



Apresentação:

O I Congresso Norte-Nordeste Multidisciplinar Sobre O Câncer, foi um evento realizado nos dias 27 e 28 de março de 2020, na cidade de João Pessoa-PB, organizado pela DESENVOLVA-SE.

Sua realização justificou-se pelo crescimento exponencial do câncer população. Dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) indicam que a cada ano 8,8 milhões de pessoas morrem de câncer, a maioria em países de baixa e média renda. Trata-se de um número frente a média anual registrada em 2012, quando houve 8,2 milhões de mortes. Pessoas acometidas pelo câncer é um fenômeno que ocorre em escala global e esse processo caracteriza-se pela constante exposição aos fatores de risco junto a fatores genéticos; o câncer é um tema cada vez mais recorrente nos estudos científicos.

Os objetivos do evento foram: Oportunizar a estudantes, profissionais e pesquisadores, discussões sobre as transformações, impactos e perspectivas relacionados ao câncer em seres humanos. Fomentar a divulgação científica e o intercâmbio entre estudantes, profissionais e pesquisadores e instituições interessadas na temática da oncologia. Debater propostas que visam a melhoria da qualidade de vida da população com câncer. Estimular a produção de conhecimento na perspectiva da multi, inter e transdisciplinaridade.

O evento contou com a participação de profissionais da saúde e estudantes, da graduação e pós-graduação, professores e pesquisadores na área do câncer: médicos, odontólogos, fisioterapeutas, psicólogos, biomédicos, farmacêuticos, educadores físicos, enfermeiros, nutricionistas, terapeutas ocupacionais e fonoaudiólogos.

A programação do evento foi marcada por palestras, mesas redondas e apresentação de trabalhos, que giraram em torno do tema: “Multidisciplinaridade como estratégia de controle ao câncer”, e dentro das áreas temáticas: práticas diagnósticas do câncer, práticas clínicas e terapêuticas direcionadas a pessoa com câncer, doenças biopsicosociais no processo oncológico, fisioterapia oncológica, fonoaudiologia oncológica, terapia ocupacional oncológica, odontooncologia, aspectos farmacológicos no tratamento do câncer, processo de cuidar em enfermagem e a saúde da pessoa com câncer, aspectos nutricionais na paciente com câncer, oncologia social.

Organizador: José Humberto Azevedo de Freitas Junior



ANÁLISE DE POTENCIAIS BIOMARCADORES TUMORAIS PRESENTES NA SALIVA PARA DIAGNÓSTICO DE CARCINOMAS DE CÉLULAS ESCAMOSAS ORAIS: REVISÃO SISTEMÁTICA

Luana Angélica Aires Rodrigues Jordão (luanaairesjordao@gmail.com)¹; Wesley Ferreira de Moraes Brandão²; Maria Eduarda Pires Lima²; Juliane Evelyn Moreira de Azevedo¹; Lino João da Costa³.

¹ Graduanda em Odontologia na Universidade Federal da Paraíba – UFPB

² Graduando em Enfermagem na Universidade Federal da Paraíba – UFPB

³ Departamento de Clínica e Odontologia Social / Universidade Federal da Paraíba – UFPB

RESUMO

Os carcinomas de células escamosas orais (CCEO) representam aproximadamente 95% de todos cânceres bucais, seu diagnóstico é feito através de biópsia combinada com o exame histológico. A saliva é um fluido formado por diferentes compostos, incluindo um amplo espectro de biomarcadores para várias doenças, inclusive o CCEO. Diante disto, torna-se pertinente analisar o uso da saliva como forma não invasiva para o diagnóstico deste tipo de câncer. O objetivo do presente trabalho é apontar os componentes salivares capazes de tornarem-se potenciais biomarcadores tumorais para o CCEO. Trata-se de uma revisão sistemática fundamentada em uma busca ativa por artigos científicos disponíveis na Biblioteca Virtual de Saúde, datados entre 2018 a 2020, utilizando os descritores “Saliva” e “Neoplasias Buciais”. Nesta busca, foram encontrados 12 artigos onde, através das diretrizes PRISMA, elaborou-se o relatório de revisão. Destes foram selecionados 6 artigos para análise, os biomarcadores tumorais para CCEO presentes na saliva caracterizam-se por: aumento das concentrações das proteínas SLC3A2, S100A2 e das enzimas MMP-1, MMP-2, MMP-10, MMP-12, catepsina V, calicreína 5, ADAM9 e ADAMST13; diminuição da proteína IL1RN; presença de miRNA-21, da enzima indol-3-acetato, da citocina TNF- α e do composto 1 3-butanediol. Os estudos sobre a constituição da saliva vêm crescendo gradativamente, com isto, a identificação de biomarcadores para doenças bucais está aumentando. Substâncias que são secretadas e liberadas pelas células tumorais, entram diretamente neste fluido tornando-o como um promissor diagnóstico para fácil detecção do CCEO.

Palavras-chave: Neoplasias Buciais; Saliva; Biomarcadores tumorais.

SYSTEMATIC REVIEW: ANALYSIS OF TUMOR BIOMARKERS POTENTIAL IN THE SALIVA FOR DIAGNOSIS OF ORAL SQUAMOUS CELL CARCINOMAS

ABSTRACT

Oral squamous cell carcinomas (OSCC) represent approximately 95% of all oral cancers, their diagnosis is made through biopsy combined with histological examination. Saliva is a fluid formed by different compounds, including a wide spectrum of biomarkers for various diseases, including OSCC. Therefore, it is pertinent to analyze the use of saliva as a non-invasive form for the diagnosis of this type of cancer. The objective of the present work is to point out the salivary components capable of becoming dangerous tumor biomarkers for the OSCC. This is a systematic review based on an active search for scientific articles available in the Virtual Health



Library, data between 2018 and 2020, using the descriptors “Saliva” and “Oral Neoplasms”. In this search, 12 articles were found where, through the PRISMA guidelines, a review report was prepared. Six articles were selected for analysis, tumor biomarkers for OSCC, which have saliva characteristics due to: increased statistics on SLC3A2, S100A2 and MMP-1, MMP-2, MMP-10, MMP-12 enzymes, cathepsin V, kallikrein 5, ADAM9 and ADAMST13; decreased IL1RN protein; presence of miRNA-21, the enzyme indole-3-acetate, the cytokine TNF- α and the compound 1 3-butanediol. Studies on the constitution of saliva have been growing gradually, with the identification of biomarkers for oral diseases. Substances that are secreted and released by tumor cells, enter directly into this fluid, becoming a diagnostic promoter to facilitate the detection of OSCC.

Keywords: Mouth Neoplasms ; Saliva; Biomarkers, Tumor.

INTRODUÇÃO

O câncer bucal corresponde a 2,1% de todos os casos de câncer mundialmente e aproximadamente 90% desses casos são carcinomas de células escamosas orais (CCEO) ⁽¹⁻²⁾. Este, por sua vez, é tratado como um problema de saúde pública mundial por causa dos seus altos índices de mortalidade ocasionada por falhas no diagnóstico precoce ou inadaptação do paciente ao tratamento ⁽³⁾. Ele tem sua maior incidência em indivíduos do sexo masculino, entre 50 a 80 anos de idade ⁽⁴⁾.

Histologicamente, o CCEO tem início na camada espinhosa do tecido epitelial com o surgimento de células epiteliais tumorais que possuem um comportamento invasivo em direção ao tecido conjuntivo subjacente ⁽⁴⁾. Atualmente, o padrão ouro para o seu diagnóstico é a biópsia combinada com exame histológico ⁽⁵⁾, que por se tratar de um procedimento invasivo, pacientes podem sentir-se relutantes em aceitar.

Biomarcadores são indicadores mensuráveis de processos fisiológicos e patológicos no corpo humano onde são objetivamente medidos e avaliados em condições biológicas normais, patogênicas ou respostas farmacológicas a uma intervenção terapêutica, portanto, tornam-se úteis no diagnóstico, além de influenciar o prognóstico da doença ⁽⁶⁻⁷⁾. Os avanços da ciência e tecnologias, possibilitaram que muitos metabólitos tornassem-se atualmente reconhecidos como excelentes instrumentos para diagnóstico de doenças, como o CCEO ⁽⁸⁾.

A saliva é composta por líquido o qual contém água, componentes orgânicos e inorgânicos secretados pelas glândulas salivares maiores e menores, células epiteliais escamosas da mucosa oral, bem como microorganismos orais e seus produtos que podem refletir as condições fisiológicas sistêmicas ⁽⁹⁻¹¹⁾.

Na saliva pode se detectar moléculas como DNA, RNAs, proteínas e metabólitos, o que a credencia como instrumento com enorme potencial para o diagnóstico precoce de CCEO ⁽¹²⁾,



mostrando-se como fluido corporal valioso para a identificação de biomarcadores, com a vantagem de obtenção do diagnóstico de doenças através de um procedimento não invasivo e de fácil coleta ⁽¹³⁾.

Diante do supracitado, este estudo tem por justificativa apresentar uma forma inovadora e não invasiva de diagnóstico através da identificação de biomarcadores salivares sensíveis e específicos para carcinoma de células escamosas orais, visto que, atualmente o método mais utilizado é a biópsia, a qual, além de ser uma técnica invasiva, pode torná-lo tardio e dificultar a terapêutica e consequente prognóstico.

O objetivo do presente estudo fundamenta-se em analisar a literatura atualizada sobre potenciais biomarcadores tumorais encontrados na saliva humana e assim refletir a sua utilização para um precoce e diferenciado diagnóstico para carcinoma de células escamosas orais.

METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão sistemática, uma forma de pesquisa que utiliza como fonte para sua construção os dados presentes na literatura sobre determinado tema ⁽¹⁴⁾. Este tipo de estudo torna-se pertinente para sintetizar informações de um conjunto de pesquisas realizadas separadamente, bem como identificar temas que necessitam de evidência, auxiliando na orientação para investigações futuras ⁽¹⁵⁾.

Para sua concretização, primeiro foi estabelecido a pergunta norteadora através da estratégia PICO onde “P” (Problema) consiste no diagnóstico de carcinomas de células escamosas; “I” (Intervenção): análise de biomarcadores tumorais presentes na saliva humana; “C” (comparativo ou controle): intervenção de comparação não foi utilizada neste estudo; “O” (desfecho): a saliva humana, através da análise de biomarcadores tumorais, pode servir de base para diagnosticar carcinoma de células escamosas.

Após a definição da pergunta norteadora, houve a busca por evidências científicas. Para tanto, foi realizada uma busca ativa por artigos científicos disponíveis na Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), estabelecendo os descritores “Saliva” e “Neoplasias bucais”. Os critérios de inclusão foram artigos científicos disponíveis que para se obter dados atualizados sobre o tema, limitou-se às publicações datadas entre 2018 à fevereiro de 2020, limitantes a humanos, com aspecto clínico de diagnóstico e em qualquer idioma; tendo como critérios de exclusão, relatos de casos, ensaios não controlados, monografias e artigos sem relevância para a temática, sendo selecionados apenas as pesquisas científicas que manifesta na íntegra o real objetivo do trabalho.

Posteriormente, doze artigos foram identificados por dois pesquisadores independentes, obedecendo os critérios de inclusão e exclusão definidos no protocolo de pesquisa e as



recomendações do fluxograma ⁽¹⁶⁾ que posteriormente foram distribuídos em tabelas do programa Excel para serem submetidos a análise .

RESULTADOS

Dos doze artigos identificados, onze pertenciam a base de dados MEDLINE e um à Scielo. Não foram constatadas duplicações permanecendo-os para a fase de seleção. Nesta fase, através do título e do resumo, quatro artigos foram excluídos por tratarem-se de revisões bibliográficas. A elegibilidade excluiu dois artigos por não apresentarem biomarcadores tumorais restando, assim, seis artigos para a amostra final.

Os seis artigos que atenderam ao processo seletivo da pesquisa foram caracterizados na figura 02, sendo dois oriundos de pesquisas realizadas no Japão, duas na China e uma na Índia.

Como mostra na figura 01 os estudos identificaram as seguintes variações nos perfil metabólito dos pacientes com CCEO: presença das enzima Indol-3-acetato e moléculas orgânicas fosfato de etanolamina, putrescina e pipecolato ⁽¹⁷⁾; aumento nas concentrações das SLC3A2, S100A2 e diminuição da citosina IL1RN ⁽¹⁸⁾; a presença do material genético miRNA-21 ⁽¹⁹⁾; aumento nas concentrações das proteases MMP-1, MMP-2, MMP-10, MMP-12, catepsina V, caliceína 5, ADAM9 e ADAMST13 ⁽²⁰⁾; aumento nas concentrações da citocina TNF - α ⁽²¹⁾; diminuição nas concentrações do composto orgânico 2-pentanona, desaparecimento do undecano e surgimento do 1,3-butanediol ⁽²²⁾.

Figura 01: Lista de artigos selecionados para análise e suas características

Nº	TÍTULO	BIOMARCADORES ENCONTRADOS EM AMOSTRAS DE TECIDO TUMORAL	LOCAL	ANO DA PUBLIC.
1	Discrimination of oral squamous cell carcinoma from oral lichen planus by salivary metabolomics.	Presença de Indol-3-acetato, fosfato de etanolamina, putrescina, pipecolato.	Japão	Jan, 2020
2	Discovery and preclinical validation of proteomic biomarkers in saliva for early detection of oral squamous cell carcinomas.	Aumento das concentrações de SLC3A2 e S100A2; diminuição das concentrações de IL1RN.	China	Ago, 2018
3	Expression profile of salivary micro RNA-21 and 31 in oral potentially malignant disorders.	Presença do miRNA-21.	Índia	Fev, 2020
4	Salivary protease spectrum biomarkers of oral cancer	Aumento das concentrações de MMP-1, MMP-2, MMP-10, MMP-12, catepsina V, caliceína 5, ADAM9 e ADAMST13.	China	Jan, 2019



5	Salivary Tumour Necrosis Factor- α as a Biomarker in Oral Leukoplakia and Oral Squamous Cell Carcinoma	Aumento das concentrações de TNF - α .	Índia	Jul, 2019
6	Identification of volatile metabolites in human saliva from patients with oral squamous cell carcinoma via zeolite-based thin-film microextraction coupled with GC-MS	Diminuição das concentrações de 2-pentanona; desaparecimento de undecano; Surgimento de 1,3-butanediol.	Japão	Jan, 2019

Fonte: Elaborado pelos autores.

DISCUSSÃO

Neoplasia maligna ou câncer surge geralmente por mutação ou ativação inadequadas dos genes responsáveis pelo crescimento de uma célula, resultando em alterações como proliferação, diferenciação e interação celular descontroladas ⁽²³⁾. O carcinoma de células escamosas orais (CCEO) é um exemplo desta doença e se origina no epitélio de revestimento da mucosa bucal, sendo considerado o câncer mais comum nesta localização ⁽²⁴⁾.

O CCEO é uma patologia com etiologia multifatorial onde agentes intrínsecos e extrínsecos atuam sinergicamente. Os fatores de risco geralmente associados a este tipo de câncer está o consumo de tabaco e álcool ⁽²⁵⁾, porém, aditivos alimentares, pesticidas, poluição ambiental ⁽²⁶⁾, assim como condições sociais e escolaridade do paciente ⁽³⁾ também foram descritos como possíveis precursores.

Primeiramente, esta neoplasia maligna surge a partir de lesões com potencial de transformação como a leucoplasia, eritroplasia ou eritroleucoplasia indolor que ao decorrer de seu desenvolvimento pode ser capaz de adquirir características endofíticas ou exofíticas com sensação de ardência ⁽²⁵⁾ e com seu desenvolvimento progressivo pode obter bordos elevados e áreas de necrose central, representando a invasão tumoral dos tecidos adjacentes ⁽²⁷⁾.

Para diagnóstico deste tumor, exame físico minucioso da cavidade oral ainda se constitui na melhor forma de detecção precoce onde em casos de suspeita de malignidade observam-se características das lesões como modificações da textura superficial, perda da integridade tecidual, alteração de cor e tamanho, presença de bordos irregulares e mobilidade, consistência à palpação e o histórico de sua evolução ⁽²⁸⁾. Em seguida, para complementar o diagnóstico clínico, aconselha-se um exame auxiliar do diagnóstico considerado como o melhor e mais seguro que é o exame histopatológico do tecido obtido por biópsia ⁽²⁹⁾.

O diagnóstico precoce para CCEO está diretamente relacionado com um melhor prognóstico e diminuição da taxa de morbidade, assim, métodos auxiliares de diagnóstico estão sendo desenvolvidos com a finalidade de melhorar a avaliação de lesões suspeitas ⁽²⁸⁾. Uma forma alternativa e inovadora para o diagnóstico CCEO é por meio da saliva a qual, além



de se enquadrar nos métodos de obtenção não invasivo, mostra-se mais econômica e de fácil armazenamento ⁽³⁰⁾.

A saliva humana é indispensável para a harmonia na cavidade bucal pois possui um amplo espectro de constituintes protéicos e não protéicos que dispõem de um potencial informativo para a detecção de doenças ⁽³¹⁾. No entanto, esse potencial só poderá ser traduzido efetivamente a partir do estabelecimento de um padrão referencial dos compostos salivares. Assim, a interpretação qualitativa e quantitativa dos componentes da saliva pode não só determinar o diagnóstico, mas também avaliar o melhor tratamento para desordens sistêmicas e locais como o CCEO ⁽³²⁾.

De acordo com os achados, as substâncias etanolamina, putrescina, indol-3-acetato, pipecolato, SLC3A2, S100A2, MMP-1, MMP-2, MMP-10, MMP-12, ADAM9, ADAMST13, IL1RN, TNF - α , miRNA-21, catepsina V, calicreína 5, 2-pentanona, undecano e 1,3-butanediol são potenciais biomarcadores por possuírem manifestações divergentes em tecidos com tumor quando comparadas com amostras de tecido sadio.

O fosfato de etanolamina trata-se de um metabólito intermediário decorrente do metabolismo de fosfolipídios sendo resultante da degradação do esfingosina-1-fosfato (S1P) no organismo. Esse, por sua vez, é um esfingolípido bioativo envolvido na progressão do tumor ⁽³³⁾. Com isto, o aumento de S1P em um tumor maligno acarreta conseqüentemente no aumento das concentrações do fosfato de etanolamina ⁽¹⁷⁾. Outra molécula orgânica encontrada em concentrações elevadas foi a putrescina ⁽¹⁷⁾, uma poliamina que serve como biomarcador bem conhecido em muitas variedades de câncer ⁽³⁴⁻³⁵⁾. Estudos demonstram que ao inibir a síntese dessas moléculas orgânicas há possível redução significativa das taxas de proliferação de vários tipos de neoplasias malignas ⁽³⁶⁻³⁷⁾.

No que diz respeito as enzimas, estudo anterior já havia relatado que o indol-3-acetato, apontado em um artigo na amostra ⁽¹⁷⁾, se apresentava em maiores concentrações na urina de pacientes com carcinoma hepatocelular em comparação ao grupo controle ⁽³⁸⁾. Ele é produzido em tecido tumoral e promove o crescimento das células tumorais e das células circundantes que posteriormente tornam-se maligna ⁽³⁹⁾. O pipecolato, mencionado em no mesmo artigo, por sua vez, já havia sido identificado como um biomarcador salivar para CCEO mostrando-se com maiores concentrações em amostras de tecidos tumorais quando comparado ao controle com amostras de tecidos saudáveis ^(35,40).

As proteínas dispostas no estudo presente na amostra desta revisão ⁽¹⁸⁾ trata-se da SLC3A2 e S100A2. A SLC3A2 já foi identificada em outros estudos, com superexpressão em vários tecidos tumorais ⁽⁴¹⁻⁴³⁾. Ela tem tendência a funcionar como um transportador de aminoácidos do tipo L que tem como função atender às demandas de nutrientes dos tumores ⁽⁴⁴⁾. Além do mais, o SLC3A2 pode permitir a adesão, disseminação e migração celular além de ações anti-apoptose ⁽⁴⁵⁾. A expressão de S100A2 no CCEO também aumentou



significativamente em comparação ao grupo controle, porém sua função na carcinogênese ainda se mostra controversa ⁽¹⁸⁾.

Proteases são moléculas que clivam proteínas em peptídeos menores dentro da célula ou desempenham papéis importantes no ambiente extracelular quando secretadas ⁽⁴⁶⁾. A família das ADAM e MMP, descritas como potenciais biomarcadores tumorais da saliva em um artigo ⁽²⁰⁾, estão envolvidas na degradação da matriz extracelular promovendo a invasão e metástase das células cancerígenas ⁽⁴⁷⁻⁴⁸⁾. As catepsinas, também mencionada neste artigo, por sua vez, tem participação nos processos patológicos de várias doenças, como câncer ⁽⁴⁹⁻⁵⁰⁾. As caliceínas participam da remodelação de tecidos e cascatas inflamatórias ⁽⁵¹⁾.

Diante as citocinas encontradas nos artigos na amostra está o IL1RN ⁽¹⁸⁾ e a TNF- α ⁽²¹⁾. O IL1RN pode reduzir o crescimento e a invasão do tumor porém em anteriores ⁽⁵²⁻⁵³⁾, assim como os dados presentes em um estudo apresentado nesta pesquisa ⁽¹⁸⁾, ele encontra-se em com sua expressão significativamente reduzida nos tecidos acometidos por CCEO. Já o TNF - α consiste em uma citocina inflamatória que atrai e recruta mais células inflamatórias para um microambiente tumoral aumentando, assim, a proliferação e a sobrevivência de células tumorais geneticamente modificadas ⁽⁵⁴⁾. Valores médios das concentrações desta citocina na saliva são maiores em pacientes com CCEO em comparação com os grupo controle, segundo um estudo analisado nesta revisão ⁽²¹⁾ e estudo realizado anteriormente ^(26,55).

O miRNA-21, mostrado em um artigo nessa revisão ⁽¹⁹⁾ com expressão salivar aumentada podendo ser utilizado como um potencial biomarcador para diagnóstico de alterações malignas precoces, promove o tumor maligno através da regulação da transformação, proliferação e ciclo celular além da regulação da apoptose e metástase ⁽⁵⁶⁾. A expressão do miRNA-21 nos carcinomas espinocelulares da língua foi associado a um prognóstico ruim além de ser relatado como superexpressado em tumor avançado quando comparado aos estágios iniciais do câncer ⁽⁵⁷⁾.

Os compostos orgânicos voláteis, como o 2-pentanona, undecano e 1,3-butanodiol mostrados em um artigo desta revisão ⁽²²⁾, são substâncias que podem refletir alterações metabólicas no corpo humano como em resposta à inflamação, necrose, câncer e degeneração ou fatores externos, como poluição ambiental e medicamentos ⁽⁵⁸⁻⁵⁹⁾. Esses metabólitos são liberados na corrente sanguínea podendo alcançar glândulas salivares, túbulos renais e intestino, tendo assim, a possibilidade de serem excretados através da pele, urina, fezes e saliva ⁽⁶⁰⁾.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Mediante a literatura revisada, foi constatado que com o avanço da ciência e crescimento da tecnologia, a saliva se torna cada vez mais um componente orgânico a ser utilizada como instrumento para o diagnóstico de várias doenças, sejam locais ou sistêmicas,



visto que através de alterações na sua composição é possível essa constatação. Metabólitos, moléculas orgânicas, proteínas, proteases, citocinas e outra gama de substâncias podem se tornar biomarcadores tumorais pertinentes para servir como fundamento na detecção e diagnóstico precoces e diferenciados de CCEO ou apenas como monitoramento em casos suspeitos. Por tratar-se de um líquido de obtenção fácil e não invasivo, há a facilidade de aceitação por meio do paciente para realização de procedimento, promovendo um diagnóstico de forma rápida em casos de suspeita, antecipando a terapia e melhorando assim o prognóstico.

Entretanto, novas pesquisas devem ser realizadas para ampliar o conhecimento sobre tais biomarcadores e seu potencial para este objetivo e, assim, concretizar parâmetros pertinentes para um monitoramento ou diagnóstico efetivo e de útil para este tipo de doença. Com uma maior evolução tecnológica no reconhecimento e qualificação dos resultados, aliado à uma padronização de métodos e procedimentos, a identificação de biomarcadores tumorais na saliva com alta especificidade para este tipo de procedimento poderá ser um fator decisivo para que os testes salivares se tornem uma realidade na busca de um diagnóstico efetivo e rápido para câncer oral.

REFERÊNCIAS

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S., Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int. J. Cancer* 2015; 136(5):E359-386.
2. Chi AC, Day TA, Neville BW. Oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma--an update. *CA Cancer J Clin* 2015; 65(5):401-421.
3. Andrade J, Santos CAST, Oliveira MC. Fatores associados ao câncer de boca: um estudo de caso-controle em uma população do Nordeste do Brasil. *Rev Bras Epidemiol* 2015; 18(4):894-905.
4. Neville BW, Day TA. Oral cancer and precancerous lesions. *CA Cancer J Clin* 2002; 52:195-215.
5. Macey R, Walsh T, Brocklehurst P, Kerr AR, Liu JL, Lingen MW, Ogden GR, Warnakulasuriya S, Scully C. Diagnostic tests for oral cancer and potentially malignant disorders in patients presenting with clinically evident lesions. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 5:CD010276. doi:10.1002/14651858.CD010276.pub2
6. Spielmann N, Wong DT. Saliva: diagnostics and therapeutic perspectives. *Oral Dis* 2011; 17(4):345-354.
7. Mal M. Noninvasive metabolic profiling for painless diagnosis of human diseases and disorders. *Future Sci OA* 2016; 2(2):FSO106.
8. S. Saxena B, Sankhla KS, Sundaragiri A, Bhargava A. Review of salivary biomarker: a tool for early oral cancer diagnosis. *Adv Biomed Res* 2017; 6(90).
9. Kaczor-Urbanowicz KE, Wei F, Rao SL, Kim J, Shin H, Cheng J, Tu M, Wong DT, Kim Y. Clinical validity of saliva and novel technology for cancer detection. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer* 2019; 1872(1):49-59.
10. Salazar - Ruales C, Arguello JV, Lopez - Cortes A, Cabrera - Andrade A, Garcia - Cardenas JM, Guevara - Ramirez P, Peralta P, Leone PE, Paz YMC. Salivary MicroRNAs for Early Detection of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: A Case-Control Study in the High Altitude Mestizo Ecuadorian Population. *Biomed Res Int* 2018; 2018:1-9.



11. Rashid A, Warnakulasuriya S. The use of light-based (optical) detection systems as adjuncts in the detection of oral cancer and oral potentially malignant disorders: a systematic review. *J Oral Pathol Med* 2015; 44(5):307-328.
12. Siravegna G, Marsoni S, Siena S, Bardelli A. Integrating liquid biopsies into the management of cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2017 14:531-548.
13. Kaczor-Urbanowicz KE, Carreras-Presas CM, Aro K, Tu M, Garcia-Godoy F, Wong, DT. Saliva diagnostics - Current views and directions. *Exp Biol Med* 2017; 242(5):459-472.
14. Sampaio RF, Mancini MC. Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. *Braz J Phys Ther* 2007; 11(1):83-89.
15. Linde K, Willich SN. How objective are systematic reviews? Differences between reviews on complementary medicine. *J R Soc Med* 2003; 96(1):17-22
16. E&E, PRISMA. Relatório transparente de revisões sistemáticas e metanálises. (2015)
17. Ishikawa S, Sugimoto M, Edamatsu K, Sugano A, Kitabatake K, Lino M. Discrimination of oral squamous cell carcinoma from oral lichen planus by salivary metabolomics. *Oral Dis* 2020; 26(1): 35-42.
18. Shan J, Sun Z, Yang J, Xu J, Shi W, Wu Y, et al. Discovery and preclinical validation of proteomic biomarkers in saliva for early detection of oral squamous cell carcinomas. *Oral Dis* 2019; 25(1): 97-107.
19. Uma Maheswari TN, Nivedhitha MS, Ramani P. Expression profile of salivary micro RNA-21 and 31 in oral potentially malignant disorders. *Braz Oral Res* 2020; 34:e002.
20. Feng Y, Li Q, Chen J, Yi P, Xu X, Fan Y, et al. Salivary protease spectrum biomarkers of oral cancer. *Int J Oral Sci* 2019; 11(1):1-11.
21. Deepthi G, Nandan SRK, Kulkarni PG. Salivary Tumour Necrosis Factor- α as a Biomarker in Oral Leukoplakia and Oral Squamous Cell Carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev* 2019; 20(7):2087.
22. Shigeyama H, Wang T, Ichinose M, Ansai T, Lee SW. Identification of volatile metabolites in human saliva from patients with oral squamous cell carcinoma via zeolite-based thin-film microextraction coupled with GC-MS. *J Chromatogr B* 2019; 1104:49-58.
23. Silva AE, Serakides R, Cassali GD. Carcinogênese hormonal e neoplasias hormônio-dependentes. *Cienc Rural* 2004; (34)2:625-633.
24. Brener S, Jeunon FA, Barbosa AA, Grandinetti HDAM. Carcinoma de células escamosas bucal: uma revisão de literatura entre o perfil do paciente, estadiamento clínico e tratamento proposto. *Rev Bras Cancerol* 2007; 53(1):63-9.
25. Neville BW, Dam DD, Allen CM, Bouquot JE. Patologia Óssea. *Patologia Oral e Maxilofacial Elsevier*; 2016 (4):410-423
26. Perez RS, Freitas SMD, Dedivits RA, Rapoport A, Denardin, OVP, Andrade Sobrinho, JD. Estudo epidemiológico do carcinoma espinocelular da boca e orofaringe. *Arq Int Otorrinolaringol* 2007; 11(3):271-7.
27. Farah CS, McCullough MJ. A pilot case control study on the efficacy of acetic acid wash and chemiluminescent illumination (ViziLite™) in the visualisation of oral mucosal white lesions. *Oral Oncol* 2007; 43(8): 820-824.
28. Epstein JB, Silverman JS, Epstein JD, Lonky SA, Bride MA. Analysis of oral lesion biopsies identified and evaluated by visual examination, chemiluminescence and toluidine blue. *Oral Oncol* 2008;44(6), 538-544
29. Silverman JS. Oral cancer. 5th ed. Hamilton: London, 2003.
30. Santosh, ABR, Jones T, Harvey JA. review on oral cancer biomarkers: Understanding the past and learning from the present. *J Cancer Res Ther* 2016; 12(2):486.
31. Xie H, Rhodus NL, Griffin RJ, Carlis JV, Griffin TJ. A catalogue of human saliva proteins identified by free flow electrophoresis-based peptide separation and tandem mass spectrometry. *Mol Cell Proteomics* 2005; 4(11):1826-1830.
32. Dawes C. Circadian Rhythms in the flow rate and composition of unstimulated and stimulated human submandibular saliva. *J Physiol* 1975; 244(2): 535-548
33. Nema R, Vishwakarma S, Agarwal R, Panday RK, Kumar A. Emerging role of sphingosine-1-phosphate signaling in head and neck squamous cell carcinoma. *Oncotargets Ther* 2016; 9:3269-3280.



34. Giskeodegard GF, Bertilsson H, Selnaes KM, Wright AJ, Bathen TF, Viset T, Halgunset J, Angelsen A, Gribbestad IS, Tessem MB. Spermine and citrate as metabolic biomarkers for assessing prostate cancer aggressiveness. *PLoS ONE* 2013; 8(4):e62375.
35. Sugimoto M, Wong DT, Hirayama A, Soga T, Tomita M. Capillary electrophoresis mass spectrometry-based saliva metabolomics identified oral, breast and pancreatic cancer-specific profiles. *Metabolomics* 2010; 6(1):78–95.
36. Ishikawa S, Wong D T, Sugimoto M, Gleber-Netto FO, Li F, Tu M, Zhang Y, Akin D, Iino M. Identification of salivary metabolites for oral squamous cell carcinoma and oral epithelial dysplasia screening from persistent suspicious oral mucosal lesions. *Clinical Oral Investigations* 2018; 23(9):3557–3563.
37. Levin VA, Uhm JH, Jaeckle KA, Choucair A, Flynn PJ, Yung, WKA, Prados MD, Bruner MJ, Chang SM, Kyritsis AP, Gleason MJ, Hess KR. Phase III randomized study of postradiotherapy chemotherapy with alpha-difluoromethylornithine-procarbazine, N-(2-chloroethyl)-N'-cyclohexyl-N-nitrosourea, vincristine (DFMO-PCV) versus PCV for glioblastoma multiforme. *Clin Cancer Res* 2000; 6(10):3878-3884.
38. Ladep NG, Dona AC, Lewis MR, Crossey MM, Lemoine M, Okeke E, Shimakawa Y, Duguru M, Njai HF, Fye HK, Taal M, Chetwood J, Kasstan B, Khan SA, Garside DA, Wijeyesekera A, Thillainayagam AV, Banwat E, Thursz MR, Nicholson JK, Njie R, Holmes E, Taylor-Robinson SD. Discovery and validation of urinary metabotypes for the diagnosis of hepatocellular carcinoma in West Africans. *Hepatology* 2014; 60(4):1291–1301.
39. Yamaki T, Takeda K. A simple bioassay method of urinary indoleacetic acid, a cancer growth factor. *Journal of UOEH* 1986; 8: 297–302.
40. Ishikawa S, Sugimoto M, Kitabatake K, Sugano A, Nakamura M, Kaneko M, Ota S, Hiwatari K, Enomoto A, Soga T, Tomita M, Iino M. Identification of salivary metabolomic biomarkers for oral cancer screening. *Scientific Reports* 2016; 6:31520.
41. Prager GW, Poettler M, Schmidinger M, Mazal PR, Susani M, Zielinski CC, et al. CD98hc (SLC3A2), a novel marker in renal cell cancer. *Eur J Clin Invest* 2009; 39(4):304-310.
42. Yang YX, Toy W, Choong LY, Hou PL, Ashktorab H, Smoot DT, et al. Discovery of SLC3A2 Cell Membrane Protein as a Potential Gastric Cancer Biomarker: Implications in Molecular Imaging. *J Proteome Res* 2012; 11(12):5736-5747.
43. Chen CL, Chung T, Wu CC, Ng KF, Yu JS, Tsai CH, et al.. Comparative Tissue Proteomics of Microdissected Specimens Reveals Novel Candidate Biomarkers of Bladder Cancer. *Mol Cell Proteomics* 2015; 14(9):2466-2478.
44. Cantor JM, Ginsberg MH. CD98 at the crossroads of adaptive immunity and cancer. *J Cell Sci* 2012; 125(6):1373-1382.
45. Poettler M, Unseld M, Braemswig K, Haitel A, Zielinski CC, Prager GW. CD98hc (SLC3A2) drives integrin-dependent renal cancer cell behavior. *Mol Cancer* 2013; 12(1):169.
46. Galler KM, Aulisa L, Regan KR, D'Souza RN, Hartgerink JD. Self-assembling multidomain peptide hydrogels: designed susceptibility to enzymatic cleavage allows enhanced cell migration and spreading. *J Am Chem Soc* 2010; 132(9):3217-3223.
47. Kim JM, Kang SW, Shin SM, Kim DS, Choi KK, Kim EC, et al. Inhibition of matrix metalloproteinases expression in human dental pulp cells by all-trans retinoic acid. *Int J Oral Sci* 2014; 6(3):150-153.
48. Edwards DR, Handsley MM, Pennington CJ. The ADAM metalloproteinases. *Mol Asp Med* 2008; 29(5):258-289.
49. Haves-Zburaf D, Paperna T, Gour-Lavie A, Mandel I, Glass-Marmor L, Miller A. Cathepsins and their endogenous inhibitors cystatins: expression and modulation in multiple sclerosis. *J. Cell. Mol. Med.* 2011;15: 2421.
50. Brix K, Dunkhorst A, Mayer K, Jordans S. Cysteine cathepsins: Cellular roadmap to different functions. *Biochimie* 2008; 90:194-207.
51. Beaufort N, Plaza K, Utzschneider D, Schwarz A, Burkhart JM, Creutzburg S, et al. Interdependence of kallikrein-related peptidases in proteolytic networks. *Biol. Chem.* 2010; 391:581–587.



52. Lallemand B, Evrard A, Combescure C, Chapuis H, Chambon G, Raynal C, et al. Clinical relevance of nine transcriptional molecular markers for the diagnosis of head and neck squamous cell carcinoma in tissue and saliva rinse. *BMC Cancer* 2009; 9:370. doi: 10.1186/1471-2407-9-370
53. Shiiba M, Saito K, Yamagami H, Nakashima D, Higo M, Kasamatsu A, et al. Interleukin-1 receptor antagonist (IL1RN) is associated with suppression of early carcinogenic events in human oral malignancies. *Int J Oncol* 2015; 46:1978-1984. doi: 10.3892/ijo.2015.2917.
54. Curry JM, Sprandio J, Cognetti D, et al. Microambiente tumoral no carcinoma epidermoide de cabeça e pescoço. *Semin Oncol* 2014; 41: 217-34.
55. Juretic M, Cerovic R, Belusic-Gobic M, Prso I, Kqiku L, Spalj S, et al. Salivary levels of TNF-[alpha] and IL-6 in patients with oral premalignant and malignant lesions. *Folia Biol* 2013; 59:99-102.
56. Feng YH, Tsao CJ. Papel emergente do microRNA-21 no câncer. *Biomed Rep* 2016; 5(4): 395-402. doi: 10.3892/br.2016.747.
57. Li J, Huang H, Sun L, Yang M, Pan C, Chen W, et al. MiR-21 indica mau prognóstico nos carcinomas espinocelulares da língua como inibidor da apoptose. *Clin Cancer Res* 2009; 15(12): 3998-4008.
58. Di Lena M, Porcelli F, Altomare DF. Volatile organic compounds as new biomarkers for colorectal cancer: a review. *Color Dis* 2016; 18:654-663.
59. Mochalski P, Unterkofler K, Teschl G, Amann A. Potential of volatile organic compounds as markers of entrapped humans for use in urban search-and-rescue operations. *TrAC Trends Anal Chem* 2015; 68:88-106.
60. Liang Q, Liu H, Xie LX, Xue L, Zhang AH. High-throughput metabolomics enables biomarker discovery in prostate cancer. *RSC Adv* 2017; 7:2587-2593.



ATIVIDADE ANTITUMORAL DA CASCA DA ROMÃ: UMA PESQUISA BIBLIOGRÁFICA

Juliane Nancy de Oliveira Silva^{1*}

Me. Robson Raion de Vasconcelo Alves¹

Dr. Thiago Henrique Napoleão¹

¹Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Biociências, Departamento de Bioquímica

* e-mail: juliane-nancy@hotmail.com

Resumo: *Punica granatum*, conhecida popularmente como romãzeira, é uma planta muito utilizada na medicina popular para o tratamento de diversas patologias. Diversas atividades biológicas já foram atribuídas a essa espécie, tais como: ações antimicrobiana, antioxidante, anti-inflamatória e antitumoral. O objetivo desse trabalho foi compilar dados sobre a atividade antitumoral de extratos da casca do fruto romã. O trabalho foi realizado utilizando sites de busca acadêmica com os indicadores “Antitumoral, *pomegranate* e *Punica granatum*” no período de 2010 a 2020. Foram selecionados cinco artigos que atenderam aos critérios de inclusão, ou seja, que apresentaram resultados significativos em relação a atividade antitumoral. Extrato etanólico da casca da romã suprimiu dois tipos de linhagens de células cancerígenas da tireoide, induzindo a apoptose e prejudicando a migração e invasão dessas células. Esse mesmo extrato também foi testado em modelo *in vivo* (camundongo BALB/c), inibindo o crescimento tumoral, reduzindo a proliferação celular e induzindo a apoptose. Já extrato metanólico apresentou efeito antiproliferativo para células humanas de câncer de mama (MCF-7) e uterino (HeLa). Com o aumento da concentração e o tempo de incubação, houve a diminuição da proliferação da MCF-7 e aumento no número de células apoptóticas. Outro extrato analisado, rico em polifenóis da casca, promoveu diminuição no volume e no peso do tumor em camundongos (BALB/c), portadores de tumor prostático. Sendo assim, a casca da romã possui atividade antitumoral para os tipos de células cancerígenas apresentadas, inibindo o crescimento e induzindo a apoptose.

Descritores: Romã; Neoplasia de mama; Neoplasia de útero.

ANTITUMOR ACTIVITY OF POMEGRANATE PEEL: A BIBLIOGRAPHIC SEARCH

Abstract: *Punica granatum*, popularly known as pomegranate, is a plant widely used in folk medicine for the treatment of various pathologies. Several biological activities have been attributed to this species, such as: antimicrobial, antioxidant, anti-inflammatory and anti-tumor actions. The aim of this work was to compile data on the anti-tumor activity of extracts from the pomegranate peel. The work was carried out using academic search sites with the indicators “Antitumor, *pomegranate* and *Punica granatum*” in the period from 2010 to 2020. Five articles were selected that met the inclusion criteria, i.e., those that presented significant results regarding antitumor activity. Ethanolic extract from the pomegranate peel suppressed two types of thyroid cancer cell lines, inducing apoptosis and impairing the migration and invasion of these cells. This same extract was also tested in an *in vivo* model (BALB/c mice), inhibiting tumor growth, reducing cell proliferation and inducing apoptosis. Methanolic extract showed antiproliferative effect on human breast cancer cells (MCF-7) and uterine cancer cells (HeLa); with the increase in concentration and the incubation time, there was a decrease in the proliferation of MCF-7 and an increase in the number of apoptotic cells. Another extract analyzed, rich in polyphenols from the peel, reduced the volume and weight of the tumor in mice



(BALB / c), with prostate tumor. Thus, the pomegranate peel has antitumor activity for the types of cancer cells presented, inhibiting growth and inducing apoptosis.

Keywords: Pomegranate; Breast neoplasms; Uterine neoplasms.

Introdução

O câncer está entre as doenças que mais matam no mundo, de acordo com a OMS 2016, o câncer de pulmão é a sexta doença que mais causa mortes (1). Um estudo feito pela GLOBOCAN observou que 14,1 milhões de novos casos foram confirmados e 8,2 milhões de mortes ocorreram no ano de 2012 no mundo todo (2). Devido a esse grande número de vítimas, se tornou bastante importante a busca por novos fármacos para o tratamento desta doença.

Romã (*Punica granatum*) é uma planta pertencente à família Punicaceae, nativa do Irã e seu fruto é muito utilizado na medicina popular para o tratamento de diversas doenças, como problemas urinários, digestivos, entre outros. A romã contém altos níveis de ácidos graxos, aminoácidos e metabólitos secundários, como polifenóis, terpenóides e alcaloides com efeitos terapêuticos. Através de estudos feitos com a planta, foram descobertos diversos compostos ativos que possuíam algumas atividades biológicas, como anti-inflamatória, antioxidante, antimicrobiana. O extrato da romã reduziu o estresse oxidativo e a peroxidação lipídica. *Punica granatum* também apresentou atividade antitumoral contra diversos tipos de linhagens celulares cancerígenas (3-8).

A casca da romã, descartada como resíduo da fabricação de suco, representa 40% da massa total do fruto e possui uma quantidade notável de compostos fitoquímicos importantes nutricional e farmacologicamente (9, 10).

Segundo Akhtar et al. (11), cerca de 48 compostos fenólicos foram detectados na casca da romã e em outras partes do fruto. Estudos recentes utilizando a casca de romã comprovou sua eficiência em atividades antivirais antibacterianas, anti-úlceras, atividades anti-hipertensivas, anti-inflamatórias e anticâncer (12-14)

Desta forma, o objetivo deste trabalho foi apresentar dados sobre a atividade antitumoral da casca da romã, frente à diversas linhagens celulares cancerígenas em ensaios *in vitro* e *in vivo*.

Método e Materiais

Para a realização deste trabalho, foi utilizado abordagem qualitativa com enfoque bibliográfico e cunho descritivo, que tem uma função integradora e facilitadora possibilitando agregar conhecimentos aos leitores, dando uma maior compreensão sobre o assunto identificado por autores presentes na literatura científica.



A busca eletrônica da literatura foi realizada em bases de dados referência na área, nas seguintes fontes de pesquisa: *Scientific Eletronic Library* (SciELO), Google Acadêmico e ScienceDirect, onde foram incluídos manuais e cadernos do Ministério da Saúde.

Os descritores utilizados para levantamento da pesquisa foram: “Antitumoral, *pomegranate* e *Punica granatum*”.

Os critérios de seleção dos artigos e periódicos foram: estudos realizados entre o ano de 2010 a 2019, nos idiomas português e/ou inglês, pesquisas online, disponíveis na íntegra, por atender a margem de período de publicação.

Foram excluídos da pesquisa: artigos que não abordassem a temática relevante para o alcance do objetivo, estudos incompletos, que não estivessem disponíveis eletronicamente e escritos fora do período delimitado.

Foi utilizado também como recurso para o desenvolvimento da pesquisa, o uso de quadros, onde cada quadro faz referência a um artigo, onde sua principal vantagem permite a visualização da estrutura e da organização do conteúdo que expõe um determinado texto. Os resultados foram divididos em estudos *in vitro* e *in vivo*.

O total de produções que foi realizada a leitura na íntegra e análises foram de 22 artigos, os quais compõem esse trabalho. Foi seguida uma leitura analítica que possibilitou a construção de categorias e, posteriormente, realizada uma leitura interpretativa aprofundada, para identificação das respostas para o alcance dos objetivos propostos para a pesquisa.

Resultados

Atividade *in vitro*

O extrato da casca da romã, preparado através de uma solução hidroetanólica, chamado de PoPx, foi testado contra células do câncer da tireoide humano (BCPAP e TPC-1). Foi observado que esse extrato inibiu a proliferação das duas linhagens testadas, e que depende da concentração e do tempo de exposição (15). Para a linhagem TPC-1 houve a inibição da proliferação nas concentrações de 100-200 $\mu\text{g mL}^{-1}$ e sua viabilidade decaiu nas concentrações de 25 - 200 $\mu\text{g mL}^{-1}$ no tempo de 48 horas e 12,5 - 200 $\mu\text{g mL}^{-1}$ no tempo de 72h. Já para linhagem BCPAP a proliferação foi inibida apenas na concentração de 200 $\mu\text{g mL}^{-1}$, e sua viabilidade decaiu nas concentrações de 50-200 $\mu\text{g mL}^{-1}$ em 48h e 12,5-200 $\mu\text{g mL}^{-1}$ no tempo de 72h (15). O ensaio utilizado para testar a viabilidade foi o MTT (método colorimétrico). Um estudo utilizando o efeito de antagonizar a atividade da integrina de ligação (RGD) também apresentou diminuição da viabilidade celular para as linhagens BCPAP e TCP-1, onde o método colorimétrico utilizado foi o CCK-8 (*cell counting kit-8*) (16). MLN8237, um tipo de inibidor de Aurora A Kinase, diminuiu a proliferação de algumas linhagens celulares de



câncer da tireoide, entre as que houve um maior nível de inibição está a TPC-1, e entre as que houve uma inibição mais fraca está a BCPAP, o ensaio utilizado também foi o MTT (17).

Utilizando um ensaio de coloração Hoechst 33258, onde o mesmo extrato citado anteriormente (PoPx) foi testado para saber a capacidade de induzir à apoptose nas células do câncer da tireoide. O ensaio mostrou que houve encolhimento celular, fragmentação do núcleo e a formação de núcleo condensado, para as duas linhagens. Foi utilizado também a técnica de marcação dupla da anexina V-FITC/PI analisadas no citômetro de fluxo, percebeu-se que o nível da indução da apoptose é concentração dependente, aumentando de acordo com o aumento da concentração (15). Um novo inibidor de tirosina-quinase múltiplas (AL3810) induziu a apoptose de células do tipo TPC-1, onde essa indução aumentava de acordo com a concentração do inibidor. O ensaio utilizado também foi a técnica de marcação dupla da anexina V-FITC/PI analisadas no citômetro de fluxo (18).

Utilizando o ensaio de migração transwell nas linhagens BCPAP e TPC-1, o PoPx inibiu a migração de ambas as células, tendo um resultado de dose-dependente. Após esse ensaio foi feito também um ensaio de invasão matrigel, e notou-se que o extrato diminuiu significativamente a invasão das duas linhagens, comparado com o controle (15). Outro estudo utilizando o ensaio transwell determinou que o efeito de antagonizar a atividade da integrina de ligação (RGD), diminuiu a migração e a invasão das células do câncer papilar da tireoide (BCPAP e TPC-1), onde a migração destas foi inibida de maneira dose-dependente (16).

Dois tipos de extrato da casca da romã, com acetona (chamado S1) e metanólico (S2) foram testados sua atividade antitumoral contra células do câncer de mama (MCF-7 e MDA-MB-231), uterino (HeLa), do colorretal (RKO) e câncer do endométrio (Ishikawa). Utilizando o ensaio MTT, foi testada a viabilidade das linhagens celulares citadas anteriormente frente a diferentes concentrações dos extratos, sendo expostas por 72 horas. O extrato S2 apresentou um resultados significativo contra as células HeLa e MCF-7, com um IC_{50} de 4,45 e 5,63 $\mu\text{g mL}^{-1}$, respectivamente. As outras linhagens apresentaram um IC_{50} de 10,6, 33,1 e 52,5 $\mu\text{g mL}^{-1}$, na mesma ordem. O extrato S1 também apresentou atividade antitumoral, mas foi considerado baixo comparado ao extrato S2 (19).

Extrato metanólico da casca da romã (chamado de PPE) foi testado sua atividade antitumoral contra células do câncer de mama MCF-7. Foi observado que a proliferação do MCF-7 decaiu a medida que aumentava a concentração do PPE. De acordo com o ensaio de MTT, as reduções mais significativas da proliferação celular ocorreram após a incubação com 200 e 300 $\mu\text{g/mL}$ de PPE, no tempo de 48 e 72 horas. Foi analisado também o nível de aumento de células apoptóticas utilizando o ensaio de TUNEL (método de detecção de fragmentação de DNA). Com isso, notou-se um aumento significativo no número de apoptose nas células MCF-7, nas concentrações de PPE equivalentes à 100, 200 e 300 $\mu\text{g/mL}$, no tempo de 48 e 72 horas (20). Um tipo de ginsenoside Rg5, principal constituinte ativo do ginseng (espécie vegetal), inibiu a viabilidade e a proliferação de células do câncer de mama (MCF-7),



eles também utilizaram o ensaio de MTT, observando que a viabilidade das células diminuía de acordo com a concentração e o tempo de exposição ao Rg5 (21).

Atividade *in vivo*

Extrato hidroetanólico da casca de romã, que continham polifenóis punicalagina e ácido elágico em concentrações satisfatórias, foram administrados em camundongos portando tumor BCPAP (tumor de células de tireóide) diariamente por 24 dias nas concentrações de 62,5 e 125 mg/kg. Ao término da experimentação, os tumores foram isolados e pesados. O volume da massa tumoral foi significativamente menor nos animais tratados com o extrato (125 mg/kg/dia), com uma taxa de inibição do crescimento de 69,8%, em comparação ao controle (15).

Os tumores foram analisados quanto a capacidade de proliferação celular e apoptose. Os resultados mostraram que o extrato aumentou significativamente a expressão de CC-3 e diminuiu a expressão de Ki-67 no tecido tumoral, suprimindo o tumor da tireóide por inibição da proliferação, ativação de apoptose e bloqueio de metastase. Os autores também mostraram que não houve diferença significativa do peso corporal dos animais e não foi observada alterações patológicas no coração, fígado, baço, pulmão e rim após o final da administração do extrato na maior concentração (15).

Uma fração metanólica obtida do extrato hidroetanólico da casca da romã foi o objeto de estudo de Ma et al. (22). Camundongos xenoenxertados com células de tumor de próstata (PC-3) foram tratados com a fração nas concentrações de 80, 112 e 187 mg/kg/dia por 17 dias consecutivos. Foi observada uma taxa de inibição tumoral de 31,89%, 36,57% e 41,66%, com diminuição do peso do tumor nos animais tratados.

Celulas apoptóticas com núcleos relativamente pequenos e fragmentados foram observadas no tecido tumoral dos grupos tratados com a fração. Em todas as concentrações analisadas foi observado aumento significativo dos níveis de TNF- α nos animais xenoenxertados. É importante salientar que o TNF- α promove a expressão de p53, um gene supressor de tumor, melhorando a resposta antitumoral. Apenas as maiores concentrações reduziram significativamente os níveis de VEGF em relação ao controle (22).

Ma et al. (22) concluíram que a fração - rica em ácido elágico, ácido gálico e punicalagina, promoveu apoptose e necrose das células tumorais através do aumento dos níveis de TNF- α ou dano vascular sanguíneo periférico na região do tumor sólido, bloqueando o fornecimento de nutrientes e suprimindo o crescimento.

Não foram observadas alterações de peso, alimentação ou comportamento. A fração não foi tóxica para os animais tratados com a menor concentração, mas desencadeou alterações reversíveis e severas a nível cardíaco, hepático e renal nas concentrações de 112 e 187 mg/kg/dia (22).



Na tabela 1 podemos observar os resultados principais de cada extrato da casca da romã e como ele reagiu frente a diferentes tipos de linhagens de células cancerígenas.

Tabela 1: Principais resultados dos diferentes preparações da casca da romã *in vitro* e *in vivo*.

Referência	Tipo de preparação	Tipo de Câncer	Linhagem celular	Principais resultados
Ensaio <i>in vitro</i>				
Li et al. (15)	Extrato Hidrotanólico	Câncer tireoideano	BCPAP e TPC-1	Inibiu a proliferação, induziu a apoptose, inibiu a migração e a invasão celular para as duas linhagens.
Fazio et al. (19)	Extrato Metanólico	Câncer mamário	MCF-7 e MDA-MB-231	Inibiu a viabilidade de todas as células, porém foi mais significativa para HeLa e MCF-7
		Câncer uterino	HeLa	
		Câncer colorretal	RKO	
		Câncer endométrial	Ishikawa	
Dikmen et al. (20)	Extrato Metanólico	Câncer mamário	MCF-7	Diminuiu a proliferação e aumentou o nível de apoptose
Ensaio <i>in vivo</i>				
Li et al. (15)	Extrato Hidroetanólico	Câncer tireoidiano	BCPAP	Aumento da expressão de CC-3 e diminuiu a expressão de Ki-67; Inibição da proliferação, ativação de apoptose e bloqueio de metástase.
Ma et al. (22)	Fração Metanólica (Extrato Etanólico)	Câncer prostático	PC-3	Aumento dos níveis de TNF- α ; redução dos níveis de VEGF e; dano vascular sanguíneo periférico na região do tumor sólido

Conclusão



De acordo com os resultados aqui apresentados, concluímos que a casca da romã apresenta atividade antitumoral para as linhagens de células cancerígenas abordadas, apresentando ação antiproliferativa e induzindo a apoptose, bloqueando metástase e fluxo sanguíneo periférico na região tumoral. Algumas autores demonstraram toxicidade concentrações elevadas, com danos em órgãos específicos.

Referências Bibliográficas

1. World Health Organization. Global health observatory data repository. 2016. Number of deaths (World) by case. Available from: https://www.who.int/gho/mortality_burden_disease/causes_death/top_10/en/. Last Accessed 11 May 2020.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *IJC*. 2015; 136 (5): E359-E386.
3. Khwairakpam AD, Bordoloi D, Thakur KK, Monisha J, Arfuso F, Sethi G, et al. Possible use of *Punica granatum* (pomegranate) in cancer therapy. *Pharma Res*. 2018; 133: 53-64.
4. Panth N, Manandhar B, Paudel KR. Anticancer activity of *Punica granatum* (pomegranate): a review. *Phytother. Res*. 2017; 31: 568 - 578.
5. Viuda-Martos M, Fernández-López J, Pérez-Álvarez J. A. Pomegranate and its many functional components as related to human health: a review. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 2010; 9(6), 635-654.
6. Fenercioglu AK, Saler T, Genc E, Sabuncu H, Altuntas Y. The effects of polyphenol-containing antioxidants on oxidative stress and lipid peroxidation in Type 2 diabetes mellitus without complications. *Journal of Endocrinological Investigation*, 2010; 33(2), 118–124
7. Emam-Djomeh Z, Moghaddam A, Yasini Ardakani SA. Antimicrobial activity of pomegranate (*Punica granatum* L.) peel extract, physical, mechanical, barrier and antimicrobial Journal Pre-proof 27 properties of pomegranate peel extract-incorporated sodium caseinate film and application in packaging for ground beef. *Packaging Technology and Science*, 2015, 28(10), 869-881.
8. Hanani ZN, Yee FC, Nor-Khaizura MAR. Effect of pomegranate (*Punica granatum* L.) peel powder on the antioxidant and antimicrobial properties of fish gelatin films as active packaging. *Food Hydrocolloids*, 2019; 89, 253-259
9. Ali A, Chen Y, Liu H, Yu L, Baloch Z, et al. Starchbased antimicrobial films functionalized by pomegranate peel. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2019; 129, 1120-1126
10. Çam M, İçyer NC, Erdoğan F. Pomegranate peel phenolics: Microencapsulation, storage stability and potential ingredient for functional food development. *LWT - Food Science and Technology*, 2014; 55(1), 117–123
11. Akhtar S, Ismail T, Fraternali D, Sestili, P. Pomegranate peel and peel extracts: Chemistry and food features. *Food Chemistry*, 2015; 174, 417–425



12. Alexandre EM, Silva S, Santos SA, Silvestre AJ, Duarte MF, Saraiva JÁ, et al. Atividade antimicrobiana de extratos de casca de romã realizada por alta pressão e extração enzimática assistida. *Food research international*, 2019; 115, 167-176.
13. Sorrenti V, Randazzo CL, Caggia C, Ballistreri G, Romeo FV, Fabroni S, et al. Beneficial effects of pomegranate peel extract and probiotics on pre-adipocyte differentiation. *Frontiers in microbiology*, 2019; 10.
14. Surendhiran D, Li C, Cui H, Lin L. Fabrication of high stability active nanofibers encapsulated with pomegranate peel extract using chitosan/PEO for meat preservation. *Food Packaging and Shelf Life*, 2020; 23, 100439.
15. Li Y, Ye T, Yang F, Hu M, Liang L, He H, et al. *Punica granatum* (pomegranate) peel extract exerts potent antitumor and anti-metastasis activity in thyroid cancer. *RSC Adv.* 2016; 6: 84523-84535.
16. Cheng W, Feng F, Ma C, Wang H. O efeito de antagonizar a atividade da integrina de ligação a RGD em linhas celulares de câncer de tireóide papilar. *A Onco tem como alvo Ther.* 2016; 9: 1415-1423.
17. Li Y, Li X, Pu J, Yang Q, Guan H, Ji M, et al. c-Myc is a major determinant for antitumor activity of aurora A Kinase inhibitor MLN8237 in thyroid cancer. *Thyroid.* 2018; 28 (12): 1642-1654.
18. Xie Q, Chen H, Ai J, Gao YL, Geng MY, Ding J, et al. Evaluation of in vitro and in vivo activity of a multityrosine kinase inhibitor, AL3810, against human thyroid cancer. *APS.* 2017; 38 (11): 1533-1542.
19. Fazio A, Iacopetta D, La Torre C, Ceramella J, Muià N, Catalano A, et al. Finding solutions for agricultural wastes: antioxidant and antitumor properties of pomegranate Akka peel extracts and β -glucan recovery. *Food Funct.* 2018; 9 (12): 6618-6631.
20. Dikmen M, Ozturk N, Ozturk Y. The antioxidant potency of *Punica granatum* L. fruit peel reduces cell proliferation and induces apoptosis on breast cancer. *J Med Food.* 2011; 14(12): 1638-1646.
21. Liu Y, Fan D. The preparativos of ginsenoside Rg5, its antitumor activity against breast cancer cells and its targeting of PI3K. *Nutrientes.* 2020; 12: 246.
22. Ma GZ, Wang CM, Li L, Ding N, Gao XL. Effect of pomegranate peel polyphenols on human prostate cancer PC-3 cells *in vivo*. *Food science and biotechnology*, 2015; 24(5), 1887-1892.



DELINEAMENTO DA LETALIDADE POR TUMOR RENAL EM INDIVÍDUOS DE 00 A 19 ANOS NO BRASIL

Maria Candida Valois Costa (candidavalois@gmail.com),
Deyse Freire Rodrigues da Cruz,
Prof^o Dr Kalino Grangeiro Wanderley,
Prof^a Dr^a Thaísa L. Rolim Wanderley Orientadora
Faculdade Nova Esperança-FACENE, João Pessoa-PB

Resumo: O câncer pediátrico se origina predominantemente da má formação de células embrionárias, portanto não é prevenível. A maioria dos cânceres de rim infantis são tumores de Wilms apresentando histologia favorável em mais de 90% das vezes. A ocorrência de novos casos de câncer no Brasil é crescente já sendo a segunda maior causa de óbito com magnitude epidemiológica, social e econômica enormes, sendo um dos problemas de saúde pública mais complexos que o país enfrenta. **Objetivo:** Analisar e descrever a distribuição dos índices epidemiológicos do Tumor Renal (CID 64) no Brasil em ambos os sexos. **Método e Materiais:** Levantamento de dados através do Atlas On-line de Mortalidade (INCA – Ministério da Saúde) nas décadas de 1998-2007 e 2008-2017, abrangendo indivíduos de 00 a 19 anos analisando o Brasil, suas regiões e especialmente a região que se destacou. É um estudo documental das taxas de mortalidade ajustadas por cem mil habitantes. **Resultados:** Na última década o país apresentou um declínio nos óbitos por tumor renal principalmente entre as mulheres. Dentre as regiões, o Centro-Oeste se destaca pelas maiores taxas de mortalidade que no último decênio foram maiores entre os homens, ao contrário das estimativas do país. **Conclusão:** Dada a gravidade do câncer e sabendo que o Brasil apresenta o maior sistema de saúde do mundo – o Sistema Único de Saúde (SUS), esse trabalho expõe a situação buscando ressaltar a importância de um diagnóstico rápido e de um tratamento eficiente principalmente no SUS.

PALAVRAS-CHAVE: Tumor de Wilms, Câncer renal, Tumores malignos.

DELINATING LETHALITY BY KIDNEY TUMOR IN INDIVIDUALS FROM 00 TO 19 YEARS IN BRAZIL

Abstract: Pediatric cancer originates predominantly from malformation of embryonic cells, so it is not preventable. Most childhood kidney cancers are Wilms' tumors with favorable histology more than 90% of the time. The occurrence of new cases of cancer in Brazil is growing and is already the second leading cause of death with enormous epidemiological, social and economic magnitude, being one of the most complex public health problems facing the country. **Objective:** To analyze and describe the distribution of epidemiological indexes of Renal Tumor (ICD 64) in Brazil in both sexes. **Method and Materials:** Survey of data through the Online Mortality Atlas (INCA - Ministry of Health) in the decades of 1998-2007 and 2008-2017, covering individuals from 00 to 19 years old analyzing Brazil, its regions and especially the region that stood out. It is a documentary study of the mortality rates adjusted by one hundred thousand inhabitants. **Results:** In the last decade, the country has presented a decline in deaths due to kidney tumor, especially among women. Among the regions, the Midwest stands out for the higher mortality rates that in the last decade were higher among men, contrary to the country's estimates. **Conclusion:** Given the severity of the cancer and knowing that Brazil has the largest health system in the world - the Unified Health System (SUS), this work exposes the situation seeking to emphasize the importance of a rapid diagnosis and efficient treatment, especially in SUS.

KEY WORDS: Wilms' tumor, Kidney cancer, Malignant tumors.

INTRODUÇÃO

O Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) é o órgão que traz de forma mais precisa informações sobre a incidência de doenças neoplásicas no país, cujo percentual mediano dos tumores pediátricos observados nos Registros de Câncer de Base



Populacional (RCBP) brasileiros encontra-se próximo de 3% estimando-se que tenha ocorrido aproximadamente 12.600 novos casos de câncer em crianças e adolescentes até os 19 anos em 2016. As Regiões Sudeste e Nordeste apresentam os maiores números de casos novos, 6.050 e 2.750 respectivamente, Região Sul registra 1.320 novos casos, Centro-Oeste 1.270 novos casos e região Norte aparece com 1.210 novos casos. ⁽¹⁶⁾

Os tumores em pacientes infanto-juvenil geralmente são divididos em dois grandes grupos: neoplasias hematológicas que são tumores malignos originados das células do sangue, medula óssea e sistema linfático, como as leucemias e os linfomas; e os tumores sólidos que estão relacionados ao local em que o mesmo está instalado, como os do sistema nervoso central/cérebro, tumores abdominais que seriam os neuroblastomas, hepatoblastomas, nefroblastomas, tumores ósseos e os tumores de partes moles - rabdomiossarcomas, sarcomas sinoviais, fibrossarcomas, entre outros. ⁽¹⁶⁾

O câncer pediátrico não é uma doença prevenível, se originam predominantemente de células embrionárias possuindo um curto período de latência e geralmente com crescimento rápido. Apresenta-se com características que o tornam diferente do câncer em adultos, sendo de suma importância o diagnóstico precoce para a obtenção de tratamento adequado e de qualidade para melhores resultados e maiores taxas de cura. ⁽¹⁶⁾

Crianças portadoras de malformações e síndromes clínicas que estão associadas a um maior risco de desenvolvimento de neoplasias necessitam de uma assistência com mais cuidado uma vez que algumas associações são observadas com mais frequência, como por exemplo, episódios de leucemia em pacientes com síndrome de Down (trissomia do cromossomo 21) e a ocorrência de tumores do Sistema Nervoso Central (SNC) e sarcomas em pacientes com neurofibromatose (doença de von Recklinghausen). Malformações do trato geniturinário como síndrome de Denys-Drash, que consiste de pseudo-hermafroditismo e glomerulonefrite progressiva levando à insuficiência renal, aniridia (ausência congênita da íris), hemi-hipertrofia (alguma parte de um lado do corpo ou todo o lado maior que o outro), síndrome de Beckwith–Wiedemann (visceromegalias, defeitos do fechamento da parede abdominal, hipoglicemia neonatal), são exemplos de alterações associadas ao diagnóstico dos tumores de Wilms (nefroblastoma). ^(16; 02)

De acordo com achados genéticos e epigenéticos no contexto do desenvolvimento renal o tumor de Wilms, ou nefroblastoma, é o câncer renal pediátrico mais comum que se desenvolve em crianças geralmente antes da idade de 5 anos atingindo aproximadamente 1 em 10.000 crianças por ano, se tornando menos comum em crianças mais velhas, sendo raro após os 6 anos e muito raro em adultos. São tumores morfológicamente semelhantes a rins embrionários com arquitetura interrompida, estando associados a precursores metanefros indiferenciados. ^(06; 15; 18; 19)

Uma vez que a maioria dos cânceres de rim que ocorrem em crianças são tumores de Wilms, nos Estados Unidos são diagnosticados anualmente cerca de 500 novos casos, perto



de 5% dos casos de cânceres em crianças são tumores de Wilms e mais de 90% dos mesmos possuem uma histologia favorável. No Brasil, o Instituto Nacional de Câncer (INCA) não disponibiliza dados sobre esse tipo de câncer especificamente. ⁽¹⁴⁾

A presença de massa abdominal palpável é uma das principais apresentações clínicas dos tumores sólidos em crianças, os quais na maioria dos casos são assintomáticos. A descoberta incidentalmente é o sinal inicial mais comum, ocorrendo em mais de 90% dos casos. Os sintomas associados podem incluir, hematúria, febre de origem indeterminada, dor abdominal crônica recorrente, virilização, sinais e sintomas constitucionais como palidez, dor generalizada, perda de peso, febre, linfadenomegalia, hematomas, Síndrome de Cushing: fáces em lua cheia, obesidade, hipertensão arterial, acne, estrias e fraqueza além de outros sintomas. ^(16; 18)

Os tumores de Wilms são o resultado direto do mau desenvolvimento do rim embrionário, sugerindo que o tumor surge a partir da nefrogênese fetal aberrante. ^{(06;15; 18; 19).}

O trato urogenital é funcionalmente dividido em dois sistemas distintos: urinário (excretor) e genital (reprodutor), embriologicamente e anatomicamente os dois estão intimamente associados desenvolvendo-se de eminência comum, por meio da proliferação do mesoderma que se encontra na parede posterior da cavidade abdominal. É a partir do mesoderma nefrogênico (ou cordão nefrogênico) que o sistema urinário se desenvolve progressivamente sob a forma de três entidades distintas: pronefro (rim anterior), mesonefro (rim mediano) e metanefro (rim posterior). Apesar de o pronefro e o mesonefro constituírem órgãos transitórios, são cruciais ao desenvolvimento adequado do sistema urinário. ⁽⁰⁵⁾

No final da quarta semana de gestação, todos os vestígios do sistema pronefrico devem desaparecer. O pronefro tem papel importante quando seus túbulos se fundem com a próxima unidade pronefrica, originando o ducto pronefrico que passa a ser chamado de ducto mesonefrico iniciando assim a formação do rim mesonefrico que permanece funcional até o final do quarto mês de gestação. Durante a regressão do sistema mesonefrico, aparece um terceiro órgão urinário conhecido como metanefro ou rim permanente. Sua formação começa durante a 15^a e 16^a sexta semanas de gestação, após o ducto mesonefrico ter estabelecido comunicação com o seio urogenital. ⁽⁰⁵⁾

Nos humanos, o desenvolvimento renal começa por volta da 5^o semana de gestação e continua até a 36^o semana, a natureza repetitiva da indução da produção de néfrons produzirá 1 milhão de néfrons em um rim humano e o padrão de ramificação também levará a uma arquitetura de tecidos com néfrons mais velhos no interior e néfrons mais jovens do lado de fora do córtex renal, ficando claro que o tumor de Wilms está intimamente ligado a esse processo de desenvolvimento. Os tumores de Wilms são encontrados associados aos chamados descansos nefrogênicos que são estruturas histologicamente reconhecíveis que se assemelham a estágios de desenvolvimento embrionário sugerindo que um bloqueio no processo nefrogênico é um passo inicial na formação de Tumores de Wilms, portanto, muitos genes encontrados mutacionados têm papel essencial no desenvolvimento dos néfrons. ^(04; 06; 19)



De acordo com a histologia Wilms está classificado como favorável quando as células do tumor apesar de não parecerem completamente normais não apresentam anaplasia, sendo a chance de cura muito promissora e o Tumor de Wilms Anaplásico, quanto mais anaplásico for mais difícil a cura por possuírem histologia desfavorável apresentando células extremamente variável possuindo núcleos grandes e distorcidos. ⁽¹⁵⁾

Em casos mais raros os indivíduos podem apresentar outros tipos de tumores renais como: Nefroma Mesoblástico que geralmente aparecem nos primeiros meses de vida, Sarcoma de Células Claras de Rim, bem propensos a metástases e mais difíceis de se obter a cura, Tumor Rabdoide de Rim que atinge outras partes do corpo rapidamente e geralmente já estando disseminado quando acontece o diagnóstico tornando difícil a cura e Carcinoma de Células Renais, sendo esse o tipo mais comum de câncer de rim em adultos contribuindo também para um pequeno número de tumores renais em crianças, sendo raro em crianças bem pequenas porém mais comum do que o de Wilms em adolescentes. ⁽¹⁵⁾

2-MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal com abordagem quantitativa realizado por meio de uma análise documental retrospectiva acerca da mortalidade por Tumor Renal (CID 64), desenvolvido através dos dados obtidos no Atlas On-line de Mortalidade (INCA – Ministério da Saúde) com acesso direto via <https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/> com busca realizada nos meses de janeiro e fevereiro de 2020. Os dados foram observados e organizados em arquivo EXCEL, a estatística utilizada foi a descritiva, com apresentação dos dados na forma de gráficos. Foram analisados os índices de mortalidade referentes às taxas ajustadas por 100.000 habitantes em todo território nacional na faixa etária de 00 a 19 anos, relacionando o Brasil, as cinco regiões, e a região mais afetada considerando sexo masculino e feminino sendo a análise realizada nas duas últimas décadas de 1998-2007 e 2008-2017.

3-RESULTADOS E DISCUSSÃO

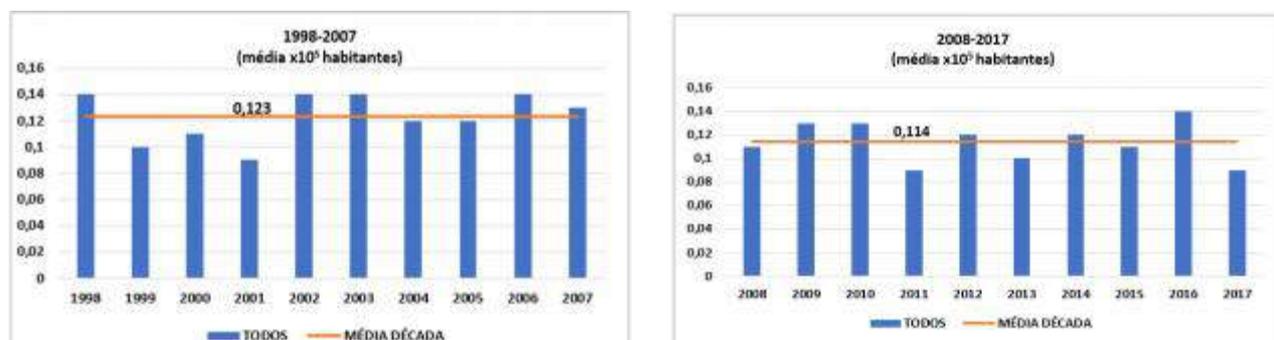
3.1 Taxa de mortalidade por Tumores Renais no Brasil, considerando todos os indivíduos de 0 a 19 anos.

Segundo avaliação do INCA, que tem enfatizado sua responsabilidade em disseminar informações, com qualidade e atualidade, sobre a ocorrência e a distribuição do câncer no Brasil é crescente o número de novos casos a cada ano no país, tendo sido a estimativa para 2018/2019 de 600 mil casos novos para cada um desses anos, sendo crescente a mortalidade ao longo das últimas décadas, ao mesmo tempo em que diminuíram as mortes por doenças infecto parasitárias, passando a ser o câncer a segunda causa de óbito na população, o que representou 16,6% do total de óbitos ocorridos no país, no entanto devido a sua magnitude epidemiológica, social e econômica, o câncer é um dos problemas de saúde pública mais complexo que o sistema de saúde brasileiro enfrenta, sendo o órgão no qual é diagnosticado o tumor reconhecido como a localização primária da doença. ^(09; 13)



O estudo da propagação do câncer é realizado por meio da implantação, acompanhamento e aprimoramento dos Registros de Câncer de Base Populacional (RCBP) e dos Registros Hospitalares de Câncer (RHC), representando importante subsídio para análise dos indicadores de saúde, possibilitando o conhecimento de novos casos e a realização das estimativas de incidência da doença, promovendo assim dados fundamentais para o planejamento das ações locais de controle do câncer de acordo com cada região. Sendo os RHC implantados nos hospitais e funcionando como centros de coleta, processamento, armazenamento, análise e divulgação de informações de forma padronizada, sistemática e contínua. ⁽¹³⁾

Informações frequentes, precisas e atualizadas são essenciais para a identificação dos determinantes do processo saúde-doença, das desigualdades em saúde e do impacto de ações e programas para reduzir a carga de doença na população. ⁽¹³⁾



Quando considerado a média por 100.000 habitantes de todo o Brasil, tanto masculino quanto feminino, houve uma diminuição de 7,31% na média dos óbitos da década mais recente (2008-2017), sendo esse valor especialmente influenciado pela redução de cerca de 11,01% nos casos masculinos já que na população feminina a redução limitou-se a 5,46%, em relação a mesma década e aos sexos, podendo essas reduções serem observadas nos gráficos 3 e 4.

FIGURA 1. Taxa de Mortalidade por Tumores Renais, segundo localização primária do tumor por 100.000 habitantes, considerando as décadas de 1998-2007 e 2008-2017.

Fonte: Autoria própria adaptado de dados fornecidos pelo Atlas Online de Mortalidade por Tumor Renal, taxa ajustada, por 100.000 habitantes, segundo localização primária do tumor, com faixa etária de 0 a 19 Copyright©1998-2007; 2008-2017 INCA -Ministério da Saúde.

3.2 Taxa de mortalidade por Tumores Renais no Brasil relacionando o sexo masculino e feminino nas últimas duas décadas.

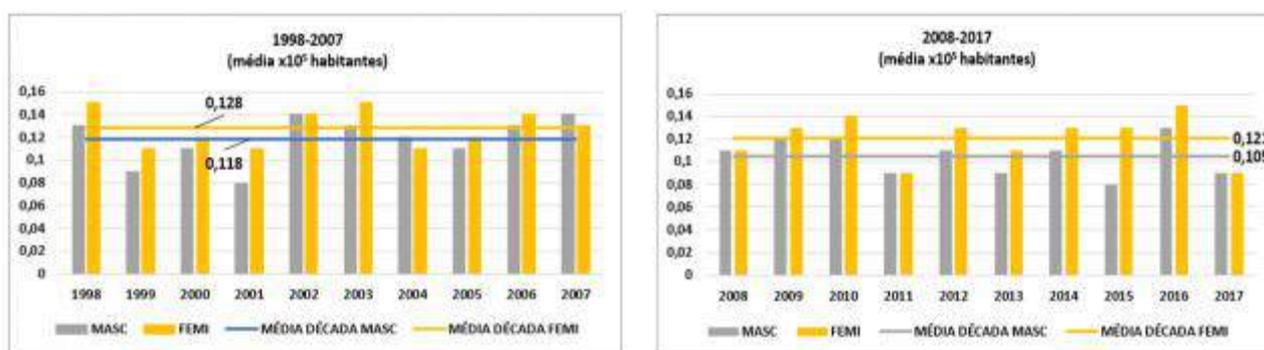
Para cada ano do triênio de 2020- 2022 está sendo estimado para o Brasil cerca de 4.310 novos casos de câncer no sexo masculino e de 4.150 para o sexo feminino, o que correspondem a um risco estimado de 137,87 por milhão de novos casos no sexo masculino e de 139,04 por milhão para o sexo feminino.



Uma vez que a neoplasia infanto-juvenil é um conjunto de doenças com características próprias, em se tratando da relação histopatológica e ao comportamento clínico as mesmas possuem em comum a proliferação descontrolada de células anormais de natureza predominantemente embrionária e que geralmente afetam as células do sistema sanguíneo e os tecidos de sustentação, dessa forma a estimativa realizada por parte de órgãos competentes passa a ser um instrumento de condução, de organização e definição fundamentais em projetos para o planejamento efetivo e eficiente para as ações e controle do câncer podendo assim proporcionar melhor qualidade de vida ao paciente. (03; 09)

Nos Gráficos 3 e 4 pode-se observar que, não obstante a taxa de redução da mortalidade entre décadas ser inferior no público feminino (5,46% em relação ao masculino de 11,01%), o sexo feminino foi mais acometido por tumores renais sendo 8,47% a mais no primeiro decênio e 15,23% a mais no segundo decênio se comparado com o número de casos masculinos, como se pode ver pelas linhas de média dos gráficos subsequentes. Somente nos anos de 2004 e 2007 que o número de óbitos registrados por 100.000 habitantes foi maior entre os homens (ATLAS ON-LINE DE MORTALIDADE-MINISTÉRIO DA SAÚDE).

FIGURA 2. Taxa de Mortalidade por Tumores Renais, segundo localização primária do tumor por 100.000 habitantes considerando sexo masculino e feminino na década de 1998-2007 e



2008-2017.

Fonte: Autoria própria adaptado de dados fornecidos pelo Atlas Online de Mortalidade por Tumor Renal, taxa ajustada, por 100.000 habitantes, segundo localização primária do tumor, com faixa etária de 0 a 19 Copyright©1998-2007; 2008-2017 INCA -Ministério da Saúde.

3.3 Análise da taxa de mortalidade nas cinco regiões considerando ambos os sexos.

Muitas vezes as causas das alterações genéticas em certos tipos de câncer no adulto são conhecidas, porém o mesmo não ocorre na maioria das causas das alterações de DNA dos cânceres infantis, muitos provavelmente resultam de eventos aleatórios que às vezes acontecem dentro de uma célula sem ter uma causa externa. O DNA (ácido desoxirribonucleico) é um composto orgânico que compõem nossos genes e que afetam mais do que apenas a



aparência, influência também nossos riscos para o desenvolvimento de certas doenças, incluindo alguns tipos de câncer. Alguns genes controlam o crescimento, divisão e morte celular. Os genes que induzem as células a crescer a se dividirem ou permanecerem vivas são chamados oncogenes e os genes que diminuem a divisão celular, reparam erros no DNA de uma célula ou fazem com que as células morram no momento certo são chamados genes supressores de tumores. O câncer pode ser causado por alterações no DNA que mantêm os oncogenes ativados ou que desativam os genes supressores de tumores. ⁽⁰¹⁾

Algumas crianças herdam alterações no DNA (mutações) a partir de um código genético que estão presentes em todas as células do corpo, algumas dessas alterações no DNA estão ligadas apenas a um risco aumentado de câncer, enquanto outras podem causar síndromes que também incluem outros problemas de saúde ou de desenvolvimento. Porém a maioria dos cânceres infantis não é causado por alterações herdadas no DNA, mas são o resultado de alterações no DNA que acontecem no início da vida da criança e às vezes antes do nascimento. Sempre que ocorre mitose (uma célula dá origem a duas outras células) é realizada a cópia do DNA, podendo ocorrer erros principalmente porque as células estão crescendo rapidamente, podendo a mutação genética acontecer a qualquer momento da vida sendo chamado de mutação adquirida. ⁽⁰¹⁾

Na perspectiva das regiões Brasileiras dentro de cada década, a região Centro-Oeste sempre se manteve à frente das demais regiões do país se destacando em praticamente todos os tipos de câncer, ainda que tenha obtido uma redução de 24,07% no número de diagnósticos de tumores renais no decênio de 2008-2017 ante o de 1998-2007. As estimativas do Inca apontam a região Centro-Oeste como a líder no número de neoplasias exceto o de pele não melanoma nas projeções para o ano de 2020, e Mato Grosso é o Estado da Região Centro Oeste onde o câncer vem sendo a principal causa de mortalidade. Após a região Centro-Oeste, o Nordeste concentra a maior média de casos de tumores renais e a região Norte apresentou um aumento de 6,93% no número de diagnósticos no decênio mais recente, porém ficou na 4ª posição atrás da região Sul. ⁽⁰⁷⁾

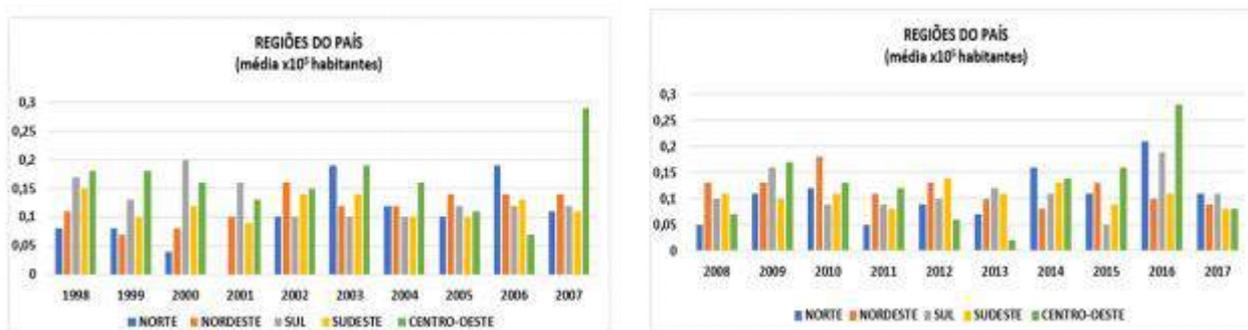
FIGURA 3. Taxa de Mortalidade por Tumores Renais, ajustada por faixa segundo localização primária do tumor por 100.000 habitantes, considerando as cinco regiões do país nas décadas de 1998-2007 e 2008 a 2017.



Fonte: Autoria própria adaptado de dados fornecidos pelo Atlas Online de Mortalidade por Tumor Renal, taxa ajustada, por 100.000 habitantes, segundo localização primária do tumor, com faixa etária de 0 a 19 Copyright©1998-2007; 2008-2017 INCA -Ministério da Saúde.

3.4 Destaque da taxa de mortalidade por Tumores renais na Região Centro-Oeste considerando o sexo masculino e o feminino.

Em escala mundial os tumores renais correspondem a aproximadamente 7% de todas as neoplasias que ocorrem na infância. Os tumores embrionários, como o retinoblastoma, o neuroblastoma e o tumor de Wilms, são responsáveis por cerca de 20% de todos os tumores infanto-juvenis, informações internacionais apontam o tumor de Wilms como correspondendo a 95% dos tumores desse grupo, sendo o mais prevalente na infância, podendo acometer um ou ambos os rins promovendo metástase mais comum para o pulmão, podendo migrar também para outros órgãos como fígado, cérebro, ossos e linfonodos. Aproximadamente de 5 a 10%



dos pacientes com essa doença apresentam tumores bilaterais ou multicêntricos. (10; 13)

Embora as taxas de incidência sejam maiores em países desenvolvidos as taxas de mortalidade são menores devido as melhores condições de acesso ao diagnóstico e tratamento, cerca de 84% das crianças com câncer vivem em países em desenvolvimento. No Brasil, as melhorias no tratamento ainda não impactaram na mortalidade como nos países desenvolvidos. (11)

Analisando mais detalhadamente a Região Centro-Oeste a mesma se destaca em relação ao número de óbitos, observa-se ainda que ao contrário do que aconteceu no país entre as décadas de 1998-2007 e 2008-2017 em que as mulheres apresentavam taxas maiores de mortalidade, no segundo decênio (2008-2017) o número médio de casos foi maior dentre os homens na região Centro-Oeste com uma taxa de mortalidade de 22,72% maior entre os indivíduos do sexo masculino quando comparado com a taxa feminina. Mesmo nos anos de 2008 e 2013 não acusando nenhum registro de tumor renal dentre as mulheres a região Centro-Oeste se manteve à frente no número de casos.

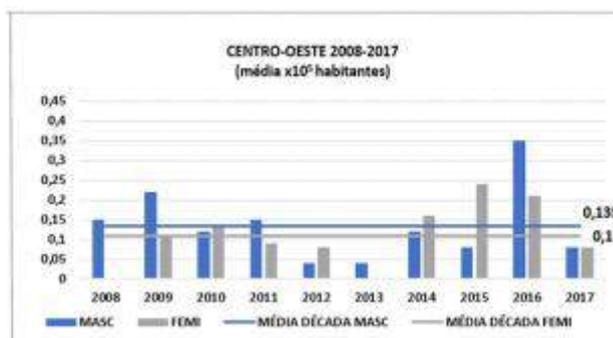
FIGURA 4. Taxa de Mortalidade por Tumor Renal, ajustada localização primária do tumor por 100.000 habitantes, considerando a região Centro-Oeste do país nas décadas de 1998-2007 e 2008 a 2017.



Fonte: Autoria própria adaptado de dados fornecidos pelo Atlas Online de Mortalidade por Tumor Renal, taxa ajustada, por 100.000 habitantes, segundo localização primária do tumor, com faixa etária de 0 a 19 Copyright©1998-2007; 2008-2017 INCA -Ministério da Saúde.

CONCLUSÃO

O câncer é uma doença de incidência epidemiológica mundial representando um problema de saúde pública tanto nos países desenvolvidos quanto naqueles em desenvolvimento. Tendo esse estudo sido direcionado pela magnitude que representa o câncer infanto-juvenil em todas as suas esferas, apresentando uma expressiva representatividade no



contexto das patologias da infância e adolescência é de fundamental importância que o diagnóstico precoce ocorra e o tratamento seja dispensado a esse público de forma rápida e eficiente, considerando que de forma geral respondem positivamente ao tratamento, sendo as chances de cura, a sobrevivência, a qualidade de vida do paciente, bem como a relação efetividade/custo da doença maior quanto mais precoce for o diagnóstico.

Os números crescentes de sobreviventes de câncer infanto-juvenil exigem uma compreensão da qualidade de sobrevivência com uma necessidade permanente de acompanhamento à esses pacientes. O Brasil é o único país do mundo que apresenta o maior plano de inclusão social de um sistema de saúde pública universal e gratuito que é o Sistema Único de Saúde (SUS), dessa forma torna-se imprescindível que o tratamento na rede pública de saúde seja dispensado a esse público alvo na sua integralidade fornecendo inclusive as condições à família para o seu deslocamento até o centro de tratamento, sendo isso essencial para o sucesso do cuidado.

Na prática ainda são evidentes muitas falhas em se tratando do SUS, porém como primeiro passo para transformar essa realidade se faz necessário que a população cobre por melhorias, compreendendo não só como funciona o SUS mas também quais os direitos e deveres do cidadão dentro desse sistema que visa a promoção e a proteção da saúde.

REFERÊNCIAS



- 1.AMERICAN CANCER SOCIETY. **Risk Factors and Causes of Childhood Cancer.** [Acesso em 2020 Fev 16]. Disponível em; <http://www.cancer.org/cancer/cancer-in-children/risk-factors-and-causes.html>
- 2.ANDERSON, Taylor E.; CONRAN, Richard M. Educational Case: Wilms Tumor (Nephroblastoma). **Academic pathology**, 2019, 6: 2374289518821381.
- 3.DE OLIVEIRA SANTOS, Marcell. Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 64, n. 1, p. 119-120, 2018.
- 4.DOME, Jeffrey S. et al. Advances in Wilms tumor treatment and biology: progress through international collaboration. **Journal of Clinical Oncology**, v. 33, n. 27, p. 2999, 2015.
- 5.FÁVARO, W. J.; REIS, L. O. **Organogênese Normal e Patológica urinário do Trato urogenital.** Disponível em: http://www.saudedireta.com.br/docsupload/1331414237Urologia_cap37.pdf
- 6.HOHENSTEIN, Peter; PRITCHARD-JONES, Kathy; CHARLTON, Jocelyn. The yin and yang of kidney development and Wilms' tumors. **Genes & development**, v. 29, n. 5, p. 467-482, 2015.
- 7.INCA- Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Estimativa 2020. Região Centro-Oeste- estimativa dos casos novos.** [Acesso em: 2020 Fev 17]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/estimativa/regiao/centro-oeste>
- 8.INCA- Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Câncer Infanto-juvenil.** [Acesso em 2020 Fev 115]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-infantojuvenil>
- 9.INCA- Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil /** Rio de Janeiro: INCA, 2019. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil>
- 10.INCA- Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Incidência, mortalidade e 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: 2016. [Acesso em: 2020 Fev 16]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//incidencia-mortalidade-morbidade-hospitalar-por-cancer.pdf>
- 11.INCA- Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Informativo detecção precoce.** Boletim ano 7, n.2, maio/agosto. 2016. [Acesso em: 2020 Fev 17]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//informativo-deteccao-precoce-2-2016.pdf>
- 12.INCA- Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Tumor de Wilms- versão para Profissionais de Saúde.** Última modificação: 16/11/2018. [Acesso em: 2020 Fev 17]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-infantojuvenil/tumor-de-wilms/profissional-de-saude>
- 13.INCA- Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva/**ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer;** organização Mario Jorge Sobreira da Silva. – 4. ed. rev. atual. – Rio de Janeiro: Inca, 2018.
- 14.INSTITUTO ONCOGUIA. **Estatística para tumor de Wilms.** São Paulo; 2017. [Acesso em 2020 Fev 16]. Disponível em: <http://www.oncoquia.org.br/conteudo/estatistica-para-tumor-de-wilms/4832/622/>
- 15.INSTITUTO ONCOGUIA. **Tipos de tumor de Wilms.** São Paulo; 2017. [Acesso em: 2020 Fev 16] Disponível em: <http://www.oncoquia.org.br/conteudo/tipos-de-tumor-de-wilms/4831/622/>
- 16.MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Protocolo de Diagnóstico Precoce do Câncer Pediátrico.** Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/fevereiro/17/Protocolo-de-Diagnostico-Precoce-do-Cancer-Pediatico.pdf>
- 17.MT é o estado do Centro-Oeste com mais cidades onde o câncer é a principal causa de mortalidade. **G1 MT.** [Acesso em: 2020 Fev 17]. Disponível em: <https://g1.globo.com/mt/mato-grosso/noticia/mt-e-o-estado-do-centro-oeste-com-mais-cidades-onde-o-cancer-e-a-principal-causa-de-mortalidade.ghtml>
- 18.PROBST, Patrick J.; ASSADI, Akram; GLEASON, Joseph. Botryoid Wilms Tumor: A Rare Diagnosis With an Atypical Presentation. **Urology**, v. 126, p. 192-194, 2019.



19. TREGGER, T.D., CHOWDHURY, T., PRITCHARD-JONES, K. *et al.* The genetic changes of Wilms tumour. *Nat Rev Nephrol* **15**, 240–251; 2019.



EVALI: A problemática mascarada por trás dos cigarros eletrônicos

Maria Fernanda Coutinho Pessoa

(maria_fcpessoa@outlook.com)

Ana Gabriela Venancio de Paula Bezerra

Caio Gabriel Barboza Aragão

Mariana Figueiredo Pereira

Sofia Sousa Santana

Daniela Heitzmann Amaral Valentim de Sousa (Orientadora)

Faculdade de Medicina Nova Esperança, João Pessoa-PB

RESUMO

Introdução: Os cigarros eletrônicos(CE) são aparelhos que emitem vapor constituído geralmente de nicotina e substâncias aerossolicas(como glicerol), não contendo tabaco nem combustão. Seu comércio, ainda que ilícito pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária(2009), popularizou-se devido à percepção de que a presença de nicotina auxiliaria a conter o tabagismo e, a ausência do tabaco e da combustão faria dos CE uma alternativa supostamente saudável. Contudo, estudos já demonstram a manifestação de Injúria Pulmonar Associada ao uso de Cigarros Eletrônicos(EVALI). **Objetivo:** Destarte, esse estudo visa apresentar a EVALI, desmistificando os CE sob a ótica popular. **Metodologia:** Trata-se de revisão bibliográfica embasada em artigos científicos indexados no SCIELO, PUBMED e “The New England Journal of Medicine”, publicados entre 2015 e 2020 e identificados pelos descritores “Sistemas Eletrônicos de Liberação de Nicotina”, “Nicotina” e “Pneumopatias”. **Resultados:** Não há comprovação científica de que CE reduzam comportamentos tabagistas e sejam alternativas viáveis para redução de dano(RD) dos cigarros tradicionais. Sabe-se, todavia, que o uso crônico dos CE pode resultar na EVALI, caracterizada por sintomas respiratórios e gastrointestinais, como dispneia, tosse, dor torácica e/ou abdominal, febre, podendo ocorrer opacidade pulmonar bilateral. Ainda, busca-se compreender a patogenia dessa doença, mas acredita-se que está relacionada ao Acetato de Vitamina E, frequente em CE que contém THC, e ao aquecimento da glicerina, formador de substâncias tóxicas como formaldeído. **Conclusão:** A utilização de Cigarros Eletrônicos não deve ser banalizada ou estimulada tendo em vista a gravidade da EVALI e a falta de evidência que comprove sua eficácia na RD do tabagismo.

Palavras- chave: Sistemas Eletrônicos de Liberação de Nicotina; Nicotina; Pneumopatia

EVALI: the problematic masked behind electronic cigarettes

ABSTRACT

Introduction: Electronic cigarettes (EC) are devices that emit steam, usually made of nicotine and aerosol substances (such as glycerol), not containing tobacco nor combustion. Its trade, even though illicit by ANVISA (2009), became popular due to the perception that the presence of nicotine would help contain smoking and, the absence of tobacco and combustion would make ECs a supposedly healthy alternative. However, studies have already demonstrated the manifestation of e-cigarette, or vaping, product use–associated lung injury (EVALI). **Objective:** Thus, this study aims to present EVALI, demystifying the EC from the popular perspective. **Methodology:** This is a bibliographic review based on scientific articles indexes in SCIELO, PUBMED and “The New England Journal of Medicine”, published between 2015 and 2020 and



identified by the keywords “Electronic Nicotine Delivery Systems”, “Nicotine” and “Lung Diseases”. **Results:** There is no scientific evidence that EC reduces smoking behavior and is a viable alternative to harm reduction of traditional cigarettes. However, it is known that the chronic use of ECs can result in EVALI, characterized by respiratory and gastrointestinal symptoms, such as dyspnea, cough, chest and/or abdominal pain, fever, and it also may occur bilateral pulmonary opacity. **Conclusion:** The use of Electronic Cigarettes should not be banalized or encouraged in view of the severity of EVALI and the lack of evidence to prove its effectiveness in smoking cessation.

Keywords: Electronic Nicotine Delivery Systems; Nicotine; Lung Diseases

INTRODUÇÃO

Em 1963, o primeiro dispositivo eletrônico para fumar foi criado e patenteado por Herbert A. Gilbert, Pensilvânia, não sendo produzido ou comercializado por não possuir a tecnologia necessária. Apenas em 2003, o chinês Hon Lik desenvolveu um novo modelo de CE e vendeu sua patente a fim de iniciar a comercialização do produto (13). O Cigarro Eletrônico (CE) é um sistema de liberação de nicotina e outros aditivos em aerossol, cujos componentes principais são: uma bateria, um atomizador e um cartucho contendo nicotina. Em alguns países é comercializada uma versão de CE sem nicotina. Alguns CEs possuem indicador luminoso para apontar que está aceso, aumentando a semelhança com os cigarros normais. Os cigarros eletrônicos atuais têm um formato mais moderno e discreto, sendo semelhante a uma caneta ou *pen drive*, o mais adotado pelo público-alvo (13). O sistema de liberação dos CEs ocorre de forma que, quando inalado, os componentes são aquecidos e há a liberação de vapor líquido análogo à fumaça dos cigarros, contendo a nicotina disponível em diversos sabores e aromas.

Além da similaridade física e funcional com os cigarros convencionais, os cigarros eletrônicos começaram a ganhar popularidade devido à estratégia de comercialização de que os CEs seriam uma alternativa para a redução do tabagismo, sendo associada a uma teoria de redução de danos, já que seria menos nocivo, considerada bastante controversa atualmente. Ademais, surgiram dois casos em Illinois e Wisconsin a respeito de dois pacientes com dificuldade respiratória aguda após o uso de cigarros eletrônicos, sendo nomeada pelo Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos (CDC) como lesão pulmonar associada ao uso de cigarros eletrônicos ou vaping (EVALI) (9). Em aproximadamente 6 meses, houveram mais de 1000 casos de EVALI nos Estados Unidos, se recuperando com o abandono do uso e terapias adotadas (14).

A etiologia da injúria pulmonar associada ao uso de cigarro eletrônico, até o momento, não está totalmente esclarecida. Isso porque na composição do cigarro eletrônico podem existir milhares de componentes variados, incluindo produtos ilícitos, o que dificulta o isolamento do agente causador. Certamente, não é apenas um componente que provoca as lesões pulmonares, mas, sim, um conjunto de substâncias e a interação entre eles. Embora não se saiba os agentes etiológicos, compreende-se que o acetato de vitamina E está,



intrinsecamente, associado ao EVALI, uma vez que na metade dos achados histopatológicos encontrou depósitos de vitamina E no tecido pulmonar (25).

Outros componentes químicos, quando inalados de forma crônica, como os umectantes (propilenoglicol e glicerina dissolvida), aromatizantes e o diacetil, também são analisados como possíveis causadores, em virtude da inflamação e edema pulmonar provocado por eles (18). De fato, até agora, não existe teste específico que confirme o EVALI, de forma que, o diagnóstico é realizado com base em sintomas respiratórios como tosse, dor no peito e dispnéia; em sintomas gastrointestinais, como náusea, vômitos e diarreia; na análise do histórico do paciente em relação ao uso de cigarros eletrônicos, na observação de anormalidade encontrada na varredura do pulmão, nas ausências de infecções e em tomografias computadorizadas do tórax, na qual, se evidencia opacidade bilateral nos pulmões (7). Sendo então, o tratamento um paliativo, ou seja, busca-se o controle e melhora de sintomas, mas não há uma cura.

Ante esse contexto, esse estudo possui como objetivo apresentar a Injúria Pulmonar associada ao uso de cigarros eletrônicos (EVALI), desmistificando, dessa forma, os CE sob a ótica popular.

METODOLOGIA

Esse trabalho foi elaborado a partir de uma revisão da literatura nas bases de dados Scielo, PubMed, pela revista “The Journal of Clinical Investigation” e “The New England Journal of Medicine”, sendo usados artigos e relatórios científicos publicados no período entre 2015 e 2020. Os descritores utilizados foram “Sistemas Eletrônicos de Liberação de Nicotina”, “Nicotina” e “Pneumopatia”. Ao que se refere ao critério de exclusão foram os artigos publicados antes de 2015, ou os que não estavam de acordo com os objetivos dessa pesquisa, já e os critérios de inclusão foram artigos com relevância sobre a temática abordada e dentro do período estabelecido.

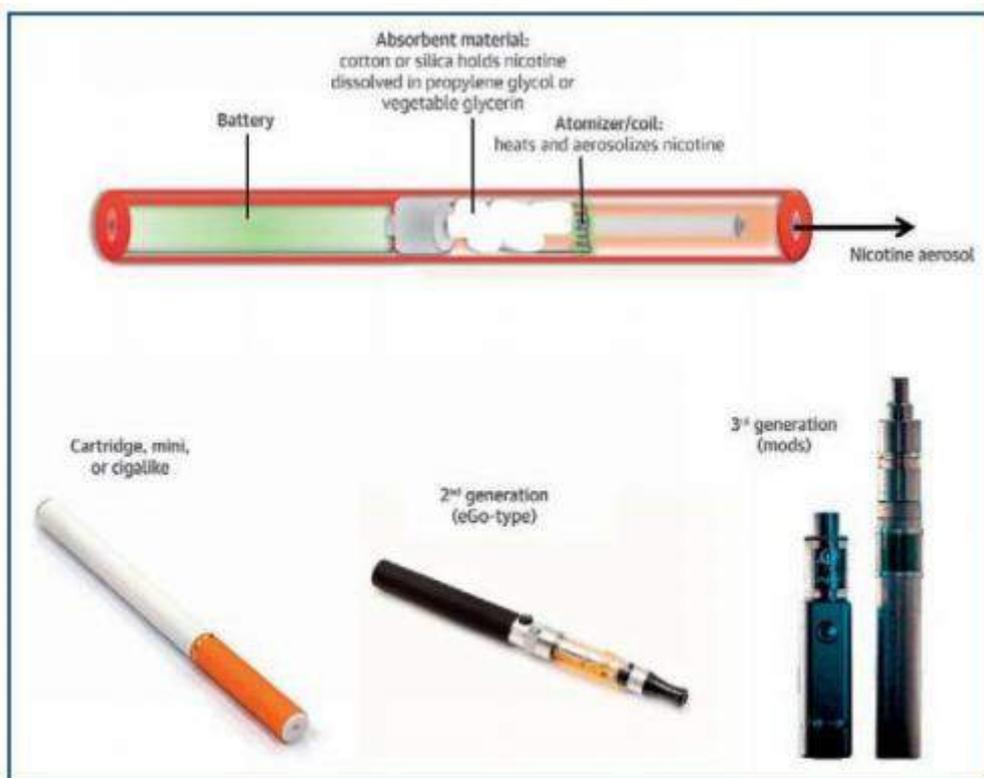
RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir da leitura e análise dos artigos encontrados, identifica-se que os estudos apontam para a estrutura e composição dos cigarros eletrônicos (CE) que são dispositivos liberadores de vapor cujos componentes principais são a bateria, o atomizador e o cartucho, quase sempre contendo nicotina, mas que pode ter diversos aditivos conforme o fabricante. (23). O líquido do cartucho é aquecido liberando vapor entre 45- 60 graus, dispersado por substâncias aerossólicas, como propilenoglicol ou glicerol dissolvido em água, de forma que



não há combustão (5,13). Esses aparelhos já se modernizaram muito desde sua criação, em 1963, adquirindo baterias recarregáveis, cartuchos saborizados e aromatizados, e diversas cores e modelos que os torna ainda mais atraentes para jovens e adolescentes, como indicado na figura abaixo:

Figura 1: A imagem mostra os componentes e a gerações dos cigarros eletrônicos.



Fonte: Morris, P. B., Ference, B. A., Jahangir, E., Feldman, D. N., Ryan, J. J., Bahrami, H., ... Benowitz, N. L. (2015). *Cardiovascular Effects of Exposure to Cigarette Smoke and Electronic Cigarettes*. *Journal of the American College of Cardiology*, 66(12), 1378–1391. doi:10.1016/j.jacc.2015.07.037

EVALI: USO DE CIGARROS ELETRÔNICOS

Ao que se refere ao EVALI, se verificou que, em julho de 2019, o Hospital Infantil de Wisconsin reportou a admissão de cinco adolescentes que relataram dispneia progressiva, fadiga e hipóxia. Destes, quatro apresentaram opacidade bilateral dos lobos pulmonares inferiores na tomografia computadorizada (TC) e nenhum demonstrou manifestações reumatológicas, infecciosas ou oncológicas. Nota-se que todos os adolescentes revelaram uso dos cigarros eletrônicos dias ou semanas antes do aparecimento dos sintomas (17).

A partir de então, ocorrências similares começaram a ser reportados às autoridades sanitárias e epidemiológicas em busca de identificar os casos de injúria pulmonar associada ao



uso de CE (EVALI). Segundo o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC), órgão americano, até 18 de Fevereiro de 2020 foram identificados, nos 50 estados, 2807 pacientes com EVALI, dentre os quais houve 68 mortes (8).

Dentre os sinais e sintomas apresentados pelo seu uso, ante a variabilidade de componentes dos cigarros eletrônicos, identificou-se que os estudos apresentam uma consonância ao que se refere aos pacientes com EVALI que podem manifestar sintomatologias também distintas, de acordo com a composição e a quantidade das substâncias inaladas. O CDC refere à presença de sintomas respiratórios, gastrointestinais e ou gerais (como febre, fadiga e perda de peso), além de frequente aumento leucocitário, mesmo sem doenças infecciosas (7).

Assim, tais sintomas podem estar associados ao dano alveolar, consequente de pneumonia lipídica por deposição de lipídeos no líquido broncoalveolar ou à inflamação dos alvéolos por reação de hipersensibilidade aos compostos inalados, gerando pneumonite fibrosa (25). Considerando que a patogenia e as manifestações clínicas da doença ainda não são completamente compreendidas, a descrição dos sintomas manifestados na EVALI são baseado nos casos prováveis ou confirmado, reportado pelas agências de saúde (25). ■

Nesse contexto, relatórios médicos compartilhados no “The New England Journal of Medicine” descreveram casos de 98 pacientes nos estados de Illinois e Wisconsin com idade média de 21 anos (entre 15 e 53 anos, sendo 26% menores de 18 anos), com predominância masculina (79%), sem histórico de doença pulmonar crônica prévia, exceto asma (22%). Os pacientes apresentavam sintomas respiratórios, gastrointestinais e gerais que duravam em média 6 dias (entre 0 e 155 dias). Desses, 66% foram atendidos previamente em clínicas de urgência ou pronto-socorro, dos quais 45% receberam antibióticos por suspeita de infecção do trato respiratório, o que levou à piora do quadro e à admissão hospitalar (17).

Nos hospitais, foram relatados sintomas respiratórios comuns em 97% dos pacientes hospitalares, entre os quais se destacaram dispneia (85%), tosse (85%), dor no peito (52%). As principais manifestações gastrointestinais foram náusea (66%), vômito (61%), diarreia (44%) e dor abdominal (34%). Nota-se ainda que, 84% dos pacientes relataram febre subjetiva e 54% apresentaram febre ($T > 38C$) em algum momento da internação. A avaliação dos sinais vitais identificou diminuição significativa na saturação de oxigênio dos pacientes: 33% com saturação entre 89-94% e 25% com saturação menor que 89%, apresentando Insuficiência Respiratória Aguda (IRA), provavelmente consequente de pneumonia decorrente da diminuição dos surfactantes no líquido broncoalveolar. Em 91 pacientes foi realizada Tomografia Computadorizada (TC) do tórax, em que 100% das imagens mostraram opacidade bilateral nos pulmões, associada frequentemente a imagens do tipo “vidro-fosco” (17). Esses resultados não são patognomônicos, mas podem ser interpretados, no contexto da EVALI, como a expressão da deposição lipídica nos espaços alveolares ou como o colapso parcial dos alvéolos. (25).



Ante essa situação e tendo em vista a inespecificidade dos sinais e sintomas, o diagnóstico é feito principalmente por exclusão, levando em consideração o quadro clínico apresentado, o histórico de uso recente dos CE, a ausência de outros focos infecciosos e o resultado dos exames de imagem (25). Assim, o tratamento tem foco na melhora dos sintomas, englobando a descontinuidade do uso de CE, suporte de oxigênio e ventilação, se necessário, além da administração de corticosteróides que podem ser benéficos em algumas situações, ficando à critério da indicação médica (7).

Tabela 1: Critérios diagnósticos determinados pelo CDC

CONFIRMADO	PROVÁVEL
Uso de e-cig nos últimos 90 dias.	Uso de e-cig nos últimos 90 dias.
Consolidações na radiografia ou vidro fosco na tomografia de tórax.	Consolidações na radiografia ou vidro fosco na tomografia de tórax.
Ausência de diagnósticos alternativos, como: <ul style="list-style-type: none">•Doenças cardiológicas, reumatológicas, neoplásicas, etc.•Doenças infecciosas – fazer no mínimo painel viral negativo e PCR influenza (se indicado). Outros testes (antígenos, culturas, HIV), quando indicados, devem ser negativos.	Ausência de diagnósticos alternativos não infecciosos.
	Identificação de infecção através de cultura ou PCR, mas os médicos assistentes não acreditam que esta seja única causa da doença respiratória.

Fonte: Chatkin JM, Pereira LF. Injúria pulmonar relacionada ao uso de cigarro eletrônico. (EVALI). Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia.[SI]. Disponível em: <<https://sbpt.org.br/portal/t/evali/>>. Acesso em: mar 2020.



CIGARRO ELETRÔNICO X TRADICIONAL

Com a constante perda de público devido a políticas governamentais de combate ao tabagismo, a indústria do tabaco lança os cigarros eletrônicos como aparelhos que apresentam a ideia de serem menos prejudiciais à saúde e uma alternativa viável ao consumo de cigarros. Essa teoria nunca foi efetivamente comprovada, contudo devido à alta taxa de propagação acabou sendo aceita e disseminada pela população, como relatado em uma pesquisa publicada em 2017, com 721 participantes, na qual 249 responderam que conheciam cigarros eletrônicos e destes 44,4% acreditavam que eles eram menos nocivos que os cigarros regulares (baixa percepção de risco) (6).

Esses dispositivos com desenhos atraentes e uso de aditivos com sabores buscam atrair, sobretudo os jovens, como esforço de manter a dependência à nicotina, estimulando a dualidade no consumo, tabaco queimado e dispositivo eletrônico, e assim manter seu lucrativo mercado (24). A intenção parece ter sido atingida como demonstrada em uma pesquisa realizada entre 2011 e 2018, nos Estados Unidos que comprova o aumento de 1.5 para 20.8 no consumo de cigarros eletrônicos por jovens que se encontram no ensino médio (10).

Existe uma grande discussão acerca dos malefícios ocasionados pelos CE, uma vez que a indústria defende que eles não provocam danos significativos, principalmente quando comparados aos cigarros tradicionais. Contudo, um estudo realizado em 2018, concluiu que 95% das pesquisas realizadas sem conflito de interesse, ou seja, por empresas que não vendem cigarros, apresentam dados que comprovam malefícios ocasionados pela utilização de cigarros eletrônicos (21). Desse modo, comprovando a ideia que a mídia usada na divulgação dos CE, é incoerente com a realidade.

Outro ponto bastante discutido entre os profissionais da saúde é a utilização do cigarro eletrônico no tratamento de tabagistas, uma vez que defendesse a ideia que esse produto ocasionaria menos danos que o cigarro convencional. Contudo, essa estratégia de redução de danos é baseada em suposições não documentadas que os liberados alternativos de nicotina são altamente efetivos como uma ajuda para parar de fumar (22). Uma revisão sistemática realizada em 2016 constatou que as probabilidades de parar de fumar foram 28% menores naqueles que usaram e-cigarros em comparação com aqueles que não usaram e-cigarros (15).

Portanto, ante esses aspectos, a OMS desaprova essa alternativa e diz que é uma tática utilizada pela indústria do tabaco para não perder seu público (26).

PATOGÊNESE DA INJÚRIA PULMONAR

A patogênese da injúria pulmonar relacionada ao uso de cigarro eletrônico (EVALI) ainda não está totalmente esclarecida e diverge quanto ao seu mecanismo de ação e aos



agentes químicos que o provocam. Sendo assim, foram publicados dois artigos baseados em pesquisas distintas que apresentam diferentes perspectivas no que tange a patogenia do EVALI. A primeira pesquisa foi publicada no “The New England Journal of Medicine” (4) e relata que a injúria pulmonar associada aos cigarros eletrônicos é originada por reação inflamatória de hipersensibilidade: a pneumonite fibrinosa; porém, a segunda, publicada pelo “The Journal of Clinical Investigation”(18) descreve que o EVALI é provocado por uma pneumonia lipídica endógena. Ainda, foi publicado pela “Harvard Health Publishing” um estudo em que ambas as teorias convergem ao afirmar que a injúria pulmonar associada ao cigarro eletrônico pode se manifestar das duas formas propostas, conforme a composição do vapor inalado (25). Compreende-se, pois, que tal injúria é motivada pela inalação dos componentes do cigarro eletrônico e alteração na homeostase do surfactante pulmonar.

Fisiologicamente, o surfactante pulmonar e a homeostase lipídica nas vias aéreas distais são essenciais para a troca gasosa adequada e a função imune inata. O tensoativo pulmonar, complexa combinação de lipoproteica com propriedades tensoativas produzidas por pneumócitos alveolares tipo II (ATIIs), compõe uma parte fundamental do fluido de revestimento alveolar. Este reduz a tensão superficial dos alvéolos, facilitando a troca de gases e impedindo o colapso do tecido pulmonar com perda de volume. A proteína surfactante A (SP-A) e a proteína surfactante D (SP-D), dois componentes do complexo do tensoativo, desempenham papéis essenciais na defesa imune inata, facilitando a opsonização e a depuração microbiana. Para manter a integridade do complexo surfactante, os macrófagos alveolares catabolizam o surfactante alterado ou oxidado na interface distal líquido-ar, o que é crítico para respostas a patógenos inalados (18).

Entretanto, pela perspectiva do “The Journal of Clinical Investigation” (18), a exposição crônica aos solventes do e-cigarros, o propilenoglicol (PG) e glicerina vegetal (VG) promove alterações nos processos metabólicos e imunológicos críticos associados a lipídios nas vias aéreas distais e no metabolismo macrofágica do surfactante pulmonar. Estas alterações provocam um acúmulo de lipídeos intracelulares e a deposição excessiva de lipídeos no espaço alveolar. Isso ocorre pois, a inalação crônica provoca redução na expressão gênica dos genes *Abca1* e *Abcg1*, responsáveis pela produção de proteínas associadas a remoção do excesso de colesterol e fosfolipídeos intracelulares, e o aumento na expressão de *Pcyt1* e *Lpcat1*, genes para as enzimas sintetizadoras de fosfatidilcolina, o que acarreta interrupção nas principais vias metabólicas pelas quais os macrófagos alveolares processam e metabolizam os lipídeos (18).

Como consequência, há desorganização e má distribuição da estrutura lipídica do surfactante, o que diminui seu arranjo redutor de tensão superficial, prejudica a função pulmonar e também provoca a pneumonia lipídica. Portanto, observa-se que a inalação prolongada do vapor dos solventes primários (PG) e (VG) tem potencial de provocar irregularidade genética na síntese de proteínas do surfactante que, por sua vez, podem causar



alterações estruturais na camada lipídica do surfactante e, por fim, provocar efeitos deletérios nos alvéolos (18).

Por outro lado, o “The New England Journal of Medicine” (4) sugere que além dos solventes primários, o acetato de vitamina E, o éster de vitamina E (alfa tocoferol) e o ácido acético possuem capacidade lesiva aos brônquios. Isso porque quando o surfactante é exposto a elevadas quantidades de alfa-tocoferol, a composição lipídica desse sofre alterações na organização morfológica, transitando de uma fase coloidal para uma fase líquida, esta modificação estrutural resulta na perda da tensão superficial dos surfactantes necessários para a fisiologia respiratória adequada.

Outro efeito lesivo do acetato de vitamina E que pode contribuir para lesões pulmonares é o seu aquecimento nos dispositivos que provoca a separação do grupo acetato de parte ou de todo o acetato de *vitamina E* e como resultado obtém-se o ceteno que é um composto reativo com potencial para irritar os pulmões (4).

Embora estes dois estudos sejam concisos na apresentação das possíveis causas do EVALI, eles apresentam limitações. A primeira pesquisa do “The Journal of Clinical Investigation” (18) têm várias limitações, primeiro a contribuição para a lesão dos constituintes do aerossol formados a partir do aquecimento do acetato de vitamina E, especialmente em voltagens mais altas, requer um exame mais aprofundado. Até que os constituintes em aerossol sejam mais bem caracterizados, é possível que um ou mais deles possam agir sozinhos ou em sinergia com outros compostos, como o acetato de vitamina E, para aumentar o risco de EVALI. Segundo, a coleta de amostras foi realizada como parte dos cuidados clínicos de rotina e, portanto, não foi padronizada e por fim o momento e a carga de exposição aos potenciais tóxicos em relação a aquisição de amostra do líquido broncoalveolar não puderam ser analisados.

A segunda pesquisa, por sua vez, do “The New England Journal of Medicine” apresenta limitação quanto ao seu agente etiológico, pois é possível que o acetato de vitamina E possa ser um marcador de exposição a substâncias tóxicas alternativas. (4).

Os Cigarros Eletrônicos são notórios pela variedade de sabores e essências que podem ser incorporadas ao cartucho de nicotina. Estudos estimaram que em 2019, mais de 5 milhões de estudantes de ensino fundamental e médio utilizavam CE, dentre os quais quase 1 milhão fazia uso diário, e 2,4 milhões utilizavam apenas cigarros saborizados. (11,12). O Diacetil é uma substância usada para proporcionar cremosidade, sendo geralmente associadas a sabores como baunilha, frutas, balas, coco, caramelo, entre outros. (3).

A utilização dessa substância já foi limitada pela Administração de Saúde e Segurança Ocupacional (OSHA), ao se observar que diversos trabalhadores de fábricas de pipoca que inalaram diacetil desenvolveram bronquiolite obliterante, conhecido popularmente como “pulmão de pipoca” (25). Entretanto, nota-se que esse químico continua sendo adicionados aos



cartuchos de CE, e geralmente em concentrações maiores do que a permitida pela OSHA, expondo, portanto, os usuários ao desenvolvimento de injúria pulmonar. (1,25). ■

Em 2016, um estudo da Harvard T.H. Chan School of Public Health testou 51 sabores do e-líquidos para três substâncias: diacetil, acetona e 2,3-pentadiona (acetilpropionil). Os resultados demonstraram a existência de diacetil em 39 amostras, incluindo duas marcas que afirmaram não conter a substância (2). ■

A bronquiolite obliterante em adultos é uma condição relativamente rara que pode ser causada pela inalação de gases e toxinas, como o Diacetil. Essa substância provoca inflamação das estruturas subepiteliais além da desregulação dos mecanismos de reparação celular, provocando regeneração anormal do epitélio dos bronquíolos em forma de fibrose tecidual. Normalmente, os bronquíolos distais e terminais são os mais danificados, havendo pouco acometimento alveolar ou do parênquima pulmonar distal. (16) Assim, constata-se que a inalação do vapor de Diacetil, presente em grande parte dos CE saborizados, pode prejudicar a função pulmonar pelo desencadeamento da bronquiolite obliterante, em que o paciente apresenta sintomas de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), com demonstração de obstrução do fluxo aéreo pela espirometria. (3, 16).

Em suma, embora, a comunidade científica esteja divergente em relação o mecanismo da patogenia, compreende-se que o EVALI é uma doença causada pelos componentes inalados do cigarro eletrônico que provocam alterações na homeostase metabólica dos surfactantes pulmonares. Seu diagnóstico, por sua vez, é realizado com base em sintomas respiratórios, gastrointestinais, análise de exame de imagem como a tomografia, broncoscopia e o histórico do paciente (15). Por enquanto, recomenda-se que a população evite usá-los para que não haja quaisquer consequência prejudicial a saúde.

CONCLUSÃO

Os usos dos cigarros eletrônicos têm aumentado consideravelmente nos últimos anos, principalmente entre a população mais jovem. A popularização desses aparelhos pode ser associada à sua suposta contribuição na cessação do tabagismo, como também às essências e sabores adicionados aos cartuchos de nicotina que atraem o público juvenil.

A Injúria Pulmonar Associada a Cigarros Eletrônicos (EVALI) foi reconhecida pelo CDC em 2019, de forma que os estudos que buscam compreender sua patogenia e a evolução crônica da doença são recentes e pouco conclusivos. Sendo assim, a ideia de que os CE seriam alternativa viável aos cigarros convencionais por causarem menor dano à saúde do usuário é incoerente, tendo em vista as limitações no conhecimento dos danos causados pelos CE. Sabe-se, no entanto, que a EVALI pode gerar consequências graves à saúde do usuário, como pneumonia lipídica, pneumonite química e bronquiolite obliterante.

Ainda que disseminada popularmente, a teoria de que o CE é alternativa viável ao cigarro convencional por apresentar redução de dano (RD), justificada principalmente na



ausência de tabaco e combustão, é amplamente descartada pela maioria das instituições científicas, como OMS, CDC, ANVISA, considerando que os danos, a longo e curto prazo, ainda não são completamente compreendidos.

Dessa forma, se conclui que o uso dos cigarros eletrônicos motivados pela equivocada teoria de redução de danos, fez com que os usuários desenvolvessem a doença pulmonar associada aos cigarros eletrônicos (EVALI). Tal teoria somada as propagandas que influenciam sua comercialização fizeram com que se fosse criada uma imagem de que os cigarros eletrônicos fossem a solução para a diminuição do tabagismo. No entanto, apesar de que ainda existam lacunas acerca da patogenia do EVALI, sabe-se que ele está diretamente relacionado ao uso dos CEs, fazendo com que esta seja uma 'solução' incoerente.

REFERÊNCIAS

1. Allen JG, Flanigan SS, LeBlanc M, Vallarino J, MacNaughton P, Stewart JH, Christiani DC, et al. Chemicals linked with severe respiratory disease found in common e-cigarette flavors. Harvard T.h. Chan [serial on the Internet]. 2015 December 8 [Acesso em: 21 mar. 2020]; Disponível em: <https://www.hsph.harvard.edu/news>
2. Allen JG, Flanigan SS, LeBlanc M, Vallarino J, MacNaughton P, Stewart JH, et al. Flavoring Chemicals in E-Cigarettes: Diacetyl, 2,3-Pentanedione, and Acetoin in a Sample of 51 Products, Including Fruit-, Candy-, and Cocktail-Flavored E-Cigarettes. Environmental Health Perspectives [serial on the Internet]. 2016 June [Acesso em: 20 mar. 2020]; 124:6: 733-739; Disponível em: <https://sci-hub.tw/10.1289/ehp.1510185>. <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.1510185>.
3. American Lung Association. Popcorn Lung: A Dangerous Risk of Flavored E-Cigarettes. American Lung Association [serial on the internet]. 2016 July [Acesso em: 21 mar. 2020]; Disponível em: <https://www.lung.org/blog/popcorn-lung-risk-ecigs>
4. Blount BC, Karwowski MP, Shields PG, Morel-Espinosa M, Valentin-Blasini L, Gardner M, et al. Vitamin E Acetate in Bronchoalveolar-Lavage Fluid Associated with EVALI. The New England Journal Of Medicine [serial on the internet]. 2020 February 20 [Acesso em: 20 mar. 2020]; 382:8: 697-705; Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1916433?articleTools=true>
5. Butt YM, Smith ML, Tazelaar HD, Vaszar LT, Swanson KL, Cecchini MJ, et al. Pathology of Vaping-Associated Lung Injury. New England Journal Of Medicine [serial on the internet]. 2019 October 31 [Acesso em: 21 mar. 2020]; 381: 18:1780-1781; Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmc1913069>
6. Cavalcante TM, Szklo AS, Perez CA, Thrasher JF, Szklo M, Ouimet J, et al. Conhecimento e uso de cigarros eletrônicos e percepção de risco no Brasil: resultados de um país com requisitos regulatórios rígidos. Cad. Saúde Pública [Internet]. 2017 [Acesso 10 de abril de 2020] ; 33(Suppl 3): e00074416. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2017001505006&lng=pt. <https://doi.org/10.1590/0102-311x00074416>.
7. Centers For Disease Control and Prevention. Severe Pulmonary Disease Associated with Using E-Cigarette Products. Center For Disease Control And Prevention [serial on the Internet]. 2020 August 30 [Acesso em: 20 mar. 2020]; Disponível em: <https://emergency.cdc.gov/han/han0>
8. Centers For Disease Control and Prevention. OUTBREAK of Lung Injury Associated with the Use of E-Cigarette, or Vaping, Products. Center For Disease Control And Prevention [serial on the Internet]. 2020 February 25 [Acesso em: 20 mar. 2020]; Disponível em: https://www.cdc.gov/tobacco/basic_information/e-cigarette.



9. Christiani, DC. Vaping-Induced Acute Lung Injury. *The New England Journal Of Medicine* [serial on the Internet]. 2020 March 5 [Acesso em: 20 mar. 2020]; 382:960-962; Disponível em: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMe1912032?query=recirc_curatedRelated_article.
10. Cullen KA, Ambrose BK, Gentzke AS, Apelberg BJ, Jamal A, King BA. Notes from the Field: Use of Electronic Cigarettes and Any Tobacco Product Among Middle and High School Students – United States, 2011-2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [serial on the Internet]. 2018 November 16 [Acesso em: 20 de março de 2020]; 67:45:1276-1277; Disponível em: doi: <https://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6745a5>
11. Cullen KA, Gentzke AS, Sawdey MD, Chang JT, Anic GM, Wang TW, et al. e-Cigarette Use Among Youth in the United States, 2019. *JAMA* [serial on the internet]. 2019 November 5 [Acesso em: mar. de 2020]; 322:21:2095–2103. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31688912/>
12. Estados Unidos.U.s. Food & Drug. Vaporizers, E-Cigarettes, and other Electronic Nicotine Delivery Systems (ENDS). U.s. Food & Drug, [serial on the Internet]. 2020 April 13 [Acesso em: 17 abr. 2020]; Disponível em: <https://www.fda.gov/tobacco-products/products-ingre>.
13. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Cigarros eletrônicos: o que sabemos? Estudo sobre a composição do vapor e danos à saúde, o papel na redução de danos e no tratamento da dependência de nicotina. INCA [serial on the Internet]. 2016 [Acesso em: 21 mar. 2020]; Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//cigarros-eletronicos-oque-sabemos.pdf>.
14. Kalininskiy A, Bach CT, Nacca NE, Ginsberg G, Marraffa J, Navarette KA, et al. E-cigarette, or vaping, product use associated lung injury (EVALI): case series and diagnostic approach. *ScienceDirect* [serial on the Internet]. 2019 November 8 [Acesso em 22 mar 2020]; 7:12:1017-1026; Disponível em: [https://sci-hub.tw/https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30415-1](https://sci-hub.tw/https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30415-1).
15. Kalkhoran S, Glantz SA. E-cigarettes and smoking cessation in real-world and clinical settings: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* [serial on the Internet]. 2016 [Acesso em: 20 de março]; 4: 116–128; Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26776875/>
16. Krishna R, Oliver TI. Bronchiolitis Obliterans (Obliterative Bronchiolitis, Constrictive Bronchiolitis). *StatPearls* [serial on the internet]. 2020 January 22 [Acesso em: 20 mar. 2020]; Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441865/#!po=2.63158>
17. Layden JE, Ghinai I, Pray I, Kimball A, Layer M, Tenforde MW, et al. Pulmonary Illness Related to E-Cigarette Use in Illinois and Wisconsin — Final Report. *New England Journal Of Medicine* [serial on the Internet]. 2020 March 5 [Acesso em: 18 mar. 2020] 382(10): 903-916. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.EJMoa1911614?query=r>.
18. Madison MC, Landers CT, Gu BH, Chang.CY, Tung HY, You R, et al. Electronic cigarettes disrupt lung lipid homeostasis and innate immunity independent of nicotine. *Journal Of Clinical Investigation* [serial on the Internet]. 2019 September 4 [Acesso em: 18 mar. 2020]; 129:10:4290-4304; Disponível em: <https://www.jci.org/articles/view/128531#SEC3>
19. Marsden L, Michalick ZD, Christensen ED. More on the Pathology of Vaping-Associated Lung Injury. *The New England Journal Of Medicine* [serial on the Internet]. 2020 January 23 [Acesso em: 20 mar. 2020]; 382:387-390; Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc1914980>
20. Oliveira WJC de, Zobiole AF, Lima CB de, Zurita RM, Flores PEM, Rodrigues LGV, et al . Electronic cigarette awareness and use among students at the Federal University of Mato Grosso, Brazil. *J. bras. pneumol.* [Internet]. 2018 Oct [Acesso em: 15 de maio de 2020] ; 44(5): 367-369. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132018000500367&lng=en. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562017000000229>
21. Pisinger C, Godtfredsen N, Bender AM. A conflict of interest is strongly associated with tobacco industry-favourable results, indicating no harm of e-cigarettes. *Prev Med* [serial on the Internet]. 2019 February [Acesso em: 15 de maio de 2020]; 119:124-131; Disponível em : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091743518303864> .doi: <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2018.12.01>
22. Pisinger C, Dagli E, Filippidis FT, Hedman L, Janson C, Loukides S, et al. ERS and tobacco harm reduction. *Eur Respir J* [serial on the Internet]. 2019 [Acesso em : 22 de mar. 2020];



- 54:1902009; Disponível em: <https://erj.ersjournals.com/content/erj/54/6/1902009.full.pdf>.
<https://doi.org/10.1183/13993003.02009-2019>
23. Salzman GA, Alqawasma M, Hussein A. Vaping Associated Lung Injury (EVALI): An Explosive United States Epidemic. Missouri Medicine Library [serial on the Internet]. 2019 November- December [Acesso em : 22 de mar. 2020]; 116:6:492-496. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/p>.
24. Santos PU. Electronic cigarettes - the new playbook and revamping of the tobacco industry. J. bras. pneumol. [Internet]. 2018 Oct [Acesso em: 15 de maio de 2020]; 44: 5 : 345-346. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132018000500345&lng=en. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562018000050003>
25. Wolf M, Rock LK. EVALI: New information on vaping-induced lung injury. Harvard Health Publishing [serial on the Internet]. 2020 April [Acesso em: 21 de maio de 2020]; Disponível em: <https://www.health.harvard.edu/blog>
26. World Health Organization. Who report on global tobacco epidemic: offer help to quit tobacco use. WHO [serial on the Internet]. 2019 [Acesso em: abril de 2020]; Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/326043/9789241516204-eng.pdf?ua=1>.



INCIDÊNCIA DO CÂNCER DE BOCA NA PARAÍBA NO PERÍODO DE 2014 A 2017

Felipe Andrade de Lima Trindade¹, Anna Luiza Fragoso Guimarães Costa¹, Emanuel de Oliveira Colombo¹, Perciliano Dias da Silva Neto¹, Layza de Souza Chaves Deininger¹

¹Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba (Cabedelo-PB)

Endereço eletrônico: fadl.trindade@gmail.com

RESUMO:

Os cânceres de boca, nos países não desenvolvidos, estão entre os três mais comuns. No primeiro mundo, a maior parte dos pacientes são tratados em estágio inicial, enquanto que, nos países emergentes, os tumores avançados são frequentes nos ambulatórios públicos, constituindo 80% dos diagnósticos no Brasil. Esse é o quinto câncer mais prevalente no país e tem baixa expectativa de melhora no seu tratamento. Os principais fatores de risco são o tabagismo, o etilismo e a exposição solar. Objetivou-se verificar a incidência de óbitos em pacientes com neoplasias bucais na Paraíba. Trata-se de um estudo descritivo, exploratório de abordagem quantitativa utilizando fontes de dados secundários. Os dados que referem a sexo, faixa etária e local de residência foram coletados da plataforma TABNET do departamento de informações online do Sistema Único de Saúde, no período de 2014 a 2017. Filtraram-se, para a captação de dados, os cânceres de lábio, outras partes da língua, gengiva, assoalho da boca, palato e outras partes da boca. Os números foram ajustados de acordo com a população brasileira de 2010. Constatou-se o número de 299 mortes a cada 100.000 pessoas. O sexo masculino foi mais incidente em casos (206) que o feminino (93). Nesses casos, homens de 50 a 59 anos foram os mais acometidos, representando 60 óbitos pela neoplasia. Assim, percebeu-se que o fim da prática tabagista, etílica e de exposição solar excessiva contribui na prevenção do câncer de boca, ocorrência mais comum em homens, cabendo então frisar tais cuidados para esse grupo.

DESCRITORES: Câncer de boca; Incidência; Epidemiologia

INCIDENCE OF MOUTH CANCER IN PARAÍBA IN THE PERIOD 2014 TO 2017

ABSTRACT:

Mouth cancers in undeveloped countries are among the three most common. In the first world, most patients are treated at an early stage, whereas, in emerging countries, advanced tumors are frequent in public outpatient clinics, constituting 80% of diagnoses in Brazil. This is the fifth most prevalent cancer in the country and has a low expectation of improvement in its treatment. The main risk factors are smoking, drinking and sun exposure. The objective was to verify the incidence of deaths in patients with oral neoplasms in Paraíba. This is a descriptive, exploratory and quantitative approach, using secondary data sources. The data referring to sex, age group and place of residence were collected from the TABNET platform of the online information department of the Brazil Unified Health System (SUS), from 2014 to 2017. Lip cancers, other parts of the tongue, gums, floor of the mouth, palate and other parts of the mouth were filtered for data collection. The figures were adjusted according to



the Brazilian population in 2010. The number of 299 deaths per 100,000 people was found. Males were more prevalent in cases (206) than females (93). In these cases, men aged 50 to 59 years were the most affected, representing 60 deaths from the neoplasm. Thus, it was noticed that the end of smoking, drinking alcohol and excessive sun exposure contributes to the prevention of oral cancer, a more common occurrence in men, and it is worth emphasizing such care for this group.

KEYWORDS: Mouth cancer; Incidence; Epidemiology

INTRODUÇÃO

Neoplasia é entendida como uma doença degenerativa a qual ocorre um crescimento desordenado das células defeituosas ou atípicas, podendo ser esse localizado ou espalhado¹. Sabe-se que todo o ciclo celular tem mecanismos de regulação e quando esses ciclos sofrem algum tipo de interferência, se não houver reparação em tempo, o processo de câncer pode ser iniciado.

Os cânceres de boca, nos países não desenvolvidos, estão entre os três mais comuns². Em países desenvolvidos, a maior parte dos pacientes são tratados em estágio inicial, enquanto que, nos países emergentes, os tumores avançados são os mais frequentes nos ambulatórios públicos, constituindo 80% dos diagnósticos no Brasil³.

Dados epidemiológicos globais indicam o Brasil como líder na América do Sul em incidência de câncer de boca, tendo uma das maiores taxas do mundo^{4,5}. Estima-se que, no Brasil, entre os homens, essa seja a sexta maior causa de incidência de câncer e, entre as mulheres, seja a oitava⁶. De modo geral, esse é o quinto câncer mais prevalente no país e tem baixa expectativa de melhora no seu tratamento, o que se deve principalmente ao diagnóstico tardio, sendo considerado um grave problema de saúde pública.

Sabemos que existem fatores de risco para o surgimento da doença e destacamos os principais: tabagismo, etilismo e a exposição solar⁷. Entretanto, esses não são os únicos.

O tabagismo é um dos principais fatores de risco para o surgimento do câncer de boca, pois além da alta temperatura, há um contato maior com mais de cinquenta potenciais carcinógenos como os hidrocarbonetos aromáticos e nitrosaminas⁸. O mesmo autor cita também o uso de bebidas alcoólicas como um dos fatores de risco.



Além desses, sabe-se o Papiloma Vírus Humano (HPV) também é um fator de risco para o surgimento do câncer de boca, podendo esses vírus se multiplicarem em células queratinizadas ou não. O surgimento desse vírus na cavidade oral está relacionado com o sexo oral ou condições de má higiene da cavidade.

Dentre os cânceres bucais, mais de 90% desses são Carcinomas de Células Escamosas (CEC). Os 10% restantes dos tumores de boca correspondem aos linfomas, adenocarcinomas, sarcomas (de origem vascular, muscular e óssea) e tumores de glândulas salivares menores e da sublingual.

A partir disso então, esse artigo tem como objetivo verificar a incidência de óbitos em pacientes com neoplasias bucais na Paraíba.

MÉTODOS E MATERIAIS:

Realizou-se uma pesquisa de campo, de abordagem descritiva e qualitativa. Os dados que referem a sexo, faixa etária e local de residência foram coletados da plataforma TABNET do departamento de informações online do Sistema Único de Saúde, em que através do sítio do Inca, obtivemos acesso ao Atlas de mortalidade por câncer, considerando o período de 2014 a 2017. Os números foram ajustados de acordo com a população brasileira de 2010. As informações coletadas foram reajustadas e editadas através do programa para Windows, Microsoft PowerPoint e Microsoft Word.

Para filtragem do câncer de boca, como não há um consenso nas literaturas nacional e internacional sobre quais localizações compõem a sua definição, foi considerada a distinção anatômica entre cavidade oral, que é a boca propriamente dita, constituída pelos lábios, 2/3 anteriores da língua, mucosa jugal, assoalho de boca, gengiva inferior, gengiva superior, área retromolar e palato duro; e a orofaringe, que abrange base da língua, palato mole, área tonsilar e parede faríngea posterior.

Dessa forma, selecionaram-se apenas os cânceres de lábio, outras partes da língua, gengiva, assoalho da boca, palato e outras partes da boca, realizando então, o estudo descritivo, exploratório e de abordagem quantitativa através de dados secundários.



RESULTADOS E DISCUSSÃO

Através das pesquisas realizadas, foi observado que, de 2014 a 2017, dentro de uma população de 100.000 pessoas, ocorreram 299 mortes. O sexo masculino foi acometido em maior parte entre as idades de 40 e 79 anos, totalizando 206 mortes, enquanto o sexo feminino teve destacado nível de óbito na população acima de 80 anos, havendo no total 93 óbitos. Ressalta-se o predomínio de óbitos entre homens de 50 a 59 anos, descrevendo-se 60 mortes pela neoplasia.

Devido ao estudo e à notificação escassa na população da faixa etária de 00 a 39 anos no estado da Paraíba, foi feita uma discussão de brasileiros paraibanos acima de 40 anos, que apresentam ainda uma moderada relevância. Foi verificado assim que, nos homens entre 40 a 59 anos, aumentaram-se 40 mortes (200%), enquanto, nas mulheres, aumentaram-se apenas 4 (133.3%).

Entre 50 a 69, obteve-se, nos homens, redução de 11 mortes (18,4%), enquanto nas mulheres se elevaram 9 mortes (188,57%). Entre 60 a 79 anos, nos homens, aconteceu uma outra diminuição de 1 morte (2,05%), enquanto nas mulheres, um aumento de 4 mortes (25%).

Entre 70 e 80 ou mais anos, os números dos homens diminuíram em 20 mortes (1,6%), e o das mulheres aumentou em 24 mortes (120%), desta vez com números significativamente maiores que os dos homens.

A tabela 01, retirada do site do TABNET através do Instituto Nacional de Câncer (INCA), demonstra esses dados separados por gênero e idade, sendo classificados de acordo com a população brasileira de 2010 a cada 100.000 mil pessoas.

Tabela 01



Faixa Etária	Homens		Mulheres		Todos	
	Número de Óbito	Taxa Específica	Número de Óbito	Taxa Específica	Número de Óbito	Taxa Específica
00 a 04	0	0	0	0	0	0
05 a 09	0	0	0	0	0	0
10 a 14	0	0	0	0	0	0
15 a 19	0	0	0	0	0	0
20 a 29	0	0	1	0,07	1	0,04
30 a 39	1	0,08	2	0,15	3	0,11
40 a 49	20	2,17	3	0,29	23	1,18
50 a 59	60	8,83	7	0,9	67	4,8
60 a 69	49	11,38	16	2,96	65	6,7
70 a 79	48	20,16	20	5,89	68	11,78
80 ou mais	28	27,09	44	27,56	72	27,38
Idade ignorada	0	0	0	0	0	0
Total	206	-	93	-	299	-
Taxa Bruta	-	2,68	-	1,14	-	1,89
Tx Padr. Mundial	-	2,74	-	0,81	-	1,67
Tx Padr. Brasil	-	2,91	-	0,96	-	1,83

*LABIO, OUTRAS PARTES DA LINGUA, GENGIVA, ASSOALHO DA BOCA, PALATO e OUTRAS PARTES DA BOCA

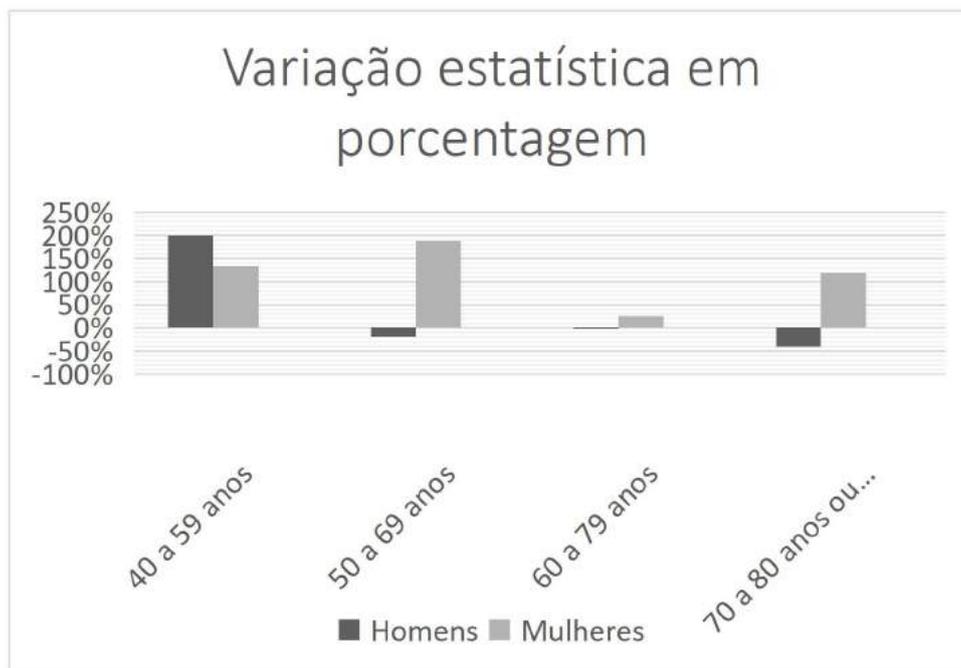
Fonte: Sistema de informação sobre mortalidade - SIM; Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE; Ministério da Saúde; INCA; Conprev; Divisão de Vigilância

Considerando os dados do Censo de 2010, as populações de João Pessoa e Campina Grande (os municípios mais populosos) constituem 29,4% da população total do estado. Comparativamente, 37,1% dos óbitos por câncer de boca foram notificados em ambos. A desproporção presente pode indicar subnotificação nos municípios menores, como também atenuação dos fatores de risco entre a população.

Os dados informados na tabela ainda careciam de um maior número de comprometimento, visto que ainda não tinha entrado em vigor a Lei 8470/17, que tornava obrigatório a notificação de câncer e malformações congênitas. Sabendo disso, entende-se que esse número poderia ser ainda maior do que os informados¹⁰.



Figura 01



Fonte: Elaboração própria.

Os dados da Figura 01 demonstram que os homens constituem a maioria dos casos. Nesse estudo, foi feita a seleção com homens e mulheres, selecionando as faixas etárias entre 40 a 59 anos; 50 a 69 anos; e 70 a 80 anos. A partir disso, foi verificada a variação nessas idades: no homem, entre o intervalo de 40 a 49 anos e o de 50 a 59, os casos subiram de 20 para 60, verificando-se um aumento positivo de 200%. O mesmo pensamento segue com as outras faixas. Isso evidencia que a atenção à saúde do homem não vem sendo tão efetiva quanto a atenção à saúde da mulher. Além disso, é forte no nordeste do Brasil o traço cultural arraigado da percepção do desleixo do homem pela sua saúde como sinal de resistência e força, com o afastamento de medidas higiênicas e de saúde servindo de autoafirmação e de construção da imagem social masculina.

Em decorrência disso, os homens acabam tendo, por exemplo, uma maior chance de desenvolver o câncer de boca devido a uma maior exposição ocupacional e recreacional ao sol^{10,11}. Viu-se que a exposição prolongada ao sol é fator de risco independente para CEC do lábio inferior em pessoas de cor clara¹². Persiste ainda a ideia de menosprezar o uso de protetores solares ou de roupas adequadas para trabalhar ao sol, embora os danos dermatológicos sejam maiores nos horários das



jornadas de trabalho de muitos profissionais, como mototaxistas, além de proporcionais ao tempo de exposição¹³.

O hábito do fumo é importante fator para o aparecimento de neoplasias na boca, haja vista estudos demonstram que propicia o surgimento de atipias no epitélio bucal. O consumo de tabaco, sob a forma de cigarro, tem crescido rapidamente entre a população do sexo feminino, mas o hábito de fumar cachimbo ou charuto ainda apresenta ampla predominância entre os homens⁷.

O tabagismo é comum em pessoas entre 15 e 65 anos, e menos comum em pessoas mais velhas¹⁴. Viu-se que o cachimbo está associado a lesões nos lábios, no local onde o tubo entra em contato com o tecido; já o tabaco sem fumaça está associado a câncer de bochecha, gengiva e superfície interior dos lábios⁷. As principais classes das substâncias cancerígenas encontrados na fumaça do tabaco são os hidrocarbonetos poliaromáticos, nitrosaminas tabaco-específicas, benzeno e metais pesados⁷.

Outro fator de risco relevante é o alcoolismo. O mecanismo de ação do álcool ainda não está bem estabelecido, mas acredita-se que envolva a permeabilidade celular da mucosa aos agentes carcinogênicos, causando danos indiretos pela deficiência nutricional¹⁵. É sabido que, no contexto brasileiro, há relevância principalmente do uso de cachaça, tendo-se, ainda, comprovado que o vinho é mais maléfico do que a cachaça, no que se refere ao câncer de língua¹⁶.

Os estudos acerca desse fator apresentaram dados divergentes. Um deles observou que a ingestão de bebidas destiladas aumentou em quase seis vezes o risco do câncer de boca, enquanto o uso simultâneo de tabaco e álcool em alta frequência poderia aumentar em dez vezes a chance de desenvolvimento da doença. Outra literatura chegou a relacionar o etilismo com o aumento em dez vezes da possibilidade de câncer bucal e etilismo e tabagismo associados a um aumento de quase 142 vezes^{17,18}.

Em outro estudo, o consumo isolado de álcool por mais de vinte anos trazia um risco três vezes maior de desenvolver a doença; enquanto a ingestão mais de duas vezes por semana em alta quantidade trazia um risco cinco vezes maior. Viu-se



ainda que quase três vezes maiores riscos de desenvolver câncer de boca do que as mulheres (na proporção 2,62:1)¹⁹.

Sabe-se que o risco de um paciente fumante de cigarro industrializado é 6,3 vezes maior do que o não fumante, assim como 13,9 vezes para uso de cachimbo, e sete vezes para o uso de cigarro de palha. Esse aumento de chances é diretamente proporcional a quantidade de cigarros utilizados¹⁵.

Para um significativo benefício da população, é preciso aumentar o diagnóstico do câncer de boca em estágio inicial, devendo-se direcionar a atenção para o indivíduo assintomático, presumidamente sadio e, preferencialmente, identificar lesões potencialmente malignas. Infelizmente, a investigação semiológica da boca, muitas vezes, é negligenciada na rotina do serviço de saúde em geral e, como consequência, diminuem-se as chances de melhor prognóstico para os pacientes, pois a sobrevida e as sequelas funcionais após o tratamento são diretamente relacionadas ao estado clínico em que a lesão é tratada^{7,20,10}.

Em estudo, identificou-se que apenas 13% dos cirurgiões-dentistas atuantes na atenção primária relataram ter recebido instruções sobre o tema durante a graduação, dependendo para sua formação de cursos de educação continuada sobre saúde bucal. A maioria também afirmou haver como fatores de risco para a doença muitos aspectos de relevância desconhecida na literatura, evidenciando desconhecimento¹⁰.

À vista disso, nota-se que a falta de preparo de alguns profissionais, a exemplo de muitos recém-formados, pode comprometer a atenção aos usuários quanto à educação em saúde e ao exame clínico, voltados à prevenção e ao diagnóstico precoce do câncer de boca, tão necessários para diminuir a morbimortalidade, a desfiguração facial por cirurgias durante o tratamento, seu custo e duração. Assim, emerge também como fator relevante a falta de orientação adequada da população sobre a prevenção da doença.

A literatura sugere que a dieta mais diversificada e particularmente variada em vegetais e frutas é um indicador de redução do risco de câncer de boca e faringe, independentemente dos principais fatores de risco já reconhecidos^{21,22}. Uma alimentação desregrada resulta em deficiências nutricionais, como de vitaminas de ação antioxidante, sendo estas responsáveis por inibir a reprodução de tumores. Além disso,



esses alimentos “protetores” podem ser o tomate, cenoura, alface e alimentos que contenham betacaroteno em geral¹⁵.

A relação da menopausa nas mulheres e a incidência do câncer de boca ainda carece de estudos epidemiológicos mais aprofundados; embora a menopausa provoque alterações fisiológicas que possam provocar outros tipos de cânceres, como por exemplo o câncer de mama, a sua relação com o câncer oral ainda depende de estudos.

Entende-se que essa fase pode ser responsável por casos de gengivite, inflamação que pode evoluir para um câncer. Nesse contexto, sabe-se que outros fatores podem influenciar na saúde bucal é o tamanho dos dentes, da língua, assim como a gestação, em que o nível de progesterona pode influenciar nos riscos de doenças bucais; esse estudo carece também de estudos atualizados que confirmem, de forma epidemiológica o caso.

Algumas práticas comuns na população também influenciam diretamente no aumento de número de câncer de boca, como por exemplo, a prática de sexo oral sem o uso de preservativos. De acordo com o INCA, essa prática pode ser responsável pela transmissão de doenças sexualmente transmissíveis, como por exemplo, o HPV, o vírus do papiloma humano, que se não tratadas, podem evoluir para um carcinoma. Em estudo, observou-se que HPV pode imortalizar ceratocistos (ceratinas) in vitro, podendo estar associado à proliferação e diferenciação celular e aos estágios precoces da carcinogênese bucal. No entanto, outra literatura aponta a relevância maior do vírus para os cânceres de sítio na orofaringe, e não para os bucais⁷.

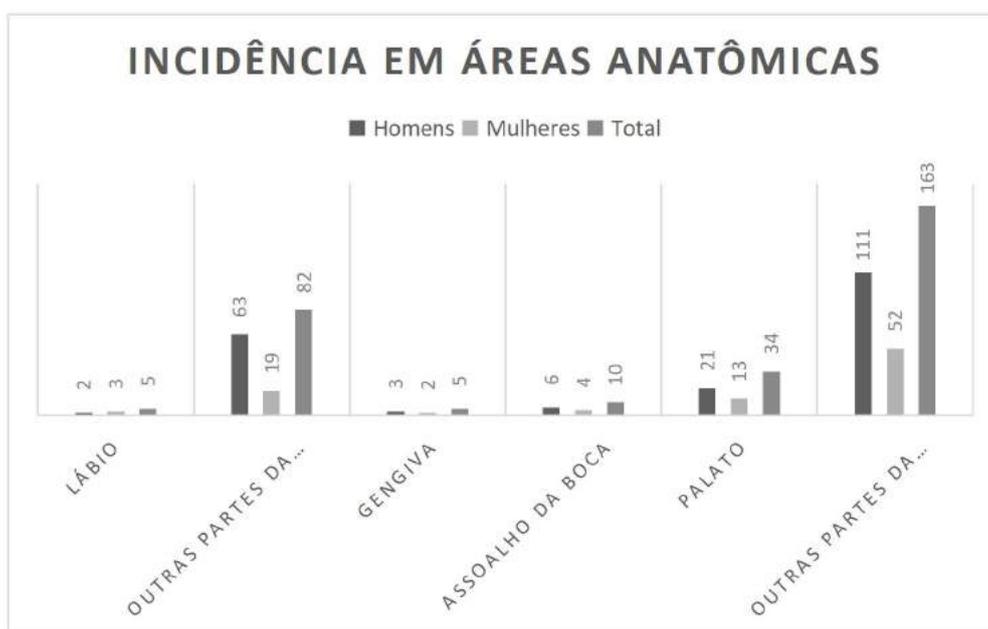
As regiões anatômicas mais comumente afetadas são língua, assoalho da boca e lábio inferior, havendo literaturas que mostram predomínio do câncer de lábio e outras que apontam para o câncer de língua^{9,7,13}.

Esse achado vai de encontro aos dados encontrados na Paraíba entre 2014 e 2017, em que “Outras partes da boca”, “Outras partes da língua” e “Palato” foram, respectivamente, as áreas mais afetadas, perfazendo 93,3% dos casos. Ademais, foram notificados apenas dois casos de câncer de língua. Tal discrepância aponta para possível subnotificação de casos.



A figura 02 mostra os números encontrados em cada parte anatômica da boca, em que outras partes da boca apresentaram como a maior área vítima das neoplasias. Em um estudo realizado no Laboratório de Anatomia Patológica da UNIFAL-MG, foi percebido que os locais mais acometidos foram a língua, palato duro e mole, rebordo alveolar, lábios e assoalho bucal, respectivamente:

Figura 02



Fonte: Elaboração própria.

CONCLUSÃO

O presente estudo investigou a incidência do câncer de boca na Paraíba nos períodos de 2014 a 2017, destacando-se prevalência no sexo masculino nas idades entre 40 e 79 anos, com ênfase nos óbitos da faixa etária de 50 a 59 anos, nos homens, sendo o sexo feminino menos acometido por tal neoplasia.

Por meio desta pesquisa, foi possível ratificar que, para diminuir a alta morbimortalidade em decorrência do câncer de boca, as ações de promoção e prevenção devem envolver o diagnóstico precoce, o que pode ocorrer por meio de



campanhas de rastreamento, autoexame bucal, controle dos fatores de risco associados ao surgimento do câncer bucal, tais como tabagismo, etilismo e exposição aos raios ultravioletas, bem como pela valorização das visitas periódicas ao cirurgião-dentista na comunidade, com foco na melhoria da atenção à saúde do homem, por se tratar da parcela populacional mais acometida⁷.

Ademais, dentre as práticas e hábitos de vida, ressalta-se que por se tratar de estudo transversal, a amostragem probabilística revelou-se como condição importante para o desenvolvimento do processo oncológico. Sendo assim, faz-se necessário o desenvolvimento de novas pesquisas sobre tal temática, no sentido de aprofundar o conhecimento, acerca de medidas eficazes no sentido de diminuir o risco para Câncer

REFERÊNCIAS

- 1 - Borges DML, Sena MF, Ferreira MAF, Roncalli AG. Mortalidade por câncer de boca e condição sócio-econômica no Brasil. Cad. Saúde Pública [Internet]. 2009 Feb [citado em 2020 May 21];25(2): 321-7. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2009000200010&lng=en.
- 2 - Marques CLTQ. Oncologia: uma abordagem multidisciplinar. Recife: Carpe Diem, 2016.
- 3 - Andrade SN, Muniz LV, Soares JMA, Chaves ALF, Ribeiro RIMA. Câncer de boca: avaliação do conhecimento e conduta dos dentistas na atenção primária à saúde. Revista Brasileira de Odontologia [Internet]. 2014 [citado em 2020 May 10];71(1):42-7. Disponível em: <http://revista.aborj.org.br/index.php/rbo/article/viewFile/489/402>.
- 4 - Chea C, Miyauchi M, Inubushi T, Ayuningtyas NF, Subarnbhesaj A, Nguyen PT, et al. Molecular mechanism of inhibitory effects of bovine lactoferrin on the growth of oral squamous cell carcinoma. PloS One [Internet]. 2018 [citado em 2020 May 10];13(1):1-19. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5790278/>.
- 5 - Chuerduangphui J, Ekalaksananan T, Chaiyarit P, Patarapadungkit N, Chotiyano A, Kongyingyoes B, et al. Effects of arecoline on proliferation of oral squamous cell carcinoma cells by dysregulating c-myc and mir-22, directly targeting oncostatin. PloS One [Internet]. 2018 [citado em 2020 May 10];13(1):1-5. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5791990/>.
- 6 - Domingos PAS, Passalacqua MLC, Oliveira ALBM. Câncer bucal: um problema de saúde pública: um problema de saúde pública. Revista de Odontologia da Universidade Cidade de São Paulo [Internet]. 2017 Jan-Apr [citado em 2020 May 10];26(1):46-51. Disponível em: <http://publicacoes.unicid.edu.br/index.php/revistadaodontologia/article/download/285/182>.
- 7 - MARQUES, Cristiana de Lima Tavares de Queiroz. Oncologia: uma abordagem multidisciplinar. Recife: Carpe Diem, 2016.
- 8 - Scheidt JHG, Yurgel LS, Cherubini K, Figueiredo MAZ, Salum FG. Characteristics of oral squamous cell carcinoma in users or non users of tobacco and alcohol = Características do carcinoma bucal de células escamosas em usuários ou não usuários de tabaco e álcool. Rev Odonto Ciência 2012 27(1):69-73.



- 9 - Barreto RC, Diniz MFFM, Pereira GAS, Celani HRB. Relação papilomavírus (hpv) e tumor maligno da cavidade bucal. *Rev Bras Cien Saúde* [Internet]. 2014 [citado em 2020 May 10];18(3):261-70. Disponível em: <https://periodicos.ufpb.br/ojs/index.php/rbcs/article/view/19156/13588>.
- 10 - Câmara dos Deputados [internet]. Lei obriga notificação de casos de câncer ou malformação congênita [citado em 2020 May 21]. Disponível em: <https://www.camara.leg.br/noticias/541079-lei-obriga-notificacao-de-casos-de-cancer-ou-malformacao-congenita/>.
- 11 - Ministério da Saúde [Internet]. Câncer da boca: o que é, sintomas, causas, tratamento, diagnóstico e prevenção. [citado em 2020 Mar 10]. Disponível em: <https://saude.gov.br/saude-de-a-z/cancer-de-boca>.
- 12 - Iriya PMO, Romaniszen LW, Fernandes TMF, Poleti ML. Health-related quality of life of patients with squamous cell carcinoma: a comparison according to tumor location. *Braz. oral res* [Internet]. 2017 [citado em 2020 May 10];31(105):1-7. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/bor/v31/1807-3107-bor-1807-3107BOR-2017vol310105.pdf>.
- 13 - Ramos APV. Saúde de mototaxistas corre riscos com a elevada jornada de exposição aos raios ultravioletas. *Imperatriz Notícias*, 2011. Disponível em: <http://www.imperatriznoticias.com.br/componen t/content/article/73-saude/4529-saude-demototaxistas-corre-riscos-com-a-elevada-jornadade-exposicao-aos-raios-ultravioletas>.
- 14 - Chaturvedi P, Singh A, Chien CY, Warnakulasuriya S. Tobacco related oral cancer. *BMJ* [Internet]. 2019 Jun [citado em 2020 May 10];365:1-10. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/365/bmj.l2142>.
- 15 - Sordi MB, Massochin RC, Camargo AR, Lemos T, Munhoz EA. Oral health assessment for users of marijuana and cocaine/crack substances. *Braz. oral res* [Internet]. 2017 [citado em 2020 May 10];31(102):1-7. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/bor/v31/1807-3107-bor-1807-3107BOR-2017vol310102.pdf>.
- 16 - Jonathan A, Darveau R, Kaerberlein M. Oral health in geroscience: animal models and the aging oral cavity. *GeroScience* [Internet]. 2018 [citado em 2020 May 10];40(1):1-10. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11357-017-0004-9>.
- 17 - Malallah O, Garcia CMA, Proctor GB, Forbes B, Royall PG. Buccal drug delivery technologies for patient-centred treatment of radiation-induced xerostomia (dry mouth). *International Journal of Pharmaceutics* [Internet]. 2018 [citado em 2020 May 10];541(1-2):157-66. Disponível em: https://kclpure.kcl.ac.uk/portal/files/86958281/Buccal_drug_delivery_technologies_MALALLAH_Firstonline6February2018_GREEN_AAM_CC_BY_NC_ND_.pdf.
- 18 - Morse DJ, Wilson MJ, Wei X, Lewis MAO, Bradshaw DJ, Murdoch C, et al. Denture-associated biofilm infection in three-dimensional oral mucosal tissue models. *Journal of Medical Microbiology* [Internet]. 2018 [citado em 2020 May 10];67(3):1-12. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5882079/>.
- 19- Moon S, Kim DK, Kim J. Apoptosis-related microrna-145-5p enhances the effects of pheophorbide a-based photodynamic therapy in oral câncer. *Oncotarget* [Internet]. 2017 [citado em 2020 May 10];8(21):35184-92. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5471045/>.
- 20- Abuhasira R, Schleider LB, Mechoulam R, Novack V. Epidemiological characteristics, safety and efficacy of medical cannabis in the elderly. *European Journal of Internal Medicine* [Internet]. 2018 [citado em 2020 May 10];49(10): 44-50. Disponível em: https://medicalmarijuanaservices.ca/wp-content/uploads/2018/05/Cannabis-and-the-Elderly_-Feb2018.pdf.



- 23- Osinski A, Vreugdenhil G, Koning J, Hoeven JG. Do-not-resuscitate orders in cancer patients: a review of literature [resumo]. Supportive Care in Cancer [Internet]. 2017 [citado em 2020 May 10];25(1):677-85. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00520-016-3459-9>.
- 22 – Moore SR, NW Johnson, Pierce AM, Wilson DF. The epidemiology of mouth cancer: a review of global incidence. Oral diseases [Internet]. 2000 [citado em 2020 Apr 5];6(2):65-74. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18804401>.
- 23 – Warnakulasuriya S. Global Epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. Oral oncology [Internet]. 2009 [citado em 2020 Apr 5]; 45:309-16. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1368837508001838>.
- 24 – Garavello W, Giordano L, Bosetti C, Talamini R, Negri E, Tavani A, et al. Diet diversity and the risk of oral and pharyngeal cancer. Eur J Nutr [Internet]; 2008 Jul 11 [citado 2020 Apr 4];47(5):280-4. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00394-008-0722-y>.
- 25 - Marchioni DML, Fisberg RM, Góis FJF, et al. Fatores dietéticos e câncer oral: estudo caso-controle na região metropolitana de são paulo, brasil. Cad Saúde Pública [Internet]. 2007 Mar [citado em 2020 Apr 4];23(3):553-64. Disponível em: <https://www.scielo.org/article/csp/2007.v23n3/553-564/es/>.
- 26 - Miller CS, Henry RG, Rayens MK. Disparities in risk of and survival from oropharyngeal squamous cell carcinoma. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod [Internet]. 2003;95(5):570-575. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1079210402917087>.
- 27 - Mansour OI, Snyderman CH, D'amico F. Association between tobacco use and metastatic neck disease. The Laryngoscope [Internet]. 2003;113(1):161-6. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1097/00005537-200301000-00030>.
- 28- Brito DTF, Macedo E, Agra G. Feridas neoplásicas: perfil sociodemográfico, clínico e terapêutico de pacientes com câncer de pele. Revista de Enfermagem UFPE online [internet]. 2017 [citado em 2020 May 10]; 11(Suppl 7):2916-28. Disponível em: <https://pdfs.semanticscholar.org/6d32/fcf5717741d5b14eb31780124a241967baa3.pdf>.
- 29 - Nishitani J, Chen Z, Qin M, Liu F, Chen H, Nelson SF, et al. Identification of genes required for immortalization in human papillomavirus-infected human oral keratinocytes. Cell Mol Biol [Internet]. 2002 [citado em 2020 May 10];48(1):331-41. Disponível em: https://www.researchgate.net/profile/Stanley_Nelson/publication/10851371_Identification_of_genes_required_for_immortalization_in_human_papillomavirus-infected_human_oral_keratinocytes/links/559b9f0808ae5d8f39382c06/Identification-of-genes-required-for-immortalization-in-human-papillomavirus-infected-human-oral-keratinocytes.pdf.
- 30 - Leal CKM, Costa MSS, Holanda ESOM. Medidas preventivas do câncer de pele utilizados por mototaxistas de uma unidade da federação no nordeste brasileiro. Revista Interdisciplinar [Internet]. 2019 [citado em 2020 May 10];5(1):141-51. Disponível em: <http://publicacoesacademicas.unicatolicaquixada.edu.br/index.php/mostracientificafarmacia/article/view/3003>.
- 31- Carvalho SHG, Soares MSM, Figueiredo RLQ. Levantamento epidemiológico dos casos de câncer de boca em um hospital de referência em campina grande, paraíba, brasil. Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada [Internet]. 2012 [citado em 2020 May 10];12(1):47-51. Disponível em: <https://www.redalyc.org/pdf/637/63723468007.pdf>.
- 32 - Andrade JOM, Santos CAST, Oliveira MC. Fatores associados ao câncer de boca: um estudo de caso-controle em uma população do Nordeste do Brasil. Rev. bras.



- epidemiol [Internet]. 2015 [citado em 2020 May 10];18(4):894-905. Disponível em: <https://www.scielo.org/article/rbepid/2015.v18n4/894-905/>.
- 33 - Franco EL, Kowalski LP, Oliveira BV, Curado MP, Pereira RN, Silva ME, et al. Risk factors for oral cancer in Brazil: a case-control study. Int J Cancer [internet]. 1989 [citado em 2020 May 10];43(6):992-1000. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ijc.2910430607>.
- 34- Carli ML, Santos SL, Pereira AAC, Hanemann JAC. Características clínicas, epidemiológicas e microscópicas do câncer bucal diagnosticado na universidade federal de alfenas. Revista Brasileira de Cancerologia [Internet]. 2009 [citado em 2020 May 10];55(3):205-11. Disponível em: https://rbc.inca.gov.br/site/arquivos/n_55/v03/pdf/09_artigo1.pdf.
- 35 - Chaturvedi P, Singh A, Chien CY, Warnakulasuriya S. Tobacco related oral cancer. BMJ [internet]. 2019 Jun [citado em 2020 May 21];365:1-10. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/365/bmj.l2142>.
- 36 - Franco EL, Kowalski LP, Oliveira BV, Curado MP, Pereira RN, Silva ME, et al. Risk factors for oral cancer in Brazil: a case-control study. Int J Cancer [internet] 1989 [citado em 2020 May 21];43(6):992-1000. Disponível em: <http://www.academia.edu/download/60510768/ijc.291043060720190906-28492-8z1s6.pdf>

INFLUÊNCIA DAS SUBSTÂNCIAS PRÓ-COAGULANTES NA FORMAÇÃO DE TROMBOEMBOLISMO VENOSO EM PACIENTES ONCOLÓGICOS

INFLUENCE OF PRO-COAGULANT SUBSTANCES ON THE FORMATION OF VENOUS THROMBOEMBOLISM IN ONCOLOGICAL PATIENTS

Lívia Rodrigues dos Anjos¹, Rayssa Moreira Merêncio¹, Wandemberg Farias de Albuquerque Neto¹, Carolina Bassetto Benato²

¹Graduandos de Bacharelado em Biomedicina pela Faculdade Internacional da Paraíba (FPB)

²Biomédica habilitada em Análises Clínicas pela Faculdade Santa Emília de Rodat – FASER

Endereço eletrônico: liviarodriguesa@gmail.com

RESUMO

Sabe-se que 1 em cada 5 pacientes oncológicos, naturalmente, apresentará tromboembolismo venoso (TEV) durante o curso da doença, tal condição ocorre devido a presença de substâncias pró-coagulantes. Desse modo, torna-se importante correlacionar a influência de tais substâncias na formação de trombos em pacientes acometidos por neoplasias. Estudo foi baseado em uma pesquisa bibliográfica fundamentada em dados obtidos nas plataformas digitais “SCIELO”, “NCBI” e “INCA”, coletados entre os anos de 2010 a 2019. Um dos



elementos da tríade de Virchow – proveniente da teoria que exemplifica fatores responsáveis pela trombose venosa – é a hipercoagulabilidade. Esta é ocasionada por um conjunto de mecanismos, dentre os quais está a liberação de fatores teciduais pró-coagulantes. O fator tecidual (FT) é o pioneiro no processo de coagulação; em quadros de neoplasia, o FT é produzido pelas células tumorais em maior quantidade, o que garante ao quadro oncológico a disposição para formação de TEV. Além disso, o FT, quando em conjunto com o complexo FVII e trombina, ativam as protease-ativadas (PARs) em células tumorais e plaquetas. A P-selectina também atua na indução dos manifestos trombóticos, aderindo-se a plaquetas, células endoteliais e leucócitos; esta estimula um aumento na expressão de FT. Sendo um dos mecanismos de formação de TEV em pacientes oncológicos a liberação de substâncias pró-coagulantes, e sabendo o quão susceptível é o grupo diante o quadro trombótico, é essencial que se conheça a fisiologia do processo de coagulação e como atuam as substâncias envolvidas no processo. Desta forma, será possível intervir no quadro e prevenir o desenvolvimento de TEV.

Palavras-chave: tromboembolismo; câncer; coagulação;

ABSTRACT

It is known that 1 in 5 cancer patients, naturally, will present venous thromboembolism (VTE) during the course of the disease, such condition occurs due to the presence of procoagulant substances. Thus, it is important to correlate the influence of such substances on the formation of thrombus in patients affected by neoplasms. This study is based on a bibliographic search founded on data obtained on the digital platforms “SCIELO”, “NCBI” and “INCA”, collected between the years 2010 to 2019. One of the elements of Virchow's triad - proven by the theory that exemplifies factors involved in venous thrombosis - is hypercoagulability. This is occasionally due to a set of mechanisms, among which the release of pro-coagulant technical factors is available. This is caused by a set of mechanisms, among which is the release of pro-coagulant tissue factors. The tissue factor (FT) is the pioneer in the coagulation process; in neoplasia, FT is produced by tumor cells in greater quantity, which guarantees the oncological condition for the formation of VTE. In addition, FT, when combined with the FVII and thrombin complex, activate protease-activated (PARs) in tumor cells and platelets. P-selectin also acts to induce thrombotic manifestations, adhering to platelets, endothelial cells and leukocytes; this stimulates an increase in the expression of FT. As one of the mechanisms of VTE formation in cancer patients is the release of pro-coagulant substances, and knowing how susceptible the group is to the thrombotic condition, it is essential to know the physiology of the coagulation process and how the substances involved in the process. Therefore, it will be possible to intervene in the framework and prevent the development of VTE.

Keywords: Thromboembolism; Cancer; Coagulation.

INTRODUÇÃO



O sangue é definido como um tecido líquido complexo, de alta viscosidade, com grande teor de água e composto por elementos celulares e plasma. É formado por duas fases; uma fase denominada sólida, que compreende os eritrócitos, leucócitos e as plaquetas, que são fragmentos celulares dos megacariócitos; e a fase denominada líquida, que corresponde ao plasma sanguíneo, onde é constituído de 91% de água. Além da grande parte de água, o plasma contém ainda proteínas, dentre as quais estão eletrólitos, gorduras, hormônios, os fatores de coagulação (como heparina, fator tecidual e fibrinogênio) e outras substâncias [35].

As plaquetas, também conhecidas como trombócitos, em situações de lesão vascular se ligam às células epiteliais de adesão, dando sequência aos processos de ativação e agregação plaquetária, conhecida como hemostasia. A hemostasia se caracteriza como a estabilidade de um conjunto de fatores biológicos como plaquetas, vasos, proteínas da coagulação do sangue, anticoagulantes naturais e o sistema de fibrinólise, que garantem a fluidez do sangue dentro dos vasos. Esse processo, que é dividido em três partes – hemostasia primária (que tem ação, basicamente, das plaquetas), hemostasia secundária (coagulação através das proteínas) e hemostasia terciária (fibrinólise) –, acontece para impedir perdas intensas de sangue e formação de trombos intravasculares [33].

A associação entre câncer e a formação de coágulos é reconhecida desde o século XIX, quando Trousseau descreveu a ocorrência de desordens trombóticas, de natureza desconhecida e inesperada, em pacientes oncológicos [31]. Sabe-se atualmente que os eventos trombóticos acometem 1 em cada 5 pacientes diagnosticados com câncer. A ocorrência de tromboembolismo venoso (TEV) nestes indivíduos representa um indicador negativo para o prognóstico, dado o fato de que esta diagnose indica alta probabilidade de óbito nos 6 primeiros meses após a ocorrência do episódio. Tão grande é a malignidade deste quadro que a formação de TEV representa a segunda principal causa de morte em indivíduos acometidos pelo câncer [8].

A tríade de Virchow é comumente utilizada para explicar a fisiopatologia do tromboembolismo. Esta teoria descreve a forma que fatores, como a estase venosa, a lesão endotelial e a hipercoagulabilidade, contribuem para a trombose [32]. A estase venosa, induzida pela pressão promovida pelas massas tumorais nos vasos e pelo longo período de repouso em leitos, e a lesão endotelial, ocasionada pela invasão do tumor no vaso ou pelo implante de cateter [8][32], afetam diretamente na mecânica da fluidez do sangue nos vasos. Consequentemente, o curso natural da ligação das propriedades anticoagulantes, presentes no plasma circulante, com as proteínas de superfície do endotélio será interrompido, o que desencadeará a formação de coágulos [34].

Vários fatores contribuem para a hipercoagulabilidade do sangue em pacientes oncológicos, como a indução de respostas inflamatórias, a inibição da ativação da fibrinólise e a ativação direta da cascata de coagulação [3]. Em pacientes oncológicos a principal causa para a hipercoagulabilidade são as moléculas pró-coagulantes, incluindo o fator tecidual (TF), que



são secretadas pelas células tumorais [32]. Já fora relatado que a produção e secreção dos fatores de coagulação influenciam processos associados a tumores, como angiogênese, metástase e modulação do sistema imunológico, estando, então, associados com o grau de malignidade do quadro [4].

Assim sendo, esta revisão informará acerca dos mecanismos pelos quais os fatores de coagulação agem, diante perturbação da hemostasia, induzindo a formação de trombos. Além disso, ditará também o motivo pelo qual pacientes com tumores são os principais afetados pelos episódios trombóticos.

MATERIAL E MÉTODO

Trata-se de uma revisão sistemática de literatura sobre influência das substâncias pró-coagulantes na formação de tromboembolismo venoso em pacientes oncológicos. Realizou-se em março de 2020 uma busca eletrônica nas bases de dados “SCIELO”, “NCBI” e “INCA” coletados entre os anos de 2010 a 2019. As palavras de busca utilizadas foram: “tromboembolismo”, “câncer”, “coagulação”.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

FATORES ENVOLVENDO A VIA EXTRÍNSECA

Esta via de manutenção da hemostasia é formada pelos fatores III (também conhecido como fator tecidual) e VII. O fator tecidual (FT) é uma glicoproteína expressa na membrana de células subendoteliais. Quando o endotélio sofre algum tipo de lesão, FT é liberado na corrente sanguínea [4]. Este é o fator pró coagulante de maior importância, pois, unido ao fator VIIa (FVIIa), é o responsável pelo incentivo inicial da cascata de coagulação. O complexo formado entre FT e FVIIa resulta em uma série de eventos sinalizadores que desencadearão na regulação hemostática [5]. Um importante aspecto dessas reações é que o complexo fator IXa/fator VIIIa ativa o fator X com eficiência 50 vezes maior que o complexo fator VIIa/FT. O produto principal das citadas reações, a trombina (IIa), exibe atividades prócoagulantes, convertendo o fibrinogênio em fibrina, promovendo ativação plaquetária e ativando o fator XIII da coagulação, que, por sua vez, estabiliza o coágulo de fibrina [20].

A associação entre o fator tecidual e o câncer é estabelecida de acordo com vários estudos, que afirmam ser FT o fator pró-coagulante majoritariamente liberado pelas células tumorais [2][3][4]. No geral, pacientes oncológicos apresentam maior concentração de FT no plasma sanguíneo em relação a indivíduos saudáveis [3]. A abundante expressão de FT é um importante contribuinte para o desenvolvimento de tromboembolismo venoso [4].

A ativação de PAR2 pelo complexo FT/ FVIIa estimula a produção de fatores pró-angiogênicos, como VEGF, e influencia as células do sistema imune inato, que são cruciais no processo de progressão tumoral e metástase [5][7]. Além disso, a ativação de PAR2 pelo eixo



FT/FVIIa estimula a migração celular que envolve a fosforilação do domínio citoplasmático do FT [7].

De acordo com o que fora revisado por Mackman, os episódios trombóticos podem ser desenvolvidos como resposta a alguma lesão ao vaso. Esta lesão pode ou não resultar na exposição de sangue ao subendotélio. Em condições fisiológicas normais, as células vasculares que entram em contato com o sangue não irão expressar consideráveis quantidades de fator tecidual. Entretanto, diante um quadro patológico, o contato entre as células vasculares com o sangue induzirá uma relevante expressão de FT, pois a abundante presença deste fator interpreta um papel importante na formação de trombos [13].

FATORES ENVOLVENDO A VIA INTRÍNSECA

Diante acontecimento de algum dano ao endotélio, em um processo de ativação que envolve cininogênio de alto peso molecular (HMWK) e pré-caliceína plasmática (PK), o fator XII, quando em contato com alguma superfície negativamente carregada (como colágeno ou endotoxina) [15], dá início a via intrínseca de coagulação, o mecanismo mais longo de manutenção da hemóstase [11] [14]. Esta via pode ter ativação induzida por componentes da via extrínseca e da via comum e resulta na formação de trombina [12].

Iniciada a coagulação com a ativação do fator XII em XIIa, outros fatores entram em campo para que o processo seja concluído. O fator XI é o próximo a entrar em atividade induzida pelo fator XIIa. Este estimula a transformação do fator IX em IXa, que, além de trabalhar conjuntamente com o fator VIIIa para ativar o fator X, pode associar-se juntamente com o fator VIIa, da via extrínseca, entre os fosfolípidios de maneira a construir uma ponte de cálcio que proporcionará o mesmo fim: a conversão do fator X em Xa [15] [16].

Uma vez ativo, o fator Xa une-se ao fator Va formando um complexo protrombinase, o qual é responsável por intensificar, de maneira considerável, a produção de trombina que converte o fibrinogênio solúvel em fibrina e também ativa o fator XIII, também denominado por fator estabilizador da fibrina, para formar o coágulo de fibrina hemostático [15].

PAPEL DAS P-SELECTINAS

A P-selectina é uma molécula de adesão que interage com plaquetas, células endoteliais e leucócitos [8]. A concentração plasmática de P-selectina está diretamente relacionada com a ativação plaquetária, e a distribuição abundante desta molécula representa risco de desenvolvimento de tromboembolismo venoso [8][9].

A interação entre P-selectina e seu principal contra receptor em leucócitos, P-selectina 1 (PSGL-1), leva ao recrutamento de neutrófilos e macrófagos e, juntamente com outros mediadores, induz leucócitos a gerarem micropartículas pró-coagulantes. Além disso, a P-selectina provoca aumento da expressão do fator tecidual em monócitos e regula a



transferência do FT para plaquetas. O fator tecidual, como já descrito anteriormente, é o principal iniciador da coagulação in vivo e causa a ativação da via extrínseca do cascata de coagulação, resultando na formação de trombina. A P-selectina também foi apontada por induzir a exposição à fosfatidilserina e por aumentar o surfactante geração de trombina em monócito [9][10].

FATORES ATIVADORES DE PLASMINOGÊNIO

O ativador do plasminogênio do tipo tecidual (t-PA) é uma glicoproteína da família das serino-proteases de 70 kDa. O gene que codifica o t-PA foi sequenciado e mapeado no cromossomo 8p12-p11.2, contém 14 éxon e 37kb [27].

O t-PA é o ativador da conversão do plasminogênio para plasmina, proteína fibrinolítica que remove a fibrina, transformando-a em seus produtos de degradação (PDF). O t-PA é sintetizado e secretado por diferentes tipos de celulares, por exemplo, células do endotélio e da musculatura lisa. Esses dois tipos celulares são os principais responsáveis pelos níveis de t-PA na corrente sanguínea [28].

O sistema fibrinolítico ou sistema plasminogênio/plasmina é composto por diversas proteínas (proteases séricas e inibidores), que regulam a geração de plasmina, uma enzima ativa, produzida a partir de uma pró-enzima inativa (plasminogênio) que tem por função degradar a fibrina e ativar metaloproteinases de matriz extracelular [29].

Existem dois ativadores fisiológicos do plasminogênio: o ativador do plasminogênio do tipo tecidual (t-PA, *tissue-type plasminogen activator*) e o ativador do plasminogênio do tipo uroquinase (u-PA, *uroquinase-type plasminogen activator*). Os dois ativadores têm alta especificidade de ligação com seu substrato, o plasminogênio, e promovem a hidrólise de uma única ponte peptídica (Arg560-Val561), que resulta na formação de uma serino-proteases ativa, a plasmina. Embora a plasmina degrade não somente a fibrina, mas também o fibrinogênio, o fator V e o fator VIII, a fibrinólise ocorre em condições fisiológicas, com processo altamente específico para fibrina. A ativação de fibrinólise localizada e restrita, e não sistêmica, cumprindo sua função de remover de modo equilibrado o excesso de fibrina do meio intravascular. Esta especificidade dependente de fibrina é o resultado de interações moleculares específicas entre os ativadores de plasminogênio, o plasminogênio, a fibrina, e os inibidores de fibrinólise.

A inibição do sistema fibrinolítico ocorre ao nível dos ativadores do plasminogênio, mediante a ação de inibidores específicos (PAIs, *plasminogen activator inhibitors*), cujo principal representante é o PAI-1, e diretamente sobre a plasmina, função inibitória exercida pela α 2-antiplasmina [30].

O PAPEL DAS MICROPARTÍCULAS



As micropartículas (MPs) são pequenos fragmentos de membrana celular ou de citoplasma de suas células originárias, derivadas da ativação celular e dos processos de apoptose [17][18]. As MPs estão normalmente presentes na circulação sanguínea de indivíduos saudáveis, mas encontram-se em níveis elevados em algumas condições patológicas, como o câncer [18]. Como revisado em Owens, 2012, as micropartículas ocupam um papel importante no acontecimento de angiogênese, inflamação e trombos [18].

A produção de micropartículas é estimulada, em plaquetas, por substâncias pró inflamatórias e também por mediadores da coagulação, incluindo trombina, colágeno, PARs (proteínase-activated receptor agonists) e TRAPs (thrombin-receptor-activating peptide) [19]. As MPs derivadas de plaquetas têm alto potencial coagulante, pois contêm fosfatidiletanolamina (PE) e o fator tecidual (FT). A presença de PE aumenta consideravelmente a atividade coagulante das micropartículas, pois facilita a montagem de fatores pró coagulantes.

Owens, 2012, revisou estudos que relacionam as micropartículas disponíveis no plasma com a formação de trombos. De acordo com as pesquisas, estes trombos podem ser constituídos diante a incubação de plaquetas com heparina e imunoglobulinas, que formam MPs e estas estimularão a formação de coágulos. Além disso, também há indícios de que a heparina estimula a produção de fator tecidual pelos monócitos, o que desencadeia o início da cascata de coagulação com consequente formação de trombo [18].

RISCO DE DESENVOLVIMENTO DE TEV EM PACIENTES ONCOLÓGICOS

Após a observação da incidência de tromboembolismo venoso (TEV) em quadros de câncer, muitos estudos visam esclarecer os motivos pelos quais os pacientes oncológicos são mais susceptíveis ao desenvolvimento de eventos trombóticos, em busca de evidenciar os fatores que sustentam essa associação.

Pesquisa demonstra que muitos pacientes que diagnosticaram TEV com tempos depois foram testados positivos através de exames completarem para algum tipo de câncer, em média de doze meses depois do diagnóstico de tromboembolismo [22].

O estudo realizado pelo (BLOM JW, et al) evidenciaram que as quimioterapias propiciam cerca de 2,2% de risco para o surgimento de TEV e as terapias com citotóxicos são responsáveis por 13% de chances para desencadear trombos em pacientes oncológicos [20]. Outro estudo que explica a relação sobre o câncer e tromboembolismo, realizado por (SOOD SL et al) revela que o bloqueio dos recursos terapêuticos pode representar uma ameaça para o desenvolvimento mais rápido de TEV [21].

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA PRESENÇA DE TEV

Os exames laboratórios são essenciais para auxiliar os profissionais da saúde na detecção de biomarcadores indicadores da formação de trombos. Nos exames bioquímicos, os marcadores que se elevam é o D-dímero que é considerado um fator de formação produzido



pela fibrina em seguida é degradada pela plasmina na fase da coagulação sanguínea, sua elevação é considerada em pacientes com doenças venosas tromboembolismo [25]. O Hemograma também é essencial para informar o estado do paciente diante o desenvolvimento de eventos trombóticos. A série branca em pacientes oncológicos com TEV em início do tratamento com quimioterapia é considerado alto, sendo superior aos níveis padrões de 11.000/mm³ [23]. Além disso, a contagem da série plaquetária é superior 350.000/mm³, indicando, também, um fator de risco a TEV em pacientes oncológicos [24].

CONCLUSÃO

A atuação das substâncias pró coagulantes é crucial para a manutenção da hemostasia. Entretanto, diante do quadro oncológico ou do tratamento do mesmo, estes fatores sofrem estímulos que potencializam sua ação, e conseqüentemente aumentam a geração de fibrina, produto final do processo de coagulação. Por conseguinte, o acúmulo de fibrina será responsável pela maior liberação de coágulos na corrente sanguínea, o que representa grande perigo para o desenvolvimento de tromboembolismo venoso.

Desta forma, diante da notável associação entre câncer e tromboembolismo, comprovada por diversos estudos, pode-se inferir que a compreensão acerca do processo fisiológico da coagulação, bem como o entendimento da forma que o organismo afetado por tumores reage mediante o processo de coagulação, são cruciais para a intervenção e prevenção do quadro de TEV. Neste contexto, se faz necessária uma maior investigação acerca da correlação específica entre os fatores pró coagulantes e o desenvolvimento de trombos para que sejam desenvolvidas alternativas direcionadas para este quadro, tendo como fator causador deficiência na cascata da coagulação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] RODRIGUES, Evandra Straza; CASTILHO-FERNANDES, Andrielle; FONTES, Aparecida Maria. Novos conceitos sobre a fisiologia da hemostasia. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, v. 10, n. 1, p. 218-233, 2012.
- [2] FALANGA, A.; MARCHETTI, M.; VIGNOLI, A. Coagulation and cancer: biological and clinical aspects. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 11, n. 2, p. 223-233, 2013.
- [3] AY, Cihan; PABINGER, Ingrid; COHEN, Alexander T. Cancer-associated venous thromboembolism: burden, mechanisms, and management. **Thrombosis and haemostasis**, v. 117, n. 02, p. 219-230, 2017.
- [4] ÜNLÜ, Betül; VERSTEEG, Henri H. Effects of tumor-expressed coagulation factors on cancer progression and venous thrombosis: is there a key factor? **Thrombosis research**, v. 133, p. S76-S84, 2014.
- [5] VAN DEN BERG, Yascha W. et al. The relationship between tissue factor and cancer progression: insights from bench and bedside. **Blood, The Journal of the American Society of Hematology**, v. 119, n. 4, p. 924-932, 2012.
- [6] HISADA, Yohei; MACKMAN, Nigel. Tissue factor and cancer: regulation, tumor growth, and metastasis. In: **Seminars in thrombosis and hemostasis**. Thieme Medical Publishers, 2019. p. 385-395.
- [7] RUF, Wolfram et al. Tissue factor and cell signalling in cancer progression and thrombosis. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 9, p. 306-315, 2011.



- [8] RENNI, Marcos José Pereira et al. Mecanismos do tromboembolismo venoso no câncer: uma revisão da literatura. **Jornal vascular brasileiro**, v. 16, n. 4, p. 308, 2017.
- [9] SHI, Dongquan et al. P-selectin: an unpredicted factor for deep vein thrombosis after total hip arthroplasty. **BioMed research international**, v. 2014, 2014.
- [10] ANTONOPOULOS, Constantine N. et al. The role of soluble P selectin in the diagnosis of venous thromboembolism. **Thrombosis research**, v. 133, n. 1, p. 17-24, 2014.
- [11] CHAUDHRY, Raheel; BABIKER, Hani M. Physiology, coagulation pathways. In: **StatPearls [Internet]**. StatPearls Publishing, 2019. [12] GROVER, Steven P.; MACKMAN, Nigel. Intrinsic Pathway of Coagulation and Thrombosis: Insights From Animal Models. 2019.
- [12] GROVER, Steven P.; MACKMAN, Nigel. Intrinsic Pathway of Coagulation and Thrombosis: Insights From Animal Models. 2019.
- [13] MACKMAN, Nigel; TILLEY, Rachel E.; KEY, Nigel S. Role of the extrinsic pathway of blood coagulation in hemostasis and thrombosis. **Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology**, v. 27, n. 8, p. 1687-1693, 2007.
- [14] SMITH, Stephanie A.; TRAVERS, Richard J.; MORRISSEY, James H. How it all starts: Initiation of the clotting cascade. **Critical reviews in biochemistry and molecular biology**, v. 50, n. 4, p. 326-336, 2015.
- [15] CAGNOLATI, D. et al. Hemostasia e distúrbios da coagulação. **Ribeirão Preto-SP**, p. 49-55, 2015.
- [16] YAN, Y. et al. Contact activation by the intrinsic pathway of blood plasma coagulation. In: **Hemocompatibility of Biomaterials for Clinical Applications**. Woodhead Publishing, 2018. p. 3-28.
- [17] MENEZES, Aline Lucia. Micropartículas circulantes e geração de trombina em pacientes com Leucemia Linfocítica Crônica. 2016.
- [18] OWENS III, A. Phillip; MACKMAN, Nigel. Microparticles in hemostasis and thrombosis. **Circulation research**, v. 108, n. 10, p. 1284-1297, 2011.
- [19] BURGER, Dylan et al. Microparticles: biomarkers and beyond. **Clinical science**, v. 124, n. 7, p. 423-441, 2013.
- [20] BLOM, Jeanet W. et al. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. **Jama**, v. 293, n. 6, p. 715-722, 2005.
- [21] SOOD, Suman L. Cancer-associated thrombosis. **Current opinion in hematology**, v. 16, n. 5, p. 378-385, 2009.
- [22] LEE, Agnes YY. Epidemiology and management of venous thromboembolism in patients with cancer. **Thrombosis research**, v. 110, n. 4, p. 167-172, 2003.
- [23] PARKIN, D. Max. Pisani P, Ferlay J. **Estimates of the worldwide incidence of**, v. 25, p. 827-841, 1999.
- [24] CONNOLLY, Gregory C.; KHORANA, Alok A. Emerging risk stratification approaches to cancer-associated thrombosis: risk factors, biomarkers and a risk score. **Thrombosis Research**, v. 125, p. S1-S7, 2010.
- [25] ASCHWANDEN, Markus et al. The value of rapid D-dimer testing combined with structured clinical evaluation for the diagnosis of deep vein thrombosis. **Journal of vascular surgery**, v. 30, n. 5, p. 929-935, 1999.
- [26] ABDALLA, Fais Husein et al. Polimorfismo de inserção ou deleção do ativador de plasminogênio tecidual e risco de trombose venosa. 2008.
- [27] DEGEN, S. J.; RAJPUT, Bhanu; REICH, E. The human tissue plasminogen activator gene. **Journal of Biological Chemistry**, v. 261, n. 15, p. 6972-6985, 1986.
- [28] RIDKER, Paul M. et al. Endogenous tissue-type plasminogen activator and risk of myocardial infarction. **The Lancet**, v. 341, n. 8854, p. 1165-1168, 1993.
- [29] COLLEN, Desire. The plasminogen (fibrinolytic) system. **Thrombosis and haemostasis**, v. 82, n. 08, p. 259-270, 1999.
- [30] DAHLBÄCK, B.; CARLSSON, Magnus; SVENSSON, Peter J. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 90, n. 3, p. 1004-1008, 1993.



- [31] LIMA, Luize G.; MONTEIRO, Robson Q. Activation of blood coagulation in cancer: implications for tumour progression. **Bioscience reports**, v. 33, n. 5, p. e00064, 2013.
- [32] NASSER, Nicola J.; FOX, Jana; AGBARYA, Abed. Potential Mechanisms of Cancer-Related Hypercoagulability. **Cancers**, v. 12, n. 3, p. 566, 2020.
- [33] Baker, DC; Brassard J. Review of Continuing Education Course on Hemostasis, Toxicologic Pathology 2011; 39:281-8.
- [34] KUSHNER, Abigail; WEST, William P.; PILLARISETTY, Leela Sharath. Virchow Triad. In: **StatPearls [Internet]**. StatPearls Publishing, 2019.
- [35] [CUNHA, Andrea Mendonça Gusmão et al. Coleção de Manuais da Farmácia: Análises Clínicas.](#) SANAR, 2019.



INVESTIGAÇÃO DA ATIVIDADE ANTINEOPLÁSICA DOS METABÓLITOS SECUNDÁRIOS LAPACHOL E β -LAPACHONA PRESENTES NO *Handroanthus heptaphyllus* (IPÊ-ROXO): UMA REVISÃO

Elias Vicente Bueno¹, Leonarda Carneiro Rocha Bezerra², Maria Vitória Lima dos Santos¹,
Danielle Victor Fernandes², Lethicia da Silva Campos¹, Milen Maria Magalhães de Souza
Fernandes³

¹ Acadêmico(a) do curso de Farmácia da Faculdades Nova Esperança (FACENE), João Pessoa, PB, Brasil.

² Acadêmica do curso de Enfermagem da Faculdades Nova Esperança (FACENE), João Pessoa, PB, Brasil.

³ Doutora em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos (PgPNSB – UFPB). Docente do curso de Farmácia da Faculdades Nova Esperança (FACENE), João Pessoa, PB, Brasil.

* Endereço para correspondência: Rua José de Oliveira Batista, 115. Valentina, João Pessoa, PB, Brasil. 58063-425. E-mail: eliasvicentebueno@gmail.com

RESUMO

Handroanthus heptaphyllus popularmente conhecido como ipê-roxo, pau d'arco, piúna, piúva, é uma espécie pertencente à família Bignoniaceae, apresenta porte arbóreo atingindo até 25 metros e está presente em ampla extensão do Brasil. A sua entrecasca contém diversos metabólitos secundários isolados e identificados, dentre eles destacam-se o lapachol e a β -lapachona os quais são relacionados ao combate de neoplasias malignas. O presente trabalho objetiva elencar a atividade antineoplásica atribuídas ao lapachol e a β -lapachona presentes no ipê-roxo através de um estudo com enfoque qualitativo, descritivo, do tipo revisão integrativa de literatura, como desenvolvimento de uma questão norteadora que delineasse a seleção dos artigos. A amostra final foi composta por 15 estudos científicos, selecionados nas bases dados U.S. National Library of Medicine (PubMed), ScienceDirect, Scientific Electronic Library Online (SciELO) e no Google Scholar, seguindo os critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos. Os Estudos evidenciam que o lapachol, bem como a β -lapachona promovem ação intracelular significativamente em enzimas, proteínas, na proliferação celular, expressão gênica, como promove estresse oxidativo, ROS e induz apoptose em células cancerígenas, fortalecendo que estes metabólitos secundários possam ser possíveis agentes antineoplásicos, sinalizando a necessidade de desenvolvimento de novas pesquisas relacionadas as propriedades antitumorais dos constituintes químicos desta planta medicinal e desenvolvimento de fitofármacos que auxiliem no combate às neoplasias malignas.

Palavras-chave: Antineoplásico; Bignoniaceae; *Handroanthus*; Produtos naturais.

INVESTIGATION OF THE ANTINEOPLASTIC ACTIVITY OF THE SECONDARY METABOLITES LAPACHOL AND β -LAPACHONA IN THE *Handroanthus heptaphyllus* (IPÊ-ROXO): A REVIEW

ABSTRACT



Handroanthus heptaphyllus popularly known as ipe-roxo, pau d'arco, piúna, piúva, is a species belonging to the Bignoniaceae family, has arboreal size reaching up to 25 meters and is present in a wide extension of Brazil. Its bark contains several isolated and identified secondary metabolites, among which stand out lapachol and β -lapachone which are related to the fight against malignant neoplasms. The present work aims to list the antineoplastic activity attributed to lapachol and β -lapachone present in ipê-roxo through a qualitative, descriptive study, such as integrative literature review, as the development of a guiding question that outlines the selection of articles. The final sample consisted of 15 scientific studies, selected from the *U.S. National Library of Medicine (PubMed)*, *ScienceDirect*, *Scientific Electronic Library Online (SciELO)* and *Google Scholar* databases, following the previously established inclusion and exclusion criteria. Studies show that lapachol, as well as β -lapachone, significantly promote intracellular action on enzymes, proteins, on cell proliferation, gene expression, as it promotes oxidative stress, ROS and induces apoptosis in cancer cells, strengthening that these secondary metabolites may be possible antineoplastic agents, signaling the need to develop new research related to the antitumor properties of the chemical constituents of this medicinal plant and the development of phytopharmaceuticals that help to combat malignant neoplasms.

Keywords: Antineoplastic; Bignoniaceae; *Handroanthus*; Natural products.

INTRODUÇÃO

O câncer ou neoplasia maligna é caracterizada pelo crescimento desordenado e caótico das células, que podem invadir tecidos ou órgãos, gerando um aumento no volume celular, formando o tumor. A semelhança das células saudáveis em relação às mutadas é o que dificulta o tratamento específico para o tipo de câncer apresentado pelos seres vivos. Diversas terapêuticas são empregadas nos tratamentos oncológicos e a necessidade de novas substâncias passa a ser requerida para o combate das neoplasias. Neste contexto ressalta-se que as espécies vegetais representam uma das maiores fontes de substâncias ativas, as quais também podem ser utilizadas nas terapias antineoplásicas¹.

Handroanthus heptaphyllus possui diversas sinonímias botânicas, dentre elas *Tabebuia avellanedae*, apresenta múltiplas denominações populares como: lapacho, pau d'arco, ipê, ipê-roxo, piúna, piúva. Usada por várias culturas desde os primórdios das civilizações, ressalta-se que os povos antigos como os incas e astecas, a reconheciam como uma planta maestra, por possuir propriedades curativas para o tratamento de diversas enfermidades².

Pertencente à família Bignoniaceae, o ipê-roxo apresenta porte arbóreo, atingindo até 25 metros e está presente em todas as regiões do Brasil. É uma espécie originária da Mata Atlântica e possui uma versatilidade de adaptação, fortalecendo sua presença principalmente na região norte como também observado na arborização de diversos centros urbanos no centro-oeste e sudeste do país. É empregada em diversos setores da economia como na indústria de mobiliários, fabricação de objetos a exemplos de alguns instrumentos musicais e ainda muito utilizados pela construção civil em razão da sua resistência e durabilidade. Sua empregabilidade é ressaltada pela etnofarmacologia havendo um amplo uso popular e apresenta diversos metabólitos secundários já isolados e identificados³.

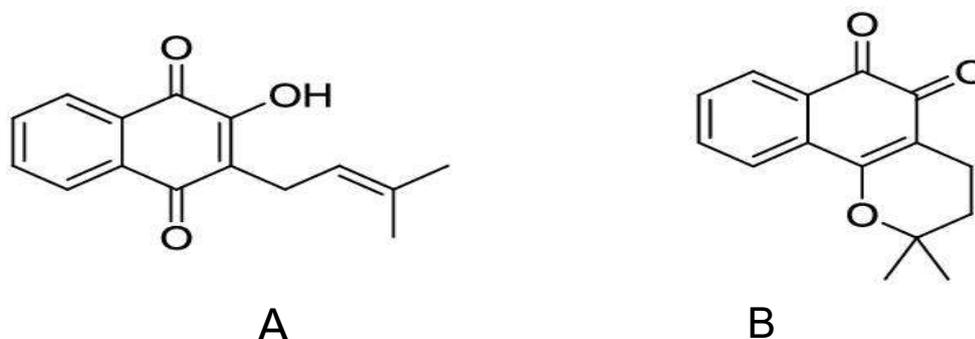
A entrecasca do ipê-roxo é rica em diversas classes de componentes químicos, sendo eles: flavonoides, naftoquinonas, quinonas, furano-quinonas, saponinas, cumarinas, dialdeídos,



ácido benzóico, ciclopenteno e derivados de benzaldeído. Estes metabólitos justificam suas diversas atividades biológicas, ações farmacológicas como antibacteriana, anti-ulcerante, leishmanicida, antineoplásica, anti-inflamatória, analgésica, imunossupressora, cercaricida, antioxidante e antifúngica, fortalecendo o uso como fitoterápico e o interesse científico da espécie para o desenvolvimento de pesquisas^{2,4,5}.

O 2-hydroxy-3-(3-methylbut-2-en-1-yl)naphthalene-1,4-dione (lapachol) é um produto natural que consiste em um metabólito secundário pertencente ao grupo das naftoquinonas e o 3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-naphthol(1,2-b)pyran-5,6-dione (β -lapachona) é derivado do lapachol sendo classificado como quinona. Estão presentes na entrecasca da espécie, sendo aproximadamente 3,7% de sua composição e dentre seus parâmetros físico-químicos ressalta-se a sua baixa hidrossolubilidade⁵⁻⁷.

Figura 1. Estrutura química do lapachol (A) e da β -lapachona (B).



Fonte: Adaptada de Bernardes e colaboradores (2013)¹⁵.

O lapachol e a β -lapachona são moléculas de amplo interesse pela química medicinal, devido as suas diversas ações farmacológica já elucidada. Em termos farmacocinéticos estas conseguem ligar-se a alvos intracelulares que promovem a indução de apoptose em células malignas de diferentes complexidades morfológicas, como células da mama, leucêmicas, prostáticas, pulmonares, epiteliais e do colorretal^{16,8,9}.

A presente pesquisa objetiva elencar a atividade antineoplásica atribuídas ao lapachol e a β -lapachona presentes no ipê-roxo e fortalecer o uso das espécies medicinais como fonte de novas substâncias terapêuticas.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo com enfoque qualitativo, descritivo, do tipo revisão integrativo da literatura realizada a partir das seguintes etapas: identificação do tema e desenvolvimento da pergunta norteadora; estabelecimento dos critérios de exclusão, inclusão, procedência e considerações dos estudos; interpretação dos dados e resultados; apresentação da revisão.



Desenvolvida a seguinte questão norteadora: “Como ocorre e desenvolve-se a atividade antineoplásica promovida pelos metabólitos secundários lapachol e β -lapachona presentes no ipê-roxo para o tratamento dos diversos tipos de câncer?” A busca literária ocorreu nos meses de abril e maio de 2020 em estudos e dados indexados nas bibliotecas virtuais: *U.S. National Library of Medicine (PubMed)*, *ScienceDirect*, *Scientific Electronic Library Online (SciELO)* e no *Google Scholar*.

Os critérios de inclusão estabelecidos foram estudos completos, publicados em língua inglesa e portuguesa que possuíam relação com a temática proposta e estavam indexados nos referidos bancos de dados, publicados entre 2010 e 2020. Já os critérios de exclusão foram os estudos repetidos, que não abordavam o tema proposto, incompletos, duplicados, anais, teses e monografias. Os descritores utilizados foram: *Handroanthus heptaphyllus*, *Tabebuia avellanedae*, *Tabebuia impetiginosa*, ipê-roxo, lapachol, β -lapachona e naphthoquinones. Enfatiza-se que para a seleção dos artigos inicialmente realizou-se a análise do título/resumo e após leitura do artigo completo.

Desenvolveu-se um quadro para instrumento de coleta de dados, a qual foi preenchida com cada estudo selecionado pelos critérios de inclusão, permitindo a obtenção das seguintes informações: (1) Procedência; (2) Autor(es); (3) Título; (4) Periódico, volume, número, página, ano; (5) Principais considerações dos artigos. Os resultados expressos em percentuais são referentes aos achados acadêmicos nas bases de dados utilizadas para a realização da pesquisa.

A análise dos estudos selecionados possibilitou identificar variáveis, observações específicas e dados científicos, que foram consolidando o conhecimento sobre as propriedades dos metabólitos de interesse (lapachol e β -lapachona) contra as neoplasias. Tanto a análise quanto a relação dos dados extraídos dos artigos foram desenvolvidos descritivamente, possibilitando contar, observar e descrevê-los, com o propósito de organizar o aprendizado gerado sobre o lapachol e a β -lapachona.

RESULTADOS

A amostra final da presente revisão integrativa é composta por 15 estudos científicos, selecionados pelos critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos. Destes artigos mensurou-se em porcentagem as plataformas inseridas, sendo encontrados: 7 (46,7%) no PubMed, 2 (13,3%) no *ScienceDirect*, 2 (13,3%) no SciELO e 4 (26,7%) no *Google Scholar*. Destes, 86,7% foram estudos voltados para pesquisas experimentais direcionadas a verificação das propriedades antineoplásicas do lapachol e β -lapachona em células neoplásicas e os 13,3% a importância dos produtos naturais em terapias ao combate do câncer e outras propriedades atribuídas ao Lapachol e β -lapachona. O Quadro 1, 2, 3 e 4 apresentam os resultados e considerações de cada um dos estudos selecionados.



Quadro 1. Estudo levantado na base de dados *U.S. National Library of Medicine (PubMed)*.

Procedência	Autor(es)	Título	Periódico/ Vol/ Nº/ Pág/ Ano	Principais considerações do artigo
PubMed	Babu MS, et al.	Lapachol inhibits glycolysis in cancer cells by targeting pyruvate kinase M2.	PLoS ONE, v.13, n.2, p.1-15, 2018.	Revelam o Lapachol como potencial inibidor da glicólise, que é um evento crítico para o desencadeamento da proliferação de células tumorais.

Fonte: Dados da pesquisa, 2020.

Quadro 2. Estudos levantados na base de dados *U.S. National Library of Medicine (PubMed)*.

Procedência	Autor(es)	Título	Periódico/ Vol/ Nº/ Pág/ Ano	Principais considerações do artigo
PubMed	Tabosa MAM, et al.	Microemulsion Formulations for the Transdermal Delivery of Lapachol.	AAPS PharmSciTech, v. 19, n. 4, p. 1837-1846, 2018.	O estudo revela que sistemas contendo Cremophor EL, Tween 20, ácido oleico e água foram capazes de formar Microemulsões satisfatórias para o carregamento transdérmico do lapachol.
PubMed	Wu Y, Wang X, Chang S, Lu W, Liu M, Pang X.	β -Lapachone induces NAD(P)H:Quinone Oxidoreductase-1 and Oxidative Stress-Dependent Heat Shock Protein 90 Cleavage and Inhibits Tumor Growth and angiogenesis	J Pharmacol Exp Ther n. 357 p. 466-475, 2016.	Identificado o mecanismo molecular da ação β -lapachona e demonstração da inibição de várias funções celulares necessárias para angiogênese tumoral.
PubMed	Oliveira KM, et al.	Ru(II)-naphthoquinone complexes with high selectivity for	J. Name., 00, 1-3, p.1-12, 2013.	Confirma a hipótese de que a coordenação da naftoquinona lapachol é uma alternativa



		triplegenegative breast cancer		interessante para desenvolver complexos com propriedades anticancerígenas relevantes.
PubMed	Xu H, et al.	Inhibitory effects of lapachol on rat C6 glioma in vitro and in vivo by targeting DNA topoisomerase I and topoisomerase II	Journal of Experimental & Clinical Cancer Research v. 35 n. 178, p. 1-10, 2016.	Os resultados mostraram que o lapachol poderia inibir significativamente o glioma C6 tanto in vitro quanto in vivo.
PubMed	Kung HN, Weng TY, Liu YL, Lu KS, Chau YP.	Sulindac Compounds Facilitate the Cytotoxicity of β -Lapachone by Up-Regulation of NAD(P)H Quinone Oxidoreductase in Human Lung Cancer Cells	PLoS ONE v.9, n. 2, p. e88122, 2014.	Relata que o Sulindac e a β -lapachona aumentam a expressão e a atividade enzimática do NQO1 e, são potenciais drogas sinérgicas que podem ser usadas em combinação para tratar células cancerígenas.

Fonte: Dados da pesquisa, 2020.

Quadro 3. Estudos levantados nas base de dados *Scientific Electronic Library Online* (SciELO).

Procedência	Autor(es)	Título	Periódico/ Vol/ Nº/ Pág/ Ano	Principais considerações do artigo
SciELO	Brandão HN, David JP, Couto RD, Nascimento JAP, David JM.	Química e farmacologia de quimioterápicos antineoplásicos derivados de plantas.	Química Nova, v. 33, n. 6, p. 1359-1369, 2010.	A análise revela que a maioria dos fármacos desenvolvidos a partir de espécies vegetais são promissores ao combate de tumores de crescimento rápido, especialmente os hematopoiéticos, mensurando a sugestão de modificações estruturais para a melhor efetividade.
SciELO	Higa RA, Aydos RD, Silva IS, Ramalho RT, Souza AS.	Estudo da ação antineoplásica de <i>Tabebuia avellanadae</i> na carcinogênese induzida por	Acta Cir. Bras. v. 26 n. 2, p. 125-128, 2011.	A β -lapachona extraída de <i>Tabebuia avellanadae</i> , na concentração utilizada de 25mg/kg administrado por via oral, não mostrou efeito protetor das lesões induzidas



		azoximetano em camundongos		pelo azoximetano no cólon de camundongos.
--	--	----------------------------	--	---

Fonte: Dados da pesquisa, 2020.

Quadro 3. Estudos levantados na base de dados *Sciencedirect*.

Procedência	Autor(es)	Título	Periódico/ Vol/ Nº/ Pág/ Ano	Principais considerações do artigo
Sciencedirect	Dias RB, et al.	β -Lapachone and its iodine derivatives cause cell cycle arrest at G2/M phase and reactive oxygen species-mediated apoptosis in human oral squamous cell carcinoma cells	Free Radical Biology and Medicine, 126, p. 87–100, 2018.	Os resultados sugeriram que a β -lapachona e seus derivados apresentaram um promissor potencial anticancerígeno in vitro e in vivo.
Sciencedirect	Seoane S, et al.	Administration of the optimized β -Lapachone–poloxamer cyclodextrin ternary system induces apoptosis, DNA damage and reduces tumor growth in a human breast adenocarcinoma xenograft mouse model	European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics n. 84 p. 497–504, 2013.	Sugerem que a administração intratumoral da melhor formulação carregada com β -Lapachona, combinada com adjuvante clássico ou terapia neoadjuvante representa uma promissora abordagem ao tratamento do câncer de mama.

Fonte: Dados da pesquisa, 2020.

Quadro 4. Estudos levantados na base de dados *Google Scholar*.

Procedência	Autor(es)	Título	Periódico/ Vol/ Nº/ Pág/ Ano	Principais considerações do artigo
Google Scholar	Januário SR, Lopes SS.	O Poder Terapêutico do ipê-roxo e seu uso na terapia complementar ao tratamento de neoplasias.	Rev Bras Terap e Saúde, v. 5, n. 1, p. 9-14, 2014.	Não encontrou-se estudos relacionados a possíveis interações medicamentosas com medicamento sintéticos e não infere os efeitos indesejáveis relacionados ao uso do Ipê-roxo.



Google Scholar	Cardoso SP, Santos DC.	Extrato do ipê-roxo como inibidor de corrosão para aços em meio ácido.	Res. Soc. Dev., v. 8, n. 2, p. 1-22, 2019.	O extrato do ipê-roxo foi avaliado como potencial inibidor de corrosão para o aço P110 e inoxidável duplex 22% Cr, na presença de HCl a 1 mol.L ⁻¹ , mostrando-se eficiente como protetor biosustentável no processo corrosivo devido a presença de diversos metabólitos secundários no extrato aquoso.
Google Scholar	Moraes PSP, et al.	Avaliação da atividade angiogênica da solução aquosa da <i>Tabebuia impetiginosa</i> (Ipê-roxo).	EVS, v.43, n.1, p.47-53, 2016.	A solução aquosa da <i>Tabebuia impetiginosa</i> (Ipê-roxo) apresentou atividade angiogênica a partir do ensaio da membrana corio-alantoide (MCA) de ovos embrionados de galinha, podendo ser considerada uma substância de potencial alvo terapêutico.
Google Scholar	Bernardes BO, et al.	3,3-Dimethyl-cis-9a,13a-diphenyl-2,3,9a,11,12,13a-hexahydro-1H-benzo-[h][1,4]dioxino [20,30:5,6][1,4]dioxino-[2,3-f]chromene	Acta Cryst. 69, p. 1487–1488, 2013.	Descreve a estrutura molecular do lapachol e da β-lapachona através da cristalografia, para entendimento da formação de isômeros e determinação estrutural precisa dos metab.

Fonte: Dados da pesquisa, 2020.

DISCUSSÃO

Devido à alta mortalidade e incidência de novos casos de neoplasias, surge a necessidade de novas terapias antineoplásicas para promoção de novos tratamentos para estas doenças. Neste contexto, os produtos naturais surgem como uma possível alternativa para produção de novos medicamentos que combatam a proliferação de células cancerígenas, a partir da atividade de metabólitos secundários que propiciam importantes efeitos biológicos, como citotoxicidade em células neoplásicas. Estudos evidenciam que o lapachol, bem como a β-lapachona afetam significativamente enzimas e proteínas, como podem lesionar a proliferação, expressão gênica e proporcionar a morte celular, por promover estresse oxidativo, desencadeado em apoptose induzida, sendo estes metabólitos considerados possíveis agentes antineoplásicos^{8,10}.

As enzimas topoisomerases I e II são responsáveis pelo funcionamento normal celular, atuando na replicação, recombinação, transcrição e remodelação da cromatina. As células neoplásicas são mais susceptíveis a estas enzimas, apresentando-as em alta quantidade



intracelular. O lapachol realiza interação relativamente forte com estas enzimas, atuando na inibição do complexo topoisomerase-DNA, afetando a duplicação do DNA e a transcrição do RNA, desencadeando em estresse oxidativo e danos na integridade do DNA, consequentemente induzindo a apoptose¹¹. Além disso, o lapachol pode ser usado para bloquear a glicólise de células cancerígenas. Durante um experimento realizado por Babu et al. (2018)⁷ utilizaram o lapachol para tratar células de melanomas, notou-se que houve a inibição eficaz da glicólise em células cancerígenas, bem como uma redução da proliferação de células de melanoma.

Baseado na pesquisa de Oliveira e colaboradores (2020)¹² onde objetivaram descobrir a atividade do sinergismo entre o lapachol e íons metálicos de rutênio, perceberam que o sinergismo possibilita alta atividade citotóxica contra linhas de células mamária cancerígenas, sendo capaz de alterar a morfologia, reduzir o tamanho e quantidade de colônias destas células. Além disso, a associação afetou o potencial da membrana mitocondrial e espécies reativas de oxigênio (ROS). Estas estão envolvidas em processos de ativação de tirosina quinase e são como mediadores de sinais de transdução, porém, em excesso causa estresse oxidativo e ativação de sinalização apoptótica. A presença do rutênio exaltou as propriedades antineoplásicas do lapachol e promoveu o excesso intracelular de ROS, resultando em apoptose.

A morte celular induzida por apoptose é regulada por processos envolvendo proteínas cinase, como a N-terminal kinase (JNK) e a mitogênio p38. A β -lapachona apresenta um promissor potencial na terapia antineoplásica por estimular a ativação da proteína JNK. Kung et al. (2014)¹³ relata em seu estudo que células de câncer de pulmão com concentração de β -lapachona com 5 μ M, incubadas no período de 0 a 9 horas, tiveram morte celular induzida por apoptose. Relatam que houve um aumento nos níveis intracelular de cálcio e redução do potencial da membrana mitocondrial, afetando a produção de energia e respiração celular, bem como observou-se ativação dos componentes da via apoptótica, aumento da expressão de calpaínas e JNK nas células, resultando em morte celular por apoptose. Logo, a β -lapachona apresenta importante atividade na indução de apoptose em células cancerígenas.

O estudo de Wu e colaboradores (2016)⁹ demonstra um experimento em que grupos de 6 a 7 camundongos com linhagens de células humanas de câncer de próstata e pulmão (xenoenxerto), receberam 25 mg/kg por dia de β -lapachona e foram sacrificados quando atingiram 20% de carga tumoral do peso corporal. Perceberam que a β -lapachona desencadeia a clivagem de uma molécula de proteína de choque térmico 90 (Hsp90), sendo esta considerada uma oncoproteína responsável por promover a evolução molecular, principalmente de células neoplásicas. A Hsp90 interage com receptores que irão promover angiogênese, transdução de sinal, diferenciação celular, anti-apoptose, metástase e sobrevivência das células cancerígenas. Porém, a clivagem da Hsp90 promovida pela β -lapachona desencadeia



em estresse oxidativo, afeta funções vitais e inibição acentuada da angiogênese e no crescimento de tumor tanto *in vitro* como *in vivo*.

Dias et al. (2018)¹⁰ concluiu em seu estudo que a β -lapachona possui potencial promissor *in vivo* e *in vitro*, sendo capaz de exercer atividade citotóxica, fragmentando DNA internucleossômico, promovendo ROS e caspases, mediando apoptose imediata nas células cancerígenas humanas analisadas em seu estudo. Além disso, é ressaltado em sua pesquisa que a β -lapachona apresenta maior especificidade em relação a agentes antineoplásicos convencionais, que se acumulam em diversas células, tanto as normais como as cancerígenas.

Diante a prevalência e mortalidade do câncer de mama entre as mulheres, Seoane et al. (2013)¹⁴ realizou experimentos utilizando um complexo de β -lapachona e ciclodextrinas (CD). As CD são oligossacarídeos cíclicos com capacidade de melhorar estabilidade e solubilidade de moléculas hidrofóbicas. Nesse sentido, utilizaram este complexo para tratar as células cancerígenas. Os resultados obtidos foram relevantes, pois a β -lapachona melhorou a solubilidade em cerca de 50 vezes no complexo, apresentou diminuição significativa na viabilidade celular, grande quantidade de ROS, consequentemente induzindo a apoptose das células, sendo demonstrada pela rápida liberação de citocromo condrial C e pela clivagem seletiva da enzima RNA polimerase. Os autores acreditam que o complexo de β -lapachona é um indutor altamente seletivo de apoptose precoce em células cancerígenas por promover interação com enzimas pró-apoptóticas, ativando-as.

Os estudos selecionados na presente pesquisa apresentam diferentes mecanismos de ação intracelular, tanto do lapachol como da β -lapachona. É relevante que em na maioria dos artigos selecionados enfatizam atividade antineoplásica nas células testadas, que os metabólitos de interesse promovem citotoxicidade e apoptose induzida, ressaltando a possibilidade de desenvolvimento de estudos de delineamentos de fitofármacos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudos evidenciam atividade antineoplásica do lapachol como da β -lapachona extraídas das entrecascas da espécie *Handroanthus heptaphyllus* (ipê-roxo), têm como evidência que, estes metabólitos secundários apresentam atividade antineoplásica e podem ser promissores fitofármacos para o tratamento das neoplasias malignas. Diferentes tipos de experimentos, foram desenvolvidos pelos autores, e na maioria dos estudos ocorreram citotoxicidade e indução de apoptose, atingindo-se as atividades antineoplásicas esperadas. Porém, sinalizam a necessidade de desenvolvimento de novas pesquisas relacionadas as propriedades antineoplásicas dos metabólitos oriundos desta planta medicinal primordialmente no contexto pré-clínico e posteriormente no clínico, visando a promoção do incentivo de estudos de formulações, eficácia terapêutica, efeitos colaterais e determinação do uso seguro



destes metabólitos, possibilitando a construção de um novo fitofármaco com propriedades antineoplásicas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brandão HN, David JP, Couto RD, Nascimento JAP, David JM. Química e farmacologia de quimioterápicos antineoplásicos derivados de plantas. *Quím Nova*. 2010; 33(6):1359-1369. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422010000600026>
2. Januário SR, Silvério-Lopes SO. Poder terapêutico do ipê-roxo e seu uso na terapia complementar ao tratamento de neoplasias. *Revis Bras Terap Saúde*. 2014; 5(1):9-14. <https://doi.org/7436/rbts-2014.05.01.02>
3. Santos DC, Cardoso SP. Extrato do ipê-roxo como inibidor de corrosão para aços em meio ácido. *Res Soc Dev*. 2019; 8(2):e5082777. <http://doi.org/10.33448/rsd-v8i2.777>
4. Moraes PSP, Carvalho CS, Chaves DA, Sousa MAM, Lemes SR, Araújo LA, Mrué F, Melo-Reis PR. Avaliação da atividade angiogênica da solução aquosa da *Tabebuia impetiginosa* (ipê-roxo). *EVS*. 2016; 43(1):47-53. <http://doi.org/10.18224/est.v43i1.5199>
5. Tabosa MAM, Andrade ARB, Lira AAM, Sarmento VHV, Santana DP, Leal LB. Microemulsion formulations for the transdermal delivery of Lapachol. *AAPS PharmSciTech*. 2018; 19(4):1837-1846. <https://doi.org/10.1208/s12249-018-0995-2>
6. Higa RA, Aydos RD, Silva IS, Ramalho RT, Souza AS. Estudo da ação antineoplásica de *Tabebuia avellanadae* na carcinogênese induzida por azoximetano em camundongos. *Acta Cir Bras*. 2011; 26(2):125-128. <https://doi.org/10.1590/S0102-86502011000200009>
7. Babu, MS, Mahanta S, Lakhter AJ, Hato T, Paul S, Naidu SR. Lapachol inhibits glycolysis in cancer cells by targeting pyruvate kinase M2. *PLoS ONE*. 2018 13(2):e0191419. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191419>
8. Jardim GAM, Cruz EHG, Valença WO, Lima DJB, Cavalcanti BC, Pessoa C, Rafique J, Braga AL, Jacob C, Júnior ENS. Synthesis of selenium-quinone hybrid compounds with potential antitumor activity via rh-catalyzed c-h bond activation and click reactions. *Molecules*. 2017; 23(1):83. <https://doi.org/10.3390/molecules23010083>
9. Wu Y, Wang X, Chang S, Lu W, Liu M, Pang X. β -Lapachone Induces NAD (P) H: Quinone Oxidoreductase-1–and Oxidative Stress–Dependent Heat Shock Protein 90 Cleavage and Inhibits Tumor Growth and Angiogenesis. *J Pharmac Expe Ther*. 2016; 357(3):466-475. <https://doi.org/10.1124/jpet.116.232694>
10. Dias RB, Araújo TBS, Freitas RB, Rodrigues ACBC, Sousa LP, Sales CBS, Valverde LF, Soares MBP, Reis MG, Coletta RD, Ramos EAG, Camara CA, Silva TMS, Filho JMB, Bezerra DP, Rocha CA. β -Lapachone and its iodine derivatives cause cell cycle arrest at G2/M phase and reactive oxygen species-mediated apoptosis in human oral squamous cell carcinoma cells. *Free Rad Biol Med*. 2018; 126:87-100. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.07.022>
11. Xu H, Chen Q, Wang H, Xu P, Yuan R, Li X, Bai L, Xue M. Inhibitory effects of lapachol on rat C6 glioma in vitro and in vivo by targeting DNA topoisomerase I and topoisomerase II. *J Exp Clin Cancer Res*. 2016; 35:178. <https://doi.org/10.1186/s13046-016-0455-3>



12. Oliveira KM, Peterson EJ, Carroccia MC, Cominetti MR, Deflon VM, Farrell NP, Batista AA, Correa RS. Ru(ii)-Naphthoquinone complexes with high selectivity for triple-negative breast cancer. *Dalton Trans.* 2020. <https://doi.org/10.1039/D0DT01091J>
13. Kung HN, Weng TY, Liu YL, Lu KS, Chau YP. Compostos de Sulindac Facilitam a Citotoxicidade da β -Lapachona pela regulação positiva da NAD (P) H Quinona Oxidoreductase em células de câncer de pulmão humano. *PLoSONE.* 2014; 9(2):e88122. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088122>
14. Seoane S, Díaz-Rodríguez P, Sendon-Lago, J, Gallego R, Pérez-Fernández R, Landin M. Administration of the optimized β -Lapachone–poloxamer–cyclodextrin ternary system induces apoptosis, DNA damage and reduces tumor growth in a human breast adenocarcinoma xenograft mouse model. *Euro J Pharma Biophar.* 2013; 84(3):497-504. <http://doi.org/10.1016/j.ejpb.2012.12.019>
15. Bernardes BO, Ferreira ABB, Wardell JL, Wardell SMSV, Netto-Ferreira JC, Tiekink ERT. 3,3-Dimethyl-cis-9a,13a-diphenyl[2,3,9a,11,12,13a-hexahydro-1Hbenzo[h][1,4]dioxino[2,3 0:5,6][1,4]dioxino-[2,3-f]chromene. *Acta Cryst.* 2013; 69:o1487–o1488. doi:10.1107/S1600536813023660



MASTECTOMIA PROFILÁTICA BILATERAL COM PRESERVAÇÃO DO MAMILO EM PACIENTES COM MUTAÇÕES BRCA 1 E 2

Jossiane do Prado Lenz¹, Elisangela da Costa Farias², Natalia Diniz Nunes Pazos³, Milenna Saavedra do Amaral Lopes⁴

¹ Centro Universitário UNIFASIFE, Sinop – MT

² Centro de Capacitação Educacional – CEE -, Recife – PE

³ Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa – PB

⁴ Faculdade Nova Esperança, João Pessoa – PB

*Endereço para correspondência: Rua Pascoal Moreira, 1226, Centro, Santa Carmem- Mato Grosso- Brasil. E-mail: Jossiane.prado@yahoo.com.br.

RESUMO

A mastectomia profilática fornece uma redução no risco de desenvolvimento de câncer de mama em até 90% dos casos de mutações no gene BRCA. Com base nas evidências atuais, o padrão-ouro é representado pela mastectomia poupadora de mamilo (MPM), que surge como opção para mulheres que têm um tumor pequeno em estágio inicial ou predisposição comprovada. Este trabalho objetivou revisar a literatura científica que aborda evidências atuais que sustentam o papel da mastectomia profilática poupadora de mamilo com o seu impacto na vida das pacientes. Os materiais e métodos caracterizou-se como uma revisão sistemática da literatura com abordagem qualitativa e teórica envolvendo estudos publicados de 2017 a 2020, indexados nas bases de dados SciELO, PUBMED e MEDLINE. A mastectomia redutora de risco, foi umas das indicações cirúrgicas com a finalidade profilática de reduzir os índices de câncer de mama, 202 (58,4%) pacientes sendo 144 (41,6%) delas foram submetidas a uma mastectomia unilateral, destas, 201 pacientes (58,4%) foram diagnosticadas com BRCA1 positivo e 145 (41,9%) com BRCA2. As pacientes relataram satisfação geral com as mamas, chegando alcançar 73,7% do total. O bem-estar psicossocial e o bem-estar sexual, foi relatado em 78,6 e 79,4% das pacientes, já o bem-estar físico e a satisfação geral com a cirurgia foi relatados em 80,6 e 79,7%. A atual técnica de mastectomia poupadora de mamilo é um procedimento viável com baixo índice de complicações.

Descritores: Mastectomia profilática; mutações BRCA1/2; câncer de mama.

BILATERAL PROPHYLACTIC MASTECTOMY WITH NIPPLE PRESERVATION IN PATIENTS WITH BRCA 1 AND 2 MUTATIONS

ABSTRACT

Prophylactic mastectomy removes a reduction in the risk of breast cancer in up to 90% of cases of mutation in the BRCA gene. Based on current statistics, the gold standard is represented by breast mastectomy (MPM), which appears as an option for women who have a small tumor in the initial phase or a proven predisposition. This work aimed to review the scientific literature that addresses the current impacts they support or the role of prophylactic breast mastectomy with an impact on patients' lives. Systematic literature review, with a qualitative and theoretical approach of the studies published from 2017 to 2020, indexed in the SciELO, PUBMED and MEDLINE databases. Risk-reducing mastectomy was one of the surgical surgeries with prophylactic reduction in breast cancer rates, 202 (58.4%) patients, 144 (41.6%) of whom underwent unilateral mastectomy, of these, 201 patients (58, 4%) were diagnosed with BRCA1 positive and 145 (41.9%) with BRCA2. As the patients reported general satisfaction with the breasts, reaching 73.7% of the total. Psychosocial and sexual well-being were related to 78.6



and 79.4% of patients, while physical well-being and general satisfaction with surgery were related to 80.6 and 79.7%. The current breast mastectomy technique is a viable procedure, with a low rate of complications.

Keywords: Prophylactic mastectomy; mutation in BRCA1/2; Breast cancer.

INTRODUÇÃO

O risco de desenvolver câncer de mama nas mulheres com a predisposição hereditária no gene BRCA 1 e 2, devido a uma mutação, é 12% maior do que na população em geral, os portadores desta predisposição têm um risco cumulativo de câncer de mama, ambos respectivamente, 71,4 a 87% para a mutação *BRCA1* e de 77 a 88% para a mutação *BRCA2*, ao longo dos 80 anos de idade, além de terem um risco significativamente maior de desenvolver outros tipos de câncer, como por exemplo, de ovário e/ou de próstata^{1,2,3}. As associações das mutações genéticas da linhagem germinativa de todos os cânceres de mama somam menos de 15%².

O câncer de mama nos portadores da mutação do BRCA geralmente é bilateral e multicêntrico, com início precoce de desenvolvimento para aqueles que possuem a predisposição no gene BRCA1, particularmente, ocorre antes dos 50 anos e é mais provável que o portador desenvolva o câncer de mama do tipo triplo negativo sendo mais agressivo, já os portadores que possuem o BRCA2 positivo ou com mutação BRCA negativa, são considerados menos agressivos⁴. As proteínas desempenham uma função fundamental nas respostas a danos causados no DNA, é considerada uma via essencial que garante a duração das células mamárias normais e/ou malignas¹.

Os portadores do BRCA 1 e 2 necessitam de aconselhamento genético, triagem intensiva de prevenção de câncer de mama e de ovário. Entre os exames necessários e que fazem parte do aconselhamento e acompanhamento, estão o exame de mamografia anual adicional a partir dos 30 anos de idade, início da realização da ressonância magnética anual iniciada a partir dos 25 anos de idade, triagem semestral de câncer de ovário incluindo ultrassom transvaginal e o exame sérico de CA-125, que é um marcador tumoral que se mede no sangue, também iniciado a partir dos 30 anos de idade, não obstante a isso, entra a principal, se não a mais importante, a cirurgia de redução de risco, que inclui a salpingo-ooforectomia bilateral e a mastectomia profilática bilateral redutora de risco, incluindo a mastectomia poupadora de mamilo e a poupadora de pele^{2,5}.

Com os avanços atuais em relação ao câncer de mama, a melhor compreensão sobre esse tema são os avanços nas técnicas de cirurgia e no aperfeiçoamento dos métodos adjuvantes, ambos, permitem o acesso a cirurgia conservadora sendo considerada a primeira linha de tratamento eficaz que gera resultados superiores quando comparadas às técnicas convencionais. No entanto, a mastectomia convencional é inevitável em pacientes cujo resultados apontam tumores grandes e multicêntricos ou exija contraindicações para



radioterapia pós-operatória, nesses casos são utilizadas técnicas que conservam a maior parte de tecido autólogo sem que o mesmo prejudique o prognóstico da paciente⁶.

Os avanços das técnicas profiláticas aumentaram consideravelmente nos últimos anos, permitindo novos avanços no diagnóstico genético, nos métodos radiológicos e na mastectomia profilática para reduzir o risco de desenvolver câncer de mama. A mastectomia profilática, envolve a remoção de todo o tecido para que se possa reduzir o risco potencial de desenvolver câncer de mama, no entanto, não pode-se dizer que ela irá eliminar o risco, mas sim diminuir consideravelmente em até 90% dos casos de mutações no gene BRCA^{3,6}.

Em diversos estudos a mastectomia poupadora de mamilo (MPM), têm se apresentado como um procedimento oncológico seguro na cirurgia de câncer de mama. A MPM tornou-se a melhor opção para mulheres que necessitam de tratamento e de mastectomia com reconstrução de implante primário, apresentando maior satisfação e melhor qualidade de vida quando comparado à mastectomia radical, preservando de maneira íntegra as estruturas e a forma das mamas, sem que haja comprometimento dos objetivos oncológicos^{7,8,9}.

O objetivo desse estudo foi buscar evidências científicas atuais, que sustentem o papel da mastectomia profilática poupadora de mamilo (MPM) como padrão-ouro, sendo utilizada como opção para mulheres que apresentam um tumor pequeno em estágio inicial ou com diagnóstico positivo para mutações no gene BRCA 1/2, relatando o seu impacto na qualidade de vida.

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão de literatura, de caráter exploratório e descritivo, que visou relacionar as variáveis de análise, bem como apresentar subsídios de informação que possam servir para ações de transformação da realidade. Nesse sentido, os resultados foram apresentados na forma qualitativa, a partir da coleta de informações disponibilizadas na língua portuguesa, espanhola e inglesa, nas bases de dados Scielo, PubMed e Medline. O período da pesquisa dos artigos foi entre Janeiro e Fevereiro de 2020, utilizando as palavras chaves: Mastectomia profilática; mutações BRCA1/2; câncer de mama e seus respectivos termos na língua inglesa, Prophylactic mastectomy; mutation in BRCA1/2; Breast cancer.

A revisão compreendeu o período de abrangência dos artigos publicados entre os anos de 2015 a 2020. Os estudos recuperados foram selecionados independentemente e classificados quanto à relevância. Os dados foram extraídos para síntese qualitativa, de acordo com o propósito da pesquisa. Por esse critério, foram selecionados 13 artigos. Em seguida, foi feita uma leitura minuciosa dos resumos dos mesmos, levando em consideração a relevância do título e ao periódico publicado. Títulos que fugiram do tema ou do periódico selecionado para a pesquisa, foram descartados. Ao final, foi realizado a síntese dos principais resultados encontrados com o uso do método qualitativo através de leitura seletiva de artigos que



atendiam ao propósito da pesquisa. Os trabalhos citados nesses documentos, bem como a literatura de suporte, foram incluídos nesta revisão.

RESULTADOS

Na tabela 1, se encontram todos os resultados obtidos e que foram selecionados durante a pesquisa, contabilizando o total de 10 artigos. Para a extração das informações no processo revisional, elaborou-se um instrumento contendo as seguintes informações: autor, objetivo e metodologia.

Autor	Objetivo	Metodologia
(13)	Aplicar o questionário BREAST-Q aos pacientes antes da cirurgia e nos pontos de acompanhamento de 1 e 2 anos.	No período de janeiro de 2011 e janeiro de 2015, 46 pacientes relataram a presença da mutação BRCA1 / 2, elegíveis para mastectomia profilática poupadora de mamilo (NSM) e reconstrução protética imediata da mama. As pacientes foram submetidas a NSM e reconstrução subcutânea com implante coberto por uma tela de polipropileno revestida com titânio (TiLoop [®]). O questionário BREAST-Q foi aplicado aos pacientes antes da cirurgia e nos pontos de acompanhamento de 1 e 2 anos.
(12)	Avaliar questões relacionadas a mastectomia.	Foi realizado um estudo retrospectivo, analisando pacientes com câncer de mama. Um painel externo de três cirurgiões serviu para gerar pontuações médias para parâmetros predefinidos. Com base na pontuação total, os resultados foram designados como excelentes, bons, moderados ou ruins.
(24)	Avaliar a utilidade da cirurgia profilática na síndrome hereditária do câncer de mama.	Revisão de literatura de diferentes estudos extraídos de bibliotecas eletrônicas, como a Scientific Electronic Library Online (SciELO), MedLine-PubMed e



		UpToDate, através da construção de questões clínicas e termos MeSH focados principalmente na busca específica por informações. da síndrome hereditária do câncer de mama.
(15)	Relatar a segurança oncológica do mastectomia poupadora de mamilo e fornecer dados com base em evidências aos pacientes e profissionais de saúde sobre a preservação do complexo mamilo-areolar durante uma mastectomia com redução de risco em uma população com mutações no BRCA.	Realizou uma revisão retrospectiva de pacientes com mutações deletérias do BRCA que sofreram mastectomia poupadora de mamilo com redução de risco em 9 instituições de 1968 a 2013.
(23)	O objetivo do estudo foi investigar o risco de recaída associado à mastectomia poupadora de mamilo (NSM) para câncer de mama e a satisfação das mulheres com a preservação do NAC.	Foi realizado uma restrospectiva de todos os pacientes que realizaram mastectomia poupadora de pele (SSM) ou NSM de 2007 a 2012 para câncer de mama ou carcinoma ductal in situ (DCIS), comparando o grupo NSM e SSM para resultados oncológicos e cirúrgicos. A satisfação e a qualidade de vida dos pacientes foram avaliadas por um questionário projetado especificamente.
(14)	Avaliar a incidência de complicações cirúrgicas associadas à mastectomia poupadora de mamilo (NSM) com reconstrução de implante primário, analisar fatores de risco para complicações cirúrgicas precoces e tardias do NSM e determinar a incidência de recorrências locais e a segurança da poupadora o complexo mamilo-aréola (NAC).	Este estudo é um coorte retrospectivo incluiu 435 pacientes com 441 procedimentos de NSM durante um período de 9 anos (2004-2012). Todas as complicações cirúrgicas e o resultado oncológico foram registrados durante o acompanhamento.
(22)	Realizar uma revisão abrangente da literatura atual sobre a reconstrução autóloga após o NSM foi realizada.	O banco de dados MEDLINE foi consultado usando as interfaces de usuário OVID e PubMed. No OVID, os "assuntos médicos" (MeSH) "mastectomia", "mamilos" e "retalhos cirúrgicos" foram explodidos e combinados com modificadores "e", produzindo 204 artigos. No PubMed, a frase de pesquisa "mastectomia poupadora de[a] mamilo autóloga"



		produziu 149 resultados.
(16)	O objetivo da presente revisão foi investigar o resultado de portadores de mutação submetidos à terapia conservadora de mama em relação aos parâmetros locais e distantes (taxa de metástase, sobrevida).	Revisão foi realizada do ponto de vista do oncologista por radiação. Apenas dados retrospectivos estavam disponíveis em relação à avaliação local dos resultados.
(18)	Examinar cânceres incidentais, complicações operatórias e recorrências locorregionais em portadores de mutação BRCA1 / 2 que foram submetidos ao NSM para redução de risco e tratamento de câncer.	Consiste em uma revisão retrospectiva dos resultados patológicos e dos 201 portadores BRCA1 / 2 de duas instituições diferentes que foram submetidas ao NSM de 2007 a 2014.

Tabela 1: Resultados obtidos durante a pesquisa para mastectomia profilática bilateral com preservação do mamilo em pacientes com mutações BRCA 1 e 2.

DISCUSSÃO

Com estudos comprovando o baixo risco de envolvimento do complexo mamilo areolar em pacientes com histórico de mutação genética, era natural que as técnicas de preservação de mamilo fosse desenvolvidas no final da década de 90. Em 1999, o benefício da mastectomia profilática poupadora de mamilo foi apresentada e alcançou uma redução de 90% no desenvolvimento de câncer de mama, levando ao movimento de abordagem poupadora do mamilo para reduzir o risco em pacientes com BRCA positivo. Os benefícios, juntamente com os resultados estéticos foram se aprimorando com as técnicas do contorno ideal das mamas, diminuindo as cicatrizes e aumentando a satisfação das pacientes, levaram a rápida aceitação do método cirúrgico ¹⁰.

A mastectomia bilateral profilática poupadora de mamilo (MPM) têm desempenhado um excelente papel no tratamento precoce contra o câncer de mama. Embora a cirurgia tenha sido uma das primeiras ferramentas terapêuticas utilizadas, os primeiros procedimentos realizados eram mutilantes para as mulheres, porém, necessários para impedir a disseminação da doença para outros órgãos ¹¹.

A mastectomia poupadora de mamilo é considerada o melhor método preventivo contra o câncer de mama em uma população com BRCA positivo e deve ser oferecida como estratégia para reduzir o risco de câncer de mama nessas pacientes que apresentam mutação, sendo utilizada como uma das melhores opções de triagem e redução de risco. No coorte do seu estudo, a mastectomia bilateral profilática foi realizada em 202 (58,4%) pacientes e 144 (41,6%) delas foram submetidas a uma mastectomia unilateral para reduzir o risco secundário de um câncer prévio na mama, destas, 201 pacientes (58,4%) foram diagnosticadas com BRCA1 positivo e 145 (41,9%) com BRCA2 positivo. Após a cirurgia profilática, nenhuma das pacientes desenvolveu câncer de mama no tecido subcutâneo, na parede torácica e na cicatriz da mastectomia, e nem tão pouco, ao lado/local do procedimento onde ocorreu a mastectomia bilateral de redução de risco¹⁵.

Um estudo realizado com 26 (5,9%) pacientes demonstrou que estas apresentaram complicações cirúrgicas precoce, onde a isquemia/necrose do retalho cutâneo foi a principal complicação. Já a taxa de excisão do complexo mamilo areolar foi de 24 casos (5,4%) devido à confirmação de células cancerígenas no tecido subareolar. A contração capsular ocorreu em 33 (7,4%) dos casos e a recidiva local foi de 32 (7,3%) das pacientes. Embora raras, as



complicações muito graves requerem outra cirurgia podendo levar a perda do implante mamário ou podendo ocorrer complicações relacionadas à cicatrização ou à viabilidade do retalho, o que levaria a longos períodos convalescentes. No entanto, não causaria atrasos na quimioterapia ou radioterapia adjuvante. Não obstante, a cirurgia mastectomia poupadora de mamilo foi o principal tratamento para o câncer de mama em 252 (57,93%) das pacientes¹⁴.

Alguns estudos sugerem que a cirurgia é um procedimento oncológicamente seguro para as pacientes selecionadas adequadamente, mas se faz necessário um acompanhamento adicional a longo prazo^{19,21}. Nos casos onde o exame de ressonância magnética (RM) constatar uma distância tumor-mamilo, inferior a 2,0cm, e os resultados da biópsia congelada intraoperatória forem negativos para células tumorais na base do mamilo, a reconstrução imediata da mama com preservação do mamilo é realizada garantindo segurança oncológica para as pacientes, melhorando a qualidade de vida²⁰.

A melhora na qualidade de vida de pacientes portadoras da mutação BRCA1/2 é relatada em um estudo realizado com 46 pacientes que realizaram a mastectomia profilática poupadora de mamilo. No geral, todas tiveram um acompanhamento de 1 a 2 anos após a cirurgia, e responderam a um questionário BREAST-Q (Avaliação de Resultados da Mamoplastia Redutora) que foi aplicado antes da cirurgia e após a cirurgia durante os acompanhamentos. As pacientes relataram satisfação geral com as mamas, ultrapassando altas taxas, chegando alcançar 73,7% do total. O bem-estar psicossocial e o bem-estar sexual, foi relatado em 78,6 e 79,4% das pacientes, já o bem-estar físico e a satisfação geral com a cirurgia foi relatado em 80,6 e 79,7% respectivamente. Os resultados confirmam o alto grau de satisfação com melhora na qualidade de vida e na auto estima das mulheres, correspondendo às expectativas¹³.

A probabilidade de lesões pré-malignas ou malignas nas mulheres portadoras da mutação BRCA1/2 é considerada baixa no momento da mastectomia profilática quando comparada com mulheres que realizaram a mastectomia terapêutica, sugerindo que a MPM pode ser apropriada e oncológicamente segura para mulheres selecionadas com resultados positivos de BRCA1/2²⁵.

De acordo com o estudo realizado com 397 pacientes que foram submetidas a mastectomia poupadora de mamilo, 201 delas apresentaram resultados positivos para BRCA1/2 e 125 (62,2%) tinham mutação no BRCA1, 76 (37,8%) tinham mutação no BRCA2 e 150 (74,6%) foram submetidas a mastectomia profilática para redução de risco, nenhuma destas mastectomias tiveram uma margem mamilo-areolar positiva¹⁸. Ainda corroborando com os estudos realizados¹², após o acompanhamento de 12 meses, a coorte dos autores incluiu 2023 pacientes que realizaram a MPM, destas, 376 realizaram mastectomia bilateral. Os resultados sugerem que a mastectomia auxilia na redução dos efeitos psicológicos e físicos, sendo realizadas tanto em pacientes com câncer de mama ou em pacientes com BRCA1/2 positivo.

Recomenda-se que mulheres com menos de 30 anos devem realizar a mastectomia profilática, uma vez que 3% dos cânceres de mama associados ao gene BRCA desenvolvem nesta idade. Em torno de 5 a 10% dos cânceres de mama estão relacionados com uma predisposição genética, entre os principais estão: BRCA1/2, que são considerados genes supressores de tumores, localizados nos cromossomos 13 e 17, com alta penetrância, ambos somam 20 a 25% de todos os cânceres de mama hereditários²⁴.

As evidências científicas indicam que a mastectomia profilática reduz o risco de câncer de mama e ovário, no entanto, ela não elimina o risco completamente de desenvolver a neoplasia e, sugerindo a vigilância subsequente e acompanhamento clínico. As pacientes que apresentaram resultados positivos para BRCA1/2 e que optarem por não realizarem a cirurgia profilática, deverão fazer a mamografia precocemente, incluindo auto-exame das mamas a partir dos 18 anos, já as pacientes com idade entre 25 a 35 anos deverão fazer a mamografia e



a ressonância magnética juntamente com a ultrassom transvaginal duas vezes por ano, além de realizar o exame de sangue CA 125, que é um marcador tumoral²⁴.

Desta forma, a mastectomia profilática com preservação do mamilo é considerada uma opção para portadores da mutação BRCA1/2. Pois a curto prazo resulta no controle da neoplasia e redução da probabilidade de metástase, aumentando a sobrevida global quando comparada a pacientes com câncer de mama esporádicos, independente do manejo clínico local¹⁶. Recentemente, uma análise prospectiva confirmou que mulheres jovens com mutação no gene BRCA tiveram a mesma sobrevida global e livre de metástases quando comparadas com as pacientes não portadoras da mutação¹⁷.

CONCLUSÃO

Contudo, a mastectomia profilática bilateral poupadora de mamilo demonstrou alta eficácia na prevenção do desenvolvimento de câncer de mama em pacientes portadoras da mutação BRCA1/2. Além de apresentar poucas complicações cirúrgicas, promove resultados estéticos superiores às cirurgias convencionais, melhorando a qualidade de vida e aumentando a autoestima das mulheres com relação as suas mamas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ARMSTRONG, N. et al. A systematic review of the international prevalence of *BRCA* mutation in breast cancer. **Clin Epidemiol**. 2019;11:543-561.
2. POGODA, K et al. Efeitos das mutações germinativas *BRCA* no prognóstico do câncer de mama triplo-negativo. **J Oncol**, 2020.
3. LEE, A et al. *BRCA1/BRCA2* Pathogenic Variant Breast Cancer: Treatment and Prevention Strategies. **Ann Lab Med**. 2020;40(2):114-121.
4. GILBERT, E et al. Differences Among a Modern Cohort of *BRCA* Mutation Carriers Choosing Bilateral Prophylactic Mastectomies Compared to Breast Surveillance. **Ann Surg Oncol**. 2017;24(10):3048-3054.
5. PALUCH-SHIMON, S et al. Prevention and screening in *BRCA* mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for cancer prevention and screening. **Annals of Oncology**. 2016; v.27(5):103–110.
6. AVELLANEDA et al. Mastectomía ahorradora de piel tipo IV con injerto libre de areola-pezón para reconstrucción con prótesis en cirugía reductora de riesgo. **Cir. plást. iberolatinoam**. 2019; 45(2):139-150.
7. KRAJEWSKI, AC et al. Expanded indications and improved outcomes for nipple-sparing mastectomy over time. **Ann Surg Oncol**.2015;22:3317–3323.
8. TANG, R et al. Nipple-sparing mastectomy in irradiated breasts: selecting patients to minimize complications. **Ann Surg Oncol**. 2015;22:3331–3337.
9. FREDERICK, MJ et al. Nipple-sparing mastectomy in patients with previous breast surgery: comparative analysis of 775 immediate breast reconstructions. **Plast Reconstr Surg**. 2015;135:954–962.
10. ASHIKARI, ANDREW Y et al. “Nipple sparing mastectomy techniques: a literature review and an inframammary technique.” **Gland surgery**. 2018; 7,3:273-287.
11. MILKO, G et al. La cirugía oncoplástica de la mama: Una técnica quirúrgica que mejora la calidad de vida de las pacientes. **Rev Med Hered**.v.27;4, 2016
12. DE VITA, et al. Outcome Evaluation after 2023 Nipple-Sparing Mastectomies: Our Experience. **Cirurgia plástica e reconstrutiva**. 2017;139;335-347,.



13. CASELLA, D et al. "Nipple-sparing bilateral prophylactic mastectomy and immediate reconstruction with TiLoop® Bra mesh in BRCA1/2 mutation carriers: A prospective study of long-term and patient reported outcomes using the BREAST-Q." 2018;39: 8-13.
14. RADOVANOVIC, Z et al. Nipple-Sparing Mastectomy with Primary Implant Reconstruction: Surgical and Oncological Outcome of 435 Breast Cancer Patients. **Breast Care**. 2018;13(5):373–8.
15. JAKUB, JW et al. Oncologic Safety of Prophylactic Nipple-Sparing Mastectomy in a Population With *BRCA* Mutations: A Multi-institutional Study. **JAMA Surg**. v. 2018;153(2):123–129.
16. VALLARD, A et al. Is breast-conserving therapy adequate in BRCA 1/2 mutation carriers? The radiation oncologist's point of view. **Br J Radiol**. 2019.
17. COPSON ER , et al. Germline BRCA mutation and outcome in young-onset breast cancer (POSH): a prospective cohort study . **Lancet Oncol**.2018;19;169 – 80.
18. YAO, K et al. Nipple-sparing mastectomy in BRCA1/2 mutation carriers: an interim analysis and review of the literature [published correction appears. **Ann Surg Oncol**. 2015;22(2):370-376,.
19. MORIS, D et al. "Nipple-Sparing Mastectomy with Immediate Breast Reconstruction in Breast Cancer Patients with Tumour-Nipple Distance Less Than 2.0 cm: The Jury is Still Out." **World journal of surgery**.2017;41,(1): 348.
20. MOTA, BS et al. Nipple Sparing Mastectomy for the Treatment of Breast Cancer: A Systematic Review. **Cochrane database Syst Rev**.2016.
21. RYU, J et al. "Feasibility of Nipple-Sparing Mastectomy with Immediate Breast Reconstruction in Breast Cancer Patients with Tumor-Nipple Distance Less Than 2.0 cm." **World journal of surgery**.2016;40(8): 2028-35.
22. SHAY, P et al.Reconstrução autóloga após mastectomia poupadora de mamilo: uma revisão abrangente da literatura atual.**Gland surg**. 2018;7(3):316-324.
23. MESDAG, V et al. Mastectomia poupadora de mamilo para câncer de mama está associada a alta satisfação do paciente e resultados oncológicos seguros.**J Gynecol Obstet Hum Reprod**.2017; 46 (8): 637-642.
24. VIAL,L et al. **Cirurgia profilática na síndrome do câncer hereditário da mama**. **Rev Chil Cir**. 2016;68(6):462-466.
25. REYNOLDS, C et al. Prophylactic and Therapeutic Mastectomy in BRCA Mutation Carriers: Can the Nipple Be Preserved? **Ann Surg Oncol** .2011; 18 (11): 3102-9.



MEDIDAS PROFILÁTICAS PARA PORTADORES ASSINTOMÁTICOS DA SÍNDROME DE LYNCH

Maria Tereza de Medeiros Leite Espinola¹, Bianca Medeiros Ferraz da Nóbrega¹, Carolina Feitosa de Oliveira¹, Darlana Nalrad Teles Leite¹, Emmanuel Renato Cavalcanti dos Santos¹, Rodrigo Niskier Ferreira Barbosa²

¹Acadêmico de Medicina do Centro Universitário de João Pessoa (UNIPÊ).

² Professor orientador do Centro Universitário de João Pessoa (UNIPÊ).

*Correspondência: BR-230, km 22, s/n, Água Fria, João Pessoa - PB, Brasil. E-mail: terezamespinola11@gmail.com

RESUMO

Introdução: A Síndrome de Lynch (SL) é uma condição hereditária, autossômica dominante com penetrância próxima a 80%, que eleva o risco para o desenvolvimento do câncer colorretal hereditário. O aconselhamento genético e exames periódicos permite direcionar medidas que minimizem o risco para o desenvolvimento desta neoplasia maligna. **Objetivo:** Realizar uma revisão das publicações acerca das medidas de prevenção aos portadores da Síndrome de Lynch. **Método e materiais:** Estudo descritivo realizado através da revisão de publicações científicas consultadas através das bases de dados PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde. **Resultados:** Pacientes com histórico familiar assintomáticos devem ser testados para alterações gênicas associadas a SL, além da colonoscopia bianual ou anual (estratificada pela idade de acordo com a alteração gênica encontrada), endoscopia digestiva e exames de imagens da região abdominal e pélvica. É recomendado que os pacientes com SL sejam informados sobre a possibilidade do uso diário de aspirina como forma de redução do risco de câncer colorretal. A colectomia total profilática, com anastomose ileorretal, é uma opção cirúrgica para redução do risco do desenvolvimento da neoplasia nos portadores da síndrome. Ademais, uma vacina aplicada em modelos animais da SL preveniu o crescimento de tumores colorretais e os camundongos testados apresentaram sobrevida prolongada, trazendo uma excelente perspectiva para humanos. **Conclusão:** A escolha do método profilático adequado ao paciente está relacionada com o diagnóstico genético em pacientes com histórico familiar, além do eficiente e constante acompanhamento clínico dos portadores, possibilitando a decisão das estratégias preventivas adequadas a cada caso.

Palavras-chave: Síndrome de Lynch; Câncer Colorretal Hereditário; Prevenção.

PROPHYLACTIC MEASURES FOR ASYMPTOMATIC CARRIERS OF LYNCH SYNDROME

ABSTRACT

Introduction: Lynch Syndrome (SL) is an autosomal dominant hereditary condition with a penetrating rate close to 80%, which increases the risk for the development of hereditary colorectal cancer. Genetic counseling and periodic examinations allow targeting measures that minimize the risk for the development of this malignant neoplasia. **Objective:** To carry out a review of publications on prevention measures for people with Lynch Syndrome. **Method and materials:** Descriptive study performed through the review of scientific publications consulted through the PubMed database and Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). **Results:** Patients with



asymptomatic family history should be tested for gene alterations associated with SL, in addition to biannual or annual colonoscopy (stratified by age according to the gene alteration found), digestive endoscopy and abdominal and pelvic region imaging. It is recommended that patients with SL be informed about the possibility of daily aspirin use as a way to reduce the risk of colorectal cancer. Total prophylactic colectomy with ileorectal anastomosis is a surgical option to reduce the risk of developing neoplasia in patients with the syndrome. In addition, a vaccine applied to animal models of SL prevented the growth of colorectal tumors and the mice tested showed prolonged survival, bringing an excellent perspective for humans. **Conclusion:** The choice of the appropriate prophylactic method for the patient is related to the genetic diagnosis in patients with family history, in addition to the efficient and constant clinical follow-up of the carriers, allowing the decision of the appropriate preventive strategies for each case.

Keywords: Lynch syndrome; Hereditary Colorectal Cancer; Prevention.

INTRODUÇÃO

Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), estima-se cerca de 40.990 novos casos de câncer colorretal, no ano de 2020, além de 18.867 óbitos decorrente desta patologia, de acordo com dados publicados em 2017. Dessa forma, é evidente que fatores ambientais e genéticos sejam um estímulo para o desenvolvimento da neoplasia, dentre tais fatores pode-se destacar a Síndrome de Lynch como um importante agravante genético.

Aproximadamente 20% dos pacientes que desenvolvem câncer colorretal apresentam susceptibilidade genética à neoplasia, resultante de erros genéticos que impedem ou diminuem os mecanismos de reparações no DNA, dessa forma, a Síndrome de Lynch (SL) é um dos fatores que elevam as probabilidades de desenvolvimento do câncer colorretal hereditário, assim como risco acrescidos de tumores extra-cólicos (TEC). Ademais, o surgimento de sinais e lesões tumorais vem a ocorrer em pacientes em idades mais jovens (meados quarenta anos).

Afim de reduzir os riscos de desenvolvimento dos tumores malignos, atenuando a incidência e mortalidade em decorrência desta condição, ações de prevenção e conscientização dos portadores é de suma importância para a promoção do controle da evolução e surgimento de neoplasias malignas bem como a detecção precoce dos cânceres suscetível ao rastreamento, por meio de testes genéticos e exames periódicos preventivos. Por meio destas ações profiláticas é possível a melhoria na qualidade de vida dos portadores, além de minimizar os prejuízos futuros para estes.

METODOLOGIA

O estudo em questão trata-se de uma revisão bibliográfica do tipo narrativa de cunho descritivo, os dados foram recolhidos de fontes de pesquisas reconhecidas e fidedignas, como Ministério da Saúde (MS), PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e livros acadêmicos; cuja informações foram interpretadas e analisadas de forma seletiva e criteriosa, para a construção do mesmo. Os seguintes descritores foram utilizados: Síndrome de Lynch, câncer colorretal hereditário, prevenção.



A sua realização consiste na possibilidade de análise, tal como elucidação de informações referente aos períodos de 2000-2020. Nesse cenário, o tema proposto e averiguado é baseado em fatos e informações pré-existentes, ponderados com o apoio da literatura referente aos temas discorridos, com o objetivo de enriquecer a construção do trabalho, estabelecendo vínculos e relações que possibilitaram a formação dos pilares para a composição da temática do trabalho referido. A realização da busca dos dados foi realizada nos idiomas português e inglês.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a análise dos diversos artigos e discussões sobre o tema, é possível traçar estratégias e ações efetivas de cuidado para tais portadores. Pacientes os quais possuem histórico familiar que cânceres colorretais podem ser testados para a identificação da SL, uma vez que os sinais e sintomas da síndrome são semelhantes as demais formas de câncer colorretal, havendo, a partir do resultado, condutas e ações que minimizem os prejuízos para estes.

Genética e aconselhamento genético:

A síndrome é explicada por uma condição autossômica dominante associada a mutações em alguns genes responsáveis pelo reparo de do DNA, dentre eles os genes MSH2, MSH6, MLH1, PMS1 e PMS2 (2, 3). O risco do desenvolvimento de câncer em indivíduos com a referida síndrome é de 80% (em meados 80 anos). Assim, sem essa defesa do reparo do DNA, os erros se acumulam nas células e podem levar a uma variedade de cânceres, dentre o mais evidente o câncer colorretal (CCR).

A partir de casos de antecedentes familiares com CCR, os testes genéticos para análise de alterações gênicas associadas a SL podem ser aconselhado para determinados pacientes, onde haverá a detecção de mutações nos genes MSH2 e MLH1 por meio dos critérios, mais comumente utilizados, de Amsterdã I ou II e Bethesda, associados a cerca de 90% dos casos de SL. Possibilitando a exclusão ou inclusão da chance do desenvolvimento de neoplasias associada a mutações dos genes supracitados, possibilitando opções terapêuticas preventivas e efetivas para tais pacientes.

Tratamentos:

Alguns artigos apontam que a detecção precoce e prevenção são importantes para trilhar o tratamento e evitar o agravo dos malefícios causados por esta mutação genética, dessa forma, além do aconselhamento genético, a colonoscopia bianual ou anual (estratificada pela idade de acordo com a alteração gênica encontrada), endoscopia digestiva e exames de



imagens da região abdominal e pélvica são efetivas medidas de acompanhamento no desenvolvimento das neoplasias associadas à síndrome para estes pacientes.

Ademais, a quimioprevenção e a mudança da dieta são algumas opções consideradas para os portadores com risco para o desenvolvimento da neoplasia maligna, uma vez que foi observado que uma dieta rica em fibras colabora para a diminuição do risco dos tumores, assim como uma dieta rica em cálcio reduz o risco do desenvolvimento dos mesmos. Nesse sentido, também é notório a eficácia no uso diário em doses baixas da aspirina – evidenciando-se o uso do naproxeno (Naprosyn) – como uma droga preventiva para o desenvolvimento do CCR.

Nessa perspectiva, para pacientes que manifestam lesões tumorais a colectomia total profilática, com anastomose ileorretal, é uma opção cirúrgica – invasiva – ou seja, uma ressecção da lesão índice com a vigilância contínua de outras lesões que venham a ocorrer para redução do risco do desenvolvimento da neoplasia nos portadores da síndrome.

Vacina:

Segundo pesquisas do DKFZ - o Centro Alemão de Pesquisa do Câncer em Heidelberg, na Alemanha – há possibilidade da real eficácia de vacinas com potencial na prevenção do câncer colorretal hereditário (CCRH). Assim, por meio da análise dos DNAs de diversos tumores colorretais, foram selecionados determinados grupos em comuns, em que neoantígenos foram combinados para a criação da vacina, reduzindo o desenvolvimento de tumores colorretais e ocorreu o prolongamento da sobrevivência dos camundongos testados portadores da SL.

Nesse sentido, a vacina consiste em uma imunossupressão contra o câncer por meio da utilização de neoantígenos formados a partir de defeitos de reparos da incompatibilidade de DNA. Ademais, além de ser um fármaco já utilizado de forma preventiva, o naproxeno pareceu melhorar a eficácia da vacina testada. Desse modo a vacina traz uma boa perspectiva para a administração em humanos e uma melhor condição de tratamento para os portadores da Síndrome de Lynch.

CONCLUSÃO

É perceptível que a ocorrência do câncer colorretal (CCR) está, algumas vezes, associado a fatores genéticos como a Síndrome de Lynch (SL), dessa forma a escolha do método preventivo adequado ao paciente que apresenta histórico familiar de tal neoplasia é de fundamental importância para o descobrimento da condição de portador da SL.

Ademais, o constante acompanhamento clínico dos portadores e realização de exames periódicos e preventivos – como a colonoscopia, endoscopia e exames de imagem – é indispensável para tais pacientes, pois é a partir dessas medidas que há a possibilidade da formulação de decisões, condutas e estratégias preventivas adequadas a cada caso. Por



consequente, por meio da conscientização, prevenção e detecção precoce da condição é possível evitar o aumento do número de óbitos e complicações em decorrência desta circunstância, com isso possibilitando a melhora na qualidade de vida dos portadores da doença e a expectativa de vida dos mesmos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. BRASIL, Ministério da Saúde. **Falando sobre câncer do intestino**, 2003. Disponível em: http://www1.inca.gov.br/publicacoes/Falando_sobre_Cancer_de_Intestino.pdf. Acesso em: 5 de Junho de 2020.
2. MATOS, Maria Beatriz de; BARBOSA, Laura Elisabete; TEIXEIRA, João Paulo. **Narrative review comparing the epidemiology, characteristics, and survival in sporadic colorectal carcinoma/Lynch syndrome**. J. Coloproctol. (Rio J.), Rio de Janeiro, v. 40, n. 1, p.7378, Mar.2020.Disponível em<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S223793632020000100073&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 5 Junho de 2020.
3. MONAHAN, Kevin J. et al. Guidelines for the management of hereditary colorectal cancer from the British society of gastroenterology (BSG)/Association of coloproctology of great Britain and Ireland (ACPGBI)/United Kingdom cancer genetics group (UKCGG). **Gut**, v. 69, n. 3, p. 411-444, 2020.
4. NATIONAL CANCER INSTITUTE. **Could a Vaccine Prevent Colorectal Cancer in People with Lynch Syndrome?**, 2019. Disponível em: <https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2019/vaccine-prevents-colorectal-lynch-syndrome>. Acesso em: 5 de junho de 2020.
5. PASTOR, Tatiane de Pinho. **Variantes de sequência no gene MSH2 em pacientes selecionados para a Síndrome de Lynch**. Rio de Janeiro, 2014.
6. SANTOS, Marisa et al. **Extensive colectomy in colorectal cancer and hereditary nonpolyposis colorectal cancer - long-term results**. J. Coloproctol. (Rio J.), Rio de Janeiro, v. 39, n. 3, p. 223-230, Set. 2019 Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S223793632019000300223&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 5 de Junho 2020.
7. VALADÃO, Marcus et al. A importância da suspeição clínica no diagnóstico e tratamento do câncer colorretal hereditário. **Revista Brasileira de Coloproctologia**, Rio de Janeiro, v. 28, n. 4, p. 454-461, 2008.
8. VALADÃO, Marcus; CASTRO, Leonaldson dos Santos. Câncer colo-retal hereditário. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, Rio de Janeiro, v. 34, n. 3, p. 193-200, 2007.
9. SILVA, Roberta Vasconcelos et al. **Hereditary nonpolyposis colorectal cancer identification and surveillance of high-risk families**. Clinics, São Paulo, v. 60, n. 3, p. 251-256, Junho 2005. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1807-59322005000300011&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 5 de Junho de 2020.
10. WOLF, Andrew I.; BUCHANAN, Adam H.; FARKAS, Linda M.. **Historical review of Lynch syndrome**. J. Coloproctol. (Rio J.), Rio de Janeiro v. 33, n. 2, p. 95-110, Junho 2013. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2237-93632013000200095&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 5 de Junho de 2020.



NOVAS POSSIBILIDADES PARA O RASTREAMENTO POPULACIONAL DO CÂNCER DE COLO UTERINO

Daniel Meira Nóbrega de Lima¹

1. Discente do Curso de Medicina do Centro de Ciências Médicas da Universidade Federal da Paraíba (UFPB). Endereço para correspondência: CCM – UFPB, Campus I, Jardim Universitário, s/n, Castelo Branco, João Pessoa, Paraíba, Brasil. CEP: 58051-900. Tel: (83) 3216 – 7617. E-mail: danielmrnobrega@gmail.com

RESUMO

Introdução: O atual programa de rastreamento do câncer de colo uterino em vigor no Brasil preconiza a realização do exame Papanicolau a cada três anos após dois exames normais consecutivos com intervalo de um ano, sendo realizado entre mulheres de 25 a 64 anos. No entanto, há em diversos países, programas de rastreamento distintos, utilizando exames, faixas etárias, grupos de risco diferentes. **Objetivo:** Avaliar se os métodos organizacionais dos programas de rastreamento dos demais países possuem melhor efetividade, eficiência e eficácia comparado ao nosso atual modelo. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão sistemática, descritiva, construída a partir de 13 estudos publicados nas bases de dados da Pubmed/MEDLINE e Cochrane Library, entre 2009 e 2020. Como critérios de inclusão foram utilizados trabalhos originais em português e inglês, que possuísem financiamento próprio. **Resultados:** Compreendemos que o teste de DNA-HPV por sua alta sensibilidade e valor preditivo negativo permite que o exame seja realizado a cada 5 anos, bem como a possibilidade de autocoleta do usuário, aumentando a adesão ao exame. Além disso, o teste de DNA-HPV como teste primário seguido do teste de citologia oncológica caso alterado, ajudaria a diminuir os custos em saúde, assim como classificar as mulheres em grupos de alto risco com HPV 16/18 positivo. **Conclusão:** Há necessidade de reorganizar o programa de rastreamento populacional do câncer de colo uterino com vistas a aumentar a cobertura de usuários, diminuir os custos e melhor classificar e acompanhar.

Palavras-chave: Neoplasias do colo uterino; Políticas públicas; Saúde da mulher.

NEW POSSIBILITIES FOR POPULATION SCREENING OF CERVICAL CANCER

ABSTRACT

Introduction: The current cervical cancer screening program in force in Brazil recommends the Papanicolau test every three years after two consecutive normal tests with an interval of one year, being performed between 25 and 64 years. However, there are distinct screening programs in diverse countries, using tests, age groups, different risk groups. **Objective:** To assess whether the organizational methods of screening programs in other countries have better effectiveness, efficiency and effectiveness compared to our current model. **Methodology:** This study is a systematic review, built from 13 studies published in the databases of Pubmed/MEDLINE, and Cochrane Library, between 2009 and 2020. As inclusion criteria,



original Works in Portuguese and English were used, which own financing. **Results:** It is understood that the DNA-HPV test due to its high sensitivity and negative predictive value allows the exam to be performed every 5 years, as well as possibility of self-collection by the user, increasing adherence to the exam. In addition, the HPV-DNA test as the primary test followed by the oncotic cytology test is altered, would help to lower health costs, just as classify women into high-risk groups with positive HPV 16/18. **Conclusion:** There is a need to reorganize the cervical cancer population screening program in order to increase user coverage, decrease costs and better classify and monitor.

Keywords: Uterine cervical neoplasms; Public policy; Women's health.

INTRODUÇÃO

O câncer de colo uterino, uma das mais importantes afecções da saúde da mulher, é uma doença evitável. Causado pela infecção do papilomavírus humano (HPV), essa neoplasia tem potencial de prevenção e cura próximo de 100%, haja vista a disponibilidade atual de testes de rastreamento com alta sensibilidade – que são capazes de detectar lesões pré-cancerosas, com tratamento bastante eficaz –, além de vacinas para seu agente causal. (1)

Estima-se que, entre os anos de 2020 e 2022, ocorrerá uma incidência anual de 16.590 novos casos, isto é, cerca de 15,43 casos/100 mil mulheres. Assim, o câncer cervical é a terceira neoplasia mais incidente, desconsiderando os tumores de pele não melanoma. (2)

Desse modo, o programa de rastreamento populacional, entre eles, o do câncer de colo uterino, é uma das principais formas de intervenção em saúde pública. O Papanicolau, realizado no Brasil através do exame citológico, possibilita o rastreio entre mulheres de 25 a 64 anos, a cada 3 anos, após dois exames consecutivos normais. (3)

Porém, em diversos países, programas de rastreamento distintos são realizados, utilizando-se não apenas outros testes, mas, também, focando-se em faixas etárias diferentes e diversas variações de periodicidade. (4)

O desenvolvimento de um programa de “screening” com base populacional depende de diversas variáveis – como a disponibilidade de um teste muito sensível, de baixo custo, fácil aplicabilidade – em uma doença de alta incidência, prevalência e com história natural bem conhecida e estágio pré-clínico. (5)

O exame Papanicolau, apesar de sua aparente simplicidade, exige não apenas um treinamento dos profissionais de saúde que coletam e analisam, como, também, de uma estrutura laboratorial e organizacional. Portanto, a performance entre os programas de prevenção e detecção precoce apresentam alterações entre países desenvolvidos e subdesenvolvidos, devendo os estudos serem individualizados segundo a realidade de cada sistema de saúde.

Assim, uma vez que são perceptíveis as dificuldades existentes em nosso atual sistema – devido à baixa cobertura populacional, sendo muitas vezes, na atenção primária repetido – o exame Papanicolau a cada 1 ano ou menos nas mesmas mulheres, ao invés de



realizar busca ativa nas usuárias que nunca fizeram o rastreamento (6 - 7). Afora a dificuldade em acesso à consulta e seu retorno – devido a desigualdade sociais, distância, falta de tempo (8 - 9), poucos insumos e baixa quantidade de profissionais (10) –, ocorre a perda das consultas agendadas para o procedimento referido, devido a fatores de ordem socio-psicológica, como a vergonha (55,6%), crenças e atitudes (36,1%), desconforto (32,5%) e dor (20,7%). (9, 11).

Por isso, compreende-se que há uma necessidade de averiguar novas possibilidades para nosso programa de rastreio visando um modelo mais eficaz, eficiente e efetivo.

MATERIAIS E MÉTODOS

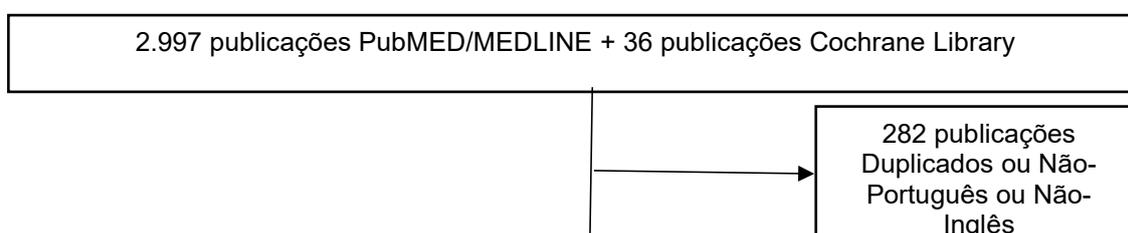
Este trabalho realiza uma revisão sistemática de artigos publicados com desenho de pesquisa do tipo meta-análise, coorte e revisão sistemática, em inglês ou português, sobre programas de rastreamento populacional em câncer de colo uterino, nas bases de dados PubMed/MEDLINE e Cochrane Library.

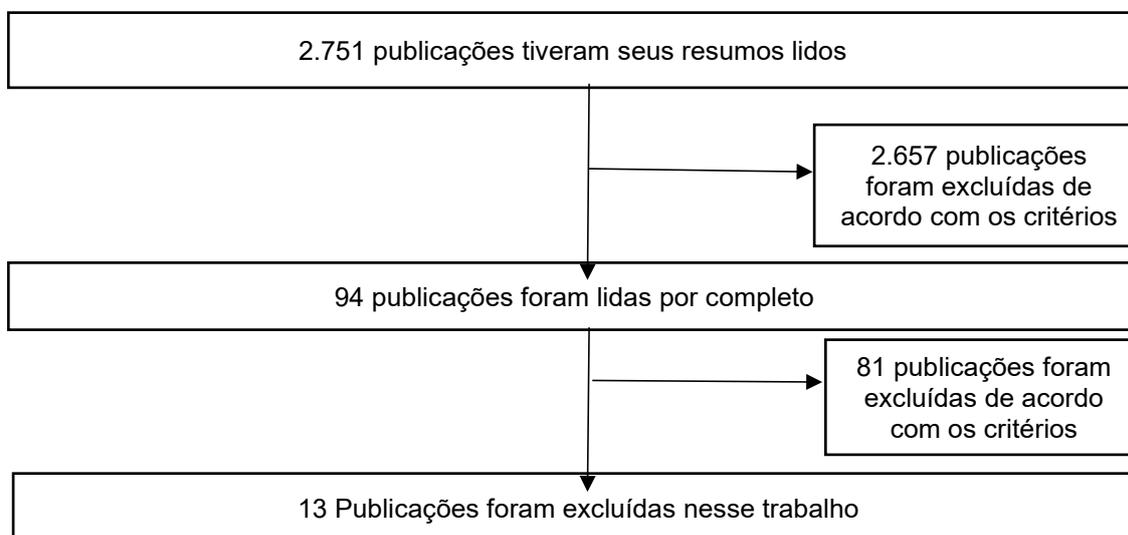
Foram selecionados trabalhos publicados entre 2009 e 2020, que abarcam as seguintes variáveis: cobertura populacional, custo-efetividade, adesão populacional/melhor seguimento, sensibilidade e especificidade dos exames, satisfação do usuário, tempo gasto por profissionais de saúde.

Utilizamos descritores em saúde fornecidos pelo DeCS/BVS (Descritores em Ciências da Saúde/Biblioteca Virtual em Saúde) e MeSH (Medical Subject Headings), em inglês: “screening”, “cervical cancer”, “cytology” e “HPV test”. Eles foram utilizados utilizando-se partícula de conexão “AND” no Pubmed. E no Cochrane Library, foi feita a pesquisa através de todas as publicações relacionadas a Câncer Cervical. E excluímos os trabalhos duplicados entre as bases de dados, estudos financiados por laboratório ou empresas privadas e estudos em que ocorrem vieses ou erros estatísticos.

Como critérios de inclusão utilizamos os trabalhos publicados nas bases de dados do PubMed/MEDLINE e Cochrane Library; publicados entre janeiro de 2009 e janeiro de 2020; delineamento do estudo meta-análise, coorte ou revisão sistemática; publicados em inglês ou português; empregassem as variáveis selecionadas acerca do rastreamento populacional do câncer de colo uterino; financiamento próprio ou do governo.

Tabela 1. Fluxograma da seleção de artigos





Fonte: do autor (2020)

Tabela 2. Publicações incluídas neste trabalho.

Estudo e ano	Nº de Pacientes	Base de Dados	Tipo de Estudo
MALAGÓN, T., et al., 2018	236.564	Pubmed	Coorte
KIRSCHNER, B., et al., 2011	202.534	Pubmed	Coorte
HAMMER, A., et al., 2019	1907	Pubmed	Coorte
MELNIKOW J. et al., 2018	989620	Pubmed	Revisão Sistemática
SNIJERS, P. et al, 2013	119642	Pubmed	Revisão Sistemática
CHORLEY, A., et al., 2017.	1868	Pubmed	Revisão Sistemática
GUPTA, S., et al., 2018	163.879	Pubmed	Revisão Sistemática
O'DONOVAN, J., et al., 2019	>55.000	Pubmed	Revisão Sistemática
ARBYN, M., et al., 2014.	154446	Pubmed	Meta-análise
MUSA, J., et al., 2017	41599	Pubmed	Meta-análise
KITCHENER, H. et al., 2014	8873	Pubmed	Coorte
KOLIOPOULOS, G. et	>140.000	Cochrane	Revisão Sistemática



al., 2017			
ARBYN, M. et al., 2013	23179	Cochrane	Revisão Sistemática

Fonte: do autor (2020)

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O Papanicolau realizado pelos profissionais de saúde é, atualmente, o principal método de rastreio para câncer de colo uterino em nosso país. Apesar de ser um exame com boa sensibilidade e especificidade, observa-se na prática que há muitos obstáculos que impedem sua abrangência na população, sua coleta, bem como sua adesão e seguimento.

Além disso, observa-se que há não apenas outros exames que possuem igual ou maior eficácia para um programa de rastreio, como também existem novas metodologias para auxiliar o programa, potencializando sua ação.

O teste do HPV – muito utilizado como triagem inicial em países como Holanda, Suécia, Espanha, Estados Unidos – vem substituindo o Papanicolau devido à sua capacidade de diagnosticar o causador o papilomavírus humano e, dessa forma, conseguindo rastrear as pessoas com risco, até mesmo das lesões pré-cancerosas muito antes do surgimento. Isso permite aumentar o período entre os exames, como muitos países têm feito – como em Portugal que realiza a 5/5 anos, Holanda de 10/10 anos, ao invés de 3/3 anos como no Brasil, uma vez que a positividade para o HPV, sobretudo quando realizado em conjunto a genotipagem do vírus, possibilita a classificação do risco da paciente, haja vista a existência de vários tipos, alguns mais oncogênicos do que outros, como os 16/18. (4, 12)

O teste Papanicolau deve ser realizado por um profissional de saúde bem treinado, já que demanda da expertise do operador para visualização da junção ectocervical – diferentemente do teste do HPV que devido a sua simplicidade técnica pode ser realizado pela própria usuária. Isso resulta não apenas na economia, associado ao menor tempo necessário de profissionais de saúde para realizar o exame, como também na dilatação entre o intervalo de rastreio; além de oferecer com maior segurança o fim do rastreio à usuária que ultrapassa a idade alvo do programa. (12 - 14)

O teste do HPV tem demonstrado maior grau de sensibilidade a custo de uma especificidade discretamente reduzida em relação ao exame citológico. Possuindo, conforme diversos estudos, aumentos de 23% a 34% de maior sensibilidade para detectar o NIC2+ e de 29% para o NIC3+. Além disso, apesar de amostragem do teste HPV ter uma sensibilidade e especificidade menor em relação ao realizado pelo profissional de saúde. Segundo estudos,



a sensibilidade para (NIC2+) é de 76% x 88%; sensibilidade (NIC3+): 84% x 89%; especificidade (NIC2+): 86% X 89%; especificidade (NIC3+): 87% X 96%. Assim, apesar da acurácia menor observamos que a autoamostragem pode ser utilizada para o programa de rastreio, uma vez que possui sensibilidade maior do que o exame citológico. (13, 15, 16, 17)

São muitos os obstáculos que impedem o acesso, adesão e seguimento das mulheres ao programa. As impossibilidades ao acesso em saúde são do âmbito institucional, pessoal, econômico, social e culturais. Foram relatadas questões como a “distância a unidade mais próxima”, “falta de tempo”, “filhos pequenos em casa”, “trabalho”, “fome”, “vergonha”, “dor”, “religião”, “desconforto”, “acreditar não ser importante”, “crença que existe coisas piores”, “dificuldade em marcar a consulta”, “dificuldade no seguimento em caso positivo”. Assim, a autoamostragem ajudaria a trazer, para as unidades de saúde, as pacientes que nunca fizeram o teste ou realizaram há muito tempo. Uma vez que os estudos demonstraram que as pacientes sentem mais confortáveis, menos dor, menos vergonha. Sabe-se também que após um exame positivo, as usuárias tendem a buscar profissionais de saúde para o seguimento do cuidado. (15, 18, 19)

O resultado multiprofissional e coeso da equipe é fundamental para a plena atuação do programa de rastreio. E, nos últimos anos, temos visto o despontamento da atuação do agente comunitário de saúde (ACS), em várias políticas públicas de saúde. Seu papel fundamental, enquanto ponto das unidades básicas de saúde e a comunidade, permite com que as equipes de saúde tenham melhor acesso a casa da população. Assim, os ACS podem não apenas realizar uma busca ativa das usuárias – que porventura não costumam realizar o exame citológico e têm pouca adesão à unidade de saúde –, como também podem facilitar que profissionais de saúde com ensino superior tenham acesso à casa das pacientes. Ademais, os ACS têm importante papel da educação popular em saúde e na conscientização dos usuários. (20)

Além disso, têm sido observadas políticas paralelas que fomentem o aumento a busca das mulheres pelo exame, como propagandas em TVs, rádio, outdoor, panfletos, bem como ações diretas como telefonema, lembretes e cartas convites. Percebeu-se um resultado positivo aumentando a cobertura populacional dos programas de rastreio, assim, diminuindo a morbimortalidade causada pela afecção. (21)

Outro ponto importante, em um programa de rastreamento, é definir a faixa etária da população alvo. Alguns países têm estudado a possibilidade de ampliar o teto da idade de rastreio. Estudos demonstram que aumentar, para até 75 anos, a idade de rastreio tem a capacidade de reduzir significativamente o risco de câncer nessa faixa etária. Sendo observado uma redução do risco de desenvolver o câncer de colo uterino de 1/588 para 1/6525 quando empregado o teste do HPV e 1/1206 quando utilizado o teste citológico. Observamos, também, que se ambos forem negativos a chance de uma mulher desenvolver no resto da sua vida se aproxima a 1 caso para 10.000 mulheres. (22)



Apesar de sabermos que a maior parte dos casos de câncer de colo uterino (40 a 80%) deve-se a mulheres que não participavam do programa de rastreio, foi identificado nos estudos que 20 a 40% dos casos de câncer após os 65 anos, ocorreram entre mulheres que realizavam os exames regularmente, mas desenvolveram alterações após a faixa etária. Contudo, sabe-se que as principais pesquisas relacionadas a essa temática de ampliação da faixa etária é realizada em países desenvolvidos, sendo necessárias mais pesquisas para entender a realidade brasileira. (23 - 24)

CONCLUSÃO

Percebe-se a necessidade de reestruturação do programa de rastreio no Brasil, uma vez que o teste do HPV se demonstra mais indicado como exame de triagem inicial para um programa, por ter um melhor custo-benefício, maior sensibilidade e especificidade discretamente menor, contudo corrigido após utilizar o exame citológico em seguida.

Além disso, devemos implementar a possibilidade de realização da autoamostragem para o teste do HPV para as mulheres que não costumam ir às unidades de saúde nem realizar o Papanicolau. Bem como, criar campanhas nos meios de comunicação e através dos ACS para aumentar a cobertura da população que faz esses exames.

Ainda são inconclusivos os resultados da política de ampliação do rastreio para faixas etárias de até 70-75 anos, uma vez que os principais resultados advêm de países desenvolvidos, e que têm uma marcada apresentação de prevalência bimodal, sendo um dos picos na população mais idosa. Assim, a presente pesquisa reforça a necessidade de pesquisas nacionais e em países subdesenvolvidos para melhor elucidar a operacionalidade desse tipo de política na realidade brasileira.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mezei AK, Armstrong HL, Pedersen HN, Campos NG, Mitchell SM, Sekikubo, M, et al. Cost-effectiveness of cervical cancer screening methods in low- and middle-income countries: A systematic review. *Int J Cancer*. 2017;141(3):437–446.
2. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. – Rio de Janeiro: INCA, 2019.
3. Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Divisão de Detecção Precoce e Apoio à Organização de Rede. – 2. ed. rev. atual. – Rio de Janeiro: INCA, 2016.



4. Projeto Oncorede [recurso eletrônico]: a (re)organização da rede de atenção oncológica na saúde suplementar / Martha Oliveira ... [et al.]. – Rio de Janeiro: ANS, 2016
5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Rastreamento / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2010.
6. Andrade MS, Almeida MM, Araújo TM, Santos KO. Fatores associados a não adesão ao Papanicolau entre mulheres atendidas pela Estratégia Saúde da Família em Feira de Santana, Bahia, 2010. *Epidemiol. Serv. Saúde* [Internet]. 2014 Mar [cited 2019 Dez 06] ; 23(1): 111-120. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S223796222014000100111&lng=en
7. Amorim VM, Barros MB, César CL, Carandina L, Goldbaum M. Fatores associados à não realização do exame de Papanicolaou: um estudo de base populacional no Município de Campinas, São Paulo, Brasil. *Cad. Saúde Pública* [Internet]. 2006 Nov [cited 2019 Dez 06] ; 22(11): 2329-2338. Available from:http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102311X2006001100007&lng=en.
8. Carvalho VF, Kerber NP, Wachholz VA, Pohlmann FC, Marques LA, Francioni FF. Acesso ao exame Papanicolau por usuários do sistema único de saúde. *Rev. RENE*. 2016;17(2), 198-207.
9. Carvalho V, Kerber N, Souza C, Pinheiro T, Monte A, Costa M. Alterações no Papanicolau: dificuldades no seguimento das orientações profissionais. *Rev. APS*. 2018; 21(1), 21-28.
10. Santos E, Silva K, Bezerra A. Desafios para a organização do rastreamento do câncer no colo uterino em um município da região metropolitana do Recife. *Rev. Ciênc. Med*. 2012;21(1-6), 45-54.
11. Silva M, Teixeira E, Ferrari R, Cestari M, Cardelli A. Fatores relacionados a não adesão à realização do exame Papanicolau. *Rev RENE*. 2015;16(4), 532-539.
12. Kitchener H, Canfell K, Gilham C, Sargent A, Roberts C, Desai M, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of primary human papillomavirus cervical screening in England: extended follow-up of the ARTISTIC randomised trial cohort through three screening rounds. *Health Technol Assess*. 2014;18(23):1–196.
13. Koliopoulos G, Nyaga VN, Santesso N, Bryant A, Martin-Hirsch P, Mustafa R, et al. Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population. *Cochrane Database Syst Rev*. [Internet] 2017 Ago [cited 2019 Dez 06];8(8):1-101. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD008587.pub2/epdf/full>
14. Gupta S, Palmer C, Bik EM, Cardenas J, Nunez H, Kraal L, et al. Self-Sampling for Human Papillomavirus Testing: Increased Cervical Cancer Screening Participation and Incorporation in International Screening Programs. *Front Public Health*. 2018;6:77.
15. Arby M, Roelens J, Simoens C, Buntinx F, Paraskevaidis E, Martin-Hirsch P, et al. Human papillomavirus testing versus repeat cytology for triage of minor cytological cervical lesions. *Cochrane Systematic Review* [Internet] 2013 Mar [cited 2019 Dez 06] 3: 1-169. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD008054.pub2/epdf/full>
16. Arbyn M, Verdoordt F, Snijders PJ, Verhoef V, Suonio E, Dillner L, et al. Accuracy of human papillomavirus testing on self-collected versus clinician-collected samples: a meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2014;15(2):172–183
17. Melnikow J, Henderson JT, Burda BU, Senger CA, Durbin S, Soulsby M. Screening for Cervical Cancer With High-Risk Human Papillomavirus Testing: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2018 Aug. [cited 2019 Dez 06 (Evidence Synthesis, No. 158.) Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526306/>.



18. Chorley AJ, Marlow LA, Forster AS, Haddrell JB, Waller J. Experiences of cervical screening and barriers to participation in the context of an organised programme: a systematic review and thematic synthesis. *Psychooncology*. 2017;26(2):161–172.
19. Snijders PJ, Verhoef VM, Arbyn M, Ogilvie G, Minozzi S, Banzi R, et al. High-risk HPV testing on self-sampled versus clinician-collected specimens: a review on the clinical accuracy and impact on population attendance in cervical cancer screening. *Int J Cancer*. 2013;132(10):2223–2236.
20. O'Donovan J., O'Donovan C, Nagraj S. The role of community health workers in cervical cancer screening in low-income and middle-income countries: a systematic scoping review of the literature. *BMJ Global Health*. 2009;4(3).
21. Musa J, Achenbach CJ, O'Dwyer LC, Evans C, McHugh M, Hou L, et al. Effect of cervical cancer education and provider recommendation for screening on screening rates: A systematic review and meta-analysis [published correction appears in *PLoS One*. 2017 Dec 29;12 (12):e0190661]. *PLoS One*. 2017;12(9).
22. Malagón T, Kulasingam S, Mayrand MH, Ogilvie G, Smith L, Bouchard C, et al. Age at last screening and remaining lifetime risk of cervical cancer in older, unvaccinated, HPV-negative women: a modelling study [published correction appears in *Lancet Oncol*. 2019 Jan;20(1):e10]. *Lancet Oncol*. 2018;19(12):1569–1578.
23. Kirschner B, Poll S, Rygaard C, Wåhlin A, Junge J. Screening history in women with cervical cancer in a Danish population-based screening program. *Gynecol Oncol*. 2011;120(1):68–72.
24. Hammer A, Soegaard V, Maimburg RD, Blaakaer J. Cervical cancer screening history prior to a diagnosis of cervical cancer in Danish women aged 60 years and older-A national cohort study. *Cancer Med*. 2019;8(1):418–427



O REFLEXO DA ESPIRITUALIDADE NO PROCESSO DE DOENÇA DO PACIENTE ONCOLÓGICO

Matheus Guimarães de Sousa^{1*}; Izabela Cavalcante de Brito Santos¹; Thiago Teodoro Rocha¹;
Juliete Pereira de Souza¹; Dilaércio Oliveira Soares do Nascimento¹; Ronny Anderson de
Oliveira Cruz²

¹ Graduandos em enfermagem do Centro Universitário de João Pessoa - Unipê.

² Mestre em enfermagem e docente do Centro Universitário de João Pessoa – Unipê

* Endereço para correspondência: Rodovia BR-230, km 22, s/n - Água Fria, João Pessoa - PB –
Brasil. E-mail: matheus.guima.sousa@gmail.com

RESUMO

Este estudo objetivou analisar à luz da literatura as produções acerca do reflexo da espiritualidade em pacientes oncológicos. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura realizada em março de 2020 por meio de pesquisa nas seguintes bases de dados eletrônicas: *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde e Base de Dados de Enfermagem. A consulta nas bases de dados foi realizada através da Biblioteca Virtual em Saúde, utilizando os descritores “câncer” e “espiritualidade” a partir dos Descritores em Ciências da Saúde. Os descritores foram cruzados pelo operador booleano *AND*. Os critérios de inclusão foram artigos completos, gratuitos, publicados entre janeiro de 2015 a janeiro de 2020, escritos em português e capaz de responder à questão norteadora desse estudo. Adotou-se como critérios de exclusão os estudos provenientes de teses, dissertações, trabalhos de conclusão de curso, relatos de caso, resumos publicados em congressos e publicações duplicadas. Nove artigos compuseram a amostra desse estudo, sendo quatro de abordagem quantitativa, quatro qualitativa e um estudo de caso, todos com nível VI de evidência. A espiritualidade no contexto do paciente oncológico se mostra uma ferramenta auxiliadora na resignificação da vida, melhor aceitação do diagnóstico, além de amenizar a dor e sofrimento atrelado ao tratamento do câncer. A amostra permitiu observar que a fé e a crença são capazes de trazer benefícios reais aos pacientes com câncer, sejam físicos ou psíquicos, melhorando o enfrentamento à adversidade que compromete a saúde e ameaça a vida.

Palavras-chave: Câncer; Espiritualidade; Adaptação psicológica.

THE REFLECTION OF SPIRITUALITY IN THE ONCOLOGICAL PATIENT'S DISEASE PROCESS

ABSTRACT

This study aimed to analyze, according to the main understandings of its field of knowledge, some productions on the reflection of spirituality in cancer patient. This is an integrative literature review carried out in March 2020 through research in the following electronic databases: *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*, Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences and Nursing Database. The databases were consulted through the Virtual Health Library, using the keywords “cancer” and “spirituality” from the Health Sciences Descriptors. The descriptors were crossed by the Boolean operator *AND*. The inclusion criteria were complete, free articles, published between January 2015 and January 2020, written in Portuguese and it ables to answer the guiding question of this study. Exclusion criteria were studies from theses, dissertations, course completion papers, case reports, abstracts published at congresses and duplicate publications. Nine articles comprised the sample of this study, all with level VI evidence. Spirituality in the context of cancer patients



prove to be a helping tool in the re-signification of life, better acceptance of the diagnosis, in addition to easing the pain and suffering linked to the treatment of cancer. The sample allowed us to observe that faith and belief are capable of bringing real benefits to patients with cancer, whether physical or psychological, improving the coping with adversity that compromises health and threatens life.

Keywords: Cancer; Spirituality; Psychological adaptation.

INTRODUÇÃO

O câncer tem a capacidade de influenciar a vida de um indivíduo em diversos aspectos, causando mudanças no cotidiano, nas formas de relacionamento, pensamentos e atitudes. O diagnóstico positivo traz consigo dilemas conflitantes e, por ainda se tratar de uma condição de saúde relacionada à terminalidade, pode gerar sentimentos negativos e levar o indivíduo a se questionar sobre o merecimento da condição ⁽¹⁾.

De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA), estima-se para o biênio 2020–22 no que se refere as taxas brutas e ajustadas para 100 mil habitantes, que o número de casos novos de câncer, segundo sexo e localização primária, apresenta cerca de 18 neoplasias malignas somando 387.230 para homens e 297.980 em mulheres. Dentre os homens a maior prevalência será de câncer de próstata e em mulheres o carcinoma mamário, além da grande e permanente incidência para o câncer de pele não melanoma ⁽²⁾.

Se tratando de neoplasias, o fato de receber o diagnóstico e iniciar o tratamento proporciona um período de grande ansiedade e sofrimento, sendo necessária a utilização de ferramentas que auxiliem no enfrentamento a esta condição de saúde. A espiritualidade como ferramenta de enfrentamento ao câncer se mostra muito importante, visto que pode trazer um conforto ao cliente através de sentimento de esperança, além de ajudar no processo de aceitação. A crença em algo supremo e poderoso capaz de realizar milagres fornece ao indivíduo um alívio do sofrimento, uma vez que ele acredita na cura, facilitando o tratamento, diminuindo o estresse e descontentamento ⁽³⁾.

Partindo desse contexto, torna-se importante ressaltar que os termos espiritualidade e religião se diferem entre si, apesar de comumente serem utilizados como sinônimos, sendo espiritualidade uma dimensão pessoal, que rege a busca por bem-estar, a forma como se lida com as adversidades da vida, harmonia consigo, com os outros e o universo. Por outro lado, a religião está relacionada a práticas, regras e costumes que se seguem a partir de uma representação de autoridade de uma instituição, preceitos que não são obrigatórios para se alcançar a esfera espiritual ⁽⁴⁾.

Para Evangelista *et al.* (2016) ⁽⁵⁾, a espiritualidade refere-se a um processo individual na busca por sentido à vida, tendo a possibilidade de ter ou não a religiosidade atrelada. Já a religiosidade, é um conjunto de crenças ligadas a uma instituição, ou práticas relacionadas a algo divino. Nesse contexto, o bem-estar espiritual, existente em pacientes com diagnóstico de



câncer, é importante para lidar com as emoções, além de minimizar angústia, manutenção da saúde mental, pois é advindo de atitudes positivas no combate a enfermidade.

Estudo realizado por Fornazari e Ferreira (2010) ⁽⁶⁾ demonstra que o paciente oncológico deve ser compreendido em sua totalidade, e que seus aspectos religiosos/espirituais devem ser considerados para que ele seja respeitado em sua singularidade, bem como em suas crenças e valores. Cabe destacar que o enfrentamento religioso pode apresentar-se como elemento que contribui na adesão ao tratamento, no enfrentamento da problemática, na redução do estresse e da ansiedade e na busca de significado para a situação vivenciada. Respeitar a crença do indivíduo e considerá-la, contribui também para uma melhor relação entre os profissionais de saúde e o paciente.

Assim, este estudo tem como questão norteadora: qual o reflexo da espiritualidade em pacientes oncológicos apresentados na literatura. Com isso, apresenta como objetivo analisar à luz da literatura as produções acerca do reflexo da espiritualidade em pacientes oncológicos.

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, método capaz de sintetizar evidências e possibilitar o direcionamento do campo prático através de fundamentação científica, fatores essenciais para o campo da saúde. Assim, ressalta-se a relevância desse método de estudo em permitir o desenvolvimento de políticas, protocolos, normas e do pensamento crítico ⁽⁷⁾.

Os estudos pautados na metodologia da revisão integrativa devem seguir etapas previamente estabelecidas para a sua elaboração. Na primeira etapa são definidos o tema e a formulação de um questionamento de pesquisa, seguidos da seleção dos escritores e estratégias de busca. A segunda etapa diz respeito a pesquisa nas bases de dados e ao estabelecimento de critérios para seleção dos estudos. Durante a terceira etapa realiza-se uma leitura criteriosa dos estudos a fim de validar sua adequação à pesquisa. Na quarta etapa os estudos são categorizados e organizados de acordo com as informações extraídas. A interpretação dos dados e a discussão sobre os textos analisados compõem a quinta etapa. A sexta e última etapa consiste na descrição criteriosa das fases seguidas pelo pesquisador e apresentação dos principais resultados ⁽⁸⁾.

A busca pelos artigos acerca da temática do estudo ocorreu em março de 2020 por meio de pesquisa nas seguintes bases de dados eletrônicas: *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Base de Dados de Enfermagem (BDENF). A consulta nas bases de dados foi realizada através da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), utilizando os descritores “câncer” e “espiritualidade” retirados dos Descritores em Ciências da Saúde (DECS). Os descritores foram cruzados pelo operador booleano *AND*.

Os critérios de inclusão foram artigos completos, disponíveis de forma gratuita, publicados entre janeiro de 2015 a janeiro de 2020 no idioma português e capazes de



responder à questão norteadora desse estudo. Adotou-se como critérios de exclusão da pesquisa: teses, dissertações, trabalhos de conclusão de curso, relatos de caso, resumos publicados em congressos, artigos em idiomas distintos ao supracitado e publicações duplicadas.

Após a identificação, foi realizada a leitura exploratória e minuciosa dos artigos na íntegra, construindo-se desta forma uma pré-análise e síntese dos dados relevantes dos artigos, com base em um instrumento de coleta de dados com questões pré-estabelecidas: título, base, periódico, tipo de estudo, ano de publicação e nível de evidência.

Para a classificação do nível de evidência dos estudos foi adotado a proposta por Stillwell *et al.* (2010) ⁽⁹⁾ descrita no quadro 1:

QUADRO 1: Classificação do nível de evidência. João Pessoa – PB, Brasil, 2020.

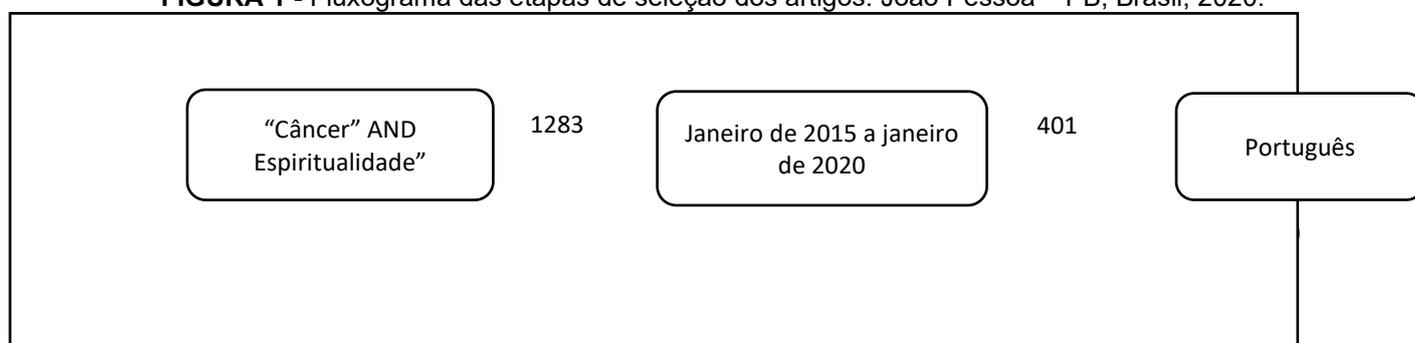
Tipo de Evidência	Nível de evidência	Descrição
Revisão sistemática ou metanálise	I	Evidências oriundas de revisões sistemáticas ou meta-análise de relevantes ensaios clínicos
Estudo randomizado controlado	II	Evidências obtidas de pelo menos um ensaio clínico randomizado controlado bem delineado
Estudo controlado com randomizado	III	Evidências provenientes de ensaios clínicos bem delineados sem randomização
Estudo de caso-controle e de coorte	IV	Evidências oriundas de estudo de coorte e de caso-controle bem delineados
Revisão sistemática de estudos qualitativos ou descritivos	V	Evidências provenientes de revisão sistemática de estudos descritivos e qualitativos
Estudo qualitativos ou descritivos	VI	Evidências obtidas de um único estudo descritivo ou qualitativo
Opinião ou consenso	VII	Evidências provenientes de opinião de autoridades e/ou relatórios de comitê de especialistas

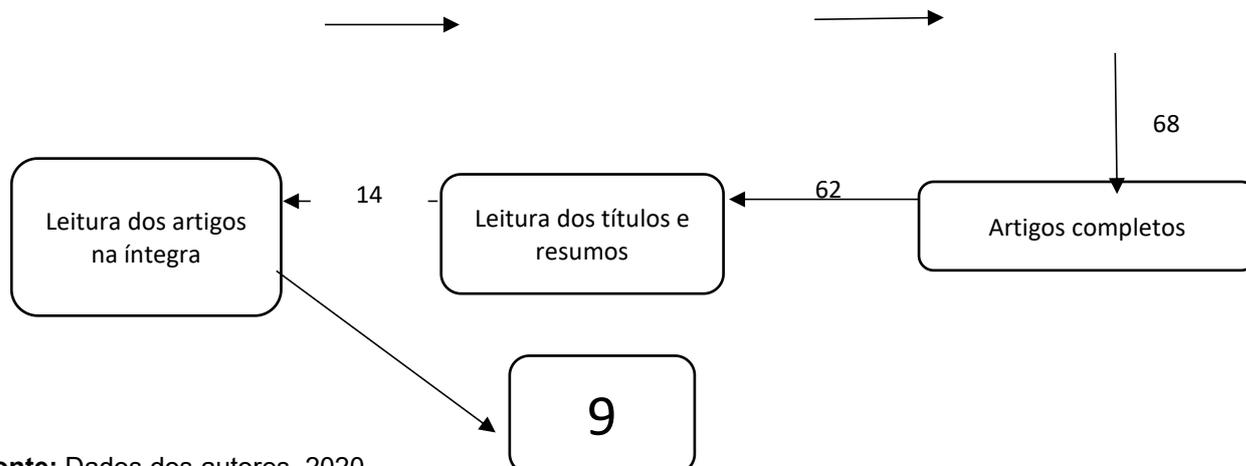
Fonte: American Journal of Nursing.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir do cruzamento dos descritores nas bases de dados obteve-se inicialmente um resultado de 1283 estudos. A fim de garantir evidências científicas recentes foi utilizado como filtro artigos publicados entre janeiro de 2015 e janeiro de 2020, reduzindo a amostra para 401 artigos. Logo após, adotou-se como filtragem estudos no idioma português, resultando em 68 artigos, dos quais 62 estavam disponíveis de forma integral. Posteriormente seguiu-se à leitura dos títulos da amostra para avaliar sua temática, selecionando-se 14 devido a um comparativo inicial com o tópico da pesquisa. Dos 14 artigos selecionados pelo título para leitura na íntegra, cinco não se adequaram ao objetivo proposto por esta revisão. Assim, 9 artigos compuseram o *corpus* final desta revisão integrativa, como pode ser observado na FIGURA 1.

FIGURA 1 - Fluxograma das etapas de seleção dos artigos. João Pessoa – PB, Brasil, 2020.





Fonte: Dados dos autores, 2020.

Ao analisar a amostra dos artigos selecionados para a pesquisa observou-se que seis estudos foram encontrados na LILACS, dois artigos na MEDLINE e apenas um estudo na BDNF. Em relação ao ano de publicação dos artigos, o maior percentual de estudos que compuseram a amostra foi publicado em 2019 com três artigos. Dois artigos foram publicados em 2018, o mesmo número para o ano de 2017, e apenas um artigo compôs a amostra nos anos de 2016 e 2015, como mostra a QUADRO 2.

Dos periódicos encontrados, quatro tratam-se de revistas voltadas a publicações da enfermagem, evidenciando a preocupação dessa classe em pesquisar a temática da pesquisa. Este fato pode estar associado às dificuldades e complexidades decorrentes do exercício da profissão a pacientes oncológicos, o qual demanda habilidades necessárias para lidar com os sentimentos dos pacientes e de si mesmo ⁽¹⁰⁾.

QUADRO 2 – Categorização dos artigos selecionados para a revisão. João Pessoa-PB, Brasil, 2020.

Nº	Título	Base de dados	Periódico	Tipo de estudo	Nível de evidência	Ano
1	Espiritualidade, religiosidade e crenças pessoais de adolescentes com câncer	LILACS	Revista Brasileira de Enfermagem	Qualitativo	VI	2015
2	Espiritualidade e resiliência em pacientes oncológicos	LILACS	Saúde e Pesquisa	Qualitativo	VI	2016
3	Qualidade de vida e coping religioso-espiritual em pacientes sob cuidados paliativos oncológicos	MEDLINE	Revista Latino-Americana de Enfermagem	Quantitativo	VI	2017
4	Significados da espiritualidade para pacientes com câncer em cuidados paliativos	LILACS	Psicologia, Ciência e Profissão	Qualitativo	VI	2017



5	Qualidade de vida relacionada à saúde e espiritualidade em pessoas com câncer	LILACS	Revista Brasileira de Cancerologia	Quantitativo	VI	2018
6	Uso do coping religioso/espiritual diante das toxicidades da quimioterapia no paciente oncológico	LILACS	Revista Brasileira de Cancerologia	Quantitativo	VI	2018
7	Coping religioso/espiritual e nível de esperança em pacientes com câncer em quimioterapia	MEDLINE	Revista Brasileira de Enfermagem	Quantitativo	VI	2019
8	Espiritualidade e religião como recursos para o enfrentamento do câncer de mama	LILACS	Revista de Pesquisa: Cuidado é Fundamental	Estudo de caso	VI	2019
9	Vivência da espiritualidade em mulheres diagnosticadas com câncer de mama	BDEF	Revista de Enfermagem UFPE Online	Qualitativo	VI	2019

Fonte: Dados dos autores, 2020.

Dos estudos presentes nesta revisão houve predomínio das abordagens quantitativa e qualitativa, cada uma com quatro estudos. Embora seja um método de pesquisa estruturado, aplicável em situações diversas com a finalidade de compreender fenômenos individuais ou de grupos ⁽¹¹⁾, apenas um estudo utilizou a metodologia do estudo de caso.

Observou-se que os estudos 2 e 3 tiveram a preocupação de investigar a espiritualidade apenas para pacientes com câncer de mama. Em relação a incidência de câncer por gênero sexual, os estudos que possuíam uma amostragem com ambos os sexos demonstraram maior incidência da doença no sexo feminino.

No estudo 3, ainda se destaca a relação entre o câncer e a espiritualidade, onde é feito um exercício para analisar os impactos da mesma antes e após o diagnóstico de câncer, o que mostra o papel da espiritualidade como um fio condutor para a busca do bem-estar e esperança mesmo antes do adoecimento, relatam ainda, o poder do pensamento positivo e como isso está ligado diretamente as suas crenças.

A descoberta do câncer é recebida de maneira impactante pelos pacientes, afetando negativamente o equilíbrio emocional do indivíduo e de sua família. Este fato pode estar associado ao estigma de patologia incurável e letal, que gera muito sofrimento e consequente morte inevitável ⁽¹²⁾. Sentimentos de desespero, angústia e tristeza são comuns ao receber o diagnóstico, podendo perdurar durante o processo de adoecimento e tratamento ^(12,13,14)

O processo de tratamento do câncer mostra-se difícil e complexo, por vezes ocasionando sintomas que influenciam negativamente na qualidade de vida do enfermo e interferem na realização de atividades de vida diária ⁽¹²⁾. Reações adversas provenientes do tratamento como fadiga, dor, perda de peso e êmese limitam as atividades habitualmente realizadas pelos pacientes, as quais podem se exacerbar significativamente, tornando necessária a intervenção médica e hospitalar ^(12,13).



Um estudo que buscou correlacionar a ocorrência de ansiedade e depressão em pacientes com carcinoma em tratamento adjuvante ou neoadjuvante concluiu que ambos transtornos mentais são mais prevalentes nesse tipo de paciente ⁽¹⁵⁾, corroborando com a narrativa de dificuldades complexas sofridas por este grupo.

O *coping* é definido como um conjunto de estratégias de cunho comportamental e cognitivo utilizado no enfrentamento de adversidades específicas, decorrentes de situações capazes de desencadear o estresse ^(16,17). O *coping* religioso/espiritual (CRE) é alcançado quando o indivíduo faz uso da religião, da espiritualidade ou da fé para lidar com desfechos e experiências negativas em sua vida, como as ocasionadas pelo câncer ⁽¹⁶⁾.

O CRE possibilita o alívio do sofrimento e a manutenção da esperança, ao passo que permite a aceitação do estado de saúde e promove resiliência, compondo assim uma estratégia importante para a manutenção do bem-estar e alívio dos impactos causados pela doença ^(16, 18). O uso do CRE pode ainda trazer benefícios importantes na saúde do indivíduo, como menor surgimento de complicações e patologias durante o tratamento, assim como maior longevidade ⁽¹⁷⁾.

Um estudo evidenciou a espiritualidade como principal artifício de enfrentamento para mulheres com carcinoma mamário, sendo caracterizada por práticas espirituais utilizadas a fim de promover benefícios na esfera emocional ⁽¹⁴⁾. Através destas, torna-se alcançável a obtenção de apoio e força, atributos necessários no enfrentamento de momentos de fraqueza e desespero. O enfrentamento religioso associado à visão positiva de Deus torna possível a aceitação da patologia e a agregação de incentivos para o seu combate ⁽¹³⁾.

A busca pela espiritualidade e seus significados se manifestam de formas diferentes em cada indivíduo, a depender do momento do adoecimento em que se encontram, da idade, das relações e da cultura. Sendo o paciente o autor a designar e atribuir os significados de sua situação mediante suas vivências ⁽¹⁹⁾.

Algumas práticas como fazer orações, ir a cultos religiosos, ler a bíblia e ouvir canções religiosas exercem função importante nos momentos de fraqueza e tristeza. O exercício de participar de rituais ou reuniões religiosas está associado com uma boa saúde física e mental. A oração por sua vez associa-se com a busca por um apoio divino, contemplado pelo diálogo unilateral com o ser sobrenatural ^(13,14).

Pacientes adolescentes com carcinoma caracterizam suas crenças como um fator decisivo para a melhora do seu estado de saúde e conforto, destacando a oração como ferramenta facilitadora da cura e da manutenção da confiança. Além disso, a participação em comunidades religiosas para pacientes dessa faixa etária pode prover apoio espiritual e emocional, seja por meio de rituais ou orações ⁽²⁰⁾.

As limitações funcionais ocasionadas pelo câncer e seu tratamento podem interferir negativamente na qualidade de vida do paciente oncológico, compondo um aspecto avaliativo importante em oncologia ⁽¹⁸⁾. Assim, a espiritualidade, a religiosidade e as crenças pessoais



podem ser utilizadas como artifícios para se alcançar a superação de situações difíceis, melhorar o bem-estar e beneficiar a relação com os outros, melhorando a qualidade de vida relacionada à saúde ⁽²¹⁾.

Embora as estratégias do CRE possam promover uma melhor qualidade de vida, sendo considerados como resultados positivos, os estudos também demonstraram a possibilidade de existir uma resposta negativa ao CRE, levando o paciente a acreditar que sua situação é uma punição divina, gerando um sentimento de culpabilidade, depressão e níveis insatisfatórios de qualidade de vida ⁽¹⁶⁾.

Portanto, intervenções de cunho espiritual podem ser exitosas na avaliação das estratégias de *coping* utilizadas pelo paciente, possibilitando a reflexão do sujeito quanto às perspectivas que refletem negativamente em sua saúde, e buscando formas positivas dessas estratégias a fim de garantir a manutenção da esperança ⁽¹⁷⁾.

No que diz respeito à terminalidade da doença, manifesta-se nos indivíduos em cuidados paliativos o questionamento sobre o sentido da vida e sua finitude, assim como a procura por alicerces de apoio para enfrentar as particularidades da condição de saúde. Portanto, a dimensão espiritual se mostra como um recurso capaz de propiciar a esses pacientes um viver fundamentado na esperança de cura, além de aliviar, através da crença de vida pós-morte, a angústia acerca da iminência da morte ⁽¹⁹⁾.

Entretanto, em outro estudo realizado com pacientes oncológicos em cuidados paliativos o uso de CRE negativo foi significativamente maior quando comparado à um grupo de pessoas saudáveis. O resultado pode ser justificado pelo impacto negativo causado pela doença, o qual gera sentimentos de incerteza e repercute na espiritualidade dos pacientes ⁽¹⁸⁾.

Dessa forma, considerando as situações vivenciadas pelo paciente oncológico e partindo da perspectiva de que a fé e a espiritualidade estão enraizadas em nossa cultura, por vezes sendo destaque na vida das pessoas, torna-se importante para o planejamento da assistência dos profissionais de saúde a compreensão acerca da dimensão espiritual e da sua aplicabilidade ao paciente com câncer ^(13,20).

Mostra-se também a necessidade dos profissionais em transcender os valores técnicos e científicos, procurando entender e aprimorar os conhecimentos acerca da espiritualidade para promover um cuidado mais humanizado diante desta problemática. Se espera que um paciente seja entendido como um ser biopsicossocioespiritual, observado de maneira holística, e a adesão dos profissionais nessa trajetória de enfrentamento e entendimento se torna primordial ^(16,19).

CONCLUSÃO

Observou-se que a espiritualidade é um processo intrínseco para a maioria das pessoas, pelo qual o paciente pode compreender, repudiar ou aceitar as suas condições clínicas, quando afligido por uma doença tão estigmatizada como o câncer. De modo geral, estratégias



de *coping* a partir da espiritualidade se mostram benéficas durante o processo de adoecimento e tratamento.

A fé e as crenças são capazes de trazer benefícios reais aos pacientes acometidos pelo câncer, seja na esfera física ou psíquica, melhorando o enfrentamento frente a adversidade que compromete a saúde e ameaça a vida. Dessa forma, o cuidado em saúde deve abranger o sujeito em sua totalidade e complexidade, buscando garantir uma assistência efetiva e fundamentada na humanização.

O presente estudo demonstrou um nível de evidências científicas abaixo do esperado por meio dos artigos selecionados e analisados, demonstrando a necessidade de mais pesquisas relacionadas aos efeitos da espiritualidade para o paciente oncológico, assim como um aprofundamento maior da temática por parte dos profissionais de saúde.

REFERÊNCIAS

1. Miranda SL, Lara e Lanna MA, Felipe WC. Espiritualidade, depressão e qualidade de Vida no enfrentamento do câncer: estudo exploratório. *Psicol. Cienc. Prof* [Internet]. 2015; 35(3): 870-885. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1414-98932015000300870&lng=en&nrm=isso.
2. Instituto Nacional do Câncer. Estimativa 2020. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/estimativa>.
3. Sousa FFPR, Freitas SMFM, Farias AGS, Cunha MCSO, Araújo MFM, Veras VS. Enfretamento religioso/espiritual em pessoas com câncer em quimioterapia: revisão integrativa da literatura. *Rev. Eletrônica. Saúde. Mental. Álcool. Drog* [Internet]. 2017; 13(1): 45-51. Disponível em: http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-69762017000100007&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt.
4. Guerrero GP, Zago MMF, Sawada NO, Pinto MH. Relação entre espiritualidade e câncer: perspectiva do paciente. *Rev. Bras. Enferm* [Internet]. 2011; 64(1): 53-59. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-71672011000100008
5. Evangelista CB, Lopes MEM, Costa SFG, Batista PSS, Batista JBV, Oliveira AMM. Cuidados paliativos e espiritualidade: revisão integrativa da literatura. *Rev. Bras. Enferm* [Internet]. 2016; 69(3):591-601. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-71672016000300591&lng=en&nrm=isso.
6. Fornazari SA, Ferreira RER. Religiosidade/espiritualidade em pacientes oncológicos: qualidade de vida e saúde. *Psicol. Teor. Pesq* [Internet]. 2010; 26(2): 265-272. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0102-37722010000200008&script=sci_arttext.
7. Botelho LLR, Cunha CCA, Macedo M. O método da revisão integrativa nos estudos organizacionais. *Rev. Eletr. Sau. Soci* [Internet]. 2011; 5(11): 121-136. Disponível em: <https://www.gestaoesociedade.org/gestaoesociedade/article/view/1220/906>.
8. Mendes KDS, Silveira RCCP, Galvão CM. Revisão integrativa: método de pesquisa para incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto. Conte. Enferm* [Internet]. 2008; 17(4): 758-64. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=s0104-07072008000400018&script=sci_arttext.
9. Stillwell SB, Fineout-Overholt E, Melnyk BM, Williamson KM. Searching for the evidence: strategies to help you conduct a successful search. *American Journal of Nursing - AJN*. Phoenix, AZ. 2010; 110(5): 41-47. Disponível em: http://www.nursingcenter.com/nursingcenter_redesign/media/EBP/AJNseries/Searching.pdf.
10. Carmo RALO, Siman AG, Matos RA, Mendonça ET. Cuidar em Oncologia: Desafios e Superações Cotidianas Vivenciados por Enfermeiros. *Rev. Bras. de Cancerologia*. [Internet], 2019 jul./ago./set; 65 (3): 1-10. Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/revista/index.php/revista/article/view/818/518>



11. Andrade SR, Ruoff AB, Piccoli T, Schmitt MD, Ferreira A, Xavier ACA. O estudo de caso como método de pesquisa em enfermagem: uma revisão integrativa. Texto. Contexto. Enferm [Internet]. 2017; 26(4). Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-07072017000400308&lng=pt.
12. Soratto MT, Silva DM, Zugno PI, Daniel R. Espiritualidade e resiliência em pacientes oncológicos. Rev. Sau. Pesq. Maringá [Internet]. 2016;9(1): 53-63. Disponível em: <https://periodicos.unicesumar.edu.br/index.php/saudpesq/article/view/4284/2749>.
13. Ribeiro GS, Campos CS, Anjos ACY. Espiritualidade e religião como recursos para o enfrentamento do câncer de mama. Rev. Fun. Care. Online [Internet]. 2019; 11(4): 849-856. Disponível em: http://www.seer.unirio.br/index.php/cuidadofundamental/article/view/6667/pdf_1.
14. Silva WB, Barboza MTV, Calado RSF, Vasconcelos JLA, Carvalho MVG. Vivência da espiritualidade em mulheres diagnosticadas com câncer de mama. Rev. Enferm. UFPE online [Internet]. 2019; 13e239171. Disponível em: <https://periodicos.ufpe.br/revistas/revistaenfermagem/article/view/241325/32717>.
15. Ferreira AS, *et al.* Prevalência de ansiedade e depressão em pacientes oncológicos e identificação de variáveis predisponentes. Rev. Bras. Cancerol. (Online) [Internet]. 2016; 62 (4):321-328. Disponível em: https://rbc.inca.gov.br/site/arquivos/n_62/v04/pdf/04-artigo-prevalencia-de-ansiedade-e-depressao-em-pacientes-oncologicos-e-identificacao-de-variaveis-predisponentes.pdf.
16. Filho LSM, Khoury HTT. Uso do coping religioso/espiritual diante das toxicidades da quimioterapia no paciente oncológico. Rev. Bras. Cancerol. (Online) [Internet]. 2018, jan./fev./mar.; 64 (1): 27-33. Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/revista/index.php/revista/article/view/112>.
17. Costa DT. *et al.* Coping religioso/espiritual e nível de esperança em pacientes com câncer em quimioterapia. Rev. Bras. Enferm [Internet]. 2019, Brasília; 72 (3): 672-678. Disponível em: https://www.scielo.br/pdf/reben/v72n3/pt_0034-7167-reben-72-03-0640.pdf.
18. Matos TD, Meneguim S, Ferreira MLS, Miot HA. Qualidade de vida e coping religioso-espiritual em pacientes sob cuidados paliativos oncológicos. Rev. Latinoam. Enferm [Internet]. 2017; 25. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0104-11692017000100359&script=sci_arttext&tlng=pt.
19. Benites AC, Neme CMB, Santos MA. Significados da espiritualidade para pacientes com câncer em cuidados paliativos. Estud. Psicol. (Campinas, Online) [Internet]. 2017; 34 (2): 269-279. Disponível em: <https://www.redalyc.org/jatsRepo/3953/395354222008/395354222008.pdf>.
20. Souza VM, Frizzo HCF, Paiva MHP, Bousso RS, Santos AS. Espiritualidade, religiosidade e crenças pessoais de adolescentes com câncer. Rev. Bras. Enferm [Internet]. 2015; 98(5):791-796. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-71672015000500791.
21. MENEZES, R. R. *et al.* Qualidade de vida relacionada à saúde e espiritualidade em pessoas com câncer. Rev. Bras. Cancerol. [Internet]. 2018; 64(1): 9-17. Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/revista/index.php/revista/article/view/106/50>.



O USO DA ACUPUNTURA COMO TERAPÊUTICA COMPLEMENTAR PARA AMENIZAR SINTOMAS EM PACIENTES ONCOLÓGICOS

Thaynara Honorio dos Santos^{1*}; Danielle Victor Fernandes¹; Kerolayne Bezerra da Silva¹; Leonarda Carneiro Rocha Bezerra¹; Suellen Duarte de Oliveira Matos²

¹Acadêmica de Enfermagem das Faculdades Nova Esperança (FACENE/FAMENE), João Pessoa, PB, Brasil.

²Ma. Enfermeira/ Pós-graduação em Acupuntura pela Associação Brasileira de Acupuntura-ABA /Docente das Faculdades Nova Esperança (FACENE/FAMENE), João Pessoa, PB, Brasil.

*Endereço de correspondência: Rua Antônio Firmino de Macêdo, 138, Valentina, João Pessoa - PB - Brasil. E-mail: thaynarahonorio@hotmail.com

RESUMO

Introdução: O câncer pode desencadear vários desequilíbrios na vida do adoecido e dentre as alterações observadas e os múltiplos fatores que acompanham a doença, um dos efeitos frequentes é a dor crônica. Um dos recursos existentes para o manejo dos sintomas característico da doença é a terapêutica medicamentosa, que possibilita o controle, entretanto, para alguns casos, este manejo não se mostra suficiente que suscita a busca por outros métodos terapêuticos, como acupuntura. **Objetivo:** identificar as evidências científicas sobre os benefícios da acupuntura no tratamento de pacientes oncológicos. **Método e materiais:** Trata-se de uma revisão integrativa realizada a partir das bases de dados Lilacs, Medline, Mosaico, PPK, Pubmed e Scielo. Totalizaram-se 12 estudos selecionados para análise. **Resultados:** A acupuntura é uma prática que utiliza agulhas para estimulação de pontos específicos no corpo e seu uso têm-se mostrado eficaz no tratamento da dor quando combinada ao uso de analgésicos, ocorre também a redução dos sintomas como náuseas, vômitos, fadiga e ansiedade causados em decorrência da quimioterapia, promovendo o equilíbrio das emoções e uma melhor qualidade de vida. Em conformidade com os dados encontrados 74% dos pacientes relatam melhora dos sintomas após a primeira sessão. **Conclusão:** A revisão integrativa permitiu fornecer um parâmetro sobre os benefícios da acupuntura no tratamento de pacientes oncológicos revelando a diversidade de terapêuticas integrativas adotadas no tratamento de pacientes com câncer.

Palavras-chave: Terapia por Acupuntura; Oncologia; Terapias Complementares.

THE USE OF ACUPUNCTURE AS A COMPLEMENTARY THERAPEUTIC TO RELIEVE SYMPTOMS IN ONCOLOGICAL PATIENTS

ABSTRACT

Introduction: Cancer can trigger several imbalances in the patient's life and among the observed changes and the multiple factors that accompany the disease, one of the frequent effects is chronic pain. One of the existing resources for the management of symptoms characteristic of the disease is drug therapy, which allows control, however, for some cases, this management is not sufficient enough to prompt the search for other therapeutic methods, such as acupuncture. **Objective:** Identify scientific evidence on the benefits of acupuncture in the treatment of cancer patients. **Method and materials:** This is an integrative review carried out from the Lilacs, Medline, Mosaico, PPK, Pubmed and Scielo databases. There were 12 studies selected for analysis. **Results:** Acupuncture is a practice that uses needles to stimulate specific points on the body and its use has been shown to be effective in the treatment of pain when combined with the use of analgesics, there is also a reduction in symptoms such as nausea, vomiting, fatigue and anxiety caused by chemotherapy, promoting balance of emotions and a better quality of life. In accordance with the data found, 74% of patients report improvement in symptoms after the first session. **Conclusion:** The integrative review allowed us to provide a



parameter on the benefits of acupuncture in the treatment of cancer patients, revealing the diversity of integrative therapies adopted in the treatment of cancer patients.

Keywords: Acupuncture therapy; Oncology; Complementary Therapies.

INTRODUÇÃO

A neoplasia maligna caracteriza-se pelo crescimento desordenado e incontrolável das células tumorais que pode invadir tecidos ou órgãos, com mitoses sucessivas e agressivas aumentando o volume do tumor, podendo espalhar-se através da via hemática e linfática para outra região, causando alterações na região afetada ou sistêmica¹.

O câncer pode desencadear vários desequilíbrios na vida do adoecido, seja pela doença em si ou os efeitos colaterais do tratamento. Dentre as alterações observadas e os múltiplos fatores que acompanham a doença, a dor, náuseas, vômitos, fadiga, ansiedade, constipação e falta de ar são aspectos advindos da doença².

Um dos recursos existentes para o manejo da dor e os demais sintomas é a terapêutica medicamentosa que possibilita o controle dos sintomas, entretanto, para alguns casos, este manejo não se mostra suficiente. No entanto, quando este método terapêutico não atende as respostas do tratamento, busca-se outras estratégias complementares que intervenha a minimizar os efeitos colaterais³.

Dentre as estratégias terapêuticas complementares, a acupuntura tem-se revelado como boa opção terapêutica por apresentar baixa toxicidade e assenhorear os agravos dos efeitos oriundos do tratamento⁴. Saliencia-se que acupuntura, tem sido utilizada como coadjuvante no combate dos efeitos colaterais comumente associados no tratamento do câncer⁴.

A acupuntura é um método de origem chinesa que utiliza-se de agulhas filiformes em pontos anatômicos específicos, chamados de acupontos e que são distribuídos em todo o corpo, a aplicação é capaz de gerar estímulos através da pele refletindo sobre outras partes do corpo, favorecendo a promoção, proteção e recuperação do indivíduo⁵.

Neste sentido, a terapia em evidência, pode ser usada de forma isolada ou em conjunto com outras terapias complementares ou convencionais, para tratar os efeitos colaterais causados pelo uso dos medicamentos ou como coadjuvante no tratamento da patologia⁶.

Diante disso, a pesquisa baseou-se na seguinte questão norteadora “Quais são os benefícios da acupuntura no tratamento do câncer?” e como objetivo identificar as evidências científicas sobre os benefícios da acupuntura no tratamento de pacientes oncológicos.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura realizada na Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) vinculada a bases de dados Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Literatura Internacional em Ciências da Saúde (MEDLINE), Modelos de Saúde e Medicinas Tradicionais, Complementares, e Integrativas nas Américas (MOSAICO),



Scientific Electronic Library Online (SCIELO), na Biblioteca Nacional de Medicina interligado no PubMed e Public Knowledge Project (PKP)

A busca e a seleção foram realizadas por meio da utilização dos descritores em português, inglês e espanhol disponibilizados pela interface da plataforma DeCS (Descritores em Ciências da Saúde): Terapia por Acupuntura, Oncologia e Terapias Complementares, os quais foram interligados por operadores booleanos “AND” para facilitar a busca dos estudos pela Biblioteca Virtual de Saúde.

Para seleção dos resultados seguiu-se as etapas: formulação do problema da pesquisa; estabelecimento dos critérios para inclusão ou exclusão dos estudos encontrados nas bases disponíveis; definição das informações a serem extraídas dos artigos selecionados; avaliação dos dados; interpretação dos resultados e apresentação da revisão integrativa ou síntese do conhecimento analisado.

A busca inicial utilizando os descritores supracitados resultou em 70 trabalhos. Como forma de elegibilidade, foi aplicada a ferramenta “Filtro”, sendo os critérios de inclusão: texto completo, artigo científico e nos idiomas português, inglês, espanhol. Além disso, foi priorizado o período de 5 anos, sendo entre 2015 a 2019, considerando a atualização das evidências científicas. Após o refinamento e leitura dos textos, totalizaram-se 12 produções de alta relevância.

Os resultados foram expressos por percentuais e sob forma de quadro. As informações foram sintetizadas em: Base de dados, Autor(es), Título, Periódico (volume, número, página, ano) e principais conclusões.

RESULTADOS

Dos 12 artigos selecionados, foram encontrados três artigos no um na PUBMED (8,33%), dois no MOSAICO (16,66%), dois no PKP (16,66%), dois no MEDLINE (16,66%), dois na SCIELO (16,66%), e três no LILACS (25%).

Quadro 01: Distribuição dos estudos sobre os benefícios da acupuntura no tratamento de pacientes oncológicos em 2017, da base de dados Pubmed (N=1). João Pessoa, Paraíba, 2020.

BASE DE DADOS	AUTOR(ES)	TÍTULO	PERIÓDICO (VOL, Nº, PÁG, ANO)	PRINCIPAIS CONCLUSÕES
---------------	-----------	--------	-------------------------------	-----------------------



Pubmed	Chen B. et al.	Efficacy differences of electroacupuncture with single acupoint or matching acupoints for chemotherapy-induced nausea and vomiting: study protocol for a randomized controlled trial.	Revista Trials, v.18, n.13, p.477, 2017.	Combinações de vários pontos de acupuntura com a eletroacupuntura no controle da náuseas e vômitos induzidas pela quimioterapia.
--------	----------------	---	--	--

Fonte: elaboração dos autores.

Quadro 02: Distribuição dos estudos sobre os benefícios da acupuntura no tratamento de pacientes oncológicos entre 2018 - 2019, da base de dados Mosaico (N=2). João Pessoa, Paraíba, 2020.

BASE DE DADOS	AUTOR(ES)	TÍTULO	PERIÓDICO (VOL, Nº, PÁG, ANO)	PRINCIPAIS CONCLUSÕES
Mosaico	Baviera AF, Olson K, Paula JM, Toneti BF, Sawada NO.	Acupuncture in adults with Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: a systematic review.	Revista Latino-Americana de Enfermagem, v.27, n.3126, p.1-11,2019.	A acupuntura sendo eficaz no tratamento da neuropatia periférica induzida e dos sintomas.
Mosaico	Novaes ARV, Souza CB, Zandonade E, Amorim MHC.	Revisão integrativa: a acupuntura no tratamento da ansiedade e estresse em mulheres com câncer de mama.	J Manag Prim Heal Care, v.8, n.2, p.141-162, 2018.	A acupuntura para amenizar sintomas de ansiedade, estresse e depressão nos paciente oncológicos.

Fonte: elaboração dos autores.

Quadro 03: Distribuição dos estudos sobre os benefícios da acupuntura no tratamento de pacientes oncológicos entre 2017 - 2019, da base de dados PPK (N=2). João Pessoa, Paraíba, 2020. .

BASE DE DADOS	AUTOR(ES)	TÍTULO	PERIÓDICO (VOL, Nº, PÁG, ANO)	PRINCIPAIS CONCLUSÕES
---------------	-----------	--------	-------------------------------	-----------------------



PPK	Cunha JHS, Frizzo HCF, Pereira DC.	Acupuntura no tratamento do câncer em indivíduos adultos: revisão integrativa da literatura.	Cadernos de Naturologia e Terapias Complementares, v.4, n.7, p. 152-162, 2017.	A acupuntura como terapia complementar foi positivo para o tratamento dos sintomas do câncer.
PPK	Cardoso ACR, Cardoso AA, Oliveira FD, Chianca TCM.	Controle da náusea e vômito induzido por antineoplásico com acupuntura sistêmica em um ambulatório de oncologia clínica: estudo de caso.	Cadernos de Naturologia e Terapias Complementares, v.14, n.8, p.57-58, 2019.	A acupuntura é a terapêutica recomendada e eficaz no controle de náuseas e vômitos provocada pelos antineoplásicos.

Fonte: elaboração dos autores.

Quadro 04: Distribuição dos estudos sobre os benefícios da acupuntura no tratamento de pacientes oncológicos entre 2018 - 2019, da base de dados Medline (N=2). João Pessoa, Paraíba, 2020.

BASE DE DADOS	AUTOR(ES)	TÍTULO	PERIÓDICO (VOL, Nº, PÁG, ANO)	PRINCIPAIS CONCLUSÕES
Medline	Liang Y, Bao G, Gong L, Zhou J, Kong X, Ran R. et al.	Evaluating the analgesic effect and advantage of transcutaneous electrical acupoint stimulation combined with opioid drugs for moderate to severe cancer-related pain: a study protocol for a randomized controlled trial.	Revista Trials, v.20 n.40, p. 2-8, 2019.	Utilização da estimulação elétrica transcutânea em pontos de acupuntura no tratamento da dor crônica e aguda.
Medline	Xu L, Wan Y, Huang J, Xu F.	Clinical analysis of electroacupuncture and multiple acupoint stimulation in relieving cancer pain in patients with advanced hepatocellular carcinoma.	J Can Res Ther v.14, n. 1 pag. 99-102, 2018.	Uso da eletroacupuntura e estimulação em vários pontos de acupuntura para tratar a dor oncológica em paciente com câncer de fígado.

Fonte: elaboração dos autores.

Quadro 05: Distribuição dos estudos sobre os benefícios da acupuntura no tratamento de pacientes oncológicos entre 2017 - 2018, da base de dados Scielo (N=2). João Pessoa, Paraíba, 2020.



BASE DE DADOS	AUTOR(ES)	TÍTULO	PERIÓDICO (VOL, Nº, PÁG, ANO)	PRINCIPAIS CONCLUSÕES
Scielo	Costa AC, Silva GC, Filho OFS, Araújo ETH, Lima FF, Sousa AFM.	A acupuntura no apoio ao tratamento quimioterápico: uma revisão integrativa.	Revista Interdisciplinar, v.10, n.2, p.180-191,2017	O uso da acupuntura como terapêutica oncológica traz resultados positivos para o paciente.
Scielo	Ruela LO, Iunes DH, Nogueira DA, Stefanello J, Gradim CVC.	Efetividade da acupuntura auricular no tratamento da dor oncológica: ensaio clínico randomizado.	Revista da escola de enfermagem da USP, v.52, n.03402, 2018.9.	Estimulação em pontos auricular eficiente no tratamento da dor oncológica.

Fonte: elaboração dos autores.

Quadro 06: Distribuição dos estudos sobre os benefícios da acupuntura no tratamento de pacientes oncológicos entre 2018 - 2019 da base de dados Lilacs (N=3). João Pessoa, Paraíba, 2020.

BASE DE DADOS	AUTOR(ES)	TÍTULO	PERIÓDICO (VOL, Nº, PÁG, ANO)	PRINCIPAIS CONCLUSÕES
Lilacs	Ercolani DS, Hopf LBS, Schwan L.	Dor crônica oncológica: avaliação e manejo.	Acta méd., v.39, n.2, p.151-162, 2018.	Utilização das terapias complementares junto com a terapia farmacológica para amenizar a dor oncológica.
Lilacs	Goldstein CF, Stefani NA, Zabka CF.	Oncologia Integrativa: Das práticas complementares aos seus resultados.	Acta méd, v.39, n.2, p.292-305, 2018.	O uso das práticas complementares no tratamento dos sintomas oncológicos, a acupuntura eficaz no tratamento da dor.
Lilacs	Vallim ETA, Macondes L, Peres AL, et al.	Auriculoterapia com Agulhas para Melhora da Qualidade de Vida em Pacientes com Câncer: Revisão Integrativa.	Rev. Fund. Care, v.11, n.5, :p.1376-1382, 2019.	Técnica auricular na estimulação de pontos para melhoria da qualidade de vida do paciente oncológico.

Fonte: elaboração dos autores.



DISCUSSÃO

A acupuntura é uma prática que utiliza agulhas para estimulação de pontos específicos no corpo e seu uso têm-se mostrado eficaz no tratamento da dor quando combinada ao uso de analgésicos². Além disso, promove a redução dos sintomas como náuseas, vômitos, fadiga e ansiedade causados em decorrência da quimioterapia uma vez que, possibilita o equilíbrio das emoções². Cerca de 74% dos pacientes relatam melhora dos sintomas após a primeira sessão².

Para tanto, define-se a dor como uma experiência desagradável capaz de gerar danos em estímulo sensorial e emocional. Na percepção da oncologia, esta manifesta-se em episódios intensos e intratáveis ao uso de analgésicos com característica intensa, contínua e com uma periodicidade aguda ou crônica. Para a escolha de uma terapêutica eficiente no tratamento da dor é inescusável analisar as características e verificar se é nociceptiva ou neuropática⁷⁻⁸.

A dor nociceptiva divide-se em somática e visceral, sendo a somática nos tecidos musculoesqueléticos definida como latejante ou em pressão e a visceral nos órgãos internos de característica difusa, em aperto ou cólica. Já a dor neuropática acontece em choque, queimação ou fincadas, ocorre por lesões no sistema nervoso central ou periférico⁸.

Diante desta temática, o câncer e seu tratamento em seus vários estágios geralmente causam dor, sendo um dos sintomas mais comuns e relatados pelos pacientes. Estima-se que cerca de 40-85% dos doentes com cancro sofre de dor, podendo ocorrer em pacientes recém-diagnosticados, durante o tratamento antineoplásico e até em pacientes com estágio avançado de câncer. Entretanto, a dor crônica pode estar atrelada até mesmo para aqueles pacientes que trataram-se do câncer e mesmos assim, a dor é presente e pode gerar complicações diretamente na qualidade de vida⁹.

Cabe ressaltar, que a acupuntura é um método usado para alívio da dor e estimulação de múltiplas respostas biológicas benéficas que podem ser propiciadas aos pacientes oncológicos. Portanto, o paciente que associar o uso desta terapia ao tratamento convencional com as drogas, trará benefícios⁶. A maioria dos pacientes oncológicos procura a acupuntura por condições relacionadas à dor. Dessa forma, a medicina convencional vem associando com as terapias complementares, ou seja, a acupuntura no manejo do cuidado ao paciente como boa prática em saúde⁶.

As manifestações clínicas como estresse, ansiedade e depressão que acomete a grande maioria dos pacientes que estão diagnosticados com câncer, geram grandes transtornos psíquicos, por causa da incerteza do prognóstico da doença e descrença no tratamento em razão dos inúmeros efeitos adversos. Essas manifestações são mais comuns logo após o diagnóstico da doença e durante a quimioterapia. Entretanto, pode está presente em todas as fases da patologia pelo medo da morte e recidiva da doença⁴.

A intensidade desses sintomas, pode variar de pessoa para pessoa, podendo interferir na qualidade do sono, no humor, gerando alterações cardiovasculares, respiratórias e



digestivas, reduzindo a qualidade de vida desse paciente. Logo, após a primeira sessão de acupuntura há melhora significativa no desfecho dessas sintomatologias, com cerca de 57,8% na redução da ansiedade e demais grupos atrelados a ela⁴.

Cerca de 80% dos pacientes submetidos ao tratamento com quimioterápicos apresentam náuseas e vômitos como toxicidade adversa, pois os antineoplásicos são estimuladores do centro do vômito, ativando a zona de gatilho quimiorreceptora com a liberação de serotonina. De antemão, a equipe assistencial utiliza-se antieméticos como terapia farmacológica adjuvante, como os antagonistas de serotonina e corticóides, que posteriormente trazem outros efeitos atrelados¹⁰.

Em um dos estudos, um cliente com adenocarcinoma de cólon, sob o tratamento quimioterápico paliativo, com intensas náuseas e vômitos incontroláveis pela terapia farmacológica foi submetido a 4 sessões semanais de acupuntura sistêmica, com duração de aplicação das agulhas por 20 minutos nos pontos de estimulação gastrointestinais que liberam substâncias neurotransmissoras capazes de antagonizar a zona de gatilho quimiorreceptora, diminuindo assim os episódios de náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia, melhorando a qualidade de vida, proporcionando conforto e equilíbrio energético na área em questão¹¹. Mesma evidência científica foi apresentada em outro artigo, com pontos de estimulação semelhantes como o VC12 (Zhongwan) e distintos¹⁰.

Alguns pacientes submetidos ao tratamento quimioterápico podem apresentar neuropatia periférica, efeito adverso que causa parestesia, dormência, fraqueza e dor em razão dos nervos periféricos afetados, normalmente localizados nas mãos e nos pés. Estes, podem sofrer danos devido à terapêutica, acarretando impacto na vida diária e menor adesão da conclusão da terapia. O uso da acupuntura nesses clientes foi eficaz enquanto diminuição dos sintomas provocados pela neuropatia periférica induzida por quimioterapia¹².

A acupuntura auricular ou auriculoterapia tem apresentado resultados satisfatórios no tratamento da dor oncológica, que através de estímulos realizados em pontos específicos do pavilhão auricular provoca reflexos diretos sobre o sistema nervoso central, objetivando buscar a harmonia e o equilíbrio corporal resultando na melhora da qualidade de vida do paciente^{3,13}.

Neste contexto, é comum que a qualidade de vida dos pacientes com câncer, principalmente os submetidos ao tratamento quimioterápico, sofram impactos diariamente. Tanto pelo afastamento do paciente das suas atividades de vida diária e medo iminente da morte relacionado ao câncer, como também, o tratamento quimioterápico que altera as funções físicas, mentais e sociais. Portanto, a técnica da auriculoterapia com agulhas é uma forma de intervenção que tem resultados positivos para estas alterações relacionadas à qualidade de vida, além de ser uma terapia complementar segura, eficaz e econômica¹³.

O uso da eletroacupuntura por meio da estimulação dos pontos de acupuntura mostrou-se altamente eficaz em pacientes com estágio avançado do carcinoma hepatocelular quando associado ao uso de outras drogas analgésicas, amenizando os sintomas de dor intensa e



persistente causada pela própria doença ou por causas psicológicas sem causar quaisquer efeitos colaterais ou dependência, além da aplicação favorável e de baixo custo, quando comparada a outros tipos de terapias⁵.

As pesquisas ressaltam que o tratamento com a acupuntura em pacientes oncológicos não há efeitos colaterais significativos, sendo considerada uma alternativa de riscos mínimos e que garante aos pacientes reduzir eficazmente a dor e rigidez articular. E as intervenções restringidas apenas a analgésicos orais apresentam pouca eficácia, como também, torna-se um desafio à diminuição do uso desses medicamentos a longo prazo⁹.

CONCLUSÃO

A revisão integrativa permitiu fornecer um parâmetro sobre os benefícios da acupuntura no tratamento de pacientes oncológicos revelando a diversidade de terapêuticas integrativas adotadas no tratamento de pacientes com câncer.

Observa-se que são diversas as contribuições que a acupuntura propiciar, mesmo sendo utilizada apenas como um fator complementar ao tratamento e para além disso, demonstra-se como uma técnica segura, de custo acessível e com mínimos efeitos colaterais.

Nota-se, portanto, que o estudo alcançou o objetivo esperado, a partir da análise de produções científicas já existentes sobre o tema proposto, que contribuem de forma significativa para que estudiosos e profissionais da saúde tenha embasamento teórico-científico e assim, faça adoção de inovação na área da oncologia.

Ressalta-se, ainda, a importância e investigação de novos estudos acerca do tema, com o objetivo de fornecer novas evidências sobre os benefícios de uso dessas terapêuticas na amenização de sintomas em pacientes oncológicos, fortalecendo a aceitação da técnica por pacientes e profissionais da saúde, em especial o enfermeiro, no planejamento de sua assistência, bem como o de subsidiar futuras investigações sobre a temática no intuito de compreender melhor os efeitos e benefícios que a acupuntura pode proporcionar.

REFERÊNCIAS

1. INCA. Instituto Nacional de Câncer. O que é câncer? Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/o-que-e-cancer>> Acesso em 01 mai. 2020.
2. Goldstein CF, Stefani NA, Zabka CF. Oncologia integrativa: das práticas complementares aos seus resultados. Acta méd. (Porto Alegre); 2018 [citado 2020 Abr 06]; 39(2): 292-305.
3. Ruela LO, Lunes DH, Nogueira DA, Stefanello J, Gradim CVC. Efetividade da acupuntura auricular no tratamento da dor oncológica: ensaio clínico randomizado. Rev. esc. enferm. USP [Internet]. 2018 [citado 2020 Maio 06]; 52:03402. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0080-62342018000100477&lng=pt. Epub 13-Dez-2018.
4. Novaes ARV, Souza CB, Zandonade E, Amorim MHC. Revisão integrativa: a acupuntura no tratamento da ansiedade e estresse em mulheres com câncer de mama. J Manag Prim Heal Care [Internet]. 2018 Ago [citado 2020 Maio 06]; 8(2):141-162. Disponível em: <http://www.jmphc.com.br/jmphc/article/view/518>



5. Xu L, Wan Y, Huang J, Xu F. Clinical analysis of electroacupuncture and multiple acupoint stimulation in relieving cancer pain in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Can Res Ther* [Internet]. 2018 [cited 2020 Abr 19];14:99-102. Available in: <http://www.cancerjournal.net/text.asp?2018/14/1/99/226757>
6. Cunha JHS, Frizzo HCF, Pereira DC. Acupuntura no tratamento do câncer em indivíduos adultos: revisão integrativa da literatura. *Cad Naturol Terap Complem* [Internet]. 2017 Jun [citado 2020 Mai 06]; Disponível em: <http://www.portaldeperiodicos.unisul.br/index.php/CNTC/article/view/4747>
7. Liang Y. *et al.* Evaluating the analgesic effect and advantage of transcutaneous electrical acupoints stimulation combined with opioid drugs for moderate to severe cancer-related pain: a study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 20, 2019 Jan [cited 2020 May 06] 40. <https://doi.org/10.1186/s13063-018-3145-y>
8. Ercolani DS, Hopf LBS, Schwan L. Dor crônica oncológica: avaliação e manejo. *Acta méd. (Porto Alegre)*. 2018 [citado 2020 Mai 06]; 39(2): 151-162.
9. Costa AC, Silva GC, Filho OFS, Araújo ETH, Lima FF, Sousa AFM. A acupuntura no apoio ao tratamento quimioterápico: uma revisão integrativa. *R. Interd* [Internet]. 2017 Jan [citado 2020 Mai 06]; 10(2): 180-191. Disponível em: <https://revistainterdisciplinar.uninovafapi.edu.br/index.php/revinter/article/view/1065>
10. Chen B. *et al.* Efficacy differences of electroacupuncture with single acupoint or matching acupoints for chemotherapy-induced nausea and vomiting: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2017 Oct [cited 2020 May 06]; 13;18(1):477. doi: 10.1186/s13063-017-2186-y
11. Cardoso ACR, Cardoso AA, Oliveira FD, Chianca TCM. Controle da náusea e vômito induzido por antineoplásico com acupuntura sistêmica em um ambulatório de oncologia clínica: estudo de caso. *Cad Naturol Terap Complem* [Internet]. 2019 [citado 2020 Mai 06]; 14(8): 57-58. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.19177/cntc.v8e14201857-58>
12. Baviera AF, Olson K, Paula JM, Toneti BF, Sawada NO. Acupuncture in adults with Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: a systematic review. *Rev. Latino-Am. Enfermagem* [Internet]. 2019 Mar [cited 2020 May 06] ; 27: e3126. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-11692019000100603&lng=en.
13. Vallim ETA, Macondes L, Peres AL. Auriculoterapia com Agulhas para Melhora da Qualidade de Vida em Pacientes com Câncer: Revisão Integrativa. *Rev Fund Care Online* [Internet]. 2019 Dez [citado 2020 Mai 06]; 11(5):1376-1382. DOI: <http://dx.doi.org/10.9789/2175-5361.2019.v11i5.1376-1382>



PANDEMIA DA COVID-19 E AS DIRETRIZES CLÍNICAS TERAPÊUTICAS PARA PACIENTES ONCOLÓGICOS

*Wesley Ferreira de Moraes Brandão¹; Tatiane Marculino da Silva¹; Maria Eduarda Pires Lima¹;
Luana Angélica Aires Rodrigues Jordão¹; Leiliane Teixeira Bento Fernandes²*

¹Acadêmico(a) de Enfermagem UFPB;

²Enfermeira. Doutoranda em Enfermagem, Universidade Federal da Paraíba.

RESUMO

Objetivo: analisar a produção científica sobre a interferência da COVID-19 na evolução clínica e nas diretrizes terapêuticas de pacientes oncológicos. Método: revisão integrativa realizada entre março e abril de 2020 nas bases de dados: Scopus, LILACS/BVS, MEDLINE/BVS e Science Direct. Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram encontrados 44 artigos, dos quais 19 foram lidos na íntegra e compuseram a amostra final. Os dados foram analisados por Análise de Conteúdo, gerando quatro categorias temáticas. Resultados: Todos os artigos foram publicados entre fevereiro e abril de 2020, sendo 13 (68,4%) procedentes da China e cinco (26,3%) sobre o câncer colorretal. Quanto às categorias, versavam sobre: sinais e sintomas de pacientes oncológicos com COVID-19, 12 (63,1%); diagnóstico do novo coronavírus em pacientes oncológicos, 13 (68,4%); impacto do coronavírus no tratamento de pacientes oncológicos, 18 (94,8%); prognóstico de pacientes oncológicos infectados pelo novo coronavírus, 11 (57,9%). Identificou-se o déficit de ensaios clínicos com pacientes oncológicos acometidos pela COVID-19 para dar suporte a diretrizes diagnósticas e terapêuticas específicas. Considerações finais: A COVID-19 interfere negativamente na evolução clínica e terapêutica de pacientes oncológicos, seja devido à natureza da infecção ou das necessidades de mudanças nas diretrizes terapêuticas.

Palavras-chave: COVID-19; Pandemia; Neoplasias; Prognóstico; Tratamento.

COVID-19 PANDEMIC AND CLINICAL THERAPEUTIC GUIDELINES FOR ONCOLOGICAL PATIENTS

ABSTRACT

Objective: to analyze the scientific production on the interference of COVID-19 in the clinical evolution and therapeutic guidelines of cancer patients. Method: integrative review conducted between March and April 2020 in the databases: Scopus, LILACS / BVS, MEDLINE / BVS and Science Direct. After applying the inclusion and exclusion criteria, 44 articles were found, of which 19 were read in full and made up a final sample. The data were analyzed by Content Analysis that generated four thematic categories. Results: All articles were published between February and April 2020, with 13 (68.4%) procedures from China and five (26.3%) on colorectal cancer. As for the categories: 12 (63.1%) were included in signs and symptoms of cancer patients with COVID-19; 13 (68.4%) were included in diagnosis of a new coronavirus in cancer patients; 18 (94.8%) talked about the impact of coronavirus in the treatment of cancer patients and 11 (55.9%) were included in prognosis of cancer patients infected with the new coronavirus. There was identified a deficit in clinical trials with cancer patients affected by COVID-19 to support specific diagnostic and therapeutic guidelines. Final considerations: COVID-19



interferes negatively in the clinical and therapeutic evolution of cancer patients, due to the nature of the infection or the need for changes in therapeutic guidelines.

Keywords: COVID-19; Pandemic; Neoplasms; Prognosis; Treatment.

INTRODUÇÃO

Os coronavírus (CoV) são vírus envelopados da família Coronaviridae que apresentam semelhanças na organização e expressão do genoma de ácido ribonucleico (RNA). Até os dias atuais foram isolados sete tipos capazes de acometer a espécie humana e o SARS-CoV-2 é o mais atual. Este é uma variação do coronavírus com síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV)¹.

Esta família de vírus tem uma grande capacidade de transmissibilidade, e apenas no século XXI já acarretou três pandemias: a por SARS-CoV iniciada na província de Guangdong, China, em 2002 e acometeu 27 países, ocasionando 774 mortes²; a segunda por coronavírus com síndrome respiratória no Oriente Médio (MERS)-CoV na Arábia Saudita em 2012, que tomou proporção pelo Oriente Médio, Norte da África, Europa, Estados Unidos da América e Ásia e causou taxa de letalidade aproximada de 35%³; e a mais recente por SARS-CoV-2 iniciada em Wuhan, província de Hubei, China, em dezembro de 2019¹.

A doença ocasionada por esse vírus denomina-se COVID-19 e os casos estão distribuídos por ordem de acometimento: Américas, Europa, Mediterrâneo oriental, Pacífico ocidental, Sudeste da Ásia e África, sendo decretado estado de pandemia. No cenário mundial até a data de 29 de maio de 2020 foram confirmados 5.704.736 casos confirmados no mundo e 357.736 óbitos pelo SARS-CoV-2⁴. E no Brasil até a mesma data, foram 438.238 casos confirmados, 26.754 óbitos e taxa de letalidade de 6,1%⁵.

Esse vírus pode desencadear em humanos quadros infecciosos que acometem principalmente o sistema respiratório¹, e em alguns casos o trato gastrointestinal⁶⁻⁸, tendo seu potencial patológico dependente do estado imunológico do organismo afetado.

Sendo assim, a infecção grave causada por SARS-CoV-2, até então, afeta majoritariamente os pacientes idosos, indivíduos que convivem com doenças crônicas não transmissíveis, e condições que afetam o sistema imunológico⁹. Dentre as patologias que compõem o grupo de risco, o câncer é uma das mais graves e consiste na segunda causa de morte mais frequente no mundo, afetando mais de oito milhões de pessoas todos os anos com incidência crescente de 50% nas próximas décadas¹⁰.

As neoplasias malignas são caracterizadas por células somáticas defeituosas que desconsideram as restrições naturais de proliferação celular e se tornam aptas para invadir tecidos e impedir que o sistema imunológico promova a apoptose celular¹¹.

Esses indivíduos são submetidos a terapêuticas antineoplásicas, muitas vezes, não seletivas que também afetam células sadias, inclusive os leucócitos, comprometendo ainda



mais seu estado imunológico¹². Dessa maneira, se tornam mais propensos a serem acometidos por COVID-19 e também a apresentarem maiores complicações¹³.

Dessa forma, justifica-se o presente estudo tendo em vista que a COVID-19 é uma doença ocasionada por uma nova mutação viral que acometeu vários países do mundo e tem superlotado os sistemas de saúde. Sendo assim, merece destaque nas linhas de pesquisas para a obtenção de conhecimento necessário para criação de tratamento específico e revisão de diretrizes nacionais e internacionais para os critérios diagnósticos e terapêuticos, principalmente de indivíduos acometidos por comorbidades, como os pacientes oncológicos.

Diante do supracitado, a seguinte pergunta norteou a revisão: Há evidências de que a pandemia da COVID-19 pode interferir na evolução clínica e nas diretrizes terapêuticas de pacientes oncológicos? Para tal, o objetivo da pesquisa foi analisar a produção científica sobre a interferência da pandemia da COVID-19 na evolução clínica e nas diretrizes terapêuticas de pacientes oncológicos.

METODOLOGIA

Trata-se de revisão integrativa da literatura. A pesquisa foi composta por seis etapas: elaboração da pergunta norteadora; busca ou amostragem na literatura; coleta de dados; análise crítica dos estudos incluídos; discussão dos resultados e apresentação da revisão¹⁴.

Para elaboração da pergunta norteadora foi utilizada a estratégia PICO, que leva em consideração uma População/Problema, um Interesse e um Contexto¹⁵, sendo, P = Pacientes oncológicos; I = Pandemia da COVID-19; Co = Evolução com interferências no quadro clínico e diretrizes terapêuticas do paciente.

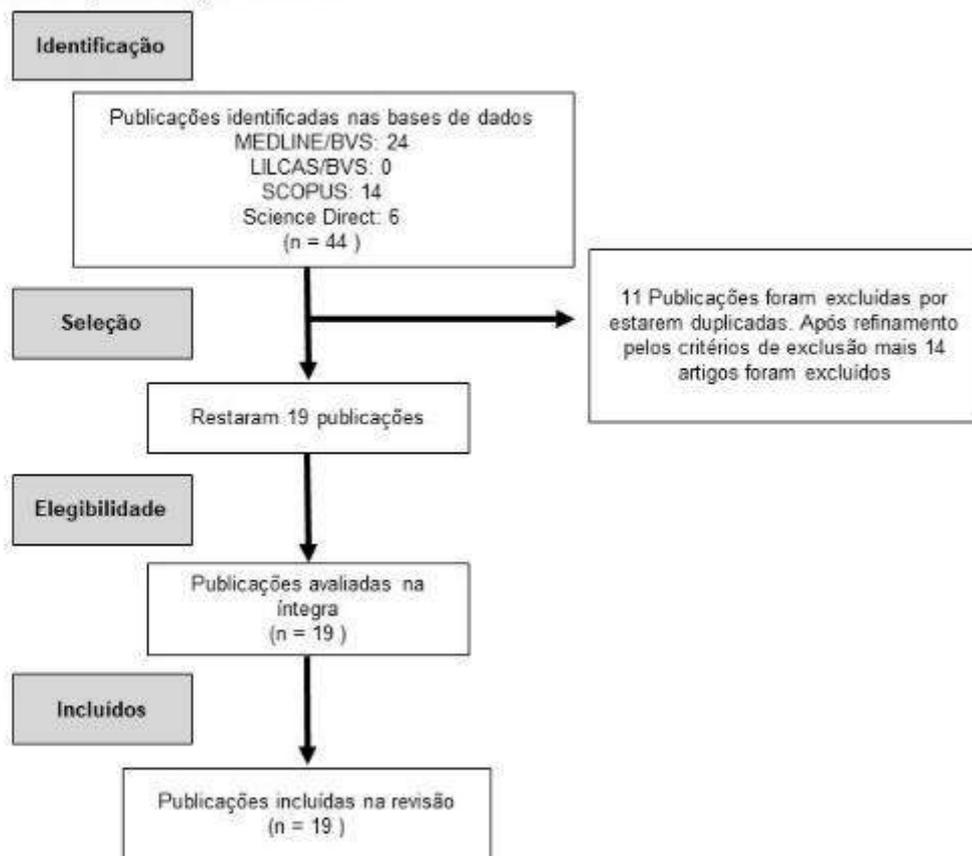
A busca ocorreu entre 10 de março e 28 de abril de 2020 utilizando os Descritores em Ciências da Saúde (DECS) em português e seus correspondentes em espanhol, respectivamente: Coronavírus (Coronavirus); Neoplasias (Neoplasias); Infecção (Infección) e em inglês os termos *Medical Subject Heading* (MESH): Coronavirus; Neoplasms; Infection; COVID-19. Os termos de cada idioma foram combinados entre si pelo operador booleano "AND". Os descritores foram inseridos nas bases de dados *Scopus*, Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS/BVS), *Medical Literature Analysis and Retrieval System on-line* (MEDLINE/BVS) e *Science Direct*.

Para seleção dos artigos foram estabelecidos os seguintes critérios de inclusão: artigos que abordassem a infecção por COVID-19 em pacientes oncológicos; que estivessem disponíveis na íntegra via servidor *proxy* da Universidade Federal da Paraíba. Os critérios de exclusão foram: teses e dissertações, publicações em anais de eventos, editoriais, cartas ao leitor e duplicatas. A busca e seleção dos artigos foram realizadas por dois pesquisadores de modo independente e concomitante e depois comparadas para consenso sobre a amostra final.



A partir da associação entre os termos foram encontrados 36 artigos: 24 na MEDLINE/BVS, 14 na *Scopus*, seis na *Science Direct* e zero na LILACS/BVS. A seleção e avaliação de artigos serão descritas na figura 1.

Figura 1. Fluxograma de seleção dos artigos da amostra.



A extração dos dados dos artigos foi realizada por intermédio de um instrumento de coleta elaborado pelos pesquisadores. Os dados foram analisados pela Análise de Conteúdo, que conta com: pré-análise, em que todo material selecionado para análise foi lido exhaustivamente; exploração do material, que tratou de codificar e agrupar as informações da amostra final em categorias a fim de facilitar a análise; e interpretação, com o tratamento dos resultados e análise comparativa¹⁶. A partir disso foram geradas quatro categorias temáticas: 1- Sinais e sintomas de pacientes oncológicos com COVID-19; 2- Diagnóstico da COVID-19 em pacientes oncológicos; 3- O impacto do novo coronavírus nas diretrizes terapêuticas de pacientes oncológicos; 4- Prognóstico de pacientes oncológicos infectados pelo novo coronavírus.

RESULTADOS

Os 19 artigos que atenderam ao processo seletivo foram caracterizados no quadro 1. A amostra final foi composta por produções publicadas entre fevereiro e abril de 2020, sendo 11



(57,9%) no idioma chinês, sete (36,9%) no idioma inglês e uma (5,3%) no idioma francês. Observou-se que 13 (68,4%) publicações tinham como país de procedência a China, duas (10,5%) da Itália, uma (5,3%) da França, uma (5,3%) da Alemanha, uma (5,3%) da Índia e uma (5,3%) do Irã.

Quadro 1. Caracterização dos artigos da amostra final da pesquisa segundo categorias temáticas.

Cod	Título	Mês/Ano País	Tipo de câncer	Categoria(s)
1	Clinical Management of Lung Cancer Patients during the Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Disease (COVID-19) ⁶	Fev/2020 China	Pulmonar	Sinais e Sintomas Diagnóstico Tratamento Prognóstico
2	Standardized management guideline for pediatric wards of hematology and oncology during the epidemic of coronavirus disease 2019 ⁷	Mar/2020 China	Hematológico	Sinais e Sintomas Diagnóstico Tratamento Prognóstico
3	How we treat patients with lung cancer during the SARS-CoV-2 pandemic: primum non nocere ⁸	Abr/2020 Itália	Pulmonar	Tratamento
4	Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China ¹³	Mar/2020 China	Tumores malignos não especificados	Diagnóstico Tratamento Prognóstico
5	Chemotherapy strategy for colorectal cancer under the outbreak of corona virus disease 2019 ¹⁷	Mar/2020 China	Colorretal	Diagnóstico Tratamento Prognóstico
6	Standardized diagnosis and treatment of colorectal cancer during the outbreak of corona virus disease 2019 in Renji hospital ¹⁸	Mar/2020 China	Colorretal	Sinais e Sintomas Diagnóstico Tratamento
7	Several suggestions of operation for colorectal cancer under the outbreak of corona virus disease 2019 in China ¹⁹	Fev/2020 China	Colorretal	Sinais e Sintomas Diagnóstico Tratamento
8	Management of a colon cancer patient infected with corona virus disease 2019 ²⁰	Mar/2020 China	Cólon	Sinais e sintomas Diagnóstico Tratamento Prognóstico



9	Treatment strategies for colorectal cancer patients in tumor hospitals under the background of corona virus disease 201921	Mar/2020 China	Colorretal	Sinais e sintomas Tratamento Diagnóstico Prognóstico
10	Surgical treatment for esophageal cancer during the outbreak of COVID-1922	Fev/2020 China	Esofágico	Sinais e Sintomas Diagnóstico Tratamento Prognóstico
11	Individualized treatment recommendations for lung cancer patients at different stages of treatment during the outbreak of 2019 novel coronavirus disease epidemic23	Mar/2020 China	Pulmonar	Tratamento Prognóstico
12	Recommandations CCAFU sur la prise en charge des cancers de l'appareil urogénital en période d'épidémie au Coronavirus COVID-1924	Mar/2020 França	Tumores malignos do sistema urogenital	Sinais e sintomas Diagnóstico Tratamento Prognóstico
13	The differential diagnosis of pulmonary infiltrates in cancer patients during the outbreak of the 2019 novel coronavirus disease	Mar/2020 China	Linfoma não-Hodgkin	Sinais e sintomas Diagnóstico
14	Treatment strategy for gastrointestinal tumor under the outbreak of novel coronavirus pneumonia in China	Fev/2020 China	Gastrintestinal	Sinais e sintomas Diagnóstico Tratamento
15	Benign COVID-19 in an immunocompromised cancer patient - the case of a married couple27	Abr/2020 Itália	Câncer de mama metastático	Tratamento Prognóstico
16	Radiotherapy Workflow and Protection Procedures During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak: Experience of the Hubei Cancer Hospital in Wuhan, China28	Mar/2020 China	Tumores malignos não especificados	Sinais e Sintomas Diagnóstico Tratamento
17	First statement on preparation for the COVID-19 pandemic in large German Speaking University-based radiation oncology departments29	Abr/2020 Alemanha	Tumores malignos não especificados	Tratamento



18	COVID19 Prevention & Care; A Cancer Specific Guideline	Abr/2020 Irã	Tumores malignos não especificados	Sinais e sintomas
19	Cancer Care Delivery Challenges Amidst Coronavirus Disease - 19 (COVID-19) Outbreak: Specific Precautions for Cancer Patients and Cancer Care Providers to Prevent Spread	Mar/2020 Índia	Tumores malignos não especificados	Tratamento Prognóstico

Os artigos discutiam diferentes tipos de neoplasias, sendo cinco (26,3%) sobre câncer colorretal¹⁷⁻²¹, um (5,3%) de esôfago²², três (15,8%) de pulmão^{6,9,23}, um (5,3%) hematológico⁸, um (5,3%) sobre tumores malignos do sistema urogenital²⁴, um (5,3%) de linfoma não-hodgkin²⁵, um (5,3%) de câncer gastrointestinal²⁶, um (5,3%) de mama metastático²⁷ e cinco (26,3%) sobre tumores malignos não especificados^{13,28-31}.

Os artigos selecionados se tratavam de relatos de caso e de experiência com recomendações acerca de protocolos e diretrizes de clínicas e terapêuticas de hospitais nos referidos países. Quanto às categorias temáticas: 12 (63,1%) discorriam sobre sinais e sintomas de pacientes oncológicos com COVID-19^{7,13,18-26,29}; 13 (68,4%) sobre o diagnóstico do novo coronavírus em pacientes oncológicos^{6-7,13,17-22,24-26,28}; 18 (94,8%) sobre o impacto do coronavírus no tratamento de pacientes oncológicos^{6-8,13,17-24,26-31} e 11 (57,9%) quanto ao prognóstico de pacientes oncológicos infectados pelo novo coronavírus^{7,13,17,20-24,27,31}.

Sinais e sintomas de pacientes oncológicos com COVID-19

A febre é um sinal mencionado em 12 (63,1%) dos artigos em decorrência da infecção pelo SARS-CoV-2 em pacientes com câncer^{6,7,18-22, 25-26,28,30-31}. Manifestações relacionadas ao sistema respiratório, como tosse, dispnéia e falta de ar, foram discutidas em nove (47,4%) dos artigos^{6-7,18-20,22,25,30-31} e relacionadas ao sistema gastrointestinal como diarreia e vômito em três (15,8%) deles⁶⁻⁸ e dores abdominais (estômago) em dois (10,5%)^{18,22}. Ademais, outro sintoma mencionado em três (10,5%) artigos foi a fadiga^{7,19,30}.

O quadro clínico do paciente pode evoluir para pneumonia por novo coronavírus (PNC), conforme afirmado por nove (47,4%) dos artigos^{6-7,18-22,26,28}, sendo esta uma das principais causas que levam o paciente ao óbito. Apesar disso, dois (10,5%) artigos destacaram a possibilidade da existência de pacientes oncológicos realizando procedimentos cirúrgicos estando contaminados por SARS-CoV-2, porém, assintomáticos, de forma a trazer o risco de infecção tanto para a equipe de saúde quanto para outros pacientes^{19,28}.

Tendo em vista que o novo coronavírus se espalha muito rapidamente e que está presente em diversas regiões do mundo, dez (52,7%) artigos apontaram que o histórico social



do paciente deve ser levado em consideração^{6-7,17-19,21-23,26,28}, especialmente se os sinais e sintomas são sugestivos de COVID-19.

Diagnóstico da COVID-19 em pacientes oncológicos

Autores de um (5,3%) artigo⁽⁶⁾ apontaram que apenas achados clínicos e epidemiológicos não podem fechar diagnóstico com precisão, sendo necessário uni-los a exames de imagem e laboratoriais.

A tomografia computadorizada pulmonar é o exame radiológico discutido por nove (47,4%) artigos^{6-7,13,18,20-22,25-26}, por ser possível identificar nela lesões pulmonares nos dois pulmões e alterações inflamatórias com opacidade em vidro fosco sugestivas de COVID-19. Entretanto, no período epidêmico, foi recomendado por autores de um (5,3%) artigo¹⁷ que exames de imagem de rotina sejam realizados com precauções, pois estes podem aumentar o risco de infecção cruzada entre pacientes.

A endoscopia, procedimento utilizado nas diretrizes diagnósticas para cânceres, também foi citada por autores de cinco (26,3%) artigos^{18,21-22,24,26}. Ressalta-se ainda a possibilidade de infecção cruzada durante a realização deste procedimento, pois os padrões de desinfecção atuais não garantem a inativação completa do vírus, acarretando riscos ainda maiores para os pacientes e profissionais de saúde envolvidos no procedimento^{18,22}.

Os exames de sangue também foram citados em cinco (26,3%) artigos como ferramenta diagnóstica de COVID-19, sendo capazes de detectar o SARS-CoV-2 na corrente sanguínea^{7,18-20,22}. Observou-se que a prática de avaliar amostras sanguíneas com testes para novo coronavírus foram incorporadas nos protocolos hospitalares para pacientes oncológicos com sintomatologia compatível com a COVID-19, a fim de aumentar o rastreamento desta, podendo a confirmação diagnóstica ser dada por meio do teste de ácido nucléico do vírus, de acordo com oito (42,1%) artigos^{6-7,19-22,25-26}.

Identificou-se em seis artigos (31,6%) que em alguns tipos de câncer a COVID-19 pode se manifestar com alterações discretas em exames de rotina, como diminuição do número total de glóbulos brancos e uma baixa no número de granulócitos e/ou linfócitos^{6-7,18,20,22,25}. Apesar disso, um (5,3%) destes artigos não recomenda que essas alterações sejam utilizadas como padrão de referência para diagnóstico da doença, pois são comuns em outros tipos de patologias¹⁸.

Por isso, os artigos trouxeram outras possibilidades de exames laboratoriais para serem realizadas em pacientes oncológicos com suspeita de COVID-19 tais como: detecção quantitativa por RT-PCR (Real Time Reverse-transcriptase Polymerase Chain Reaction) fluorescente do ácido nucleico de SARS-CoV-2 em amostras respiratórias ou de sangue^{6-7,18,20}; amostras respiratórias ou de sangue sequenciadas por genes virais altamente homólogos ao SARS-CoV-2^{6-7,21,26}; proteína C reativa^{6,18,20,22}; detecção do vírus em fezes^{18-19,26}; exame de patógenos do trato respiratório, como o vírus da influenza, adenovírus, vírus sincicial, pela bactéria *mycoplasma pneumoniae*, clamídia e de origem fúngica^{6,18,22}.



O impacto do novo coronavírus nas diretrizes terapêuticas de pacientes oncológicos

Quanto às abordagens terapêuticas, tem-se: a quimioterapia, discutida em 12 (63,1%) artigos^{6-8,13,17,20-23,28-29,31}; o tratamento cirúrgico em dez (52,7%)^{6,13,18-22,24,26,31}; a radioterapia em sete (36,9%)^{6,8,21-22,28-29,31}; e a imunoterapia em três (15,8%)^{6,23,31}.

Apesar das precauções tomadas pela sociedade frente à pandemia de COVID-19, a terapia antineoplásica iniciada pelo paciente oncológico deve ser cumprida. Antes de iniciá-la ou durante é fundamental que os pacientes e seus cuidadores realizem o teste para COVID-19⁸. Dois (10,5%) artigos recomendaram que pacientes oncológicos que ainda não iniciaram o tratamento e foram diagnosticados com COVID-19 tenham sua infecção tratada antes de dar início à terapia antineoplásica²⁸⁻²⁹ e três (15,8%) não indicam o interrompimento da quimioterapia^{7-8,23}, pois isto pode reduzir a eficácia do tratamento. Portanto, é recomendado que esta seja realizada no hospital mais próximo da residência do paciente^{6,23}, podendo ser alterada para uma abordagem de manutenção com baixa intensidade^{8,17,29}, evitando altas doses para não suprimir o sistema imunológico²³, considerando a via oral e visando reduzir o número de visitas do paciente ao hospital^{6,17,21}. Para realização de quaisquer mudanças no protocolo de tratamento do paciente é recomendado por sete (36,9%) artigos uma cuidadosa avaliação da equipe que o assiste^{7-8,18,21,24,29,31}, podendo ser realizadas consultas por videochamada^{7,18,24}.

Quanto à intervenção cirúrgica, observou-se que é considerada pelos autores mediante avaliação do quadro clínico do paciente, em que para os indivíduos com casos confirmados ou de suspeita diagnóstica para COVID-19, se possível, é indicado o adiamento deste procedimento^{6,8,21,24,31}, sendo realizada apenas em casos graves com a implementação de medidas de prevenção de contágio pela equipe^{18,20-21,24,26}. Se apropriado, pode-se optar por uma cirurgia menos invasiva, como a laparoscopia, capaz de reduzir o tempo do paciente e da família no hospital, bem como o contato entre a equipe e o conteúdo da cavidade abdominal, sendo utilizada nos casos de tumores gastrintestinais, conforme discutido por dois (10,5%) artigos¹⁸⁻¹⁹.

Sete (36,9%) artigos apontaram o suporte nutricional no pré-operatório como intervenção para fortalecimento do sistema imunológico e preparo do corpo do indivíduo para o tratamento cirúrgico e combate a infecção pelo SARS-CoV-2, tendo em vista que os pacientes oncológicos sofrem um declínio da função imunológica, decorrente dos protocolos terapêuticos e da progressão tumoral, especialmente em cânceres do sistema digestório^{7,18,21-24,26}, sistema linfático e sanguíneo²⁵. Entretanto, um artigo (5,3%) de relato de caso apontou que o baixo grau de imunocompetência não induziu complicações sérias e sugeriu até oferecer uma vantagem na prevenção da tempestade de citocinas provocada pelo vírus²⁷.

Prognóstico de pacientes oncológicos infectados pelo novo coronavírus

Dez (52,7%) artigos apontaram que os pacientes com histórico de tumores pregressos ou atuais são mais susceptíveis ao desenvolvimento da COVID-19 devido a suas condições



imunológicas e/ou nutricionais^{6-7,13,17,19-20,22-23,29,31}, especialmente em neoplasias do sistema digestório que podem ocasionar perda de peso e déficit nutricional^{18,22}. A idade avançada também interfere negativamente no prognóstico desses pacientes^{13,31}. Um dos primeiros estudos sobre a COVID-19 em pacientes oncológicos teve como amostra pessoas com média de 63,1 anos, e para os que eram acometidos com câncer de pulmão houve um pior prognóstico quando comparado a outros cânceres¹³.

Também foi observado que os pacientes oncológicos sofrem uma pressão psicológica diante do enfrentamento social ao novo coronavírus, podendo ser posto em isolamento social ou hospitalar, se confirmado com a COVID-19^{17-18,22,28}. Diante disso, artigo²² destaca como possíveis manifestações psicológicas a ansiedade, o pânico, a paranóia e a insônia, capazes de agravar o prognóstico do paciente.

DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo apontaram que pacientes oncológicos possuem diversos fatores que os predispõem a desenvolver quadros mais graves da COVID-19, principalmente quando há idade avançada e cânceres do sistema respiratório ou digestório. Essa infecção potencialmente afeta negativamente a vida dos pacientes, principalmente no que diz respeito ao tratamento do câncer e sua recuperação.

A COVID-19 possui uma sintomatologia que pode assemelhar-se a outras síndromes gripais³² manifestando-se com febre e sintomas respiratórios, podendo até evoluir para pneumonia.

De acordo com os resultados, as principais manifestações da COVID-19 em pacientes oncológicos são febre^{6-7,18-22,25-26,28,30-31} e manifestações do sistema respiratório^{6-7,18-20,22,2530-31}. Corroborando isto, estudo com pacientes oncológicos infectados apontou a febre como o sinal mais comum (82,1%), seguido de tosse seca (81%), fadiga (64,3%) e dispneia (50,0%)³³. Embora existam similaridades entre os sinais e sintomas da COVID-19 em pacientes com ou sem câncer, os oncológicos possuem maior taxa de infecção pelo SARS-CoV-2 e maior probabilidade de evolução para quadros clínicos graves ou críticos³⁴.

Indivíduos infectados pela COVID-19 podem não apresentar sintomas durante período de incubação, portanto, testes negativos não a descartam³⁵. Diante disso, ressalta-se a importância das medidas de prevenções de contágio entre os pacientes oncológicos e os profissionais de saúde^{19,28}. Sendo assim, é importante que esses profissionais estejam capacitados para o reconhecimento precoce dos sinais e sintomas sugestivos da doença em pacientes oncológicos, para que possam realizar diagnóstico diferencial, excluindo a possibilidade de outras infecções e serem capazes de intervir em tempo oportuno para evitar futuras complicações.



Na realização do diagnóstico é importante analisar achados incomuns a outros vírus que acometem as vias respiratórias, como a associação entre febre, cansaço e tosse seca³⁶.

O Ministério da Saúde do Brasil³⁷ elencou três situações base para casos serem suspeitos: presença de febre e pelo menos um sinal ou sintoma respiratório (tosse, dificuldade para respirar), aliados a um histórico de viagem para área com transmissão local e/ou de contato próximo de caso suspeito para a COVID-19 e/ou confirmado em laboratório nos últimos 14 dias anteriores ao aparecimento dos sinais ou sintomas.

No tocante ao diagnóstico final de casos suspeitos realiza-se atualmente o teste da reação em cadeia da transcriptase reversa-polimerase (RT-PCR) que identifica o vírus por meio da amplificação de sequências de RNA³⁸. A obtenção da amostra para este exame é feita, em geral, por swab de naso ou orofaringe, porém, se a carga viral coletada for baixa pode ter sua sensibilidade reduzida³⁶ ou fornecer resultados falso-negativos se houver perda da janela de tempo da replicação viral³⁹.

Os testes sorológicos com identificação de anticorpos IgM e IgG para o SARS-CoV-2 são exames com boa acurácia diagnóstica em pacientes sintomáticos a mais de cinco dias, tendo baixa sensibilidade para diagnosticar casos novos. Isso é decorrente do tempo necessário para o organismo desenvolver a imunidade adquirida humoral, em que os anticorpos IgM só são detectados cinco dias após a infecção e os IgG em 14 dias³⁷. Dessa forma, infere-se que esses testes não surtiriam boa acuidade em pacientes oncológicos pois podem sofrer alterações nos resultados devido a diminuição do número total de glóbulos brancos e baixa no número de granulócitos e/ou linfócitos ocasionada por algumas neoplasias.

No que se refere aos exames de imagem, a tomografia computadorizada de tórax é recomendada em todos aqueles com acometimento do trato respiratório inferior, em que achados anormais foram relatados em até 97% dos afetados, incluindo pacientes oncológicos^{6-7,18,22,40}. Este exame geralmente mostra múltiplas áreas lobulares e subsegmentares bilaterais de opacidade ou consolidação em vidro fosco na maioria dos pacientes com o vírus³⁶.

Quanto ao tratamento antineoplásico quimioterápico, a inibição da resposta imunológica provocada pela não seletividade da terapia torna esta população mais suscetível a infecções¹², como por SARS-CoV-2, o que justifica a sua inserção em grupo de risco.

Corroborando os resultados deste estudo, autores avaliaram a possibilidade da diminuição da dosagem do quimioterápico, ou até mesmo o adiamento do esquema por meio da classificação dos pacientes com câncer em prioridades, apresentando recomendações a partir da avaliação do quadro clínico⁴¹. Em casos de quimioterapia adjuvante após ressecção do tumor, o início da terapia pode ser adiado por um período seguro a depender do local da neoplasia e das condições clínicas do paciente, porém, este não deve ter comorbidades ou complicações pós-cirúrgicas. Dessa forma, em casos de câncer de cólon em estágio III o adiamento pode ser de seis a oito semanas⁴², enquanto em casos de câncer de ovário avançado pode ser de cinco a seis semanas⁴³. Essas estratégias têm como objetivo reduzir a



imunossupressão com objetivo de minimizar o risco de infecção por SARS-CoV-2. Entretanto, até a elaboração da melhor estratégia de enfrentamento ao câncer durante a pandemia se deve intensificar as medidas de segurança para esse grupo.

Em contrapartida, a utilização da imunoterapia em indivíduos em tratamento de câncer não promove imunossupressão, pois o seu efeito é o de induzir a potencialização da resposta imunológica direcionada. A partir do bloqueio dos fatores dispensados pelo tumor que inibem o sistema imunológico as células tumorais expõem seus antígenos possibilitando a sua identificação por células de defesa, e conseqüentemente, a supressão tumoral⁴⁴. Entretanto, em casos de câncer de pulmão, os medicamentos utilizados na imunoterapia apresentam um potencial de toxicidade pulmonar e outras reações adversas. Portanto, se possível, o esquema terapêutico deve ser adiado ou com sessões mais espaçadas^{6,23}.

Ademais, deve-se atentar para a nutrição segura e equilibrada, bem como o sono adequado, a fim de garantir a estabilidade imunológica do organismo²³.

Além das terapias supracitadas, a cirurgia também é utilizada de forma combinada quando há a possibilidade de remoção de tumores sólidos. Todavia, tem ocorrido a suspensão das cirurgias eletivas, pois apresentam um risco iminente de contaminação tanto para o paciente quanto para a equipe cirúrgica devido a imprescindível manipulação das vias aéreas do paciente no perioperatório, que se contaminados podem favorecer a disseminação da doença, bem como, também pode haver a exposição de pacientes não infectados durante a hospitalização. Porém, em casos de urgência, as cirurgias devem ser realizadas seguindo rigorosamente os padrões de segurança do paciente, com uma avaliação e monitoramento rigoroso do seu status nutricional, uma vez que este interfere potencialmente na sua recuperação⁴⁵.

A ressecção do tumor torna-se possível para esses pacientes a partir do controle da infecção, a qual é evidenciada a partir da testagem do ácido nucléico com resultado negativo por duas vezes²⁰.

No entanto, o adiamento do tratamento oncológico pode promover impactos negativos no prognóstico do quadro clínico do indivíduo. Portanto, deve-se considerar o risco-benefício das estratégias intervencionistas de suspensão e adaptação do esquema terapêutico considerando caso a caso.

Estudos da amostra final^{13,31} evidenciaram o fato de pacientes com histórico de câncer atual ou pregresso serem potencialmente mais suscetíveis aos vírus da família *Coronaviridae* pelo fato de que essa população é composta em sua maioria por pessoas de idade avançada, ratificando estudo que identificou pacientes oncológicos acometidos pelo MERS-CoV com média de 66 anos⁴⁶.

Diante disso, destaca-se que o processo de envelhecimento tem como consequência para os indivíduos uma diminuição da atividade do sistema imunológico⁴⁷ o maior acometimento por doenças crônicas⁴⁸ e o acúmulo de danos em seu material genético,



predispondo ao desenvolvimento de neoplasias⁴⁹. Presume-se que o somatório desses fatores provoca nesses pacientes um déficit na sua capacidade de debelar a infecção por coronavírus, podendo desenvolver os sintomas mais graves e evoluir para PNC e, eventualmente, óbito.

Estudo apontou que casos de infecção por MERS-Cov em pacientes com cânceres hematológicos ou tumores sólidos avançados apresentou taxa de mortalidade de 100%, tendo como principal causa a falência múltipla de órgãos e choque séptico. E apenas 15,8% dos casos de pacientes com câncer inicial sobreviveram⁴⁶. Portanto, se reforça a importância da prevenção da COVID-19 em pacientes oncológicos para evitar mortalidades.

Como mencionado nos resultados^{18,22}, o estado nutricional também interfere no prognóstico desse tipo de paciente, visto que a nutrição inadequada enfraquece a resposta imunológica⁵⁰, sendo importante seu fortalecimento para melhora de seu prognóstico em relação à COVID-19, possibilitando o retorno mais rápido ao tratamento antineoplásico.

A saúde mental dos pacientes também foi um ponto levantado nos resultados^{23,30} como um importante fator capaz de interferir no prognóstico. Pode-se dizer que os pacientes oncológicos são afetados por uma carga de emoções negativas diante do medo de contrair o vírus por terem ciência de que estão no grupo de risco⁵¹. Acredita-se que esta pandemia trouxe não só a ansiedade e medo para a população, mas também incertezas financeiras e de situação econômica ocasionada pelo distanciamento social ou autoquarentena, sendo capaz de interferir negativamente na saúde mental nos indivíduos.

Sabendo disso, hábitos que visam à manutenção de uma boa saúde mental, como prática de exercícios físicos pode trazer como benefícios o ampliamento de emoções positivas, que repercutirá na melhora dos sintomas de ansiedade e depressão, além do fortalecimento do seu sistema imunológico⁵². Desse modo, interferindo positivamente no prognóstico dos pacientes oncológicos que possam ser infectados pelo vírus.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente revisão da literatura foi capaz de identificar que a COVID-19 interfere negativamente na evolução clínica e terapêutica de pacientes oncológicos, seja devido à infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2), que pode evoluir para a PNC e levar a casos graves, ou em razão das necessidades de mudanças nas diretrizes terapêuticas, principalmente quando é recomendado o atraso no protocolo terapêutico antineoplásico como medida preventiva da doença.

Foram identificadas lacunas como o déficit de ensaios clínicos com pacientes oncológicos acometidos pela COVID-19 para dar suporte a diretrizes diagnósticas e terapêuticas específicas, visto que, a natureza das publicações, da amostra final, foram apenas de relatos de caso ou de experiência para revisão de diretrizes temáticas, além do pequeno quantitativo de estudos sobre a temática atualmente disponíveis. O que permite inferir que os



autores têm focado em gerar um conhecimento primário que possa ir auxiliando as tomadas de decisões das instituições e profissionais de saúde, enquanto não são realizadas pesquisas clínicas mais aprofundadas.

Assim, esta revisão traz como benefício a divulgação e unificação dessas informações, possibilitando aos pesquisadores, profissionais e instituições dessa área de conhecimento dados integrados que podem permitir projeções de investimentos em pesquisas e retorno à essa população que necessita de atendimentos específicos em saúde.

REFERÊNCIAS

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, Zhao X, Huang B, Shi W, Lu R, Niu P, Zhan F, Ma X, Wang D, Xu W, Wu G, Gao GF, Tan W. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020;382:727-33.
2. Mattar S, González M. Zoonotic emergence of coronavirus: a potential public risk for Latin America. *Rev. MVZ Córdoba* 2018;23(3):6775-6777.
3. World Health Organization (WHO). Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). WHO MERS Global Summary and Assessment of Risk 2018. https://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/risk-assessment-august-2018.pdf?ua=1 (acessado em 01/Jun/2020).
4. World Health Organization (WHO). *WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard*. <https://covid19.who.int/>. (acessado em 01/Jun/2020).
5. Brasil. Ministério da Saúde. *Painel Coronavírus*. <https://covid.saude.gov.br/>. (acessado em 01/Jun/2020).
6. Yan XU, Hongsheng LIU, Ke HU, Mengzhao W. Clinical management of lung Cancer patients during the outbreak of 2019 novel coronavirus disease (COVID-19). *Zhongguo Fei Ai Za Zhi* 2020;23(3):136-141.
7. Subspecialty Group of Hematology and Oncology, Society of Pediatrics of Hubei. Standardized management guideline for pediatric wards of hematology and oncology during the epidemic of coronavirus disease 2019. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2020;22 (3):177-182.
8. Banna G, Curioni-Fontecedro A, Friedlaender A, Addeo A. How we treat patients with lung cancer during the SARS-CoV-2 pandemic: primum non nocere. *ESMO open* 2020; 4(Suppl 2):e000765.
9. Organização Pan-americana de Saúde (OPAS). [Folha informativa – COVID-19 \(doença causada pelo novo coronavírus\) 2020](https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=6101:covid19&Itemid=875). https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=6101:covid19&Itemid=875. (acessado em 01/Jun/2020).
10. World Health Organization (WHO). *Cancer* 2018. <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cancer>. (acessado em 01/Ju/2020).



11. The ICGC/TCGA Pan-Cancer Analysis of Whole Genomes Consortium. Pan-cancer analysis of whole genomes. *Nature* 2020;578(7793):82.
12. Instituto nacional do câncer (INCA). Brasil. *Tratamento do câncer*. 2018. [://www.inca.gov.br/tratamento/quimioterapia](http://www.inca.gov.br/tratamento/quimioterapia). (acessado em 01/Jun/2020).
13. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, Li C, Ai Q, Lu W, Liang H, Li S, He J. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *The Lancet Oncol* 2020;21(3):335-337.
14. Souza MTD, Silva, MDD, Carvalho, RD. Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein (São Paulo)* 2010;8(1):102-106.
15. Karino ME, Felli VEA. Enfermagem baseada em evidências: avanços e inovações em revisões sistemáticas. *Ciência, Cuidado e Saúde* 2012;11:011-015.
16. Bardin L. *Análise de Conteúdo*. 1ª edição. São Paulo: Almedina; 2011.
17. Li YH, Shen L, Li J. Chemotherapy strategy for colorectal cancer under the outbreak of corona virus disease 2019. *Zhonghua wei Chang wai ke za zhi* 2020;23(3):217-219.
18. Luo Y, Zhong M. Standardized diagnosis and treatment of colorectal cancer during the outbreak of novel coronavirus pneumonia in Renji hospital. *Zhonghua wei Chang wai ke za zhi* 2020;23(3):E003-E003.
19. Yu GY, Lou Z, Zhang W. Several suggestions of operation for colorectal cancer under the outbreak of corona virus disease 2019 in China. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi* 2020;23(3):208-211.
20. Ye Z, Hong Y, Wu X, Hong D, Zhang Y, Dong X, Rao Y, Lu X. Management of a colon cancer patient infected with corona virus disease 2019. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2020;49(1):245-248.
21. [Hu XH](#), [Niu WB](#), [Zhang JF](#), [Li BK](#), [Yu B](#), [Zhang ZY](#), [Zhou CX](#), [Zhang XN](#), [Gao Y](#), [Wang GY](#). Treatment strategies for colorectal cancer patients in tumor hospitals under the background of corona virus disease 2019. [Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi](#) 2020;23(3):201-208.
22. Li Y, Qin JJ, Wang Z, Yu Y, Wen YY, Chen XK, Liu, WX. Surgical treatment for esophageal cancer during the outbreak of COVID-19. *Zhonghua zhong liu za zhi* 2020;42(4):E003-E003.
23. Zhao Z, Bai H, Duan JC, Wang J. Individualized treatment recommendations for lung cancer patients at different stages of treatment during the outbreak of 2019 novel coronavirus disease epidemic. *Zhonghua zhong liu za zhi* 2020;42:E007-E007.
24. Mejean A, Rouprêt M, Rozet F, Bensalah K, Murez T, Game X, Rebillard X, Mallet R, Faix A, Mongiat-Artus P, Fournier G, Neuzillet Y. Recommandations CCAFU sur la prise en charge des cancers de l'appareil urogénital en période d'épidémie au Coronavirus COVID-19. *Prog Urol* 2020;30(5):221-231.
25. Zhu WJ, Wang J, He XH, Qin Y, Yang S, Hu XS, Wang HY, Huang J, Zhou AP, Ma F, Shi YK, Zhou SY. The differential diagnosis of pulmonary infiltrates in cancer patients during the



outbreak of the 2019 novel coronavirus disease. *Zhonghua Zhong liu za zhi* 2020;42(4):E008-E008.

26. Chen YH, Peng JS. Treatment strategy for gastrointestinal tumor under the outbreak of novel coronavirus pneumonia in China. *Zhonghua wei chang wai ke za zhi* 2020;23(2):I-IV.

27. Spezzani V, Piunno A, Iselin HU. Benign COVID-19 in an immunocompromised cancer patient-the case of a married couple. *Swiss Med Wkly* 2020;150(1516):w20246.

28. Wei W, Zheng D, Lei Y, Wu S, Verma V, Liu Y, Wei X, Bi J, Hu D, Han G. Radiotherapy Workflow and Protection Procedures During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak: Experience of the Hubei Cancer Hospital in Wuhan, China. *Radiotherapy and Oncology* 2020;148:203-210.

29. Combs SE, Belka C, Niyazi M, Corradini S, Pigorsch S, Wilkens J, Grosu AL, Guckenberger M, Ganswindt U, Bernhardt D. First statement on preparation for the COVID-19 pandemic in large German Speaking University-based radiation oncology departments. *Radiation Oncology* 2020;15(1):1-12.

30. Mottlagh A, Yamrali M, Azghandi S, Azadeh P, Vaezi M, Ashrafi F, Zendeheel Z, Mirzaei H, Basi A, Seifi S, Tabatabaefar M, Elahi A, Pirjani P, Shoa LM, Nadarkhani F, Khoshabi M, Bahar M, Esfahani F, Fudazi H, Samiei F, Farazmand B, Ahmari A, Rajabpour MV, Janbabaei G, Raisi A, Ostovar A, Malekzadeh R. COVID19 Prevention & Care; A Cancer Specific Guideline. *Arch Iran Med* 2020;23(4):255-264.

31. Shankar A, Saini D, Roy S, Jarrahi AM, Chakraborty A, Bharti SJ, Taghizadeh-Hesary F. Cancer care delivery challenges amidst coronavirus disease-19 (COVID-19) outbreak: specific precautions for cancer patients and cancer care providers to prevent spread. *Asian Pac J Cancer Prev* 2020;21(3):569-573.

32. Hemida MG, Abdulllah MMB. The SARS-CoV-2 outbreak from a one health perspective. *One Health* 2020.S2352-7714(20):30018-5.

33. Zhang L, Zhu F, Xie L, Wang C, Wang J, Chen R, Jia P, Guan HQ, Peng L, Chen Y, Pen P, Zhang P, Chu Q, Shen Q, Wang Y, Xu SY, Zhao JP, Zhou M. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: A retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. *Annals of Oncology* 2020. S0923-7534(20):36383-3

34. Ma J, Yin J, Qian Y, Wu Y. Clinical characteristics and prognosis in cancer patients with COVID-19: A single center's retrospective study. *J Infect* 2020. S0163-4453(20):30214-0.

35. Tuech JJ, Gangloff A, Di Fiore F, Michel P, Brigand C, Slim K, Pocard M, Schwarz L. Strategy for the practice of digestive and oncological surgery during the Covid-19 epidemic. *J Visc Surg* 2020.

36. World Health Organization (WHO). *Clinical management of COVID-19*. Interim guidance – 01 Jun 2020. <https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-covid-19>. (acessado em 01/Jun/2020).



37. Brasil. Ministério da Saúde. *Diretrizes para o diagnóstico e tratamento da COVID-19* - [acessado em) 2020 Mai 22]. Disponível em: <https://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/Abril/13/Diretrizes-COVID-13-4.pdf>
38. National Health Commission. *Chinese Clinical Guidance for COVID-19 Pneumonia Diagnosis and Treatment*. 7ª edição. 2020. <http://kjfy.meetingchina.org/msite/news/show/cn/3337.html>. (acessado em 01/Jun/2020).
39. Ferreira LL, Sampaio DL, Chagas ACP, Bernardo WM, Guimarães HP, Hajjar LA, Lobo SMA, Abdo CHN, Bonamigo Filho JL. *Diretrizes AMB: Covid-19*. 2020 https://amb.org.br/wp-content/uploads/2020/04/DIRETRIZES-AMB-COVID-19_01.04.2020.pdf. (acessado em 01/Jun/2020).
40. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The lancet* 2020;395(10223):497-506.
41. Burki TK. Cancer guidelines during the COVID-19 pandemic. *Lancet Oncol* 2020;21(5):629-630.
42. Turner MC, Farrow NE, Rhodin KE, Sun Z, Adam MA, Mantyh CR, Migaly J. Delay in adjuvant chemotherapy and survival advantage in stage III colon cancer. *Journal of the American College of Surgeons* 2018;226(4):670-678.
43. Timmermans M, van der Aa MA, Lalisang RI, Witteveen PO, Van de Vijve KK, Kruitwagen RF, Sonke GS. Interval between debulking surgery and adjuvant chemotherapy is associated with overall survival in patients with advanced ovarian cancer. *Gynecologic oncology* 2018;150(3):446-450.
44. Yousefi H, Yuan J, Keshavarz-Fathi M, Murphy JF, Rezaei N. Immunotherapy of cancers comes of age. *Expert Rev Clin Immunol* 2020;13(10):1001-1015.
45. Barbieri L, Urquijo ET, Parise P, Nilsson M, Reynolds JV, Rosati R. Esophageal oncologic surgery in SARS-CoV-2 (COVID-19) emergency. *Diseases of the Esophagus* 2020;33(5):doaa028.
46. Jazieh AR, Alenazi TH, Alhejazi A, Al Safi F, Al Olayan A. Outcome of oncology patients infected with coronavirus. *JCO Glob Oncol* 2020;(6):471-475.
47. Müller L, Di Benedetto S, Pawelec G. The immune system and its dysregulation with aging. *Biochemistry and Cell Biology of Ageing: Part II Clinical Science* 2019;91:21-43.
48. Flynn MG, Markofski MM, Carrillo AE. Elevated inflammatory status and increased risk of chronic disease in chronological aging: inflamm-aging or inflamm-inactivity? *Aging Dis* 2019;10(1):147.
49. Yu M, Hazelton WD, Luebeck GE, Grady WM. Epigenetic aging: more than just a clock when it comes to cancer. *Cancer Research* 2020;80(3):367-374.



50. Caccialanza R, Laviano A, Lobascio M, Montagna E, Bruno R, Iudovisi S, Corsico AG, Di Sabatino A, Beliatto M, Calvi M, Iacona I, Grugnetti G, Bonadeo E, Muzzi A, Cereda E. Early nutritional supplementation in non-critically ill patients hospitalized for the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): Rationale and feasibility of a shared pragmatic protocol. *Nutrition* 2020;74:(110835).
51. Fabiana G, Caliandro M, Surgo A, Carbonara R, Bonaparte I, Fiorentino A.. Cancer patients in covid-19 era: swimming against the tide. *Radiother Oncol* 2020; 149:109-110.
52. Raiol RA. Praticar exercícios físicos é fundamental para a saúde física e mental durante a Pandemia da COVID-19. *Brazilian Journal of Health Review* 2020;3(2):2804-2813.



PREVALÊNCIA DA DEPRESSÃO EM PACIENTES ONCOLÓGICOS

Maria Clara Teles de Souza^{1}, Andresa Salinny Carvalho Fernandes¹, Francimar Alves de Oliveira Neto¹, Maria das Graças de Azevedo Diniz¹, Maxsuel Pereira do Nascimento¹, Juliana Machado Amorim²*

¹ Acadêmico do curso de medicina da Faculdade de Medicina Nova Esperança de João Pessoa. João Pessoa, PB, Brasil.

² Docente da Faculdade de Medicina Nova Esperança de João Pessoa – PB. João Pessoa, PB, Brasil.

* Endereço para correspondência: Rua Embaixador Sérgio Vieira de Melo, 334, Gramame, João Pessoa – PB – Brasil. E-mail: clarateless@hotmail.com

RESUMO

Introdução: Câncer refere-se ao conjunto de doenças em que há multiplicação desordenada de células. Já a depressão é um transtorno mental marcado por prostração, tristeza profunda e perda de interesse, sendo o transtorno mais comum em pacientes oncológicos. Assim, o diagnóstico de câncer pode ser acompanhado de doenças psiquiátricas, como a depressão e a ansiedade, em virtude, principalmente das alterações no modo de vida dos indivíduos, da desesperança, além de efeitos colaterais da terapia utilizada. Dessa forma, torna-se válido analisar e compreender a prevalência da depressão em pacientes oncológicos. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura fundamentada em referências pesquisadas nas plataformas SciELO e LILACS, com os descritores “prevalence”, “depression” e “cancer”. **Resultados:** As referências selecionadas evidenciaram uma porcentagem que varia de 6,8% a 78% de pacientes oncológicos com sintomas depressivos. Verificou-se, ainda, que a prevalência de depressão em pacientes oncológicos variou de 1,78% a 53%. **Discussão:** A variação nos dados de prevalência e porcentagem decorre do tipo de método aplicado e escore de classificação de depressão, além do grau de sintomatologia depressiva associado ao tipo de câncer apresentado. Ainda com tais variações, evidenciou-se que existem valores satisfatórios para concluir a relação prevalente entre depressão e câncer. **Considerações finais:** O câncer afeta os indivíduos em seus aspectos físicos e mentais, sendo, por vezes, acompanhado de transtornos como a depressão. Diante disso, os profissionais de saúde devem apresentar uma visão holística do paciente, para que, assim, o cuidado integral e humano seja efetivado.

Palavras-chave: câncer; depressão; prevalência.

PREVALENCE OF DEPRESSION IN ONCOLOGICAL PATIENTS

ABSTRACT

Introduction: Cancer refers to the set of diseases, which there's disorderly multiplication of cells. Depression, in its turn, is a mental disorder marked by prostration, deep sadness and loss of interest, being the most common disorder in cancer patients. Thus, the cancer's diagnosis can be accompanied by psychiatric diseases, such as depression and anxiety, due mainly to changes in the lifestyle of individuals, hopelessness, in addition to side effects of the therapy used. Thus, it becomes valid to analyze and understand the prevalence of depression in cancer patients. **Methodology:** This is an integrative review of the literature based on references researched on the SciELO and LILACS platforms, with the descriptors "prevalence", "depression" and "cancer". **Results:** The selected references showed a percentage that varies from 6.8% to 78% of cancer patients with depressive symptoms. It was also found that the prevalence of depression in cancer patients ranged from 1.78% to 53%. **Discussion:** The



variation in the prevalence and percentage data results from the type of method applied and the depression classification score, in addition to the degree of depressive symptoms associated with the type of cancer presented. Even with such variations, it was evidenced that there are satisfactory values to conclude the prevalent relationship between depression and cancer. **Final considerations:** Cancer affects individuals in their physical and mental aspects, being sometimes accompanied by disorders like depression. Therefore, health professionals must present a holistic view of the patient, so that, thus, comprehensive and humane care takes effect.

Keywords: cancer; depression; prevalence.

INTRODUÇÃO

O câncer é considerado uma *doença genômica* de células somáticas, sendo o DNA o principal alvo dos agentes que favorecem o desenvolvimento de neoplasias. Assim, as células tumorais originam-se de células normais que sofreram alterações no DNA e/ou nos mecanismos que controlam a expressão gênica, especialmente aqueles que regulam processos como: apoptose, manutenção da estabilidade genômica, proliferação e diferenciação celular¹.

Diante da vasta mudança na rotina e nos hábitos, os pacientes diagnosticados com câncer podem apresentar transtornos psiquiátricos, ansiedade e depressão, sendo esta o transtorno mais comum³.

A depressão é caracterizada por sintomas de prostração, tristeza profunda e perda de interesses⁴. Surge como um fator de retrocesso para os pacientes oncológicos, contribuindo com a desesperança, o estresse, a piora da qualidade de vida, a angústia emocional e os problemas relacionados à recuperação e à diminuição da imunidade^{5, 6, 7}. Geralmente, esses fatores são decorrentes de sintomas não tratados e/ou controlados, gravidade da patologia e efeitos colaterais relacionados ao câncer e ao tratamento medicamentoso do mesmo⁸.

O câncer e a depressão representam elementos interconectados, mas o diagnóstico de sintomas depressivos em pacientes oncológicos é um processo difícil, já que tanto os sintomas depressivos são comumente confundidos com os efeitos do câncer, quanto requer o domínio de conhecimentos específicos e habilidades de intervenção⁵. Além disso, o não diagnóstico da depressão nesses pacientes pode gerar atitudes e consequências que levam a piora do quadro clínico, como falta de adesão desses pacientes aos tratamentos propostos e, de certa forma, uma piora da qualidade de vida no quadro de saúde global^{5, 7}.

É importante destacar que há o envolvimento emocional. As questões identitárias e espirituais são fatores que contribuem para o enfrentamento do câncer e da depressão no âmbito psicológico e podem ser objetivos e subjetivos, sendo este último dependente da perspectiva dos pacientes⁶.

Ainda nesse contexto, é inegável a individualidade de cada paciente que reage de maneira diferente ao diagnóstico do câncer. A insegurança e as dúvidas são fatores muito presentes e que podem favorecer o aparecimento da depressão nos pacientes oncológicos.



Somado a esses fatores, deve-se considerar os fármacos que compõem a quimioterapia, pois podem causar efeitos colaterais relacionados à depressão, sendo de suma relevância a atenção do indivíduo e do médico quanto ao aparecimento desses sintomas⁹.

A prevalência da depressão em pacientes oncológicos está associada a esses fatos citados, além de outros fatores, tais quais o estereótipo e pessimismo da sociedade acerca do prognóstico dos indivíduos acometidos pelo câncer¹⁰.

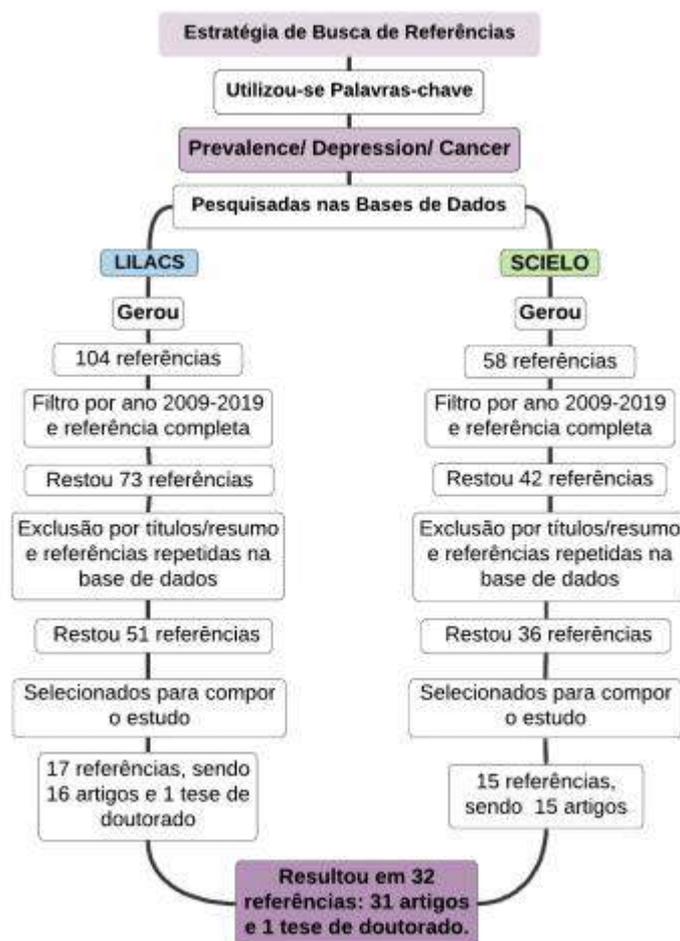
Dessa maneira, é preciso frisar a importância de uma visão holística desses pacientes oncológicos por parte dos profissionais de saúde, de forma a observar esse indivíduo como um ser social, o qual está inserido em um contexto complexo de condicionantes e determinantes de saúde, de modo que esses elementos influenciam diretamente na saúde mental e na perspectiva de vida^{3,8,11}. Outrossim, é necessária a discussão, a educação permanente e o olhar integral no que tange à relação depressão e câncer.

Levando em consideração a relevância do tema, isto é, a depressão em pacientes com câncer, este estudo tem como objetivo analisar a prevalência e a relação entre depressão e pacientes oncológicos.

METODOLOGIA

Este estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura realizada através da pesquisa de referências científicas nas plataformas Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências (LILACS). Foram utilizados os descritores em inglês: “prevalence”, “depression” e “cancer”, que foram unidos através do conectivo “AND”. Analisaram-se os estudos publicados nos idiomas inglês, português e espanhol, onde a pesquisa foi dividida em etapas, que estão representadas, de forma sintética, na figura 1.

Figura 1 – Mapa conceitual das estratégias de pesquisa.



Fonte: Os autores, 2020.

A pesquisa com os descritores citados gerou 58 referências na SciELO e 104 referências na LILACS. Ao aplicar os filtros para selecionar os estudos publicados entre 2009-2019 e que estavam disponíveis na íntegra, essa quantidade se reduziu para 42 referências na SciELO e 73 na LILACS.

Das 42 referências contabilizados na plataforma SciELO, observou-se que 6 encontravam-se repetidas na própria base de dados. E, portanto, apenas 36 foram selecionadas para análise. Após a leitura do resumo dessas pesquisas, foram selecionados para compor o estudo 15 artigos, considerando a presença dos descritores no resumo, o texto estar disponível na íntegra na plataforma, adequação e relevância do texto ao tema proposto e ao objetivo deste presente trabalho.

Das 73 referências da LILACS, observou-se que 22 estavam repetidas na plataforma SciELO. Dessa forma, apenas 51 referências foram selecionadas para a análise. Essas referências foram incluídas na pesquisa considerando a presença dos descritores no resumo, o texto estar disponível na íntegra na plataforma, adequação e a relevância do texto ao tema



proposto e ao objetivo deste presente trabalho. Logo, foram utilizadas 17 referências dessa base de dados, das quais 1 é uma tese de doutorado e as demais 16 são artigos científicos.

No total, foram incluídas 32 referências na pesquisa, sendo 1 tese de doutorado e 31 artigos científicos.

RESULTADOS

Demonstra-se no, quadro 01, a seleção dos dados conforme pesquisados nas bases de dados Lilacs e Scielo, e cuja amostra final foi composta de um total de 32 referências, sendo 31 artigos científicos e 1 tese de doutorado.

Quadro 1 - Distribuição dos artigos conforme o ano de publicação, o título da obra, autores, tipo de estudo e resultados.

Ano de publicação	Título da obra	Autores	Tipo de estudo e Resultados
2019	Sintomas depressivos em mulheres com câncer de mama submetidas à quimioterapia e radioterapia: uma revisão integrativa	Jurado SR, Saraiva KVDO, Weis M, Pereira LVRDC.	Revisão integrativa da literatura. Verificou-se nesse estudo que a prevalência de depressão em mulheres com câncer de mama submetidas à quimioterapia e radioterapia, variou de 1,78% a 12,40%, interferindo negativamente na qualidade de vida desses pacientes.
	The desire to hasten death in advanced cancer patients at a Mexican palliative care service	Rodríguez-Mayoral O, Ascencio-Huertas L, Verástegui E, Delgado-Guay MO, Allende-Pérez S.	Estudo transversal. O estudo evidenciou que 51,8% dos pacientes apresentavam depressão, no qual a depressão e as doenças psiquiátricas foram associadas ao desejo de apressar a morte em pacientes com câncer.
	Idosos em Tratamento Quimioterápico: Relação entre Nível de Estresse, Sintomas Depressivos e Esperança	Silva NM, Dos Santos MA, De Oliveira RAA, Storti LB, Souza IMO, Formighieri PF et al.	Estudo quantitativo, descritivo e transversal. Concluiu-se no estudo que 88 (71,5%) dos idosos em tratamento quimioterápico foram classificados com ausência de sintomas depressivos.
	Prevalence of comorbidities in women with and without breast cancer in Soweto, South Africa: Results from the SABC	Ayeni OA, Joffe M, Cubasch H, Rinaldi S, Taljaard C, Vorster E et al.	Estudo de caso-controle. Verificou-se no estudo que as mulheres com câncer de mama apresentam 8,8% de



	study		risco para desenvolver depressão.
2018	Assessment of a hospital anxiety and depression scale for cancer patients	Villoria E, Lara L.	Estudo Experimental. Nesse estudo, as taxas de prevalência foram de aproximadamente 30% para depressão.
	Assessment of suicidal behavior and factors associated with a diagnosis of prostate cancer	Zendron M, Zequi SC, Guimarães GC, Lourenço MTC.	Estudo prospectivo. O estudo constatou que 6,8% dos pacientes tinham um escore positivo para depressão.
2017	What clinical, functional, and psychological factors before treatment are predictors of poor quality of life in cancer patients at the end of chemotherapy?	Mangia AS, Coqueiro NLO, Azevedo FC, Araujo HTS, Amorim EO, Alves CNR, et al.	Estudo de coorte observacional. O estudo demonstra que 36% das mulheres com câncer de mama sofrem de depressão e necessitam de apoio psiquiátrico.
	Depresión y calidad de vida en mujeres con cáncer de cervix del Hospital Regional de Encarnación	Céspedes N, Aparicio C.	Estudo observacional descritivo. Concluiu-se que na pesquisa 5% dos pacientes apresentaram depressão grave e 12% de depressão moderada.
	Prevalência de ansiedade e depressão em pacientes oncológicos e identificação de variáveis predisponentes	Ferreira AS, Bicalho BP, Neves LFG, Menezes MT, Silva TA, Faier TA et al.	Estudo transversal, analítico-descritivo. O estudo evidenciou que 26,18% dos pacientes apresentaram depressão provável ou possível.
	Sexual function, anxiety and depression in women with benign breast disease. A case-control study	Fairbanks F, Andrades MP, Caldeira P, Podgaec S, Abdo C.	Estudo de caso-controle. O estudo avaliou a incidência de depressão em pacientes com doença benigna da mama e mulheres saudáveis, as quais faziam parte do grupo controle. A análise revelou que a depressão era comparável entre os grupos de mulheres com doença benigna de mama e mulheres, não havendo diferença na incidência entre os grupos analisados.
	Prevalencia y factores asociados a la sintomatología depresiva en mujeres con cáncer de mama en un hospital público de Lima, Perú	Berrospi-Reyna S, Herencia-Souza M, Soto A.	Estudo transversal. Evidenciou-se no estudo a prevalência de sintomatologia depressiva em 21,29% dos participantes. A prevalência dessa sintomatologia nos que se



			submeteram a quimioterapia, radioterapia e mastectomia radical foi de 20,79%, 25,15% e 21,48%, respectivamente.
	Problemas y factores psicológicos en el retorno al trabajo tras incapacidad temporal prolongada por cáncer de mama.	Pardo JMV, García ALG.	Revisão sistemática. Concluiu-se no estudo que 36% das mulheres com câncer de mama sofrem de depressão e necessitam de apoio psiquiátrico.
2015	Câncer De Mama: Estimativa Da Prevalência De Ansiedade E Depressão Em Pacientes Em Tratamento Ambulatorial	Ferreira AS, Bicalho BP, Oda JMM, Duarte SJH, Machado RM.	Estudo transversal e exploratório. No estudo evidenciou-se que 26,8% dos pacientes com câncer de mama apresentavam depressão.
	Drug interactions between antineoplastic and antidepressant agents: analysis of patients seen at an oncology clinic at a general hospital	Reinert CA, Ribas MR, Zimmermann PR.	Estudo transversal. A prevalência de sintomas depressivos moderados a graves na amostra de pacientes que participaram deste estudo foi de 26,7%.
	Depressão, déficit cognitivo e fatores associados à desnutrição em idosos com câncer	Dos Santos CA, Ribeiro AQ, Rosa COB, Ribeiro RCL.	Estudo transversal. A presença de depressão foi observada em 17,7% da amostra.
	Prevalência de depressão maior em pacientes com câncer de mama	Carvalho SMF, Bezerra IMP, Freitas TH, Rodrigues RCS, Carvalho IOC, Brasil AQ et al.	Estudo transversal. Dentre as mulheres com câncer de mama, a prevalência de depressão maior foi de 5,9%.
2014	Quality of life, pain, anxiety and depression in patients surgically treated with cancer of rectum	Santos LJF, Garcia JBS, Pacheco JS, Vieira EBM, Santos AM.	Estudo descritivo transversal. No estudo em questão, 47% dos pacientes apresentaram depressão.
	O uso longitudinal da avaliação geriátrica ampla em um centro oncológico no Brasil: estudo piloto em portadores de câncer de mama	Karnakis T.	Estudo coorte, prospectivo, quasi experimental. Em tal estudo, observou-se que, concomitante ao diagnóstico de câncer, 25% das idosas apresentaram depressão.
2013	Pacientes em uso de quimioterápicos: depressão e adesão ao tratamento	Souza BF, Pires FH, Dewuff NLS, Inocenti A, Silva AEBC, Miasso AI.	Estudo analítico, transversal, com abordagem quantitativa. Neste estudo 10,8% e 1,9% dos pacientes oncológicos,



			em uso de quimioterápicos, apresentavam depressão moderada e grave, respectivamente.
2012	Prevalência de depressão e fadiga em um grupo de mulheres com câncer de mama	Panobianco MS, Magalhães PAP, Soares CR, Sampaio BAL, Almeida AM, Gozzo TO.	Estudo transversal, descritivo com abordagem quantitativa. Na amostra, 29,1% das mulheres apresentaram sintomas de depressão leve ou ausente; 41,9% de leve a moderada; 22,6% permaneceram entre moderado a grave; e 6,4% delas apresentaram sintomas de depressão grave.
	Caracterización de los Síntomas Principales Presentados por los Pacientes al Ingreso en la Unidad de Cuidados Paliativos del Instituto Clínico Oncológico Fundación Arturo López Pérez	Moscoso Y, Biancardi S, Rico A, Villagra P.	Estudo descritivo, retrospectivo. O estudo mostrou que, dos pacientes admitidos, 13 apresentaram depressão leve, 32 apresentaram depressão em estágio moderado e 33 em estágio grave.
	Dolor como factor predictor de depresión en el paciente oncológico: estudio de casos y controles. Estudio D-PRESS	Carulla J, Jara C, Sanz J, Martínez C, Ledesma F, Zubillaga E.	Estudo observacional, retrospectivo e multicêntrico. Nesse estudo, os indivíduos com estágio tumoral mais avançado, bem como indivíduos com câncer digestivo apresentaram risco aumentado de sofrer depressão.
	Symptoms of depression in patients with cancer of the head and neck undergoing radiotherapy treatment: a prospective study	Paula JM, Sonobe HM, Nicolussi AC, Zago MMF, Sawada NO.	Estudo exploratório prospectivo, com abordagem quantitativa. O estudo evidenciou que a frequência dos sintomas de depressão foi de 7,3% no início do tratamento radioterápico e 9,7% no meio e final do tratamento.
2011	Ansiedad y Depresión en Mujeres con Cáncer de Mama en Radioterapia: Prevalencia y Factores Asociados	Ornelas-Mejorada RE, Tufiño MAT, Sánchez-Sosa JJ.	Estudo transversal e descritivo. O estudo constatou que a prevalência de depressão clínica nas mulheres com câncer de mama em radioterapia foi de 28%.
2010	Depression, alcohol use disorders and nicotine dependence among patients at	Botega NJ, Mitsuushi GN, Azevedo RC S,	Estudo transversal e prospectivo. A pesquisa evidenciou que as



	a general hospital.	Lima DD, Fanger PC, Mauro MLF et al.	taxas de pre-valência de depressão foram de 14%.
	Depressão e comportamento suicida em pacientes oncológicos hospitalizados: prevalência e fatores associados	Fanger PC, Azevedo RCS, Mauro MLF, Lima DD, Gaspar KC, Silva VF et al.	Estudo transversal. O estudo demonstrou que a prevalência da depressão em pacientes com câncer foi de 18,3%. Em mulheres especificamente, a prevalência foi de 23% e em homens a prevalência foi de 15,4%.
	Sintomas depressivos no câncer de mama: Inventário de Depressão de Beck – Short Form	Cangussu RO, Soares TBC, Barra AA, Nicolato R.	Estudo transversal. O estudo verificou que a prevalência de sintomas depressivos nas mulheres entrevistadas com câncer de mama foi de 29,6%.
2009	Prevalencia de dolor neuropático en pacientes con cáncer sin relación con el tratamiento oncológico prévio	García-Hernández R, Failde I, Pernia A, Calderón E, Torres LM.	Estudo transversal observacional com coleta prospectiva de informações. O estudo evidenciou que em 53% dos casos a depressão mostra-se relacionada ao câncer.
	Prevalencia de transtornos mentales: en adolescentes con cáncer	Rodríguez V, Sánchez C, Rojas N, Arteaga R.	Estudo transversal. Nesse estudo, verificou-se que 65% dos adolescentes apresentam diagnóstico psiquiátrico, dos quais 42% com episódios depressivos.
	Co-morbidade fadiga e depressão em pacientes com câncer colo-retal.	Santos J, Mota DDCF, Pimenta CAM.	Estudo transversal. Nesse estudo, a comorbidade fadiga moderada/intensa e disforia/depressão ocorreu em 12,3%.
	Prevalência dos sintomas depressivos em pacientes oncológicos no ambulatório do Conjunto Hospitalar de Sorocaba.	Martinho AF, Reis NI, Novo NF, Hübner CVK.	Estudo transversal. Nesse estudo, a prevalência de depressão na amostra foi de 16%.
	Depressão e cancer.	Bottino SMB, Fráguas R, Gattaz WF.	Estudo de revisão sistemática. O estudo constatou que a depressão é o transtorno psiquiátrico mais comum em pacientes com câncer, com prevalências variando de 22% a 29%.



Fonte: Os autores, 2020.

DISCUSSÃO / ANÁLISE DOS DADOS

Nos estudos recolhidos, foi identificada uma porcentagem de pacientes oncológicos acometidos de sintomas depressivos, que varia de 6,8% a 78%^{3,4,5,8,9,11-37}. Diante da análise, verificou-se que a prevalência de depressão em pacientes oncológicos nas 32 referências selecionadas variou de 1,78% a 53%^{3,4,5,8,9,11-37}. Essa variação na revisão integrativa é justificável, pois os dados de porcentagem e prevalência são influenciados, na grande maioria dos casos, pelo tipo de método aplicado e escore de classificação de depressão. Soma-se a isso a questão de que a relação entre depressão e câncer é suscetível a variações, a depender do grau de sintomatologia desse transtorno psiquiátrico aliado ao tipo de câncer que cada pessoa apresenta.

Constata-se que a relação câncer e depressão de fato existe, demonstrando que, além dos sinais e sintomas desenvolvidos pela carcinogênese, os pacientes oncológicos podem apresentar tristeza, sentimentos negativos e reclusa ao tratamento, de modo que essas manifestações estão relacionadas, não ao câncer, mas à depressão oriunda dessa neoplasia⁵. Destaca-se que os traços depressivos não acometem os pacientes oncológicos na mesma veemência. Em estudo cuja prevalência da depressão em pacientes com câncer foi de 18,3%, o percentual de prevalência nas mulheres foi de 23% e nos homens de 15,4%⁸. Evidenciou-se também que 42% dos adolescentes com câncer apresentaram episódios depressivos¹⁴.

Observou-se que a prevalência de depressão em mulheres com câncer de mama nas referências variou de 5,9% a 36%^{15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28}. Além disso, concomitante ao diagnóstico de câncer de mama, 25% das mulheres idosas apresentaram depressão²⁸. Já em relação aos idosos com câncer, a presença de depressão foi observada em 17,7%¹¹.

Percebeu-se que as pessoas com um estágio tumoral mais avançado apresentaram risco aumentado de sofrer depressão²⁹. Ademais, observou-se que os graves efeitos colaterais causados pelos tratamentos quimioterápico e radioterápico são apontados como os possíveis responsáveis pelo aumento dos sintomas de depressão em pacientes oncológicos^{21,30}. Nessa perspectiva, o aparecimento de sintomas depressivos como a tristeza, o desânimo e a baixa auto-estima é maior no meio e no fim do tratamento quimioterápico do que no início desse processo^{5,8,30}. Evidenciou-se, ainda, que a prevalência de depressão em pessoas acometidas por câncer e que fazem tratamento variou de 1,9% a 36%^{15,19,20,21,24}. A proporção específica de pacientes com sintomas depressivos entre os que foram submetidos a quimioterapia e radioterapia foi de 20,79% e 25,15%, respectivamente¹⁹.

A prevalência de depressão clínica nas mulheres com câncer de mama em radioterapia é de 28% e em mulheres com câncer de mama submetidas à quimioterapia e radioterapia, a prevalência é de 1,78% a 12,40%^{15,24}. Esse percentual é explicado pelas grandes alterações



psicológicas desencadeadas pelo câncer de mama e as modificações físicas advindas dos tratamentos²¹. Além disso, destaca-se que 21,48% dos pacientes que fizeram mastectomia radical apresentaram sintomas depressivos¹⁹.

Foram encontradas em pacientes oncológicos internados consecutivamente taxas de prevalência de depressão de 14%³¹. Em pacientes diagnosticados com câncer, que apresentam dor e que não receberam tratamento prévio, a depressão mostrou-se relacionada essa patologia em 53% dos casos³². Observou-se, ainda, que a depressão está entre os sintomas mais frequentes nos pacientes com câncer em cuidados paliativos¹³.

A partir da revisão bibliográfica, evidenciou-se, portanto, que há valores satisfatórios para afirmar que de fato existe a relação entre depressão e câncer. Mesmo com métodos de estudos distintos e variações nas porcentagens e prevalências de sintomas depressivos em pacientes oncológicos, verificou-se que todos eles apresentaram algum grau de interligação entre essas duas patologias. Assim, é de suma importância a notificação e o estudo dessa prevalência entre pacientes com câncer e sintomas depressivos.

CONCLUSÃO / CONSIDERAÇÕES FINAIS

O câncer é uma doença que afeta os indivíduos de forma física, social, emocional e psicológica em todos os seus aspectos de vida. E junto dessa patologia, comumente, advêm também sintomas de depressão, que podem ser resultados de toda essa nova realidade vivida pelo paciente ou mesmo do próprio tratamento oncológico. A porcentagem de pacientes oncológicos acometidos por sintomas depressivos, conforme as referências analisadas, é de 6,8% a 78%, enquanto a prevalência da depressão também em pacientes oncológicos está situada entre 1,78% a 53%, com percentuais variáveis entre os sexos masculino e feminino. Esse grande intervalo justifica-se diante dos tipos de câncer, análise, métodos e instrumentos utilizados nos estudos pesquisados.

Diante dos dados apresentados por essa revisão integrativa da literatura, é indubitável afirmar que o câncer e a depressão estão relacionados e sustenta, portanto, a prerrogativa que pacientes oncológicos podem apresentar quadros de depressão. Esses quadros clínicos variam conforme sua intensidade desde leves até bastante graves, devendo os profissionais de saúde ter um olhar clínico, humano e holístico sobre o paciente, abrangendo todos os seus aspectos de vida e indo além da visão puramente biológica do indivíduo. Dessa forma, poder-se-á diagnosticar o paciente oncológico acometido pela depressão, garantindo um cuidado integral.

REFERÊNCIAS

1. Filho GB. *Bogliolo Patologia Geral*. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018.
2. Bártolo A, Monteiro S, Aires F, Castelo Branco E. Testing age as a moderator of the relationship between depression and healthy functioning in breast and gynecologic cancer patients. *Aná. Psicológica* [Internet]. 2018 [acesso 05 de maio de 2020]; 36: 159-168.



- Disponível em: http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S087082312018000200003&lng=pt&nrm=iso
3. Bottino SMB, Fráguas R, Gattaz WF. Depression and câncer. Rev. psiquiatr. clín., [Internet]. 2009 [acesso em 8 de maio de 2020]; 36 (3). Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S010160832009000900007.
 4. Ferreira AS, Bicalho BP, Neves LFG, Menezes MT, Silva TA, Faier TA et al. Prevalência de ansiedade e depressão em pacientes oncológicos e identificação de variáveis predisponentes. Rev. Bras. de Cancerologia [Internet]. 2017 [acesso 05 de maio de 2020]; 62(4): 321-328. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/rbc /n 62/ v04/pdf/04-artigo-prevalencia-de-ansiedade-e-depressao-em-pacientes-oncologicos-e-identificacao-de-variaveispredisponentes.pdf>
 5. Silva NM, Santos MA dos, Oliveira RAA de, Storti LB, Souza IMO, Formighieri PF et al.. Idosos em Tratamento Quimioterápico: Relação entre Nível de Estresse, Sintomas Depressivos e Esperança. Psic.: Teor. e Pesq. [Internet]. 2019 [acesso 05 de maio de 2020]; 35, e35441. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S010237722019000100541&lng=en&nrm=iso
 6. Sette CP, Capitão CG. Efeito moderador do suporte social em pacientes oncológicos. Psic., Saúde & Doenças [Internet]. 2018 Ago [acesso 05 de maio de 2020]; 19(2): 265-277. Disponível em: http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S164500862018000200009&lng=pt. <http://dx.doi.org/10.15309/18psd190209>.
 7. Seemann T, Pozzobom F, Vieira M de CS, Boing L, Machado Z, Guimarães A C de A. Influence of symptoms of depression on the quality of life of men diagnosed with prostate cancer. Rev. bras. geriatr. gerontol. [Internet]. 2018 Fev [acesso 05 de maio de 2020]; 21(1): 70-78. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S180998232018000100070&lng=en. <https://doi.org/10.1590/198122562018021.170114>.
 8. Fanger PC, Azevedo RCS, Mauro MLF, LDD, Gaspar KC, SVF et al. Depressão e comportamento suicida em pacientes oncológicos hospitalizados: prevalência e fatores associados. Rev. Assoc. Med. Bras., [Internet]. 2010 [acesso em 7 de maio de 2020]; 56 (2). Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S010442302010000200015&script=sci_arttext.
 9. Martinho AF, Reis NI, Novo NF, Hübner CK. Prevalência dos sintomas depressivos em pacientes oncológicos no ambulatório do Conjunto Hospitalar de Sorocaba. Rev Bras Clin Med [Internet], 2009 [acesso em 15 de maio de 2020]; 7:304-308. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/1679-1010/2009/v7n5/a006.pdf>
 10. Instituto Vencer o Câncer [homepage na internet]. A depressão e o paciente oncológico. [atualizado em 06 abr. 2017; acesso em 15 de maio de 2020]. Disponível em: <https://www.vencercancer.org.br/cancer/noticias/a-depressao-e-o-paciente-oncologico/>
 11. Dos Santos CA, Ribeiro AQ, Rosa COB, Ribeiro RCL. Depressão, déficit cognitivo e fatores associados à desnutrição em idosos com câncer. Ciênc. saúde coletiva, [Internet]. 2015 Mar [acesso em 13 de maio de 2020]; 20(3): 751-760. Disponível em: <https://www.scielosp.org/article/csc/2015.v20n3/751-760/pt/>.
 12. Zendron M, Zequi SC, Guimarães GC, Lourenço MTC. Assessment of suicidal behavior and factors associated with a diagnosis of prostate cancer. Clinics [Internet]. 2018 [acesso em 14 Maio 2020]; 73 (441). Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S180759322018000100284&lang=pt.
 13. Moscoso Y, Biancardi S, Rico A, Villagra P. Caracterización de los síntomas principales presentados por los pacientes al ingreso en la unidad de cuidados paliativos del Instituto Clínico Oncológico Fundación Arturo López Pérez. Revista El Dolor, [Internet]. 2012 [acesso 13 de maio de 2020]; 57: 12-19. Disponível em: https://www.ached.cl/upfiles/revistas/documentos/51487b332eb10_original_moscoso57.pdf.
 14. Rodríguez V, Sánchez C, Rojas N, Arteaga R. Prevalencia de trastornos mentales en adolescentes con cáncer. Rev. venez. oncol. [Internet]. 2009 Dez. [acesso em 16 de maio de 2020]; 21(4): 212-220. Disponível em: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-05822009000400004&lng=en.



15. Jurado SR, Saraiva KVDO, Weis M, Pereira LVRDC. Sintomas depressivos em mulheres com câncer de mama submetidas à quimioterapia e radioterapia: uma revisão integrativa. *Nursing* [Internet], 2019 [acesso em 13 Maio 2020]; 22(253): [2967-2972]. Disponível em: <http://www.revistanursing.com.br/revistas/253/pg75.pdf>.
16. Ayeni OA, Joffe M, Cubasch H, Rinaldi S, Taljaard C, Vorster E et al. Prevalence of comorbidities in women with and without breast cancer in Soweto, South Africa: Results from the SABC study. *SAMJ, S. Afr. med. j.* [Internet]. 2019 Abr [acesso em 14 Maio 2020]; 109 (4): [264-271]. Disponível em: <http://www.scielo.org.za/pdf/samj/v109n4/20.pdf>.
17. Mangia AS, Coqueiro NLO, Azevedo FC, Araujo HTS, Amorim EO, Alves CNR, Camargo C et al. What clinical, functional, and psychological factors before treatment are predictors of poor quality of life in cancer patients at the end of chemotherapy?. *Rev. Assoc. Med. Bras.* [Internet]. 2017 Nov [10 de maio de 2020] ; 63(11): 978-987. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0104&script=sci_abstract&tlng=en.
18. Fairbanks F, Andres MP, Caldeira P, Abdo C, Podgaec S. Sexual function, anxiety and depression in women with benign breast disease. A case-control study. *Rev. Assoc. Med. Bras.* [Internet]. 2017 Out [acesso em 15 de maio de 2020]; 63(10): 876-882. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S010442302017001000876.
19. Berrospi-Reyna S, Herencia-Souza M, Soto A. Prevalencia y factores asociados a la sintomatología depresiva en mujeres con cáncer de mama en un hospital público de Lima, Perú. *Acta méd. Peru* [Internet]. 2017 Abr [acesso em 15 de maio de 2020]; 34 (2): 95-100. Disponível em: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S172859172017000200004
20. Pardo JMV, García ALG. Problemas y factores psicológicos en el retorno al trabajo tras incapacidad temporal prolongada por cáncer de mama. *Med. segur. trab.* [Internet]. 2017 Sep [acesso em 13 de maio de 2020] ; 63(248): 245-259. Disponível em: http://scielo.ls.ciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0465-546X2017000300245.
21. Ferreira AS, Bicalho BP, Oda JMM, Duarte SJH, Machado RM. Câncer de mama: estimativa da prevalência de ansiedade e depressão em pacientes em tratamento ambulatorial. *Arq. Ciênc. Saúde UNIPAR, Umuarama* [Internet] set/dez. 2015 [acesso em 15 de Maio de 2020]; 19(3): 185-189. Disponível em: <https://revistas.unipar.br/index.php/saude/article/view/5548/3143>
22. Carvalho SMF, Bezerra IMP, Freitas TH, Rodrigues RCS, Carvalho IOC, Brasil AQ, Júnior FTC et al. Prevalência de depressão maior em pacientes com câncer de mama. *Rev. bras. crescimento desenvolv.* [internet]. 2015 [acesso em 13 de maio de 2020]; 25 (1): 68-74. Disponível em: http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?pid=S010412822015000100009&script=sci_abstract.
23. Panobianco MS, Magalhães PAP, Soares CR, Sampaio BAL, Almeida AM, Gozzo TO. Prevalência de depressão e fadiga em um grupo de mulheres com câncer de mama. *Rev. Eletr. Enf.* [Internet]. 2012 Set [acesso em 10 de maio de 2020] ; 14(3): 532-540. Disponível em: http://www.revenf.bvs.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1518-19442012000300009.
24. Ornelas-Mejorada RE, Tufiño MAT, Sánchez-Sosa JJ. Ansiedad y depresión en mujeres con cáncer de mama en radioterapia: Prevalencia y factores asociados. *Acta de investigación psicol* [revista na Internet]. 2011 Dez [acesso 13 de maio de 2020]; 1(3): 401-414. Disponível em: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S200748322011000300003&lng=es.
25. Souza BF, Pires FH, Dewuff NLS, Inocenti A, Silva AEBC, Miasso AI. Pacientes em uso de quimioterápicos: depressão e adesão ao tratamento. *Rev. esc. enferm. USP* [Internet]. 2013 Feb [acesso em 13 de maio de 2020] ; 47(1): 61-68. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0080-62342013000100008.
26. Cangussu RO, Soares TBC, Barra AA, Nicolato R. Sintomas depressivos no câncer de mama: Inventário de Depressão de Beck - Short Form. *J. bras. psiquiatr.* [Internet]. 2010 [acesso em 16 de maio de 2020]; 59(2): 106-110. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S004720852010000200005&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/S0047-20852010000200005>.
27. Céspedes N, Aparicio C. Depresión y calidad de vida en mujeres con cáncer de cérvix del Hospital Regional de Encarnación. *Rev. Del Nacional (Itauguá)* [Internet] 2017 [acesso em 15 de maio de 2020]; 9(2): 32-45. Disponível em: <http://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/05/884645/2072-8174-hn-9-02-00032.pdf>



28. Karnakis, Theodora. O uso longitudinal da avaliação geriátrica ampla em um centro oncológico no Brasil: estudo piloto em portadores de câncer de mama [tese]. São Paulo: , Faculdade de Medicina; 2014 [acesso em 14 maio 2020]. Disponível em:<https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5169/tde-12052015-083558/pt-br.php>.
29. Carulla J, Jara C, Sanz J, Martínez C, Ledesma F, Zubillaga E. Dolor como factor predictor de depresión en el paciente oncológico: estudio de casos y controles. Estudio D-PRESS. Rev Soc Esp Dolor [Internet] 2013 [acesso em 15 de maio de 2020]; 20(3): 113-121. Disponível em: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134804620130003000003
30. Paula JM, Sonobe HM, Nicolussi AC, Zago MMF, Sawada NO. Sintomas de depressão nos pacientes com câncer de cabeça e pescoço em tratamento radioterápico: um estudo prospectivo. Ver. Latino-Am. Enfermagem [Internet] mar/abr. 2012 [acesso em 15 de maio de 2020] 20(2): [07 telas]. Disponível em: https://www.scielo.br/pdf/rlae/v20n2/pt_20.pdf
31. Botega NJ, Mitsuushi GN, Azevedo RC S, Lima DD, Fanger PC, Mauro MLF et al. Depression, alcohol use disorders and nicotine dependence among patients at a general hospital. Rev. Bras. Psiquiatr. [Internet]. 2010 Set. [acesso em 16 de maio de 2020]; 32(3): 250-256. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-444620100003000008&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-44462010005000016>.
32. García-Hernández R, Failde I, Pernia A, Calderón E, Torres LM. Prevalencia de dolor neuropático en pacientes con cáncer sin relación con el tratamiento oncológico previo. Rev. Soc. Esp. Dolor [Internet]. 2009 Out. [acesso em 16 de maio de 2020]; 16(7): 386-398. Disponível em: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-804620090007000004&lng=es.
33. Rodríguez-Mayoral O, Ascencio-Huertas L, Verástegui E, Delgado-Guay MO, Allende-Pérez S. The desire to hasten death in advanced cancer patients at a Mexican palliative care service. Salud Ment [Internet]. 2019 Jun [acesso em 13 Maio 2020]; 42(3): [103-109]. Disponível em: <http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sciarttext&pid=S0185-33252019000300103&lng=es>. <http://dx.doi.org/10.17711/sm.0185-3325.2019.014>.
34. Villoria E, Lara L. Assessment of the Hospital Anxiety and Depression Scale for cancer patients. Rev. méd. Chile [Internet]. 2018 Mar [acesso em 15 Maio 2020]; 146 (3): [300-307]. Disponível em: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rmc/v146n3/0034-9887-rmc-146-03-0300.pdf>.
35. Reinert CA, Ribas MR, Zimmermann PR. Drug interactions between antineoplastic and antidepressant agents: analysis of patients seen at an oncology clinic at a general. Trends Psychiatry Psychother. [Internet]. 2015 June [acesso em 14 de maio de 2020] ; 37(2): 87-93. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S223760892015000200087.
36. Santos LJF, Garcia JBS, Pacheco JS, Vieira EBM, Santos AM. Quality of life, pain, anxiety and depression in patients surgically treated with cancer of rectum. ABCD, arq. bras. cir. dig. [Internet]. 2014 June [acesso em 13 de maio de 2020] ; 27(2): 96-100. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-67202014000200096.
37. Santos J, Mota DDCF, Pimenta CAM. Co-morbidade fadiga e depressão em pacientes com câncer colo-retal. Rev. esc. enferm. USP [Internet]. 2009 Dez. [acesso em 16 de maio de 2020]; 43(4): 909-914. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0080-62342009000400024&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/S0080-62342009000400024>.



PRINCIPAIS MEIOS DE DIAGNÓSTICO PARA O CÂNCER DE TIREOIDE

Thereza Gabrielly Lopes de Mendonça¹; Isabela Tatiana Sales de Arruda²

¹ Graduanda no curso de Biomedicina na Faculdade Internacional da Paraíba - FPB, João Pessoa – Paraíba, Brazil.

² Dra. Pesquisadora LIKA – Laboratório de Imunopatologia Keyzo Asami - UFPE

*Endereço para correspondência: Rua Silvino Lopes, 527 – João Pessoa- Paraíba Brazil. CEP: 58039190. Tel. (83) 987393529. E-mail: isabelaarruda@yahoo.com.br

RESUMO

O câncer de tireoide é a neoplasia endócrina com maior ocorrência na população feminina, sendo o mais prevalente da região da cabeça e pescoço correspondendo a aproximadamente 1% de todos os tipos de câncer. Nessa revisão de literatura será apresentada as principais abordagens para o diagnóstico de câncer de tireoide. Foi realizada uma revisão bibliográfica por meio de periódicos indexados, aplicando o descritor câncer de tireoide e diagnóstico diferencial. Dentre os procedimentos de diagnóstico existentes para o câncer de tireoide os principais são: exames bioquímicos, realizando uma dosagem sérica dos hormônios tireoidianos. Exame de imagem, onde se realiza ultrassonografias da tireoide. Exame citológico, o PAAF (Punção Aspirativa com Agulha Fina) guiada por ultrassonografia. E por fim, o Diagnóstico Diferencial - PET CT (Tomografia Computadorizada por Emissão de Pósitrons) - técnica de diagnóstico por imagem desenvolvida pela medicina nuclear, que é um exame com maior precisão para indicar alterações no metabolismo celular e analisar o estágio do tumor. Apesar de serem essenciais para o diagnóstico do câncer de tireoide os exames bioquímicos, as ultrassonografias e o exame citológico, ainda apresentam algumas limitações. Contudo, o diagnóstico diferencial garante um diagnóstico precoce com precisão pois a técnica PET-CT dispõe de uma alta sensibilidade, demonstrando alterações que antecedem anormalidades estruturais.

Descritores: câncer de tireoide, diagnóstico diferencial, revisão.

MAIN DIAGNOSTIC MEANS FOR THYROID CANCER

ABSTRACT

Thyroid cancer is the endocrine neoplasm with the highest occurrence in the female population, being the most prevalent in the head and neck region corresponding to approximately 1% of all types of cancer. In this literature review we present the main approaches to the diagnosis of thyroid cancer. A bibliographic review was carried out through indexed journals, using the descriptor thyroid cancer and differential diagnosis. Among the existing diagnostic procedures for thyroid cancer, the main ones are: biochemical tests, performing a serum measurement of thyroid hormones. Imaging examination, where ultrasound of the thyroid is performed. Cytological examination, PAAF (Fine Needle Aspiration Puncture) guided by ultrasound. Finally, the Differential Diagnosis - PET CT (Positron Emission Computed Tomography) - diagnostic imaging technique developed by nuclear medicine, which is an exam with greater precision to indicate changes in cell metabolism and analyze the stage of the tumor. Although biochemical tests, ultrasounds and cytological tests are essential for the diagnosis of thyroid cancer, they still have some limitations. However, the differential diagnosis guarantees an early diagnosis



with precision because the PET-CT technique has a high sensitivity, showing changes that precede structural abnormalities.

Descriptors: thyroid cancer, differential diagnosis, review.

INTRODUÇÃO

O câncer é a segunda principal causa de morte no mundo, constatando que a maioria dos casos relatados desta doença são encontrados em países de renda média baixa, impactando a capacidade de resposta dos governos para prevenção e cuidados na população quem está em risco de desenvolver câncer¹. O câncer de tireoide é a neoplasia endócrina com maior ocorrência na população feminina, é também o mais prevalente da região da cabeça e pescoço correspondendo a aproximadamente 1% de todos os tipos de câncer².

A literatura mundial menciona o sexo como fator de risco para desenvolver câncer de tireoide, sendo este mais frequente em mulheres; estando associado regulação hormonal, bem como a faixa etária dessas mulheres¹. Em relação à idade, pesquisas indicam que o intervalo a idade de apresentação desse tipo de câncer é de 25 a 65 anos. O câncer de tireoide se desenvolve em várias etapas, na qual as células cancerígenas são derivadas de células foliculares da tireoide, os tireócitos, através de múltiplas incidências de danos ao genoma dessas células, promovendo a regulação alterada na expressão de oncogenes, que aceleram a diferenciação e proliferação de células com fenótipos cancerígenos, com capacidade de invadir os arredores teciduais ou metástase para órgãos distantes³. Em pesquisas recentes acerca da prevalência do câncer de tireoide, clinicamente evidente, foi evidenciado que há uma maior incidência do primeiro evento de carcinogênese em mulheres na meia-idade. Nessa fase inicial, algumas células cancerígenas adquirem um fenótipo mais agressivo após repetidas proliferações, resultando no acúmulo de alternâncias genéticas o que predispõe o acontecimento de metástase³.

A maioria dos cânceres de tireoide em estágio inicial são diagnosticados quando os pacientes procuram um médico por notarem nódulos no pescoço. A detecção precoce do câncer é uma estratégia para encontrar o tumor numa fase inicial e, assim, possibilitar maior chance de tratamento¹. A detecção pode ser feita por meio da investigação com exames clínicos, laboratoriais ou radiológicos, de pessoas com sinais e sintomas sugestivos da doença (diagnóstico precoce), ou com exames periódicos em pessoas sem sinais ou sintomas (rastreamento), mas pertencentes a grupos com maior chance de ter a doença². O diagnóstico precoce desse tipo de câncer possibilita melhores resultados em seu tratamento e deve ser buscado, principalmente, com a investigação de algum nódulo inexplicado na tireoide. A conduta diante dos nódulos tireoidianos está bem estabelecida e vai levar em consideração a idade, o sexo, a apresentação do nódulo e sua evolução, a realização da ultrassonografia e do exame de sangue². Com essas informações, é avaliada a necessidade ou não da realização de



punção aspirativa do nódulo para melhor definição da suspeita. Nesse contexto, o presente trabalho busca apresentar as principais abordagens para o diagnóstico diferencial de câncer de tireoide.

MATERIAL E MÉTODOS

O estudo foi realizado por meio de pesquisas bibliográficas utilizando artigos científicos de periódicos indexados, publicados nas línguas portuguesa e inglesa, disponibilizados nas plataformas PUBMED, SCIELO, LILACS e INCA. Utilizando os descritores câncer de tireoide, diagnóstico diferencial e revisão. Os artigos foram selecionados de acordo com os seguintes critérios: relevância com a qual o tema foi abordado, a demonstração de dados quantitativos referentes ao tema estudado e a data das publicações, sendo considerados os artigos publicados nos últimos 08 anos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os nódulos tireoidianos são massas localizadas, geralmente consistentes, que pode ser diferenciado do resto do parênquima da glândula tireoide. Em todos os nódulos, é obrigatório sempre realizar o diagnóstico diferencial entre um processo benigno ou maligno, para definir um comportamento precoce que garanta segurança e tranquilidade para o paciente. O câncer de tireoide representa até 1% das neoplasias malignas, e nas neoplasias endócrinas, consegue atingir até 90% de frequência. As lesões tireoidianas mostram uma tendência comprovada a afetar pacientes em entre 40 e 50 anos de sexo feminino. Nesta investigação observamos que há alta taxa de prevalência de câncer de tireoide em mulheres com de idades entre 30 e 60 anos. Pela mais recente estimativa brasileira (2018), é o quinto tumor mais frequente em mulheres nas regiões Sudeste e Nordeste (sem considerar o câncer de pele não-melanoma). Os carcinomas diferenciados são os tipos mais frequentes. Dentre eles estão o papilífero (entre 50% e 80% dos casos), o folicular (de 15% a 20% dos casos) e o de células de Hürthle. Existem ainda os carcinomas pouco diferenciados (cerca de 10% dos casos) e os indiferenciados (também cerca de 10%)².

Os meios utilizados para determinar o diagnóstico do nódulo tireoidiano são diversos. A aspiração por agulha fina e biópsia por congelamento, embora sejam métodos de diagnósticos bastante utilizados, pode apresentar falhas em diferenciar a lesão neoplásica como adenoma ou carcinoma (VERA-RIVERO, et al., 2020). O



exame de ultrassom pode ter um papel importante no diagnóstico de nódulo tireoidiano, sendo preconizado como método de primeira escolha para a avaliação inicial de pacientes. Dentre os procedimentos de diagnóstico existentes para o câncer de tireoide os principais são: exames bioquímicos, realizando uma dosagem sérica dos hormônios tireoidianos. Exame de imagem, onde se realiza ultrassonografias da tireoide. Exame citológico, o PAAF (Punção Aspirativa com Agulha Fina) guiada por ultrassonografia. E por fim, o Diagnóstico Diferencial - PET CT (Tomografia Computadorizada por Emissão de Pósitrons) - técnica de diagnóstico por imagem desenvolvida pela medicina nuclear, que é um exame com maior precisão para indicar alterações no metabolismo celular e analisar o estágio do tumor^{2,4}.

A trilogia de artigos sobre câncer de tireoide entre 2017 e 2019 pode ser considerada um marco na história da pesquisa sobre o câncer. A trilogia do câncer de tireoide revelou a existência de câncer autolimitado pela primeira vez na história da humanidade, o microcarcinoma papilífero da tireoide^{4,5}. O microcarcinoma papilífero da tireoide é definido pela Organização Mundial da Saúde – OMS, como carcinoma papilífero da tireoide que tem <1 cm no diâmetro máximo da lesão. A dimensão tumoral associada à citologia maligna na citologia de aspiração por agulha fina representa um importante método de diagnóstico para avaliar fator de risco biológico em potencial da lesão de tireoide e pode ser um preditor do microcarcinoma papilífero da tireoide^{4,6}.

Nas últimas décadas, pesquisadores e clínicos consideraram que os cânceres sofrem progressão; portanto, eventualmente, todos os cânceres são recomendados para detecção e cirurgia precoces. No entanto, quanto aos cânceres autolimitados, essas ações iniciais não levam a um resultado favorável⁵.

Atualmente considera-se que os cânceres autolimitados ocupam a maioria de todo o câncer de tireoide. Embora ainda não tenha um marcador biológico específico para diagnosticar o câncer autolimitado de outros tipos de câncer da tireoide, muitas técnicas de diagnósticos moleculares vem sendo desenvolvidas para a identificação desses tipos de tumores, por meio de estudos relacionados a regulação gênica de genes envolvidos na diferenciação e proliferação dessas células cancerígenas⁶.

CONCLUSÃO

O diagnóstico do câncer da tireoide começa com a história clínica e o exame físico. Muitas vezes, em tumores pequenos, os pacientes são assintomáticos. O diagnóstico



normalmente é feito após realização de ultrassonografia do pescoço na qual é encontrado um nódulo. De acordo com as características do nódulo, é feita punção aspirativa, por meio da qual pode ser confirmado o diagnóstico de câncer. Caso seja esse o resultado, o paciente é encaminhado ao cirurgião para tratamento. O tratamento do câncer da tireoide é cirúrgico. A tireoidectomia (retirada da tireoide) total ou parcial (em casos indicados) é o tratamento de escolha.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Consuelo CA, Alejandra GM. Fatores de risco para o cancro da tiroide. Estudo caso-controlado. Horizonte sanitário, 2019; 33(2).
2. Instituto Nacional do Câncer. Câncer de Tireóide. Rio de Janeiro: INCA 2020.
3. Takano T. Natural History of Thyroid Câncer. Endocrine Journal, 2017; 64 (3), 237-244.
4. Trapanese E, Tarro G. **Black Ink: Thyroid Cancer Trilogy.** Journal of Radiology and Diagnostic Methods, 2020; 2(1).
5. Vera-Rivero DA, Chirino-Sánchez L, Morales JMP, Niebla LH. Factors associated with malignancy in patients with thyroid nodules. Medigent Electrón, 2020; 24(1).
6. Marques B, Martins RG, Couto J, et.al. Microscopic extrathyroid extension in papillary thyroid carcinoma: impact on response to therapy. Arch Endocrinol Metab, 2020; 64-2.
7. World Health Organization. Thyroid Cancer. USA: WHO 2020.



RELAÇÃO ENTRE O HPV E O CÂNCER DE COLO DE ÚTERO: revisão acerca dos métodos de diagnóstico

Fernanda Imperiano Macêdo de Lima¹; Higor de Oliveira Suassuna^{1}; Jayne Silva de Mesquita¹;
Renata Oliveira Lopes¹; Taynná Freitas Barbosa¹; Sam Thiago Pereira Borges²*

¹ Acadêmico do curso de medicina da Faculdade de Medicina Nova Esperança. João Pessoa, PB, Brasil.

² Docente da Faculdade de Medicina Nova Esperança, João Pessoa, PB, Brasil.

* Endereço para correspondência: Avenida Eutiquiano Barreto, 645, apto 1001, Manaíra, João Pessoa – PB – Brasil. E-mail: higorsuassuna@outlook.com

RESUMO

Este estudo propõe uma reflexão sobre a prevalência de câncer de colo de útero, patologia que ainda atinge um significativo número de mulheres no mundo como principal consequência do HPV ou Papilomavírus Humano. A prevalência no Brasil é heterogênea, sendo a maior no Norte do país e a menor na região Sudeste. Já no Nordeste é o segundo tipo de câncer mais comum. Diante disso, o câncer cervical se constitui dentro das principais causas de morte entre as mulheres. As ações de prevenção e o diagnóstico são oferecidos pelo SUS, através de vacinas e principalmente, do exame Papanicolau. Assim sendo, quanto mais cedo for feito o reconhecimento da doença, a paciente terá melhor prognóstico.

Descritores: HPV; Câncer Cervical; Papanicolau.

RELATIONSHIP BETWEEN HPV AND Cervix Cancer: review of diagnostic methods

This study proposes a reflection on the prevalence of cervical cancer, a pathology that still affects a significant number of women in the world as the main consequence of HPV or Human Papillomavirus. The prevalence in Brazil is heterogeneous, being the highest in the North of the country and the lowest in the Southeast region. In the Northeast, it is the second most common type of cancer. In view of this, cervical cancer is one of the main causes of death among women. Prevention actions and diagnosis are offered by SUS, through vaccines and mainly the Pap smear. Therefore, the earlier the recognition of the disease is made, the patient will have a better prognosis.

Keywords: HPV; Cervical Cancer; Pap smear.

INTRODUÇÃO

O estudo em questão propõe uma reflexão acerca da prevalência de casos de câncer de colo de útero provenientes da infecção pelo HPV, a partir da análise de dados anexados e recolhidos no DATASUS associado à vivência nas UBS's enquanto alunos de medicina.

É sabido que o câncer cervical na maioria das vezes é causado pela infecção de subtipos do Papilomavírus Humano, entretanto, esse processo é suscetível a alterações



celulares oncogênicas. De certa forma, quando seu diagnóstico é precoce, o câncer de colo de útero possui maior capacidade de prevenção e cura. Isso se dá, pois essa neoplasia possui etapas bem definidas e evolução lenta¹.

De maneira geral, no mundo, o câncer do colo do útero assume a quarta causa mais frequente de morte por câncer, e também é responsável por mais de 300 mil óbitos anualmente².

No Brasil, a região Norte abrange o primeiro lugar em termos de incidência desse tipo de câncer (22,47/100 mil). As regiões Nordeste (17,62/100 mil) e Centro Oeste (15,92/100 mil) detém a segunda e terceira colocação, respectivamente. No Sudeste do país (12,01/100 mil). Já a quarta posição é da Região Sul (17,48/100 mil). A última colocação é da região Sudeste, com a menor estatística do país (12,01/ 100 mil). No entanto, na realidade paraibana essa taxa é de 13,56 por 100 mil mulheres, A estimativa é que durante o triênio de 2020 a 2022, o número de novos casos esperados seja de 16.710, com um risco de 16,35/100 mil, para cada ano².

Diante disso, a principal medida de prevenção é a vacina - quadrivalente e a bivalente - sendo fornecida pelo SUS desde 2014, inicialmente, só para meninas, porém, nos anos seguintes, os meninos integraram a população-alvo, tendo como meta a vacinação de pelo menos 80% do grupo. Entretanto, sua repercussão para saúde pública é em longo prazo, em média, dez a quinze anos após o início do programa de vacinação².

Todavia, essa patologia possui alto potencial de prevenção e cura, o qual favorece o controle do câncer de colo de útero oriundo da articulação entre os níveis de prevenção. Sendo assim, o objetivo do artigo é reforçar como essas estratégias, em teoria, são suficientes para mitigar e de certa forma, quase eliminar esse problema de saúde pública.

MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo tem como objetivo analisar as causas precursoras para a persistência do alto número de mulheres que desenvolvem CCU em decorrência do HPV mesmo com o atendimento e exames diagnósticos oferecido pelo SUS. Nossa premissa é de que, apesar do Brasil possuir estratégias eficazes de prevenção, nossos índices permanecem altos quando comparados ao resto do mundo.

Dessa forma, optou-se por uma pesquisa de cunho exploratório, do tipo descritivo, com abordagem qualitativa, com uma visão nas bases conceituais e bibliográficas acerca dessa temática no campo da saúde da mulher.

Enquanto procedimento, este trabalho realizou-se por meio de observação direta e indireta, onde inicialmente, foi realizado um levantamento em trabalhos indexados nos bancos de dados PUBMED/MEDLINE, LILACS e na biblioteca virtual Scientific Eletronic Library Online (SciELO), aplicando os seguintes descritores: câncer cervical, HPV e Papanicolau.



Além disso, buscou-se alcançar uma visão e melhor compreensão acerca do olhar dos profissionais de saúde em especial, no que tange a esta temática, em relação ao atual cenário encontrado no estado da Paraíba. Todavia, compete mencionar que a busca por esse olhar não se deu no intuito de mensurar ou alcançar dados, e sim somente, agregar conhecimento e uma melhor visão em analogia a esse âmbito.

Nesse sentido, a metodologia aplicada permite a correlação de fatos, ideias, estudos bibliográficos e coleta dos dados por meio da análise do material coletado. Após a coleta de dados, as informações foram transcritas em busca de analisar o tema abordado, para em seguida relacioná-lo a revisão bibliográfica coletada, no intuito de desenvolver um debate em detrimento da realidade existente no que diz respeito ao HPV e aos métodos de diagnóstico.

A parte de coleta de dados ocorreu durante a vivência que tivemos como alunos de medicina do terceiro período da FAMENE. Tendo presenciado várias explicações sobre a dinâmica de funcionamento das UBS's, observação de procedimentos, conversas e debates, a partir das quais surgiu o assunto do presente artigo. Infelizmente esse trabalho foi construído em uma época delicada em que houve uma das maiores pandemias da história, ficando os autores impossibilitados de fazerem visitas às instituições, devido ao isolamento social imposto.

Portanto, para compensar tal débito, buscamos enriquecer nossas informações e conhecimento a respeito da dinâmica do processo de prevenção por ligações telefônicas, e-mails e whatsapp com profissionais envolvidos na triagem e com as experiências adquiridas no decorrer da graduação.

O material descrito, e as análises realizadas foram organizadas na forma de relatório de pesquisa, componente do estudo monográfico aqui construído. Os dados foram debatidos e interpretados à luz do referencial teórico do estudo. Nessa fase, buscou-se descobrir o conteúdo subjacente ao que estava sendo manifesto, que foi discutido na apresentação dos resultados.

Assim, a análise de conteúdo possibilitou a organização dos dados alcançados, bem como os achados do estudo, dentre eles, o baixo índice de incidência do HPV em João Pessoa - PB, como sendo a quarta cidade do país com menor prevalência do vírus.

DISCUSSÃO

No ano 2017, aconteceram 6.385 óbitos, portanto, apresenta uma taxa de letalidade de 5,14/100 mil mulheres. Deste modo, o câncer do colo do útero é analisado sendo o quarto fator mais incidente de morte entre as mulheres, responsável por 311 mil mortes anuais em todo o mundo².

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), quando se refere à população mundial, estima-se que cerca de 570 mil casos foram calculados em 2018, sendo uma taxa de



mais de 7% (de diferentes tipos de cânceres) representando a morte feminina por câncer cervical³.

Os números de mortes por câncer de colo de útero geralmente acontecem em regiões menos desenvolvidas. Sendo assim, a OMS defende que a taxa de mortalidade no mundo pela patologia em questão, se reduziria com a triagem e tratamentos adequados⁴.

As perspectivas no Brasil, em 2020, são de 16.590 casos novos, advertindo 12,6 casos a cada 100 mil mulheres. Por isso, observa-se o País apresenta valores intermediários de taxas de letalidade quando é comparado a países mais desenvolvidos. Entretanto, as proporções são altas ao relacioná-los a países subdesenvolvidos com programas de saúde bem estruturado².

Tais fatos anteriormente expressos se dão pelo acesso que ainda se encontra mais limitado que o dos países desenvolvidos, conseqüentemente tem-se uma taxa maior de mortes por câncer do colo do útero. Portanto, a diminuição no número de quadros e da mortalidade pelo câncer de colo do útero no Brasil depende do bom funcionamento de um sistema de saúde, devendo-se trabalhar, na realidade dos Estados e Municípios brasileiros para intervir, levando a um aumento da oferta de exames Papanicolau.

Sabe-se que existem inúmeros métodos de prevenção, diagnóstico e tratamento para o combate do câncer cervical¹. Entretanto, não iremos tratar disso diretamente. Partimos da premissa de que o método mais eficaz para prevenir o câncer de colo uterino é prevenindo o HPV, que atualmente, se dá em três frentes: vacinação, exame Papanicolau e campanhas de conscientização.

Nesse sentido, a proposta deste artigo é refletir, a partir destes três aspectos sobre a adesão à vacina e seus os resultados de longo prazo, além de propor um parecer acerca do Papanicolau como uma eficaz ferramenta de prevenção. No final, teremos um entendimento (ou pelo menos iremos construir questões importantes) a respeito da situação atual do Brasil a respeito do câncer de útero provenientes de HPV.

O HPV ou papilomavírus humano são vírus capazes de infectar as mucosas ou a pele (atualmente, são conhecidos e catalogados mais de 150 tipos). Eles têm a habilidade de invadir a região genital, provocando desde verrugas até variados tipos de cânceres, como colo de útero, vulva, vagina, pênis, ânus, orofaringe⁵.

De acordo com o Ministério da Saúde, a transmissão ocorre diretamente pela pele ou mucosa contaminada. Com isso, entende-se a contagiosidade do vírus em questão, sendo possível infectar-se em uma única exposição. Contudo, a principal forma de contágio é pela via sexual (oral-genital, genital-genital ou manual-genital)⁵.

De modo que, a prevenção dessas infecções se dá pela vacinação e o uso de preservativo. Entretanto, a presença de infecção na vulva, região pubiana, perineal ou na bolsa escrotal, também permite que o vírus seja transmitido⁶.



A camisinha feminina por sua vez, confere maior proteção para ambos, se utilizada desde o início da relação - possui um formato de bolsa com 15 cm sendo bem mais larga que o preservativo masculino⁵.

A infecção pelo HPV é muito assídua, embora, na maioria das vezes, regrida espontaneamente. Nas lesões ditas persistentes pode ocorrer o desenvolvimento de lesões, as quais, se não forem investigadas e conduzidas de acordo com o protocolo, podem progredir para câncer cervical, vagina, vulva, ânus, pênis, orofaringe e boca⁷.

Com efeito 40 dos 150 tipos elencados de HPV, infectam a região genital tanto de homens como de mulheres e provocar outros cânceres, os quais podem ser classificados como de alto e baixo risco para desenvolver câncer. Aqueles julgados de alto risco para câncer são 12 e estão relacionados com lesões pré-cancerígenas⁵.

De acordo com as estimativas do Ministério Da Saúde, em torno de 70% das ocorrências de câncer de colo de útero provém da infecção dos tipos 16 e 18. Já os HPV tipos 6 e 11 são encontrados em condilomas genitais e papilomas laríngeos, considerados não oncogênicos. Os demais tipos são insignificantes para esta análise⁷.

O Brasil trabalha com dois tipos de vacinas: a quadrivalente e a bivalente. A primeira vacina oferece amparo contra os tipos 6, 11, 16 e 18 do HPV. A segunda, por sua vez, é contra os tipos 16 e 18. No entanto, enquanto a vacina quadrivalente é designada para mulheres e homens entre 09 e 45 anos de idade, a vacina bivalente tem indicação para mulheres a começar de 9 anos⁶.

O mecanismo de ação da vacina é simples e se dá estimulando a geração de imunoglobulinas para os tipos de HPV. Sendo assim, a proteção contra a infecção depende do anticorpo produzido pelo indivíduo vacinado. Com isso, sabe-se que a elaboração da vacina, depende exclusivamente do VLP (partícula semelhante ao vírus). O mecanismo é prioritariamente a identificação da estrutura VLP como um invasor, pelo qual é produzido mecanismo de proteção⁸.

A vacina HPV quadrivalente é oferecida pelo SUS desde 2014, para meninas entre 9 e 14 anos, 11 meses e 29 dias de idade. No ano de 2017, o Ministério Da Saúde incorporou os meninos na população alvo, sendo estes no intervalo de idades de 11 e 14 anos, 11 meses e 29 dias de idade⁹.

Todavia, em 2020, está prevista uma ampliação da faixa etária masculina com início nos 09 anos de idade. É importante ressaltar que na rede pública só é disponibilizado a vacina quadrivalente⁹.

Desde 2015, a Comissão de Vacinas da Sociedade de Infecçiology Pediátrica e da Sociedade Portuguesa de Pediatria recomenda a vacinação, individualmente, não só em mulheres, mas em homens a partir dos 09 anos de idade em 2018 passou a indicar nonavalente, que age contra nove tipos do Papilomavírus Humano¹⁰.



No entanto, a Organização Mundial de Saúde (OMS) estabelece o uso da vacina contra o HPV, prioritariamente para a população de meninas entre 9 a 14 anos de idade, antes de se tornarem sexualmente ativas. Hoje em dia, estão sancionadas pela European Medicines Agency (EMA) três vacinas: uma bivalente, a tetravalente e uma nonavalente¹¹.

O Ministério da Saúde estabelece essa faixa etária do por que estudos enfatizam melhor responsividade quando comparada em adultos jovens e que não tiveram relação prévia com HPV, tendo altos percentuais de proteção contra efeitos lesivos que podem desencadear o câncer uterino, ou seja, antes do primeiro contato sexual a vacina é potencialmente mais eficaz¹².

Dito isso, a meta de vacinação estipulada é vacinar 80% ou mais do grupo alvo, de acordo com o estabelecido para cada ano. A eficácia dessa vacina em termos de saúde pública pode ser descrita como imunidade coletiva ou rebanho pois, há perspectiva quanto a redução da transmissão mesmo entre as pessoas sem imunização⁹.

A inclusão dos meninos é de extrema importância, pois eles causam a transmissão do vírus para suas companheiras - tal qual o HPV afeta mulheres, também afeta homens, estando relacionado ao câncer de pênis, uma patologia grave que tem apresentado altos índices no Brasil.

O esquema vacinal propõe duas doses em um intervalo de seis meses. Quando são indivíduos com HIV/AIDS, que sofreram transplantes ou são oncológicos, a dose e o intervalo de tempo podem variar. De maneira geral, espera-se que sua repercussão na saúde pública seja de longo prazo, em torno de dez a quinze anos após o início da vacinação. Diante disso, o objetivo é que no futuro alcancemos uma primeira geração imune¹³.

As infecções causadas pelo HPV nem sempre são diagnosticadas corretamente. Além disso, há alta recidiva mesmo após realização da terapêutica apropriada e uma incapacidade de prevenir 100% dos casos, ainda que haja o uso do preservativo. A vacinação integra o Programa Nacional de Imunização a qual deve prevenir o segundo relevante fator de morte por neoplasias em mulheres no Brasil⁵.

Para a realização dessa estratégia foi adotada uma postura mista, ou seja, nos postos de saúde e nas instituições públicas e privadas. De modo que, na rede pública, essa estratégia ocorre conjuntamente com as ações de rastreamento.

No ano de 2014, a cobertura vacinal contra o HPV na primeira dose, abrangendo a população de 11 a 13 anos (4.912.143 indivíduos), obteve uma cobertura de 101, 4%. Em contrapartida, quando analisado a segunda dose que adicionou meninas de 14 anos (4.942.269) a cobertura vacinal foi bem abaixo da média, 59,8%. Essa problemática perdurou nos dois anos consecutivos (2015 e 2016) nos quais, houve um decréscimo na vacinação¹⁴.

Na realidade paraibana, a vacina está com baixa procura no Estado, de acordo com o chefe do Núcleo de Imunização da SES. A população que deve ser atendida (353.728) necessita de 710 mil doses. No entanto, apenas 20% foram requisitadas pelos municípios¹⁵.



A coordenação do Programa Nacional de Imunizações do Ministério da Saúde alegou que a baixa procura pela vacina ocorre no país inteiro visto a redução em 2019 (janeiro a dezembro) numa média mensal de 390 mil doses e em janeiro de 2020, 191 mil doses inferior à meta de 800 mil doses. A SES enfatiza a importância da busca ativa e outras formas de atrair o público¹⁵.

Ao realizar uma análise crítica, observa-se que o custo disso é colocar o esforço a perder até agora não somente financeiro, mas também de pessoas e de vidas. Por mais que haja um aumento programado para 2020 de meninos a partir de 9 anos de idade, como visto anteriormente, houve uma baixa procura pela vacinação. Assim sendo, já podemos observar uma diminuição na procura no ano de 2020. No momento em que o texto foi escrito, não houve como verificar os motivos da baixa demanda.

Epidemiologicamente, cerca da metade das mulheres diagnosticadas com esse tipo de patologia integram a faixa etária entre 35 e 55 anos de idade. Sendo assim, muitas dessas foram expostas ao Papilomavírus Humano na adolescência. Aproximadamente, no ano de 2018, 570 mil novos casos foram notificados no mundo inteiro. No mesmo ano, 311 mil mulheres morreram de câncer do colo do útero⁵.

De certo modo, como foi visto anteriormente, o Brasil possui toda a estrutura necessária para êxito na sua estratégia de imunização e também, de rastreamento. É por esse motivo que o Ministério da Saúde propôs a produção de materiais educativos para os pais e responsáveis, esclarecendo os objetivos e sua relevância a fim de mitigar a morbimortalidade de cânceres principalmente, porém, isso não está apresentando total eficácia, pois os índices não vêm diminuindo.

Vale ressaltar que a saúde do adolescente por sua vez, enfatiza que os indivíduos, entre 10 a 19 anos de idade podem tomar decisões responsáveis - os pais e responsáveis que recusarem a vacinação nos filhos deverão preencher o Termo de Recusa e enviar para a escola¹⁴.

Em contrapartida, muitos pais e responsáveis aderiram à campanha e perceberam sua importância na saúde, visto que as ações programáticas foram feitas nos âmbitos educacionais, como a vacinação nas escolas, recomendadas por professores e profissionais da saúde, além da garantia médica sobre a segurança e eficácia da vacina¹⁶.

A OPAS lançou uma campanha dotada de informações sobre vacinas contra o HPV a fim de conscientizar a população sobre a doença, convidando as mulheres a buscarem profissionais especialistas para realizarem exames e outros. Essa campanha tem o propósito de conter em um terço os novos casos de câncer cervical e mortes até 2030, conforme estabelecido entre ministros na reunião do Conselho Diretor da OPAS em 2018¹⁷.

Acredita-se que a ausência das vacinas na infância aumenta exponencialmente a mortalidade infantil. Muitos adeptos cogitam que é necessário amadurecimento da resposta imunológica a fim de que se introduza a imunização por meio de programas de vacinação¹⁶.



Alguns outros fatores também são observados como a falta de informação no caso do HPV, por ser uma IST existe ainda um tabu a respeito desse assunto. As questões morais e religiosas também devem ser levadas em considerações¹².

Por tudo isso, acredita-se que o impacto supracitado só seja alcançado se o SUS concentrar seus esforços para vacinar a população alvo. Desse modo, a vacinação é um mecanismo de prevenção primária, não sendo substituta da detecção precoce do referido câncer na faixa etária que é mais suscetível a tal.

Contudo, é imprescindível reforçar a importância da realização do exame preventivo, pois as vacinas protegem apenas contra dois tipos oncogênicos que concentra cerca de 70% das causas, os 30% dos casos são causados por outros tipos oncogênicos que vão continuar ocorrendo se não for realizado o rastreamento (exame Papanicolau).

O Papanicolau é o exame citopatológico mais utilizado em mulheres, para realização do diagnóstico de lesões causadas por este vírus, uma vez que ele investiga as células que descamam o colo do útero, sendo em seguida, analisadas a partir de um esfregaço. A sua finalidade é detectar células anormais e identificar requisitos como infecções ou inflamações¹⁸.

É de extrema importância que mulheres entre 25 e 59 anos com vida sexual ativa realizem o exame a cada três anos, já que a maioria das infecções por HPV são assintomáticas¹⁹. Portanto, o Papanicolau pode ser considerado como um método de prevenção imprescindível para o acompanhamento da evolução do HPV em câncer de colo uterino, uma vez que detectando o HPV (principal causador desse câncer), esse pode ser tratado precocemente e o câncer, levando assim, conseqüentemente à redução das quantidades de casos a médio e longo prazo²⁰.

Avalia-se que cerca de 80% das mulheres sexualmente ativas irão adquirir HPV em algum momento de suas vidas²¹. É um dado preocupante que favorece o envolvimento em massa das autoridades competentes e dos profissionais de saúde a fim de informar e sensibilizar principalmente os grupos de risco.

Destarte, o rastreamento das lesões ocasionadas pelo vírus HPV, em fases iniciais, é de grande importância, pois permite o diagnóstico do câncer do colo uterino de forma precoce, e assim, o paciente pode ser encaminhado para a escolha do tratamento adequado¹⁸.

Em continuidade, ao ser verificado uma possível característica, como por exemplo, a existência de verrugas ou presença de DNA de diferentes subtipos de HPV no colo do útero, é realizado o encaminhamento da paciente para atendimento com o ginecologista, com intuito de se obter o tratamento adequado.

Outro exame viável é a colposcopia, que não é um exame doloroso nem tem efeitos colaterais e pode ser feito com segurança, mesmo se a mulher estiver grávida. Em resumo, como abordado, o Papanicolau é um exame rotineiro de prevenção e não um exame de diagnóstico.



Um resultado anormal deste, requer que outros exames sejam feitos para determinar a presença de um câncer ou uma lesão pré-cancerígena a colposcopia e biópsias. No caso da colposcopia apresentar achados anormais maiores (sugestivos de NIC II/III) ou suspeitos de invasão, deve-se realizar a biópsia. Em contrapartida, se o resultado da colposcopia for negativo, a paciente deverá seguir com citologia semestrais na unidade secundária. Após dois anos com exames semestrais normais, voltar ao rastreamento trienal.

Em suma, mesmo que não tenha caráter diagnóstico, torna-se importante realizá-lo antes, pois acaba sendo mais barato e mais rápido. Com isso, o distanciamento da mulher das suas atividades laborais e familiares é menor, fazendo com que ela tenha mais qualidade de vida, se fizer o exame adequadamente (a cada três anos).

Nesse sentido, compreende-se que é de extrema importância a ocorrência não apenas do atendimento, mas ao mesmo tempo, de campanhas de conscientização, principalmente em regiões periféricas onde existe uma grande ausência de informações e ações nesse âmbito.

Com efeito, as mulheres que apresentam maior acesso à informação e têm maior conhecimento sobre o exame preventivo, geralmente são de classe média, tendo uma maior escolaridade e vida sexual ativa.

O fato dessas mulheres procurarem por mais instruções médicas leva a maior oportunidade para realizarem o exame, podendo prevenir o câncer de colo do útero. Sendo assim, se faz necessário à educação em saúde, promovida durante o contato das pacientes com os profissionais de saúde, por meio do qual se deve destacar a orientação sobre a importância em realizar regularmente a triagem do Papanicolau²².

Sabe-se que é comum a ocorrência por parte das unidades de saúde de ações voltadas à vacinação e ao comportamento sexual de risco (inclusive de seus parceiros). Em nossas vivências enquanto alunos de medicina, pudemos observar não apenas isso. Vimos também ações que buscavam conscientizar a população local, especialmente as mais jovens da importância da prevenção a saúde sexual, e a utilização dos contraceptivos, como é o caso da UBS de mangabeira, que em tempos comuns, além de oferecer ações dentro da unidade de saúde as englobam também nas escolas, periferias e áreas carentes.

As Unidades Básicas de Saúde buscam, num primeiro momento, identificar possíveis casos de pacientes com HPV. Em algumas unidades da grande João Pessoa, observou-se que não há o contato direto com um médico especialista em saúde da mulher, inicialmente, a paciente segue até a unidade para ser atendida por um médico generalista, e este, caso detecte alguma necessidade, ou até mesmo, a inexistência por parte da mulher a acompanhamento ginecológico, é indicado que a mesma realize um exame citológico, que, em todas as UBS avaliadas possuem um dia para a realização deste exame na própria unidade de saúde.

Encontrou-se, por meio da nossa observação, que o atendimento à população está disponível em alguns CAIS's (Cristo, Cruz das Armas e Mandacaru), que dispõe de três tardes



de atendimento nessa área, que por sua vez, oferecem consultas diretas ao ginecologista, mas não dispõe da realização do exame, sendo necessário portanto, o encaminhamento do paciente para outro centro de saúde em busca da concretização do Papanicolau ou outras necessidades.

Observou-se ainda, que nesses CAIS existem filas de espera e uma grande demanda, por mais que se tenha mais de um dia de atendimento.

Em suma, o controle do câncer de útero inclui a prevenção primária, que se dá pela vacinação; prevenção secundária, correspondendo a triagem e tratamento de lesões pré-cancerosas e a prevenção terciária, relacionada ao diagnóstico e tratamento. Além disso, pode-se adicionar os cuidados paliativos.

Cabe ressaltar que tanto a triagem quanto o tratamento de lesões pré-cancerosas em mulheres de 30 anos ou mais é uma maneira econômica de prevenir o câncer de colo de útero.

RESULTADOS

Esse artigo possui caráter exploratório. Em nosso primeiro contato com as políticas de saúde da mulher, enquanto alunos de bacharelado em medicina, pudemos apreender impressões relevantes a respeito dos processos que envolvem a prevenção ao CCU, notadamente as ações voltadas ao cuidado com o HPV.

Nesse sentido, as informações que obtivemos a respeito da dinâmica do processo de precaução ao HPV, percebemos que existe uma linha tênue que condiciona o tratamento as condições financeiras das pacientes. As informações que se seguirão são frutos de observações obtidas em algumas UBS, CAIS e centro de regulação do município de João Pessoa com as quais tivemos contato durante nossas atividades docentes.

Outrossim, nosso foco foi na percepção das pessoas envolvidas nos procedimentos, a saber: consultas, triagens, exames e tratamentos.

No cronograma da UBS, em seu funcionamento normal, a demanda pelas consultas ginecológicas são altas, seguindo demanda livre. Independente disso, praticamente todas as mulheres que buscam o serviço são atendidas. A partir do primeiro atendimento, caso sejam diagnosticadas com alguma lesão, os outros exames e consultas já são automaticamente marcados.

De acordo com a gravidade da patologia, as pacientes são referenciadas para outros serviços da rede como o Centro Especializado Diagnóstico do Câncer e o CAIS de Jaguaribe.

A UBS, é a principal porta de entrada, e por isso, tem o intuito de identificar possíveis casos de pacientes com HPV. Via de regra, a paciente é atendida por um médico generalista, e este, caso detecte alguma necessidade ou até mesmo a inexistência do acompanhamento ginecológico por parte da mulher, indica que a mesma realize um exame citológico.



O SUS contempla todo suporte desde da chegada até o fim do tratamento, disponibilizando de um apoio multidisciplinar importante medida educativa, visto que promove uma visão holística do paciente.

Com efeito, o tratamento de alto custo como a cauterização e biópsia, em conjunto com o tratamento ambulatorial, no qual consiste na aplicação do ácido tricloroacético, são disponibilizados pelo SUS. É válido ressaltar, que existe também outro tratamento adequado para o CCU que as diretrizes brasileiras recomendam para o tratar as lesões intraepiteliais escamosas de alto grau, após a colposcopia, que é a eletrocirurgia, porém não será debatido aqui.

No entanto, outra medicação após o procedimento faz-se necessária e deve ser custeada pelo paciente, por exemplo, pomadas que o SUS não fornece. Isso se constitui como uma das fragilidades encontradas na falha do tratamento do HPV, visto que nem todas as pacientes têm condições de adquiri-la.

Então, quando não se consegue eficácia no tratamento, este evolui para estágio de alta complexidade, sendo o problema agravado ainda mais. Esse acaba sendo o maior imbróglio no processo como um todo, uma vez que se todas as etapas do tratamento forem realizadas corretamente, pode-se chegar até a cura.

No que tange a rotina de exames recomendada no Brasil, após dois exames normais consecutivos em intervalos de um ano, deve-se repeti-lo a cada três anos. Essa realização periódica do exame citopatológico continua sendo a estratégia amplamente adotada para o rastreamento do câncer do colo do útero, associada com a cobertura da população alvo que se constitui como o componente de maior importância na atenção primária²³.

Na prevenção primária, a vacinação foi adotada como estratégia de prevenção desde o ano de 2014. É uma ferramenta essencial sem, no entanto, substituir a detecção precoce de câncer de colo de útero na faixa etária mais suscetível.

Conforme vimos, o esquema vacinal para o HPV propõe duas doses em um intervalo de seis meses. Com base na faixa etária das brasileiras que desenvolvem CCU por volta dos 35 anos e considerando que a campanha de vacinação foca em adolescentes entre 11 e 14 anos⁵ estima-se que sua repercussão na saúde pública seja de longo prazo, em torno de quinze anos após o início da vacinação.

Em síntese, esse cenário já vem mudando, visto que a Paraíba apresenta índices baixos em relação às demais unidades federativas. Numericamente, a incidência de casos de câncer de colo de útero nas mulheres paraibanas aproxima-se a 13,56 por cem mil indivíduos¹⁵.

Isso se deve também ao alto grau de sucedimento e responsabilidade social acerca da vacinação e sua importância para os jovens. Sendo assim, a contribuição das três esferas governamentais, culminam no êxito das ações sociais quando essas são implementadas principalmente na atenção primária.



As estratégias propostas pelo governo são eficazes para a patologia em questão. Teoricamente, a rede de atenção em saúde disponibiliza todo o aparato necessário desde ações preventivas até o tratamento adequado. Entretanto, na prática, muitas das estratégias não conseguem ser totalmente exequíveis quando esbarram com a realidade socioeconômica das mulheres.

Apesar disso, na Paraíba, os protocolos assistenciais são executados com vigor. De tal forma que, os índices estão cada vez mais baixos. Para tal, o modelo adotado no Estado preconiza a associação de todos os níveis de atenção e o respeito ao fluxo e a regulação, correspondendo ao chamado do Ministério da Saúde¹⁵.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

No Nordeste, o CCU assume a segunda maior estatística de incidência dentre as regiões do país. Entretanto, a Paraíba apresenta índices inferiores à média dos demais Estados - quando comparado às regiões limítrofes como Pernambuco (14,64/100 mil) e Rio Grande do Norte (17,01/100 mil)².

Diante de todos os fatos supracitados, os profissionais de saúde envolvidos no processo e principalmente, as mulheres paraibanas que estão correspondendo aos esforços governamentais, contribuem para êxito das políticas em seu território.

Sendo assim, o número só não é melhor por conta das limitações estruturais do SUS e da situação socioeconômica de boa parte do público alvo.

Dito isso, uma análise mais precisa, relativa a reflexão proposta neste breve texto só poderá ser feita próximos anos, quando as primeiras gerações que se submeteram a vacinação alcançarão a faixa etária em que as mulheres são mais acometidas com a doença a saber, terão mais de 35 anos.

REFERÊNCIAS

1 Fernanda, NC. Carcinogênese na cérvix uterina associada ao Papilomavirus humano tipo 16: aspectos relacionados à genética e à epigenética. Niterói. [revista em internet] 2016. [Acesso em 20 de março de 2020]. Disponível em: <https://app.uff.br/riuff/bitstream/1/7959/1/TESE%20Fernanda%20N.Carestiato%20%282%29.pdf>

2 Brasil, Instituto Nacional do Câncer José de Alencar Gomes da Silva. Estatísticas do Câncer de Colo do Útero [base de dados online]. Brasília, DF, 2019. [Acesso em: 01 de maio de 2020]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/colo>.

3 World Health Organization. Weekly epidemiological record, Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on immunization, April 2014. Conclusions and Recommendations. 2014.

4 Pan American Health Organization. XXI Meeting of the Technical advisory group on vaccine-preventable diseases [base de dados online]. Vaccination: a shared responsibility. Quito, Ecuador, 3-5 July 2013. [Acesso em 03 de maio de 2020] Final Report. Disponível em:



http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=22423&Itemid=270.

5 Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação. 3ª ed. Brasília, DF. 2014.

6 Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações. Informe Técnico Sobre a Vacina Contra o Papilomavírus Humano (HPV). Brasília: Nov.2017.

7 Organização Pan-Americana de Saúde Brasil. Folha Informativa - HPV e Câncer do Colo do Útero [base de dados online]. Brasília, DF. 2019. [Acesso em de 10 maio de 2020]. Disponível em: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5634:folha-informativa-hpv-e-cancer-do-colo-do-uterio&Itemid=839.

8 Zardo, et al.; Vacina como agente de imunização contra o HPV. Ciênc. saúde coletiva. [Revista em internet]. 19 de novembro de 2014; 41-44. [acesso em: 10 de maio de 2020]. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232014000903799.

9 Brasil, Ministério da saúde. Informe técnico da ampliação da oferta das vacinas papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) – vacina HPV quadrivalente e meningocócica C (conjugada). [base de dados online]. Brasília, 2018. [acesso em 12 de maio de 2020]

Disponível em: <http://www.saude.gov.br/images/pdf/2018/marco/14/Informe-Tecnico-HPV-MENINGITE.pdf>.

10 Sociedade Portuguesa de Pediatria [página da internet]. Programa nacional de vacinação - alteração do esquema da vacina contra infeções por vírus do papiloma humano (HPV). 2014. Lisboa, Portugal. [acesso em 10 de maio de 2020] Disponível em https://www.spp.pt/UserFiles/file/EVIDENCIAS%20EM%20PEDIATRIA/DGS_016_2014%20ACTUALIZADA%20A%2010.2014.pdf

11 World Health Organization. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper [base de dados online]. October, 2014. [acesso em 22 de maio de 2020]. Disponível em: <http://www.who.int/wer/2014/wer8943.pdf?ua=1>.

12 Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de vigilância em saúde. Departamento de vigilância epidemiológica. Doenças infecciosas e parasitárias: Guia de bolso. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.

13 World Health Organization. Weekly epidemiological record Relevé épidémiologique hebdomadaire. [base de dados online]. N°. 43, 24 October 2014. [acesso em 18 de maio de 2020]. Disponível em: <http://www.who.int/wer/2014/wer8940.pdf>.

14 Brasil, Ministério de Saúde. HPV: O que é, causas, sintomas, tratamento, diagnóstico e prevenção. [base de dados online] Brasília, DF, 2017. [acesso em 12 de maio de 2020]. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/hpv>.

15 Governo da Paraíba. Secretária do Estado. [página da internet] Vacina contra HPV tem baixa procura e Saúde reforça importância da prevenção. João Pessoa, 2020 [acesso em 22 de maio de 2020]. Disponível em: <https://paraiba.pb.gov.br/noticias/vacina-contra-hpv-tem-baixa-procura-e-saude-reforca-importancia-da-prevencao>.

16 Brasil, Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia das Doenças do Papilomavírus Humano. Perguntas Frequentes. [base de dados online] São Paulo, 2019. [acesso em 18 de maio de 2020]. Disponível em: <http://www.incthpv.org.br/sobreHpv/faq.aspx>.

17 Pan American Health Organization. XXI Meeting of the Technical advisory group on vaccine-preventable diseases. [base de dados online] Vaccination: a shared responsibility. Quito, Ecuador, 3-5 July 2013 [acesso em 20 de maio de 2020]. Final Report. Disponível em: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=22423&Itemid=270.

18 Santos, LM; Lima, AKS. Câncer de colo do útero: papel do enfermeiro na prevenção e detecção precoce dessa neoplasia na atenção básica. João Pessoa, PB. Temas em saúde. 2016; 13; 3; 15-23.

19 Moreira, AS; Andrade, EGS. A importância do exame papanicolau na saúde da mulher. Rev Inic Cient e Ext. [revista em Internet] Setembro de 2018. [acesso em 15 de maio de 2020].



Disponível em: <https://revistasfacesa.senaaires.com.br/index.php/iniciacao-cientifica/article/view/94/56>.

20 Brasil, Instituto Nacional de Câncer. HPV e câncer - Perguntas mais frequentes. [base de dados online] INCA: Rio de Janeiro [acesso em 27 de maio de 2020]. Disponível em:

http://www1.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=2687#topo.

21 Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia das Doenças do Papilomavírus Humano. [página da internet]. Guia do HPV: Entenda de vez os papilomavírus humanos, as doenças que causam e o que já possível fazer para evitá-los. São Paulo: Jul.2018 [acesso em 21 de maio de 2020]. Disponível em:

http://www.incthpv.org.br/upl/fckUploads/file/Guia%20do%20HPV%20Julho%202013_2.p df.

22 Osis M; Duarte G; Sousa, M. Conhecimento e atitude de usuários do SUS sobre HPV e as vacinas disponíveis no Brasil. Rev Saúde Pública 2014; 48;123-133.

23 Centro de Prevenção de Câncer, Clínica Prof. Dr. Renato Santos. [página da Internet] HPV. São Paulo: Setembro de 2012. [acesso em 21 de maio de 2020]. Disponível em:

<http://www.prevencaodecancer.com.br/hpv.html>.



SISTEMATIZAÇÃO DA ASSISTÊNCIA PARA O ADULTO PORTADOR DO LINFOMA DE NÃO HODGKIN

*Gleydiane da Silva Ramalho¹; Tércia Albuquerque Coutinho De Lira ¹; Neirilanny da Silva
Pereira²; Albertina Martins Gonçalves³.*

¹ Acadêmica do curso de enfermagem do Centro Universitário de João Pessoa. João Pessoa, PB, Brasil.

² Docente do curso de enfermagem da FACENE.

³ Docente do Centro Universitário de João Pessoa – UNIPÊ

*Endereço: Rua Seson das Chagas Goulart, 721, Cidade dos Colibris, João Pessoa – PB, Brasil.

E-mail: gleydiane1994@gmail.com

RESUMO

O linfoma de não Hodgkin é definido por uma neoplasia linfoproliferativa maligna do sistema linfóide que se origina dos linfócitos, acometendo o tecido linfático ganglionar, ou raramente, em tecido extra-ganglionar. Entre as causas principais o vírus de Epstein-Barr, transplantes de órgão sólidos, uso de fármacos imunodepressores, antecedentes de doenças autoimunes, fatores genéticos, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, hepatite C e diabetes mellitus que são os principais fatores. Os sintomas de maior frequência nessa neoplasia é a hipertermia, tosse, perda de peso, sudorese noturna, fraqueza e linfadenopatia indolor que são localizados na região cervical, torácica, axilar, abdominal e região inguinal. O tratamento para o linfoma de não Hodgkin apresenta diferentes modalidades terapêuticas, entre as mais usadas são a terapia convencional como a radioterapia, quimioterapia, rituximabe, ciclofosfamida, antocralina e o transplante de células-troncos que está sendo considerado a mais nova modalidade terapêutica. A percepção da enfermagem ao paciente oncológico exige do enfermeiro uma assistência de forma singular. A sistematização da assistência de enfermagem é uma das atribuições do enfermeiro durante o processo do cuidado, sendo o enfermeiro o profissional que participa diariamente na assistência ao paciente oncológico, atuando não apenas no controle dos sintomas como também nos riscos que o cliente encontra-se exposto. As intervenções da enfermagem devem ser realizadas desde, o diagnóstico e deve-se perpetuar em todas as etapas do tratamento, tendo um dimensionamento de cuidados não apenas voltada ao controle dos sintomas, mas ao estado psicossocial e espiritual do paciente.

Descritores: Enfermagem Oncológica; Linfoma não Hodgkin; Qualidade de Vida.

SYSTEMATIZATION OF ASSISTANCE FOR ADULTS WITH NON-HODGKIN LYMPHOMA



ABSTRACT

Non-Hodgkin's lymphoma is defined by a malignant lymphoproliferative neoplasm of the lymphoid system that it originates from lymphocytes, affecting ganglionic lymphatic tissue, or rarely, in extra-ganglionic tissue. Epstein-Barr virus, solid organ transplants, use of immunosuppressive drugs, history of autoimmune diseases, genetic factors, infection by the human immunodeficiency virus, hepatitis C and diabetes mellitus are the main causes. In view of the context presented, this study aimed to describe the systematization of care for adults carrier of the non-Hodgkin's lymphoma. The methods and materials were through an integrative review in the period of May 2020, through scientific articles published in the last five years that are indexed in the Virtual Health Library: MEDLINE, BDNF and Scielo. The treatment for non-Hodgkin's lymphoma has different therapeutic modalities, however stem cell transplantation is being considered the newest therapeutic modality. The perception of nursing to oncology patient require of the nurses an assistance in a unique way. The systematization of nursing care is one of the nurse's duties during the care process, with the nurse being the professional who participates daily in the care of cancer patient, acting not only in the control of the symptoms but also in the risks that the client is exposed to. In conclusion, it is essential that nurses perform the stages of the nursing process, considering that systematization is an indispensable tool in the care process in which aims the quality of life.

Descriptors: Oncology Nursing; Non-Hodgkin's lymphoma; Quality of life.

INTRODUÇÃO

O médico patologista Thomas Hodgkin descreveu pela primeira vez em 1832 o linfoma de não Hodgkin, sendo caracterizado por uma neoplasia do sistema linfóide que se origina especialmente dos linfócitos B com a identificação das células Reed-Sterberg e mononucleares de Hodgkin no processo inflamatório que acomete o tecido linfático ganglionar, ou raramente, em tecido extra-ganglionar¹.

O linfoma de não Hodgkin é definido por uma neoplasia linfoproliferativa maligna do sistema imunitário sendo caracterizada morfológicamente pela presença de células Reed-Sternberg, que acometem os tecidos linfáticos desencadeando a formação de massas tumorais².

O câncer é a segunda causa de morte no mundo, estima-se que 70% das mortes apresentam nos países de baixa e média renda. Atualmente o Brasil é um dos países com a maior incidência de câncer, visto que, os fatores de riscos associados ao tabagismo, sedentarismo, obesidade e o alcoolismo são considerados de alta prevalência na população brasileira³.

O linfoma de não Hodgkin pode acometer qualquer faixa etária. A estatística da doença do linfoma acomete em sua maior parte no sexo masculino na faixa etária entre adolescentes dos 15 a 29 anos, adultos entre 30 a 39 anos e nos idosos acima dos 75 anos⁴.



Existem vários fatores de riscos que podem desencadear o linfoma de não Hodgkin, entre as causas principais o vírus de Epstein-Barr, transplantes de órgão sólidos, uso de fármacos imunodepressores, antecedentes de doenças autoimunes, fatores genéticos e a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana são uma das principais causas que aumenta o risco do desenvolvimento do linfoma de não Hodgkin⁵.

A sintomatologia apresentada no linfoma de não Hodgkin pode ser associada a outras patologias, no qual dificulta o diagnóstico de forma precoce. Os sintomas de maior frequência nessa neoplasia é a hipertermia, tosse, perda de peso, sudorese noturna, fraqueza e linfadenopatia indolor que são localizados na região cervical, torácica, axilar, abdominal e região inguinal⁶.

O cuidado prestado ao paciente oncológico deve ser realizado de forma multiprofissional, sendo que o enfermeiro é o profissional indispensável no processo do cuidar. Os serviços prestados por meio da sistematização da assistência de enfermagem devem ser realizados mediante ao conhecimento técnico-científico através dos diagnósticos e fatores de riscos que são identificados no paciente de forma individualizada⁷.

A partir do embasamento científico apresentado nesse contexto, pretende-se com esse estudo científico proporcionar aos leitores um maior entendimento acerca o assunto abordado. Deste modo, objetivou-se descrever a sistematização da assistência para o adulto portador do linfoma de não Hodgkin.

MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo trata-se de uma revisão integrativa, sendo elaborado por meio do conhecimento científico sobre a temática abordada. A elaboração deste estudo constituiu-se em seis fases das quais seguem as etapas metodológicas da pergunta norteadora, busca ou amostragem na literatura, coleta de dados, análise crítica dos estudos incluídos, discussão dos resultados e apresentação da revisão integrativa. A revisão só será classificada como revisão sistemática de literatura, se aderir os seguintes princípios: (1) ser conduzida por um sistema ou método sistemático, (2) apresentar método transparente e explícito, (3) replicável e atualizável, (4) resumir e sintetizar as evidências relativas a questão da revisão⁸.

A busca da literatura abordada ocorreu no período de Maio de 2020, por intermédio de artigos científicos indexados na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), nas bases de dados da MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), BDEF (Base de Dados de Enfermagem) e SciELO (Scientific Electronic Library Online).



Em relação a coleta de dados foi utilizado instrumentos que abrangessem os seguintes itens: base de dados da revista, assunto principal, tipo de estudo, ano da publicação e tipo de abordagem relacionado a sistematização da assistência para o adulto portador do linfoma de não Hodgkin. Os critérios de inclusão da amostra para esse referido estudo, foram os seguintes: artigos em formato de texto completo, selecionados por meio dos operadores booleanos publicados no período de 2015 a 2019, nos idiomas português e inglês. Os critérios de exclusão foram artigos com duplicidade na base de dados, tese, monografia, documento de projeto, conferência e congresso e os que não respondiam o questionamento da pesquisa.

A busca dos artigos foi realizada pelos descritores: Enfermagem Oncológica, Linfoma não Hodgkin e Qualidade de Vida, que estão indexados na Biblioteca Virtual e Saúde, utilizando o operador booleano “AND”.

A análise dos resultados foi realizado de forma minuciosa, desde que atendesse a discussão do objetivo apresentando sistematização da assistência para o adulto portador do linfoma de não Hodgkin.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O receptor CD23 que liga ao IgE são liberados a partir de células B. A hipermutação dessas células e os fatores fisiopatológicos induz a formação crônica de células desordenadas, ocasionando a proliferação linfocitária e a formação de massa tumoral que por sua vez desencadeia a neoplasia do linfoma de não Hodgkin. Considera-se que os pacientes diagnosticados com doenças autoimunes, síndrome de Sjögren, endometriose, vírus da imunodeficiência humana e o vírus de Epstein-Barr tem sua imunidade comprometida e consequentemente altera a produção e formação de células neoplásicas do tipo B⁹.

A neoplasia do linfoma de não Hodgkin é definido por um tecido linfático, tendo como principal causa as infecções microbianas. Em 1990 foi identificado que o vírus da hepatite C da família Flaviviridae está associado ao desenvolvimento de alumininas a frio que acomete o tecido linfóide, podendo evoluir para o linfoma. A infecção da hepatite C é uma causuística relevante que induz a infecção das grandes células B¹⁰.

O processo fisiopatológico do linfoma não Hodgkin é ocasionado por distúrbios que altera a manutenção das células B e consequentemente provoca modificações nos linfócitos. Nos últimos anos o linfoma de não Hodgkin vem aumentando nos países ocidentais. Percebe-se que na maioria dos diagnósticos os pacientes apresentam diabetes mellitus, sendo considerado um fator de alto risco para o desenvolvimento da neoplasia¹¹.



O tratamento para o linfoma de não Hodgkin deve ser baseado de acordo com a identificação do subtipo histológico e estágio do linfoma. Atualmente existem diferentes tipos de tratamento, sendo que a modalidade terapêutica deve ser de forma individualizada para cada paciente. A indicação terapêutica por radioterapia no estágio inicial do linfoma de não Hodgkin apresentam desfechos significativos com sobrevida global de 10 anos, quando comparado a pacientes que recebem quimioterapia ou outras vias de tratamento de forma combinada¹².

O Rituximabe é um dos medicamentos que apresentam eficácia significativa, não apenas em pacientes que apresentam artrite reumatoide como também no linfoma de não Hodgkin difuso de grandes células B. O medicamento deve ser associado a quimioterapia em pacientes que foram recém-diagnosticados com o linfoma, porém essa indicação deverá ser realizada em situações que o paciente não apresenta desfechos significativos apenas na modalidade da quimioterapia¹³.

Apesar das mais variáveis opções terapêuticas que são indicados em pacientes diagnosticados com a malignidade hematológica do linfoma de não Hodgkin, muitas vezes a terapia convencional como a radioterapia, quimioterapia, rituximabe, ciclofosfamida e antocralina nem sempre são eficazes. Diante disso, foi implementado um novo modelo terapêutico para o manejo do linfoma de grandes células B por meio do transplante de células-troncos que podem ser realizadas de forma tanto autólogo quanto alogênico com a combinação de terapias medicamentosas de altas doses. O novo modelo terapêutico apresenta resultados significativos tanto na qualidade de vida quanto na sobrevida de pacientes com o linfoma de não Hodgkin¹⁴.

A percepção da enfermagem ao paciente oncológico exige do enfermeiro uma assistência de forma singular, buscando entender as suas necessidades ao enfrentamento da doença. Considera-se que a relação entre enfermeiro-paciente é indispensável durante o processo de adesão ao tratamento. O instrumento da assistência de enfermagem ao paciente oncológico deve ser baseado por meio de conhecimentos teóricos e práticos de forma individualizada e participativa¹⁵.

A sistematização da assistência de enfermagem é uma das atribuições do enfermeiro durante o processo do cuidado, no qual devem ser realizadas de forma inter-relacionadas, interdependentes e recorrentes por meio de cinco etapas que envolve a investigação, diagnóstico, planejamento, implementação e avaliação. A utilização do processo de enfermagem garante a equipe uma visibilidade de suas ações durante assistência prestada ao paciente e a sua família durante o enfrentamento da doença¹⁶.

O enfermeiro é um dos profissionais que participa diariamente na assistência ao paciente oncológico, atuando não apenas no controle dos sintomas como também nos riscos que o



cliente encontra-se exposto. A identificação da vulnerabilidade de pacientes oncológicos permite ao profissional de enfermagem um dimensionamento do desenvolvimento de estratégias que possam visar cuidados holísticos¹⁷.

As intervenções da enfermagem devem ser realizados desde, o diagnóstico e deve-se perpetuar em todas as etapas do tratamento. As estratégias que são voltadas nos pacientes oncológicos devem ser realizadas de forma individualizada e que estabeleçam não apenas conforto, mas que possa proporcionar qualidade de vida por meio do plano de cuidado da enfermagem que têm como objetivo proporcionar o bem-estar ao paciente¹⁸.

Assistência de enfermagem requer conhecimentos, habilidades e competências para suprir as necessidades de saúde, considerando-se primordial o trabalho do enfermeiro, fundamentados por análises assistenciais para a realização de uma busca ativa sobre uma resposta nas condições de vida ou na vulnerabilidade em que o paciente está exposto. As intervenções realizadas de forma precoce a pessoa diagnosticada com câncer, visa em uma abordagem de cuidados que possa promover a qualidade de vida no tratamento de pacientes oncológicos em cuidados paliativos, tendo um dimensionamento de cuidados não apenas voltada ao controle dos sintomas, mas ao estado psicossocial e espiritual do paciente¹⁹.

Com base no que foi disposto ao decorrer da leitura, elaborou-se um plano de cuidado baseado nos sinais e sintomas que são mais frequentes em pacientes diagnosticados com o linfoma de não Hodgkin.

Na tabela a seguir estão descritos os diagnósticos, intervenções e resultados de enfermagem.

Tabela 1–Plano de cuidados aos pacientes portadores de linfoma não-Hodgkin

Diagnostico de Enfermagem	Resultado esperado	Intervenção
Hipertermia relacionado a doença evidenciado por pele quente ao toque.	Redução da temperatura corporal.	Monitorar sinais vitais; Administrar medicação antipirética conforme prescrição medica; Orientar o paciente sobre o uso de roupas leves;
Nutrição desequilibrada: menor que as necessidades corporais relacionado a ingesta alimentar insuficiente evidenciado por perda de peso.	Nutrição equilibrada.	Monitorar a ingestão de alimento; Monitorar as tendências da perda de peso; Orientar a se alimentar conforme sua tolerância
Risco de desequilíbrio	Equilíbrio hidroeletrólítico.	Monitorar níveis anormais de



hidroeletrolítico relacionado a regime de tratamento.		eletrólitos séricos, se possível; Monitorar a ocorrência de manifestações de desequilíbrio eletrolítico; Manter registro preciso da ingestão e da eliminação.
Risco de integridade da pele prejudicada relacionada a uso de quimioterápico e/ou radioterapia.	Reduzir o risco de lesão cutânea.	Examinar a pele e as mucosas quanto a vermelhidão, calor exagerado, edema e drenagem; Observar as extremidades quanto a cor, calor, inchaço, pulsos, textura, edema e ulcerações; Instituir medidas de prevenção de mais deterioração.
Medo relacionado a cenário pouco conhecido evidenciado por apreensão.	Redução do medo.	Fazer declarações de apoio ou empatia; Escutar/encorajar manifestações de sentimentos e crenças; Encorajar o diálogo ou o choro como formas de reduzir a resposta emocional.

Fonte: autoria própria.

CONCLUSÃO

Por meio da realização desse estudo, identificou a escassez de artigos científicos que abordassem o tema da sistematização da assistência para o adulto portador do linfoma de não Hodgkin. Porém, torna-se notório pela atual situação a importância do enfermeiro nos cuidados prestados ao paciente oncológico.

O referido estudo apresenta de forma especificada o processo fisiopatológico do linfoma, como também as principais causas que são fatores predominantes na população e que não é de conhecimento de muitos profissionais, além de especificar os principais tratamentos que são indicados aos pacientes diagnosticado com a malignidade de linfoma de não Hodgkin. Por meio dos principais sintomas elaborou-se um plano de cuidado baseado nos principais sintomas que são apresentados aos paciente com o linfoma.

REFERÊNCIAS

1. Monteiro AFM, Arnaud MVC, Monteiro JLF, Costa MRM, Vasconcelos PFC. Linfoma de Hodgkin: aspectos epidemiológicos e subtipos diagnosticados em um hospital de referência no Estado do Pará, Brasil. Rev Pan-Amaz Saude. 2016 Jan; 7 (1): 27-31. DOI: 10.5123/S2176-62232016000100003. Acesso em: 09 maio 2020.
2. Araújo JAF, Firmino TAB, Santana FAA, Claudino KCS, Aoyama EA. Linfoma de hodgkin: a importância de um diagnóstico precoce pela equipe de enfermagem. Brazilian Journal of health



- Review. Jan/ Feb. 2019; 2 (1): 171-176. Disponível em: <http://www.brazilianjournals.com/index.php/BJHR/article/view/878/759>. Acesso em: 09 maio 2020.
3. Gonçalves TC, Ferreira ITG, Scolfaro MC. Linfoma Hodgkin clássico de apresentação incomum. Relato de caso. *Revista Brasileira de Clínica Médica*. 2017 Jul-Set; 15(3): 192-193. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-875533>. Acesso em: 09 maio 2020.
4. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil. [Internet] 2017. Disponível em: http://www1.inca.gov.br/rbc/n_64/v01/pdf/15-resenha-estimativa-2018-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf. Acesso em: 09 maio 2020.
5. Machado ACS, Ribeiro ABS, Gomes MES. Linfoma de Hodgkin: biologia, diagnóstico e tratamento. Mestrado (Medicina) - Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra. 2013 Fev. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10316/33815>. Acesso em: 09 maio 2020.
6. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Linfoma de Hodgkin. Brasília/DF, 2020. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/DT_Linforma_de_Hodgkin_CP_11_2020.pdf. Acesso em: 09 maio 2020.
7. Santos FC, Camelo SHH, Laus AM, Leal LA. O enfermeiro que atua em unidades hospitalares oncológicas: perfil e capacitação profissional. *Revista Enfermagem global*. 2015 Abr. 14 (38): 301-312. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/ibc-135464>. Acesso em: 10 maio 2020.
8. Souza MT, Silva MD, Carvalho R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Revista Einstein*. 2010 Jun. 8 (01): 102-106. Disponível em: https://www.scielo.br/pdf/eins/v8n1/pt_1679-4508-eins-8-1-0102.pdf. Acesso em: 10 maio 2020.
9. Huang YS, Zhou X, Yang ZF, Lv ZT. Elevated soluble CD23 level indicates increased risk of B cell non-Hodgkin's lymphomas: evidence from a meta-analysis. *Ann Hematol*. 2018; 97(8):1317-1325. doi: 10.1007/s00277-018-3349-y. Acesso em: 10 maio 2020.
10. Zhu X, Jing L, Li X. Hepatitis C virus infection is a risk factor for non-Hodgkin lymphoma: A MOOSE-compliant meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(11):14755. doi:10.1097/MD.00000000014755. Acesso em: 10 maio 2020.
11. Xu J, Wang T. Association of diabetes mellitus with non-Hodgkin lymphoma risk: a meta-analysis of cohort studies. *Hematologia*. 2019; 24(1):527-532. doi:10.1080/16078454.2019.1636485
12. Jamal B. Treatment of Parotid Non-Hodgkin Lymphoma: A Meta-Analysis. *J Glob Oncol*. 2018; 4:1-6. doi:10.1200/JGO.17.00071. Acesso em: 11 maio 2020.
13. Yu J, Wang W, Huang H. Efficacy and safety of bispecific T-cell engager (BiTE) antibody blinatumomab for the treatment of relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin's lymphoma: a systemic review and meta-analysis. *Hematologia*. 2019; 24(1):199-207. doi:10.1080/16078454.2018.1549802. Acesso em: 11 maio 2020.
14. Massoud MR, Caimi FP, Ferrari N, Fu P, Creger R, Fox R, et al. Outcomes of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for lymphomas: a single-institution experience. *Brazilian Journal of Hematology and Hemotherapy*. Out-Dez 2016. 38 (4): 314-319. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bjhh.2016.07.003>. Acesso em: 11 maio 2020.
15. Silva MM, Santana NGM, Santos MC, Cirilo JD, Barrocas DLR, Moreira MC. Cuidados paliativos na assistência de alta complexidade em oncologia: percepção de enfermeiros. *Revista Escola Anna Nery*. Abr 2015.19(3):460-466. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/eaa/v19n3/1414-8145-eaa-19-03-0460.pdf>. Acesso em: 11 maio 2020.
16. Silva JP, Garanhani ML, Peres AM. Sistematização da Assistência de Enfermagem na graduação: um olhar sob o Pensamento Complexo. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*. Jan-fev. 2015;23(1):59-66. Disponível em: https://www.scielo.br/pdf/rlae/v23n1/pt_0104-1169-rlae-23-01-00059.pdf. Acesso em: 12 maio 2020.
17. [Coropes VBAS](#), Valente GSC, Oliveira ACF, Souza CQS, [Camacho ACLF](#). A assistência dos enfermeiros aos pacientes com câncer em fase terminal: revisão integrativa. *Revista de enfermagem UFPE on line*. Dez.2016. 10(6): 4920-4926. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/bde-30052?lang=en>. Acesso em: 12 maio 2020.
18. Sousa ADRS, Silva LS, Paiva ED. Sistematização da Assistência de Enfermagem na graduação: um olhar sob o Pensamento Complexo. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*.



jan.-fev. 2015;23(1):59-66. Disponível em: https://www.scielo.br/pdf/reben/v72n2/pt_0034-7167-reben-72-02-0531.pdf. Acesso em: 12 maio 2020.

19. Sousa ADRS, Silva LS, Paiva ED. Intervenções de enfermagem nos cuidados paliativos em Oncologia Pediátrica: revisão integrativa. Revista Brasileira de Enfermagem. Ago. 2019.72(2):556-66. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/0034-7167-2018-0121>. Acesso em: 12 maio 2020.



TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO EM PACIENTES ONCOLÓGICOS PEDIÁTRICOS

Bianca Medeiros Ferraz da Nóbrega¹, Carolina Feitosa de Oliveira¹, Darlana Nalrad Teles Leite¹, Emmanuel Renato Cavalcanti dos Santos¹, Maria Tereza Medeiros Leite Espínola¹, Rodrigo Niskier Ferreira Barbosa².

¹ Acadêmico do curso de Medicina do Centro Universitário de João Pessoa (UNIPÊ).

² Professor orientador do Centro Universitário de João Pessoa (UNIPÊ).

* Correspondência: BR-230, km 22, s/n, Água Fria, João Pessoa - PB, Brasil. E-mail: biancamnobrega@hotmail.com

RESUMO

Introdução: O período de tratamento do câncer em pacientes pediátricos pode acarretar desde mudanças na aparência física, na interrupção de atividades cotidianas, até o confronto com a possibilidade do óbito. Devido a isso, a reação emocional do infante pode persistir e evoluir para um quadro de transtorno de estresse pós-traumático (TEPT). **Objetivos:** Discorrer acerca da incidência de TEPT em pacientes oncológicos pediátricos. **Método e materiais:** O estudo proposto trata-se de uma revisão descritiva das publicações científicas, acessadas através da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). **Resultados:** O TEPT caracteriza-se pela revivescência do trauma, esquiva a estímulos associados ao trauma e hiperestimulação autonômica. O impacto emocional do câncer na infância perdura por vários anos após o fim do tratamento, e os índices de TEPT nos infantes sobreviventes varia de 5% a 30%. Vale salientar que o conhecimento que o indivíduo tem acerca da doença se estabelece de forma objetiva, mas as representações são subjetivas. Logo, quanto mais a criança perceber o câncer como ameaçador, mais esse adquire um potencial traumático, capaz de acarretar o desenvolvimento de TEPT. **Conclusão:** É perceptível, pois, que os pacientes oncológicos pediátricos podem ter sua saúde mental afetada após a experiência traumática da doença, sendo papel da equipe de saúde prestar atenção a sinais e sintomas de sofrimento psicológico desses indivíduos, para evitar e tratar transtornos mentais.

Palavras-chave: Oncologia; Criança; Transtornos de estresse pós-traumáticos.

POST-TRAUMATIC STRESS DISORDER IN PEDIATRIC CANCER PATIENTS

ABSTRACT

Introduction: The period of cancer treatment in pediatric patients can lead to changes in physical appearance, in the interruption of daily activities and in the confrontation with the possibility of death. Because of this, the infant's emotional reaction may persist and evolve into a post-traumatic stress disorder (PTSD). **Objectives:** Discuss the incidence of PTSD in pediatric cancer patients. **Method and materials:** The proposed study is a descriptive review of scientific publications, accessed through the Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). **Results:** PTSD is characterized by the revival of trauma, avoidance of stimulus associated with trauma and autonomic hyperstimulation. The emotional impact of childhood cancer lasts for several years after treatment ends, and PTSD rates in surviving infants range from 5% to 30%. Furthermore, it is worth noting that the knowledge that the individual has about the disease is established



objectively, but the representations are subjective. Therefore, the more the child perceives cancer as threatening, the more it acquires a traumatic potential, capable of leading to the development of PTSD. **Conclusion:** It is noticeable that pediatric cancer patients may have their mental health affected after the traumatic experience of the disease, and the role of the health team is to pay attention to signs and symptoms of psychological suffering of these individuals, to avoid and treat mental disorders.

Keywords: Medical Oncology; Child; Post-traumatic stress disorders.

INTRODUÇÃO

De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA), o câncer infantil consiste na principal causa de mortalidade por doenças entre crianças e adolescentes com idades de um a 19 anos. As taxas de sobrevivência correspondem a 64%, número esse que, apesar de estar aquém do esperado, apresentou melhoras significativas ao longo dos anos, tendo em vista que, na década de 1970, por exemplo, as chances de cura desses indivíduos eram de 30%¹⁵. Isso tem contribuído para que o câncer pediátrico não seja menos visto como uma doença de aguda e fatal, passando a ser caracterizada como uma enfermidade crônica, passível de cura em muitos casos.

A manifestação do câncer durante a infância configura-se como um evento traumático, por representar uma ameaça à vida e à integridade física. Além do diagnóstico precoce ser, muitas vezes, difícil, o período de tratamento do câncer em pacientes pediátricos pode acarretar desde mudanças na aparência física, na interrupção de atividades cotidianas, até o confronto com a possibilidade do óbito, acarretando, assim, angústias e preocupações tanto ao paciente quanto à sua família. Devido a isso, a reação emocional do infante pode persistir e evoluir para um quadro de transtorno de estresse pós-traumático (TEPT)⁹.

O transtorno de estresse pós-traumático consiste no principal quadro psicopatológico ocorrente em crianças e adolescentes expostos a eventos traumáticos, como maus tratos, abuso sexual, guerra, acidentes de trânsito, desastres naturais e condições médicas severas². O TEPT possui duas características centrais: a própria exposição ao evento traumático e a tríade psicopatológica, que ocorre em decorrência desse trauma e consiste na revivência do trauma (recordações recorrentes acerca do trauma por meio de sonhos aflitivos), esquiva a estímulos associados ao trauma (tentativa de evitar pensamentos que remetam ao evento traumático) e hiperestimulação autonômica (comportamento irritativo, problemas de concentração, sono perturbado)¹⁰.

O conhecimento que o indivíduo tem acerca da doença se estabelece de forma objetiva, mas as representações são subjetivas. Cada paciente apresenta uma



determinada percepção, assim como particularidades da experiência de ter sido vítima do câncer na infância, mas a partir das informações e crenças que possui, irá percebê-lo como mais ou menos ameaçador. Por exemplo, quanto mais a criança perceber o câncer como ameaçador, mais esse adquire um potencial traumático, capaz de acarretar o desenvolvimento de TEPT ⁶.

MATERIAL E MÉTODOS

O estudo em questão trata-se de uma revisão bibliográfica narrativa e descritiva. Neste trabalho, os dados foram recolhidos de fontes de pesquisas reconhecidas e fidedignas, tais quais Ministério da Saúde (MS), PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Foram utilizados os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “Oncologia”, “Criança”, “Transtornos de estresse pós-traumáticos” nas bases da pesquisa. Essas informações, por sua vez, foram interpretadas e discutidas de forma seletiva e criteriosa, para a construção do presente trabalho, com enfoque nos pacientes oncológicos pediátricos, no que tange ao desenvolvimento do transtorno de estresse pós-traumático. Nessa perspectiva, a coleta dos dados foi norteadada pelas palavras chaves: oncologia, criança e transtornos de estresse pós-traumáticos. A realização deste trabalho consiste na elucidação de informações referente aos períodos de 2002 a 2019. A busca de dados foi realizada nos idiomas português, inglês e espanhol.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O Transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) é considerado um distúrbio de ansiedade dividido em duas características centrais, uma delas é a exposição a um evento extremamente traumático como violência interpessoal, acidentes graves e desastres naturais, em associação a uma resposta de medo e a outra confere a tríade psicopatológica fundamentada nas três dimensões dos sintomas, que são a revivescência do trauma, os sintomas recorrentes de hiperestimulação autonômica e a esquiva a estímulos que possam lembrar o momento traumático. Os sintomas presentes são estresse, memórias intrusivas, pesadelos do trauma, hipervigilância, irritabilidade, dificuldade no sono e na concentração e problemas emocionais ^{10, 19}.

Nesse contexto, a partir do momento em que os pacientes com TEPT possuem uma reação anormalmente intensa e estendida a um determinado estressor, é possível inferir que existe uma ativação maior do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, tendo grande importância a relação entre a diminuição dos níveis de cortisol e a susceptibilidade ao desenvolvimento



desse transtorno. Quanto à secreção de cortisol, sabe-se que é regulada por uma retroalimentação negativa, que é ativada pela concentração de cortisol no sangue circulante, que, por sua vez, atua nos receptores de glicocorticoides no hipocampo, no hipotálamo e na hipófise, inibindo a secreção do hormônio adrenocorticotrófico. Nos pacientes com transtorno de estresse pós-traumático, o que se observa é um quadro de hipersensibilidade desses receptores – o que é atestado por uma resposta de supressão ¹³.

Outrossim, uma alteração cognitiva importante relaciona-se com a memória, pois esses indivíduos que passaram por um evento traumático apresentam dificuldade de eliminar as memórias desse evento – o que as torna verdadeiras intrusas, interrompendo a realização de diversas atividades diárias, o sono, a concentração e adentrando os pensamentos. Além disso, à medida em que há exposição a algum gatilho externo, ocorre reativação das memórias referentes ao trauma, levando a uma falsa rotulação e a uma consolidação excessiva. Os principais hormônios envolvidos em tais processos são as catecolaminas, representadas por noradrenalina e adrenalina, que são as responsáveis pela consolidação das memórias, ou seja, em caso de secreção excessiva, há uma generalização de situações que evocam memórias traumatizantes ¹³.

O tratamento do transtorno de estresse pós-traumático inclui terapia medicamentosa e terapia cognitivo-comportamental ¹⁷. O tratamento farmacológico utilizado pode ser por antidepressivos tricíclicos, por inibidores seletivos da recaptura de serotonina (fluoxetina e sertralina), inibidores do monoamino oxidase (fenelzina), estabilizadores do humor (lítio e carbamazepina) e ansiolíticos (benzodiazepínicos e buspirona) ¹. Já a terapia cognitivo-comportamental irá ter um enfoque na capacidade de adaptação do sujeito ao evento traumático – que requer integração do ocorrido nos esquemas cognitivos pré-existentes naquele indivíduo e o subsequente desenvolvimento de novos esquemas, incluindo principalmente a Dessensibilização sistemática (exposição à vivência traumática), o Treinamento de Inoculação de Estresse (trabalha o domínio sobre os medos) e o Treinamento de Autoinstrução (pensamentos como verbalizações silenciosas) ⁴.

O câncer também pode ser considerado um evento traumático por ser uma ameaça à vida e à integridade física do indivíduo, sendo caracterizado por múltiplos estressores – que envolvem gravidade da doença, possíveis desfigurações, efeitos colaterais e risco de recorrência. Sabe-se que por ser um tratamento desgastante, a sintomatologia desencadeada por um transtorno de estresse pós-traumático interfere nos aspectos físicos, psicológicos e sociais dos indivíduos, necessitando de intervenções que possam trazer possibilidades de retorno gradual às atividades habituais ²⁰.

A infância – compreendida desde o nascimento aos 12 anos de idade, segundo o Estatuto da Criança e do Adolescente (ECA) – é um período de extrema importância



no que tange ao processo de aquisição de conhecimento, à construção de relações familiares e sociais sólidas e à formação da personalidade. Esses processos, contudo, podem ocorrer de maneira limitante, quando há o desenvolvimento de uma doença, tal qual o câncer. Isso ocorre, pois essa enfermidade pode acarretar graves sequelas físicas e psicológicas para o infante. Outrossim, há a realização de procedimentos desagradáveis e invasivos, alterações na rotina e a restrição de hábitos comuns da infância, como a convivência com a família e com os amigos, as brincadeiras e às idas à escola ⁵.

Há alguns fatores de risco que contribuem para o desenvolvimento de depressão e ansiedade com sintomas TEPT (tabela 1), após o diagnóstico e o tratamento do câncer infantil ¹⁴. Além disso, a mudança na organização familiar, o tratamento dessa doença, caracterizado geralmente pelo excesso de procedimentos e pela permanência durante longos períodos de tempo em hospitais, e o constante medo da morte são fatores que também podem contribuir para que o paciente oncológico pediátrico desenvolva transtorno de estresse pós-traumático, que é observado em 5% a 30% dos sobreviventes de câncer infantil ⁹.

Tabela 1: Fatores de risco para o desenvolvimento de TEPT em sobreviventes do câncer pediátrico.

CATEGORIA	FATORES DE RISCO
Idade	Idades mais avançadas no diagnóstico.
Educação	Níveis mais baixos de educação.
Histórico familiar	Depressão, ansiedade e transtornos mentais.
Gênero	Feminino.
Raça	Caucasiana.
Tipo de câncer	Tumor no sistema nervoso central, leucemia linfóide aguda, linfoma de Hodgkin.
Tipo de efeitos colaterais	Comprometimento sensorial, perda auditiva induzida pelo tratamento, toxicidade cardiopulmonar e neuro cognitiva, dor crônica, obesidade, amputação, osteonecrose.
Tipo de tratamento	Quimioterapia, radioterapia, cirurgia, transplante de células-tronco hematopoiéticas.

Fonte: KATZMAN; JOHN, 2018.

Infantes que apresentam distresse – estado de sofrimento mental, caracterizado por dificuldade adaptativa nos acontecimentos cotidianos, como tarefas de casa e da escola ⁸ – durante 2 ou mais semanas devem buscar ajuda médica, pois



isso pode ser um indício de desenvolvimento de transtornos mentais, como o TEPT. Alguns sinais e sintomas que podem sinalizar que essa ajuda é necessária são: mudanças no apetite e no peso, incapacidade de chorar ou chorar facilmente, cansaço constante e baixo nível de energia, alterações no sono, sentimentos de desesperança, aumento da irritabilidade, diminuição do interesse em atividades que antes eram prazerosas, recordação indesejada de aspectos dolorosos do câncer, sensação de medo e raiva, reações físicas (batimento cardíaco acelerado, respirações curtas, náuseas) ao pensar no câncer, tentativa de evitar consultas médicas, recusar-se a falar sobre câncer ⁷.

Organização familiar diante do câncer pediátrico

Com o diagnóstico do câncer pediátrico, surgem diversas mudanças na dinâmica familiar. O diagnóstico da enfermidade pode causar reações de choque entre os familiares, acarretando sentimentos de incerteza e de angústia diante do medo da possibilidade de morte, processo esse chamado de luto antecipatório. Vale salientar que o apoio psicológico (função imprescindível de uma equipe multidisciplinar, com o intuito de ajudar pais e crianças com câncer no processo de tratamento e aceitação) deve ser fornecido primeiramente aos responsáveis pela criança, pois são eles quem vão transmitir ao infante as informações e sentimentos desenvolvidos em decorrência de tal diagnóstico. Quando a família possui uma boa orientação, os efeitos da doença são menos evidentes, tendo em vista que os familiares irão fazer, de maneira mais eficaz, com que a experiência seja menos sofrida e traumatizante para a criança – que apresenta, muitas vezes, a sensação de perigo iminente –, oferecendo o suporte necessário ao paciente oncopediátrico ^{5,16}.

Outrossim, a relação entre pais e filhos também é alvo de mudanças quando há o diagnóstico oncológico infantil. Muitos parentes apresentam dificuldades de se relacionar com os infantes, podendo apresentar comportamentos de superproteção e de extrema preocupação ou comportamentos de descaso, negligenciando os cuidados à criança, como uma forma de evitar o envolvimento emocional com o infante, temendo que esse possa ir a óbito ¹⁶.

Tratamento oncológico invasivo e limitante



O tratamento oncológico gera determinados efeitos colaterais (náuseas, vômitos, queda de cabelo, danos cerebrais, atraso no crescimento), que, muitas vezes, assumem a representação de ameaça à autoimagem da criança e à imagem que os outros possuem acerca dela, acarretando quadros de ansiedade, raiva, culpa ou depressão, podendo haver o desenvolvimento de TEPT. Além disso, em alguns casos, o tratamento consiste em repetidas hospitalizações, que promovem experiências desagradáveis, como a realização de procedimentos dolorosos e invasivos, e o distanciamento familiar e escolar da criança, ocasionando sentimentos de solidão e um mau desempenho acadêmico e problemas de socialização, respectivamente ⁵.

Ademais, também deve ser feito um acompanhamento a longo prazo, havendo, assim, a realização de consultas e de exames periódicos. Esse fato é alvo de reclamação de muitos familiares, pois se queixam sobretudo do cansaço físico e psicológico decorrente dessa rotina. Tais sintomas podem ser refletidos nos infantes, que, além de também apresentarem-se cansados, sentem-se maus por estarem atrapalhando a rotina dos responsáveis. Isso pode acarretar sintomas psíquicos, que podem se agravar para um quadro de TEPT ⁵.

Além disso, o ambiente hospitalar promove o aumento da tensão e da ansiedade tanto nos pacientes como nos familiares, que se deparam com uma série de alterações e com a imposição de diversas normas e regras. A criança é submetida a uma grande quantidade de procedimentos invasivos, muitas vezes dolorosos, e estar fora do ambiente de casa colabora para o aumento da ansiedade e do medo acerca da situação presente e do futuro ³.

Vale salientar que, no que tange ao tratamento, é de extrema importância que haja a adesão da família à proposta terapêutica. O apoio psicológico é fundamental ao paciente e a seus familiares, para facilitar a compreensão de que o tratamento não consiste unicamente em uma série de processos invasivos e dolorosos, mas em uma possibilidade de melhora e bem-estar do paciente, podendo atingir uma possível cura ³.

Medo da morte

Uma grande quantidade de crianças e adolescentes apresentam receio do óbito. A própria ocorrência da doença, as constantes hospitalizações, o tratamento invasivo e doloroso e o contato com a morte de outros pacientes acarretam, muitas vezes, pensamentos e sentimentos que transformam a morte em uma possibilidade mais concreta, ocasionando angústias e preocupações ¹².

Além disso, há determinados estigmas acerca do câncer, dentre eles, a associação do câncer a uma enfermidade letal, o que acarreta ainda mais preocupações tanto ao paciente quanto aos seus familiares ¹¹. Outrossim, o câncer é uma enfermidade demasiada imprevisível,



o que contribui para o aumento do receio da morte, pois não se sabe como a doença irá se desenvolver ou se o paciente responderá bem ao tratamento, por exemplo. Essa imprevisibilidade colabora também para o desenvolvimento de sentimentos de impotência tanto por parte do infante quanto dos familiares¹⁸. Esse constante sentimento de medo da morte pode contribuir para que haja o desenvolvimento de estresse pós-traumático por parte desses pacientes oncológicos pediátricos.

CONCLUSÃO

É perceptível, pois, que o paciente pediátrico, ao receber o diagnóstico oncológico, altera completamente de estilo de vida. O câncer é algo que afeta não apenas o enfermo, devido ao sistema imunológico debilitado e aos efeitos radio ou quimioterápicos, como seu aspecto biopsicossocial, pois se torna uma preocupação familiar. Dessa forma, o emocional do infante afeta muito na evolução da doença. Toda a questão do luto antecipatório, constantes idas ao hospital e esquecimento pelas pessoas próximas após certo período de tratamento, aos poucos, retira o aspecto da infância e pode acabar levando a um transtorno mental, como o Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT).

Isto posto, o TEPT precisa ser algo trabalhado desde o início do diagnóstico, não só com o paciente, mas com os pais ou familiares responsáveis, devido à tamanha preocupação ao envolver uma criança, para não se tornar um possível trauma. Aspectos pequenos como dormir bem e ter pensamentos positivos acerca do futuro podem ser promissores para a resolução doença. Dessa forma, é imprescindível ressaltar o otimismo e confiança mesmo em um período de incertezas e tentar proporcionar o máximo de benefícios para o paciente a fim de obter uma maior satisfação pessoal, equilíbrio emocional e autoestima. Com isso, será capaz de alcançar um tratamento de maior qualidade, mais focado no paciente e com esperança de cura.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BERNIK, M.; CORREGIARI, F.; LARANJEIRAS, M. Tratamento farmacológico do transtorno de estresse pós-traumático. **Revista de Psiquiatria Clínica**, [S. l.], v. 28, supl. 1, n. 4, p. 46-50, 2003.
2. BORGES, Jeane Lessinger et al. Transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) na infância e na adolescência: prevalência, diagnóstico e Avaliação. **Avaliação Psicológica**, v. 9, n. 1, p. 87-98, 2010.



3. BRUM, Monize Viana; DE AQUINO, Giselle Braga. Estudo do impacto do tratamento do câncer infantil nos aspectos emocionais dos cuidadores de crianças com diagnóstico da doença. **Revista Científica Da Faminas**, v. 10, n. 2, 2016.
4. CAMINHA, R. M.; KNAPP, P. Terapia cognitiva do transtorno de estresse pós-traumático. **Revista de Psiquiatria Clínica**, [S. l.], v. 25, supl. 1, p. 31–36, 2003.
5. CARDOSO, Flávia Tanes. Câncer infantil: aspectos emocionais e atuação do psicólogo. **Revista da SBPH**, v. 10, n. 1, p. 25-52, 2007.
6. CASTRO, Elisa Kern de; ZANCAN, Renata Klein; GREGIANIN, Lauro José. Transtorno de estresse pós-traumático e percepção da doença em jovens sobreviventes de cancro infantil. **Psychology, Community & Health. Lisboa**. v. 4, n. 2, p. 86-98, 2015.
7. CHILDREN'S ONCOLOGY GROUP. **Long-term follow-up guidelines for survivors of childhood, adolescent, and young adult cancers**, v. 5, 2018. Disponível em: [http://www.survivorshipguidelines.org/pdf/2018/English%20Health%20Links/15_emotional_issues%20\(secured\).pdf](http://www.survivorshipguidelines.org/pdf/2018/English%20Health%20Links/15_emotional_issues%20(secured).pdf)
8. DA SILVA VIEIRA, Maria Theresa et al. Distresse e bem-estar psicológico em estudantes da graduação em enfermagem do Brasil e Portugal. **Revista de Enfermagem do Centro-Oeste Mineiro**, v. 9, 2019.
9. DE CASTRO, Elisa Kern et al. Saúde mental e câncer infantil: a relação entre sintomas de TEPT de sobreviventes e mães. **Revista Brasileira de Psicoterapia**, v. 19, n. 2, p. 5-16, 2017.
10. FIGUEIRA, Ivan; MENDLOWICZ, Mauro. Diagnóstico do transtorno de estresse pós-traumático. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, [S. l.], v. 25, supl. 1, p. 12–16, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s1516-44462003000500004>.
11. FREITAS, Juliana Aparecida Lombardi; DE OLIVEIRA, Bruna Luzia Garcia. ASPECTOS PSICOLÓGICOS ENVOLVIDOS NA SOBREVIVÊNCIA DO CÂNCER INFANTIL. **REVISTA UNINGÁ**, v. 55, n. 2, p. 1-13, 2018.
12. GOMES, Isabelle Pimentel et al. Del diagnóstico a la supervivencia del cancer infantil: perspectiva de los niños. **Texto & Contexto-Enfermagem**, v. 22, n. 3, p. 671-679, 2013.
13. GRAEFF, Frederico G. Bases biológicas do transtorno de estresse pós-traumático. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, [S. l.], v. 25, supl. 1, p. 21–24, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s1516-44462003000500006>.
14. KATZMAN, Brianna I.; JOHN, Rita. Adolescent Cancer Survivors: A literature review of psychological effects following remission. **Clinical journal of oncology nursing**, v. 22, n. 5, 2018.
15. LAWRENZ, Priscila; PEUKER, Ana Carolina Wolf Baldino; DE CASTRO, Elisa Kern. Percepção da doença e indicadores de TEPT em mães de sobreviventes de câncer Infantil. **Temas em Psicologia**, v. 24, n. 2, p. 427-438, 2016.
16. MENEZES, Catarina Nívea Bezerra et al. Câncer infantil: organização familiar e doença. **Revista Subjetividades**, v. 7, n. 1, p. 191-210, 2007.
17. MESHULAM-WEREBE, Daniela; ANDRADE, Mariana Gonzalez de Oliveira; DELOUYA, Daniel. Transtorno de estresse pós-traumático: o enfoque psicanalítico. **Rev. Bras. Psiquiatria**. São Paulo, v. 25, supl. 1, p. 37-40, 2003.
18. SILVA, Sofia et al. Cancro infantil e comportamento parental. **Psicologia, Saúde & Doenças**, v. 3, n. 1, p. 43-60, 2002.
19. YEHUDA, Rachel et al. Post-traumatic stress disorder. **Nature Reviews Disease Primers**, [S. l.], v. 1, n. October, p. 1–22, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.57>.



20. ZANCAN, R. K.; CASTRO, E. K. Transtorno de Estresse Pós-Traumático em Sobreviventes de Câncer Infantil: Uma Revisão Sistemática. **Mudanças - Psicologia da Saúde**, [S. l.], v. 21, n. 1, p. 9–21, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.15603/2176-1019/mud.v21n1p9-21>