Fora - Suprema
Juiz de Fora- Minas Gerais
<http://lattes.cnpq.br/1267995550439847>

Mariana Schmidt Cheaitou

Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de
Juiz de Fora - Suprema
Juiz de Fora- Minas Gerais
<http://lattes.cnpq.br/8638809072763201>

Sofia d'Anjos Rodrigues

Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de
Juiz de Fora - Suprema
Juiz de Fora- Minas Gerais
0000-0001-7647-8113

Vitor de Paula Boechat Soares

Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de
Juiz de Fora - Suprema
Juiz de Fora- Minas Gerais
<http://lattes.cnpq.br/9810014506499611>

RESUMO: Os Inibidores da Bomba de Prótons (IBP) têm sido os fármacos de primeira escolha para tratar disfunções relacionadas ao excesso de ácido gástrico. Os IBPs são supressores potentes da secreção de ácido gástrico, inibindo a H⁺, K⁺ - ATPase gástrica, diminuindo a produção diária de ácido em 80 a 95%. Estas drogas são bem toleradas em tratamentos de curto prazo. Entretanto, em uso prolongado, tal terapêutica já foi associada a efeitos adversos, tal como a indução de hipergastrinemia. Neste quadro, a hipergastrinemia induzida por IBP poderia causar ulcerações gastroduodenais graves e outras consequências de hipercloridria descontrolada, com decorrente fator de risco para o desenvolvimento de neoplasia gastrointestinal. Dada a relevância clínica de tal problemática, o presente capítulo tem o objetivo de investigar o estado da arte da associação entre uso prolongado de IBP e risco aumentado para o desenvolvimento de neoplasia gastrointestinal.

PALAVRAS-CHAVE: Inibidores da bomba de prótons; Hipergastrinemia; Neoplasia Gastrointestinal.

EXTENDED USE OF PROTON PUMP INHIBITORS AND GASTROINTESTINAL NEOPLASIA: A LITERATURE REVIEW

ABSTRACT: Proton Pump Inhibitors (PPI) have been the drugs of first choice to treat disorders

related to excess gastric acid. PPIs are potent suppressors of gastric acid secretion, inhibiting gastric H⁺, K⁺ - ATPase, decreasing daily acid production by 80 to 95%. These drugs are well tolerated in short-term treatments. However, in prolonged use, such therapy has already been associated with adverse effects, such as the induction of hypergastrinemia. In this context, the hypergastrinemia induced by PPI could cause severe gastroduodenal ulcerations and other consequences of uncontrolled hyperchloridria, with a consequent risk factor for the development of gastrointestinal neoplasia. Given the clinical relevance of such a problem, this chapter aims to investigate the state of the art of the association between prolonged use of PPI and increased risk for the development of gastrointestinal neoplasia.

KEYWORDS: Proton pump inhibitors; Hypergastrinemia; Gastrointestinal neoplasia.

1 | INTRODUÇÃO

Os Inibidores da Bomba de Prótons (IBP) têm sido os fármacos de primeira escolha para tratar disfunções relacionadas ao excesso de ácido gástrico, tais como Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE), incluindo esofagite erosiva, úlcera péptica, úlceras relacionadas ao uso de AINES, erradicação do *H. pylori* (em conjunto com antibióticos) e distúrbios hipersecretores. Os IBPs são supressores potentes da secreção de ácido gástrico, inibindo a H⁺, K⁺ - ATPase gástrica (HUANG et al, 2013), diminuindo a produção diária de ácido em 80 a 95% (GOODMAN et al, 2011). Estas drogas são bem toleradas em tratamentos de curto prazo. Entretanto, em uso prolongado, tal terapêutica já foi associada a efeitos adversos, tal como a indução de hipergastrinemia (HOWDEN et al, 2020; MOAYYED et al, 2019; POULSEN et al, 2009).

A hipótese de hipergastrinemia induzida por uso prolongado de IBP causou preocupação na medida em que poderia compreender uma associação com Enterochromaffin like cell (ECL), célula neuroendócrina que sintetiza e secreta histamina. Neste quadro, a hipergastrinemia induzida por IBP poderia causar ulcerações gastroduodenais graves e outras consequências de hipercloridria descontrolada, com decorrente fator de risco para o desenvolvimento de neoplasia gastrointestinal (HOWDEN et al, 2020; JOO et al, 2019; POULSEN et al, 2009; TAMIM et al, 2008). Dada a relevância clínica de tal problemática, propõe-se aqui analisar a temática.

2 | MÉTODOS

Com o objetivo de investigar o estado da arte da associação entre uso prolongado de IBP e risco aumentado para o desenvolvimento de neoplasia gastrointestinal, durante o mês de março de 2021, foram revisadas publicações, em inglês, tendo como referência a base de dados MedLine via PubMed. Foi utilizado MeSH, a fim de obter as variações dos descritores e filtrados artigos publicados nos últimos cinco anos. Um total de onze estudos foram originariamente selecionados para esta revisão, por estarem diretamente relacionados ao tema. As referências para os estudos selecionados foram também

analisadas, e os dez mais relevantes trabalhos foram incluídos.

3 | O ADVENTO DOS INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS NO TRATAMENTO DE DOENÇAS GASTROINTESTINAIS

O advento dos antagonistas seletivos dos receptores H2 de histamina foi um marco no tratamento da doença acidopéptica na própria medida em que até então o tratamento disponível consistia em neutralizar o ácido no lúmen gástrico, mas com resultados insatisfatórios (GOODMAN et al, 2011). Todavia, a despeito do avanço representado, os IBPs estão continuamente substituindo os antagonistas dos receptores H2 de histamina, na clínica médica (GOODMAN et al, 2011). Para demonstrar esta progressiva substituição, são válidas as referências aos tratamentos da doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), da doença ulcerosa péptica, da infecção por *Helicobacter pylori*, de úlceras relacionadas ao uso de antiinflamatórios não esteroidais (AINES) e da síndrome de Zollinger-Ellison (GOODMAN, 2011).

Na DRGE, Os IBPs são superiores aos antagonistas dos receptores H2 para alcançar a meta da cura da esofagite (GOODMAN et al, 2011). Na doença ulcerosa péptica, os IBPs promovem alívio sintomático e uma cicatrização mais eficiente do que os antagonistas dos receptores H2 (GOODMAN et al, 2011). No tratamento da infecção por *Helicobacter pylori*, um IBP potencializa a eficácia de terapias antibióticas com amoxicilina e claritromicina contra o microrganismo (GOODMAN et al, 2011). No caso de úlceras relacionadas ao uso de antiinflamatórios não esteroidais (AINES), os IBPs são muito mais eficazes do que os antagonistas dos receptores H2 no que se refere à cicatrização das úlceras ativas, bem como na profilaxia de úlceras gástricas e duodenais sob a situação de necessidade de terapia continuada com AINES (GOODMAN et al, 2011). Por fim, na síndrome de Zollinger-Ellison, caracterizada por secreção de grandes quantidades de ácido a partir de gastrinomas pancreáticos ou duodenais que estimulam tal secreção, configurando um quadro de hipercloridria descontrolada, os IBPs se apresentam como a primeira opção de tratamento (GOODMAN et al, 2011).

Neste ponto, cabe o destaque sobre o tratamento da infecção por *Helicobacter pylori*. Isso porque *Helicobacter pylori* tem sido significativamente associada pela literatura à gastrite crônica e ao desenvolvimento subsequente de úlceras e câncer gástrico. Tanto que a erradicação de *H. pylori* foi recomendada pela Agência Internacional de Pesquisa do Câncer da Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma estratégia eficaz de prevenção do câncer gástrico (AMIEVA et al, 2016; CHOI et al, 2016; GUO et al, 2020; NUNES et al, 2019; OHNISHI et al, 2008; QUIEROZ et al, 2012). Todavia, embora por um lado, IBPs podem ter valor potencial como uma ferramenta terapêutica para o tratamento do câncer gástrico (QUEIROZ et al, 2012), por outro há um debate na literatura se o seu uso prolongado estaria igualmente associado a um risco aumentado para neoplasia

gastrointestinal.

4 I MECANISMO DE AÇÃO DOS INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS

Os IBPs são profármacos que requerem sua ativação em um meio ácido, por formação de sulfenamida tetracíclica, catalisada por próton, prendendo o fármaco de tal maneira que ele não consiga difundir-se de volta por meio da membrana canalicular (GOODMAN et al, 2011). Desse modo, a forma ativada liga-se de maneira covalente a grupos sulfidríla de cisteínas na H⁺K⁺-ATPase (HUANG et al,2013), inativando a molécula da bomba, de forma irreversível, bloqueando a etapa final na produção de ácido, e, por conseguinte, possibilitando uma supressão prolongada da secreção ácida de até 24-48h (GOODMAN et al, 2011). Para obtenção de um eficiente nível de inibição ácida, em grande parte dos pacientes, é suficiente uma dose única diária, pela manhã, sendo uma segunda dose, ocasionalmente necessária. Quando isso ocorre, esta pode ser administrada antes da refeição noturna (GOODMAN et al, 2011).

Para uso clínico, seis IBP estão disponíveis: *omeprazol* e seu isômero S, *esomeprazol*, *ansoprazol* e seu enantiômero R, *dexlansoprazol*, *rabeprazol* e *pantoprazol*, com todos os IBP com semelhante eficácia, em doses comparáveis (GOODMAN et al, 2011). Ademais, formas de uso oral disponibilizadas em formulações variadas, como por exemplos, cápsulas de liberação retardada e comprimidos contendo revestimento entérico dentro de cápsulas de gelatina têm o propósito de proteger o IBP da degradação pelo ácido no lúmen, potencializando a biodisponibilidade oral desses fármacos acidolábeis (GOODMAN et al, 2011). A alternativa do tratamento por via parenteral com *esomeprazol sódico* ou *pantoprazol* se aplica para pacientes com indisponibilidade da via oral (GOODMAN et al, 2011). Entretanto, a literatura relata a ocorrência de hipersecreção ácida de rebote após tratamento prolongado com IBP, sugerindo o advento de sintomas como a dispepsia, após a interrupção do tratamento (GOODMAN et al, 2011).

5 I USO TERAPÊUTICO DOS INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS

Os inibidores da bomba de prótons (IBPs) estão entre os medicamentos mais comumente prescritos (BRUSSELAERS et al, 2017). A prescrição dos IBPs tem como objetivo clínico a promoção da cicatrização de úlceras gástricas e duodenais, bem como o tratamento da DRGE, incluindo esofagite erosiva, complicada ou refratária à terapia com antagonistas dos receptores H₂ de histamina. Acerca deste ponto, cabe observar que *Omeprazol*, *esomeprazol* e *lansoprazol* de venda livre estão aprovados para o autotratamento do refluxo ácido

Os IBPs também se configuram como a base para a terapêutica dos distúrbios hipersecretores, tais como a síndrome de Zollinger-Ellison. Ademais, os IBPs são usados

em associação com amoxicilina e claritromicina/ metronidazol, dentro do tratamento de erradicação do *H. pylori*, potencializando a terapia antimicrobiana. Todos os IBP estão aprovados para reduzir o risco de recidiva de úlcera duodenal associada a infecções por *H. pylori*. Tanto a terapia quanto a prevenção da recidiva de úlceras gástricas associadas ao uso de AINES em pacientes em uso contínuo desta classe de fármacos tiveram *Lansoprazol*, *pantoprazol* e *esomeprazol* aprovados. Mas, a literatura reporta que ainda não está claro se a suscetibilidade a lesões e sangramentos causados pelos AINES nos intestinos delgado e grosso sofre influência dos IBPs (GOODMAN et al, 2011).

Dessa forma, IBPs são eficazes em reduzir a secreção gástrica, sendo, portanto, utilizado contra vários tipos de distúrbios (ESLAMI et al, 2013). No entanto, pacientes que fazem o seu uso por manutenção, tem maior risco de hipergastrinemia induzida. Esta, por sua vez, pode compreender uma associação com ECL. De acordo com a literatura, no caso de IBPs, associada à hipergastrinemia, há hiperplasia de ECL, polipose de glândula fúndica e gastrite crônica atrófica (GOODMAN et al, 2011). De acordo com diversas referências, na literatura, tal condição clínica pode levar a um aumento na incidência de câncer gástrico (ESLAMI et al, 2013).

6 | ASSOCIAÇÃO ENTRE O USO PROLONGADO DE INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS E O RISCO AUMENTADO PARA NEOPLASIAS GASTROINTESTINAIS

Os IBPs geralmente causam poucas reações adversas, apresentando um ótimo registro de segurança (CHEN et al., 2012; REIMER, 2013). Aqueles efeitos indesejáveis mais comuns compreendem náusea, dor abdominal, constipação, flatulência e diarreia. Entretanto, em uso prolongado, tal terapêutica já foi associada à reação adversa de indução de hipergastrinemia (HOWDEN et al, 2020; MOAYYED et al, 2020; POULSEN et al, 2009; TAMIM et al, 2008) sendo esta mais frequente e mais grave do que aquela que ocorre com o uso de antagonistas dos receptores H₂ de histamina (GOODMAN et al, 2011).

Conforme já adiantado na introdução, a hipótese de hipergastrinemia induzida por uso prolongado de IBP causou preocupação na medida em que poderia compreender uma associação com ECL. Conforme já observado, no caso de IBPs, associada à hipergastrinemia, há hiperplasia de ECL, polipose de glândula fúndica e gastrite atrófica (GOODMAN et al, 2011). Ademais, quando da interrupção da terapia, a hipergastrinemia pode predispor à hipersecreção de ácido gástrico de rebote, bem como a promoção do crescimento de tumores (HOWDEN et al, 2020; JIANG et al, 2019; POULSEN et al, 2009). Por conseguinte, neste quadro, a hipergastrinemia induzida por IBPs poderia causar ulcerações gastroduodenais graves e outras consequências de hipercloridria descontrolada, com decorrente fator de risco para o desenvolvimento de neoplasia gastrointestinal (HOWDEN et al, 2020; JIANG et al, 2019; JOO et al, 2019; POULSEN et al, 2009).

Dentro de uma perspectiva da existência de uma associação entre o uso prolongados

de IBPs e o risco aumentado para neoplasias gastrointestinais, importa destacar alguns resultados de pesquisas. Resultados de meta análise (SONG et al, 2014) identificara uma associação entre o uso de drogas supressoras de ácido e risco aumentado de câncer gástrico (OR ajustado = 1,42; IC 95%: 1,29-1,56, $I^2 = 48,9\%$, $P = 0,034$). O risco geral de câncer gástrico aumentou tanto entre os usuários de IBPs (OR ajustado = 1,39; IC de 95%: 1,19-1,64, $I^2 = 0,0\%$, $P = 0,377$) como entre os usuários de antagonistas de receptores H2 (OR ajustado = 1,40; IC de 95%: 1,24-1,59, $I^2 = 59,5\%$, $P = 0,008$). A conclusão foi que as drogas supressoras de ácido estão associadas a um risco aumentado de câncer gástrico.

Já um estudo caso-controle (TAMIN et al, 2008) que investigou 1598 casos de câncer gástrico e 12 991 controles identificou um pequeno aumento no risco de câncer gástrico quando da ocorrência da exposição a IBPs em 5 anos. Por sua vez, resultados de um estudo de base populacional (CHEUNG et al, 2018) identificaram, dentre os 63.397 indivíduos elegíveis para pesquisa, 153 (0,24%) indivíduos com desenvolvimento de câncer gástrico durante um acompanhamento médio de 6,7 anos. Enquanto o uso de IBPs foi associado a um risco aumentado de câncer gástrico (HR 2,44, IC 95% 1,42 a 4,20), o uso de antagonistas do receptor H2 não foi associado a tal aumento de risco (HR 2,44, IC 95% 1,42 a 4,20). O risco aumentou com a duração do uso de IBPs: ≥ 1 ano: (HR 5,04, IC 95% 1,23 a 20,61); ≥ 2 anos: (HR 6,65, IC 95% 1,62 a 27,26); ≥ 3 anos: (HR 8,34, IC 95% 2,02 a 34,41). O uso de IBPs a longo prazo em indivíduos com erradicação anterior de *H. pylori* ainda estava associado a um risco aumentado de desenvolvimento de câncer gástrico, particularmente para câncer não cárdico. Houve também uma tendência clara de dose-resposta e tempo-resposta de uso de IBPs e risco de câncer gástrico.

Ainda dentro da mesma perspectiva, um estudo de coorte (POULSEN et al, 2009) comparou as taxas de incidência de câncer gástrico entre novos usuários de IBPs ou antagonistas de receptores H2 de histamina e não usuários de qualquer uma das drogas. Como resultados, foram identificados 109 casos de câncer gástrico entre usuários de IBPs e 52 casos entre usuários de antagonistas de receptores H2. Taxas de incidência aumentadas foram observadas entre usuários de IBPs com o maior número de prescrições ou tratamento mais longo em comparação com usuários ou não usuários de antagonistas de receptores H2 de histamina. A conclusão do estudo foi que o maior número de prescrições de IBPs ou farmacoterapia mais longa seria compatível com uma associação causal com câncer gástrico.

Além disso, estudo de coorte de base populacional¹¹ identificou que entre 797.067 indivíduos em terapia de manutenção com IBPs, a razão de incidências padronizadas do câncer gástrico foi mais de três vezes aumentada (SIR = 3,38, IC de 95% 3,23 a 3,53). De acordo com o estudo, SIRs aumentadas foram encontradas em ambos os sexos e todas as faixas etárias, mas especialmente entre os usuários de IBPs com menos de 40 anos (SIR = 22,76, IC 95% 15,94 a 31,52). A associação foi semelhante para câncer gástrico cárdico e não cárdico. Os usuários a longo prazo de antagonistas do receptor da histamina

2 de histamina, que têm as mesmas indicações que os IBPs, não correram nenhum risco aumentado. A conclusão foi que o uso de IBPs a longo prazo pode ser um fator de risco independente para câncer gástrico. Alinhadamente, resultados de um estudo caso-controle identificaram uma associação entre o uso prolongado de IBPs e o risco aumentado para neoplasia gástrica, sendo tal risco aumentado com a dose e período de uso da droga (CHEUNG et al, 2018). Por fim, um estudo de coorte identificou o uso prolongado de IBPs como um fator de risco independente para neoplasia gástrica, indicando antagonistas dos receptores H2 de histamina como melhor opção por estes não terem apresentado risco aumentado para neoplasia comparativamente aos IBPs.

Entretanto, a literatura acerca da associação entre o uso prolongado de IBPs e o risco aumentado de neoplasia gastrointestinal não é consensual. Nessa direção, resultados de meta análise (ESLAMI et al, 2013) sobre o tema, identificaram a inexistência, em ensaios clínicos controlados e randomizados, de associação entre IBPs de manutenção e alterações atróficas gástricas aumentadas ou hiperplasia de células ECL por menos de três anos. De acordo com este estudo, a hiperplasia de células ECL, clinicamente sem importância, pode estar associada a doses mais altas de esomeprazol (mais de 20 mg/dia), mas sendo isso progressivo e um efeito de classe, não podendo ser avaliado de acordo com o conhecimento atual. A conclusão foi da impossibilidade em encontrar correlação entre câncer gástrico e uso de IBP a longo prazo. Outra meta análise¹³ chegou ao mesmo resultado, não encontrando correlação entre câncer gástrico e uso de IBP a longo prazo.

Um ensaio clínico controlado e randomizado não identificou diferença significativa entre o grupo que recebeu pantoprazol e aquele que recebeu placebo (OR: 1.04 IC95%: 0.77-1.40 P=0,81), não encontrando evidência de qualquer aumento de risco de uma variedade de neoplasias gastrointestinais, exceto para infecções entéricas (OR: 1.33 IC95%: 1.01-1.75 e P=0.81) (MOAYYED et al, 2019). Estes resultados foram reafirmado por um estudo caso controle, que identificou que o uso de IBP por tempo superior ou igual a 2 anos não foi associado com o risco de neoplasia de estômago (OR: 1.07 IC95%:0.81-1.42), colorretal (OR: 1.05 IC95%: 0.99-1.12), hepática (OR: 1.14 IC95%: 0.91-1.43), ou pancreática (OR: 1.22 IC95%: 0.89-1.67), comparativamente aos não usuários de IBPs. Já o risco de neoplasia associado ao uso de IBP por tempo superior ou igual a dez anos foi pequeno, mas merecendo mais pesquisas (BRUSSELAERS et al, 2017).

7 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Cabe observar que como foi assinalado nesta revisão, IBPs também são utilizados para o tratamento de *H. pylori* que, por si, já é um fator de risco para câncer gástrico, o que pode colocar uma limitação na interpretação de alguns resultados que identificaram associação entre uso prolongado de IBPs e neoplasia gastrointestinal. No entanto, a despeito desta ponderação, diversas pesquisas consideram fundamental não descartar a

possibilidade de uma associação causal entre o uso de IBPs a longo prazo e o risco de câncer gastrointestinal, destacando a relevância do cuidado médico ao prescrever IBPs de longo prazo para pacientes, mesmo após a erradicação bem-sucedida de *H. pylori*. Portanto, controvérsias persistem em relação ao uso prolongado de IBPs, justificando mais estudos acerca dessa temática.

REFERÊNCIAS

1. AMIEVA, M.; PEEK JR, R.M. **Pathobiology of Helicobacter pylori-induced gastric cancer.** *Gastroenterology*, v.150, n. 1, p. 64-78, 2016.
2. BRUSSELAERS, N.; WAHLIN, K.; ENGSTRAND, L. *et al.* **Maintenance therapy with proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: a nationwide population-based cohort study in Sweden.** *BMJ Open*, v. 7, n. 10, p. e017739, 2017.
3. CHEIN, M.; ZOU, X.; LUO, H. *et al.* **Effects and mechanisms of proton pump inhibitors as a novel chemosensitizer on human gastric adenocarcinoma (SGC7901) cells.** *Cell Biology International*, v. 33, p. 1008e1019, 2009.
4. CHEUNG, K.S.; CHAN, E.W.; WONG, A.Y.S. *et al.* **Long-term proton pump inhibitors and risk of gastric cancer development after treatment for Helicobacter pylori: a population-based study.** *Gut*, v. 67, n. 1, p. 28-35, 2018.
5. CHOI, Y.J.; KIM, N. **Gastric cancer and family history.** *KJIM*, v. 31, n. 6, p. 1042-1053, 2016.
6. ESLAMI, L.; NASSERI-MOGHADDAM, S. **Meta-analyses: does long-term PPI use increase the risk of gastric premalignant lesions?** *Arch Iran Med*, v.16, n.8, p. 449-458, 2013.
7. GUO, Y.; ZHANG, Y.; GERHARD, M. *Et al.* **Effect of Helicobacter pylori on gastrointestinal microbiota: a population-based study in Linqiu, a high-risk area of gastric cancer.** *Gut microbiota*, v.69, n.9, p.1598-1607, 2020.
8. GOODMAN, L.S.; GILMAN, A. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 10th ed. New York: Mc Graw Hill, 2011.
9. GUAN, X.W.; ZHAO, F.; WANG, J.Y. *et al.* **Tumor microenvironment interruption: a novel anti-cancer mechanism of Proton-pump inhibitor in gastric cancer by suppressing the release of microRNA-carrying exosomes.** *Am J Cancer Res*, v.7, n.9, p. 1913-1925, 2017.
10. HUANG, S.; CHEN, M.; DING, X. *et al.* **Proton pump inhibitor selectively suppresses proliferation and restores the chemosensitivity of gastric cancer cells by inhibiting STAT3 signaling pathway.** *Int Immunopharmacol*, v.17, n.3, p. 585-592, 2013.
11. HOWDEN, C.W. **PPIs and GI cancers: impeached but likely to be acquitted.** *Am J Gastroenterol*, v. 115, p. 683-684, 2020.

12. JIANG, K.; JIANG, X.; WEN, Y. *et al.* **Relationship between long-term use of proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: a systematic analysis.** *Therap Adv Gastroenterol*, v. 11, n. 12, p. 1-11, 2019.
13. JOO, M.K.; PARK, J.J.; CHUN, H.J. **Proton Pump inhibitor: the dual role in gastric cancer.** *World J Gastroenterol*, v. 25, p. 2058-2010, 2019.
14. NUNES, P.P.; LIBÂNIO, D.; PINTO, R.M. *et al.* **Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach.** *Endoscopy*, v.51, n.4, p. 365-388, 2019.
15. MOAYYED, P.; EIKELBOOM, J.W.; Bosch, J. *et al.* **Safety of proton pump inhibitors based on a large, multi-year, randomized trial of patients receiving rivaroxaban or aspirin.** *Gastroenterology*, v. 157, p. 682-691. 2019.
16. OHNISHI, N.; YUASA, H.; TANAKA, S. *et al.* **Transgenic expression of Helicobacter pylori CagA induces gastrointestinal and hematopoietic neoplasms in mouse.** *Proc Natl Acad Sci*, v. 105, n. 3, p. 1003, 2008.
17. POULSEN, A.H.; CHRISTENSEN, S.; MCLAUGHLIN, J.K. *et al.* **Proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: a population-based cohort study.** *British Journal of Cancer*, v. 100, n. 9, p. 1503-1507, 2009.
18. QUEIROZ, D.M.; SILVA, C.I.; GONCALVES, M.H. *et al.* **Higher frequency of cagA EPIYA-C phosphorylation sites in H. pylori strains from first-degree relatives of gastric cancer patients** *BMC Gastroenterol*, v. 12, p. 107, 2012.
19. Reimer, C. **Safety of long-term PPI therapy.** *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, v. 27, n. 3, p. 443-454, 2013.
20. TAMIM, H.; DURANCEAU, A.; CHEN, L.Q. *et al.* **Association between use of acid-suppressive drugs and risk of gastric cancer. A nested case-control study.** *Drug Saf*, v. 31, n. 8, p. 675-684, 2008.
21. SONG, H.; ZHU, J.; LU, D. **Long-term proton pump inhibitor (PPI) use and the development of gastric pre-malignant lesions.** *Cochrane Database Syst Rev*, v.2, n.12, 2014.

SOBRE O ORGANIZADOR

BENEDITO RODRIGUES DA SILVA NETO - Possui graduação em Ciências Biológicas pela Universidade do Estado de Mato Grosso (2005), com especialização na modalidade médica em Análises Clínicas e Microbiologia (Universidade Candido Mendes - RJ). Em 2006 se especializou em Educação no Instituto Araguaia de Pós graduação Pesquisa e Extensão. Obteve seu Mestrado em Biologia Celular e Molecular pelo Instituto de Ciências Biológicas (2009) e o Doutorado em Medicina Tropical e Saúde Pública pelo Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública (2013) da Universidade Federal de Goiás. Pós-Doutorado em Genética Molecular com concentração em Proteômica e Bioinformática (2014). O segundo Pós doutoramento foi realizado pelo Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Ciências Aplicadas a Produtos para a Saúde da Universidade Estadual de Goiás (2015), trabalhando com o projeto Análise Global da Genômica Funcional do Fungo *Trichoderma Harzianum* e período de aperfeiçoamento no Institute of Transfusion Medicine at the Hospital Universitätsklinikum Essen, Germany. Seu terceiro Pós-Doutorado foi concluído em 2018 na linha de bioinformática aplicada à descoberta de novos agentes antifúngicos para fungos patogênicos de interesse médico. Palestrante internacional com experiência nas áreas de Genética e Biologia Molecular aplicada à Microbiologia, atuando principalmente com os seguintes temas: Micologia Médica, Biotecnologia, Bioinformática Estrutural e Funcional, Proteômica, Bioquímica, interação Patógeno-Hospedeiro. Sócio fundador da Sociedade Brasileira de Ciências aplicadas à Saúde (SBCSaúde) onde exerce o cargo de Diretor Executivo, e idealizador do projeto “Congresso Nacional Multidisciplinar da Saúde” (CoNMSaúde) realizado anualmente, desde 2016, no centro-oeste do país. Atua como Pesquisador consultor da Fundação de Amparo e Pesquisa do Estado de Goiás - FAPEG. Atuou como Professor Doutor de Tutoria e Habilidades Profissionais da Faculdade de Medicina Alfredo Nasser (FAMED-UNIFAN); Microbiologia, Biotecnologia, Fisiologia Humana, Biologia Celular, Biologia Molecular, Micologia e Bacteriologia nos cursos de Biomedicina, Fisioterapia e Enfermagem na Sociedade Goiana de Educação e Cultura (Faculdade Padrão). Professor substituto de Microbiologia/Micologia junto ao Departamento de Microbiologia, Parasitologia, Imunologia e Patologia do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública (IPTSP) da Universidade Federal de Goiás. Coordenador do curso de Especialização em Medicina Genômica e Coordenador do curso de Biotecnologia e Inovações em Saúde no Instituto Nacional de Cursos. Atualmente o autor tem se dedicado à medicina tropical desenvolvendo estudos na área da micologia médica com publicações relevantes em periódicos nacionais e internacionais. Contato: dr.neto@ufg.br ou neto@doctor.com

ÍNDICE REMISSIVO

A

Aconselhamento genético 1, 6
Auriculoterapia 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44
Avaliação nutricional 8, 10, 11, 12, 15, 16, 169

B

Baço 49, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146
Biopolímero 53

C

Câncer 1, 3, 4, 5, 8, 9, 10, 11, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 32, 34, 36, 37, 38, 41, 43, 44, 46, 49, 50, 51, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 85, 86, 102, 113, 114, 115, 116, 117, 119, 122, 132, 145, 156, 157, 158, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 186, 188, 189, 190, 191
Câncer de mama 4, 10, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 26, 27, 28, 29, 30, 41, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 165, 166, 167, 168, 169
Câncer de mama triplo negativo 20, 21, 23, 26, 27, 28, 29, 30
Câncer pediátrico 66, 156, 157, 160, 163, 164
Câncer uterino 175, 176, 177, 178, 180
Carcinoma 7, 28, 29, 31, 35, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 120, 121, 122, 123, 124, 129, 130
Carcinoma em tonsila palatina 121
Células-tronco mesenquimais 53, 100, 141
Colo uterino 46, 49, 50, 51, 130, 170, 172, 173, 175, 176, 177, 178, 179, 180
Compostos organofosforados 94, 99, 100, 101, 103
Coração 101, 113, 114, 118, 132
Corpo humano 94, 114, 115

D

Descelularização 132, 133, 135, 144
Diagnóstico 1, 2, 3, 5, 8, 10, 11, 12, 13, 34, 48, 49, 50, 51, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 74, 76, 77, 111, 113, 115, 116, 118, 119, 122, 129, 130, 133, 152, 153, 156, 158, 159, 161, 163, 164, 165, 166, 167, 175, 176, 178, 179, 182
Doença de Lobstein 153
Dor oncológica 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44

E

Engenharia tecidual 132, 133, 135
Epidemiologia 35, 119, 175, 176, 180
Expectativa de vida 65
Expressão gênica 153

G

Genes supressores 1, 122, 123, 129
Gravidez 74, 90, 91, 92

H

Herbicidas 94
Hipergastrinemia 184, 185, 188
Hospital Napoleão Laureano 156, 157, 158, 159, 161, 162, 163, 164
HPV 46, 47, 48, 50, 69, 121, 122, 128, 129, 130, 131, 170, 171, 172, 173, 175, 176, 177, 178, 180, 181, 182, 183

I

Influenza 8, 9, 1, 30, 121, 188
Inibidores 10, 13, 22, 23, 25, 26, 30, 184, 185, 186, 187, 188
Inseticidas 94
IST 175, 176

M

Medicina regenerativa 53, 132, 133, 134, 135, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146
Melanoma 21, 29, 66, 74, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120
Menopausa 17, 18, 19, 74, 75
Metástase 113, 114, 115, 116, 117, 118, 121, 129, 175, 177, 178
Metástase linfonodal 121, 129

N

Neoplasia gastrointestinal 184, 185, 186, 188, 190
Neoplasias bucais 35
Neoplasias da mama 73
Neoplasias orofaríngeas 35
Neuroesferas 53

Neurologia 111

Nutrição 8, 15, 16, 82, 156, 169

O

Oncologia 6, 13, 14, 41, 49, 50, 76, 80, 111, 158, 161, 163, 164, 166, 176, 182

Organoides 142, 143, 146

Osteogênese imperfeita 153

P

PD-1 20, 21, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 30, 31, 32, 33

PD-L1 20, 21, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33

Perfil clínico 156, 157, 158, 159, 16

Precursoras neuronais 53

Prevenção 5, 16, 18, 51, 74, 85, 87, 88, 107, 158, 163, 170, 173, 175, 176, 180, 181, 182, 186, 188

Q

Quimioterapia 9, 11, 12, 14, 22, 23, 27, 29, 41, 50, 79, 82, 83, 85, 86, 87, 88, 111, 116, 117, 119, 156, 159, 161, 164, 165, 166, 167, 169, 175, 180

S

Saúde da criança 65

Saúde da mulher 73

Sinais 1, 12, 49, 69, 92, 98, 99, 115, 118, 123, 141, 165

Sintomas 4, 5, 8, 10, 15, 37, 41, 42, 43, 44, 66, 69, 73, 75, 76, 77, 88, 91, 92, 113, 116, 117, 118, 152, 165, 166, 167, 168, 176, 178, 182, 187

T

Tecido adiposo 53, 102, 103

Temefós 94

Terapia celular 132, 133, 135, 139

Tratamento 2, 3, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 23, 27, 28, 30, 36, 37, 38, 39, 41, 42, 43, 44, 48, 49, 51, 53, 65, 66, 67, 68, 71, 73, 74, 76, 77, 79, 80, 81, 82, 83, 85, 86, 87, 88, 91, 92, 113, 116, 117, 118, 119, 124, 133, 139, 140, 145, 156, 158, 160, 161, 164, 165, 166, 167, 169, 175, 176, 179, 180, 182, 186, 187, 188, 189, 190

Tumor cerebral 111

MEDICINA:

Ciências da saúde e pesquisa interdisciplinar



3

-  www.atenaeditora.com.br
-  contato@atenaeditora.com.br
-  @atenaeditora
-  www.facebook.com/atenaeditora.com.br

MEDICINA:

Ciências da saúde e pesquisa interdisciplinar



3

-  www.atenaeditora.com.br
-  contato@atenaeditora.com.br
-  [@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)
-  www.facebook.com/atenaeditora.com.br

 **Atena**
Editora

Ano 2021