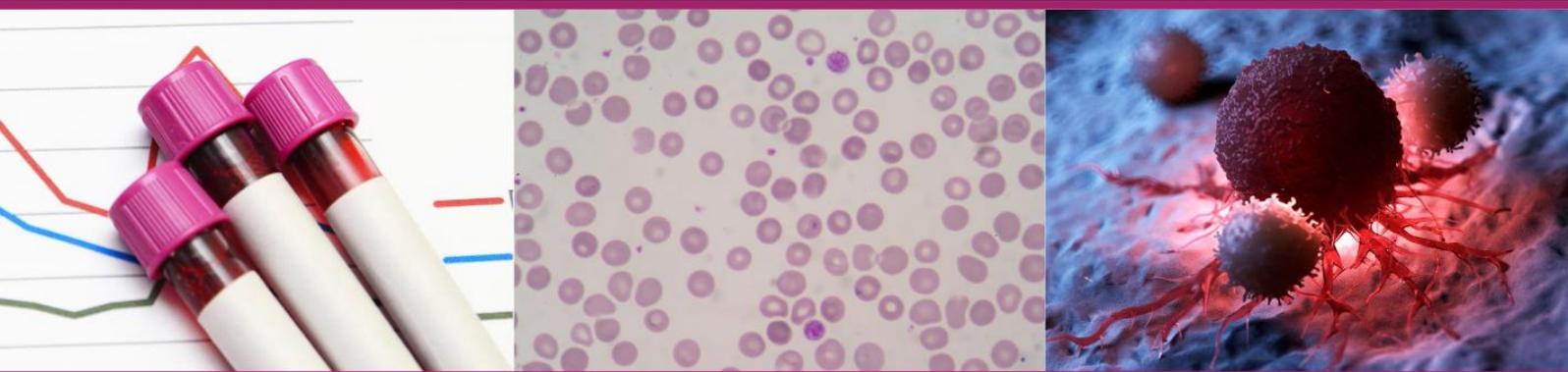


ONCOLOGIA e HEMATOLOGIA

EDIÇÃO I



Organizadores
Roberta da Silva
Guilherme Barroso Langoni de Freitas

P
EDITORA
PASTEUR

ONCOLOGIA E HEMATOLOGIA

Edição I

Organizadores

Roberta da Silva

Guilherme Barroso Langoni de Freitas



2022

2022 by Editora Pasteur
Copyright © Editora Pasteur

Editor Chefe:

Dr Guilherme Barroso Langoni de Freitas

Corpo Editorial:

Dr. Alaercio Aparecido de Oliveira
(Faculdade INSPIRAR, UNINTER, CEPROMEC e Força Aérea Brasileira)
Dra. Aldenora Maria Ximenes Rodrigues
MSc. Aline de Oliveira Brandão
(Universidade Federal de Minas Gerais - MG)
MSc. Bárbara Mendes Paz
(Universidade Estadual do Centro-Oeste - PR)
Dr. Daniel Brustolin Ludwig
(Universidade Estadual do Centro-Oeste - PR)
Dr. Durinézio José de Almeida
(Universidade Estadual de Maringá - PR)
Dr. Everton Dias D'Andréa
(University of Arizona/USA)
Dr. Fábio Solon Tajra
(Universidade Federal do Piauí - PI)
Francisco Tiago dos Santos Silva Júnior
(Universidade Federal do Piauí - PI)
Dra. Gabriela Dantas Carvalho
Dr. Geison Eduardo Cambri
MSc. Guilherme Augusto G. Martins
(Universidade Estadual do Centro-Oeste - PR)

Dr Guilherme Barroso Langoni de Freitas
(Universidade Federal do Piauí - PI)
Dra. Hanan Khaled Sleiman
(Faculdade Guairacá - PR)
MSc. Juliane Cristina de Almeida Paganini
(Universidade Estadual do Centro-Oeste - PR)
Dra. Kátia da Conceição Machado
(Universidade Federal do Piauí - PI)
Dr. Lucas Villas Boas Hoelz
(FIOCRUZ - RJ)
MSc. Lyslian Joelma Alves Moreira
(Faculdade Inspirar - PR)
Dra. Márcia Astrês Fernandes
(Universidade Federal do Piauí - PI)
Dr. Otávio Luiz Gusso Maioli
(Instituto Federal do Espírito Santo - ES)
Dr. Paulo Alex Bezerra Sales
MSc. Raul Sousa Andreza
MSc. Renan Monteiro do Nascimento
Dra. Teresa Leal

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Editora Pasteur, PR, Brasil)

FR862c FREITAS, Guilherme Barroso Langoni de.
Oncologia e Hematologia/ Guilherme Barroso Langoni de
Freitas - Irati: Pasteur, 2022.
1 livro digital; 132 p.; ed. I; il.

Modo de acesso: Internet
ISBN 978-65-815-4924-4
<https://doi.org/10.29327/563069>
1. Medicina 2. Oncologia 3. Hematologia
I. Título.

CDD 610
CDU 616-006

PREFÁCIO

Com o envelhecimento da população, alterações de hábitos saudáveis e aumento do diagnóstico se espera que tenhamos um aumento no caso de diagnóstico de câncer. Este fato pode permitir diagnósticos precoces, melhorando o desfecho do paciente, ao mesmo tempo que conseguirá diagnosticar e confirmar mortes provenientes de tumores malignos. O câncer é a principal causa de morte no mundo, com aproximadamente 10 milhões de casos confirmados em 2020, segundo a Organização Mundial de Saúde. Isto representa 1/6 dos casos de mortes provenientes de doenças. A hematologia é essencial no diagnóstico e compreensão de processos fisiopatológicos. Nos últimos anos acompanhamos um crescimento do tratamento biotecnológico proveniente dos anticorpos monoclonais, novos equipamentos diagnósticos e procedimentos cirúrgicos mais modernos e precisos. Com isso, cresce também o interesse de estudantes e profissionais da área da saúde sobre o tema e a importância de nos mantermos atualizados. Nesta linha de pensamento a Editora Pasteur organizou essa seleção de estudos sobre o tema na publicação do livro Oncologia e Hematologia - Ed. I

Guilherme Barroso L de Freitas
Dr. Prof. Dpto. Bioquímica e Farmacologia,
Universidade Federal do Piauí (UFPI)
Diretor Científico do Grupo Pasteur

SUMÁRIO

CAPÍTULO 01	1
TRATAMENTO E MANUTENÇÃO COM USO DE PEMBROLIZUMABE EM PACIENTES COM CÂNCER DE PULMÃO DE CÉLULAS NÃO-PEQUENAS (CPCNP)	
CAPÍTULO 02	9
NEOPLASIAS DE PELE: REVISÃO DE LITERATURA	
CAPÍTULO 03	14
CÂNCER DE MAMA NO HOMEM E SUA INCIDÊNCIA: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	
CAPÍTULO 04	20
NOVAS ABORDAGENS NAS TERAPIAS CONTRA O CÂNCER	
CAPÍTULO 05	40
A IMPORTÂNCIA DA ATENÇÃO COM CUIDADORES DE PACIENTES ONCOLÓGICOS	
CAPÍTULO 06	47
IMUNOTERAPIA COM CÉLULAS CAR-T COMO NOVA PERSPECTIVA DE TRATAMENTO DAS NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS	
CAPÍTULO 07	56
AVALIAÇÃO DO POTENCIAL ANTIPROLIFERATIVO DE MOLÉCULAS SINTÉTICAS CONTENDO DOMÍNIOS DE ANALOGIA À CURCUMINA E AO RESVERATROL SOBRE CÉLULAS DERIVADAS DE CÂNCER DE PULMÃO	
CAPÍTULO 08	63
EPIDEMIOLOGIA BRASILEIRA DO LINFOMA DE HODGKIN	
CAPÍTULO 09	69
EFEITOS ADVERSOS E MANEJO DA TERAPIA CAR-T CELL	
CAPÍTULO 10	78
INFERTILIDADE EM MULHERES EM TRATAMENTO ONCOLÓGICO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA	
CAPÍTULO 11	87
MIELOMA MÚLTIPLO PARA ACADÊMICOS NA ATENÇÃO PRIMÁRIA DE SAÚDE: UMA REVISÃO NARRATIVA	
CAPÍTULO 12	97
LEUCEMIA EOSINOFÍLICA CRÔNICA TRATADO COM INIBIDOR DE TIROSINA QUINASE: RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA	
CAPÍTULO 13	101
HÁBITOS DE PROTEÇÃO SOLAR ENTRE ESTUDANTES DA UNIVERSIDADE METROPOLITANA DE SANTOS - UNIMES	
CAPÍTULO 14	108
RECIDIVA LOCORREGIONAL DE CARCINOMA MAMÁRIO EM VIGÊNCIA DE RADIOTERAPIA ADJUVANTE: UM RELATO DE CASO	
CAPÍTULO 15	114
A IMPORTÂNCIA DO MANEJO DA DOR EM PACIENTES PORTADORES DE LEUCEMIA	
CAPÍTULO 16	121
ANÁLISE TEMPORAL DA INCIDÊNCIA DE CÂNCER DE PULMÃO NA GRANDE CUIABÁ	
ÍNDICE REMISSIVO	128

CAPÍTULO 01

TRATAMENTO E MANUTENÇÃO COM USO DE PEMBROLIZUMABE EM PACIENTES COM CÂNCER DE PULMÃO DE CÉLULAS NÃO- PEQUENAS (CPCNP)

CLARISSA MILBRATZ DE CASTRO¹

CAROLINA COELHO MUCELINI¹

ANA LÍDIA PREATO CLAVERO¹

MARIA CLARA TAVARES DAS NEVES¹

MATHEUS RAPOZO SALVADOR²

LUIZA BONATTO CERQUEIRA¹

BIANCA BARROS CANHAMAQUE AMORIM²

KAMILA JALES CORTELETI¹

GABRIEL MACHADO MORON DE ANDRADE²

GABRIEL POTRATZ GON²

1. Discente - Medicina do Centro Universitário Multivix Vitória.

2. Discente – Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória.

1. INTRODUÇÃO

Inicialmente o tratamento de primeira linha para câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) era quimioterapia à base de platina, porém a introdução de pembrolizumabe demonstrou melhores resultados, além de melhora significativa da sobrevida dos pacientes (GADGEEL, *et al.*, 2020). O Pembrolizumabe é indicado para o tratamento de pacientes com CPCNP e estadiamento avançado, cujos tumores expressam PD-L1, e que tenham recebido quimioterapia à base de platina. Também pode ser usado no tratamento de pacientes CPCNP metastático não tratado anteriormente, cujos tumores expressam PD-L1 com pontuação de proporção de tumor (PPT) $\geq 50\%$.

Ao longo dos últimos 2 anos (2020-2022) foram realizados diversos estudos em relação a positividade do uso de pembrolizumabe no tratamento de CPNPC e nesta revisão iremos abordar de forma resumida seus resultados. Esta revisão de literatura tem como objetivo descrever evidências científicas do cenário atual de que o uso de pembrolizumabe seja realmente benéfico para o tratamento de CPNPC.

2. MÉTODO

A pesquisa foi realizada no mês de fevereiro e março de 2022 e desenvolvida com base na questão norteadora: “Tratamento e manutenção com o uso de pembrolizumabe em paciente com Câncer de Pulmão de células não-pequenas (CPCNP)”. O estudo consiste em uma revisão integrativa, delineada conforme o método que divide o estudo em síntese da temática, definição dos critérios de inclusão e exclusão, identificação dos artigos selecionados, categorização e análise dos estudos, interpretação dos resultados e síntese da revisão.

Foi executada uma busca eletrônica de literatura na base de dados do National Library of Medicine (PubMed). Para compor a estratégia de busca aplicada na base de dados, foram articulados os descritores em inglês: “pembrolizumab” (pembrolizumabe), “treatment” (tratamento), “maintenance” (manutenção), “Non-small cell lung cancer” (Câncer de pulmão não-células pequenas), todos verificados no Descritores em Ciências de Saúde/Medical Subject Headings (DECS /MeSH). Assim, o resultado da combinação dos termos para a busca foi: “Pembrolizumab” AND “maintenance” AND “Non-small cell lung cancer”.

Após a busca, foram incluídos os artigos completos, nos idiomas inglês, português e espanhol, publicados entre 2020 e 2022, que compreendessem a temática que abordasse o uso de Pembrolizumabe em pacientes com CPNPC. Foram excluídos os artigos incompletos, repetidos e que não estivessem contidos no assunto principal.

O processo de seleção dos artigos foi realizado por dois revisores. Inicialmente, os títulos dos artigos encontrados nas bases de dados foram dispostos em ordem alfabética em um documento da Microsoft Word Office 365, sendo excluídos aqueles que se repetiram. Posteriormente, os artigos foram selecionados por meio da leitura de títulos, resumos e texto completo. Por fim, divergências foram resolvidas por consenso entre os revisores.

Finalmente, sumariza-se todos os artigos selecionados para a presente revisão segundo as categorias: ano de publicação; nome(s) do(s) autor(es); título da publicação; cenário da pesquisa; tipo de estudo e justificativa para a seleção do artigo.

À princípio, a estratégia de busca com filtros permitiu encontrar 20 artigos na biblioteca do PubMed. Após a disposição de todos os títulos

los em ordem alfabética, foram excluídos 0 artigos por motivo de repetição. Em seguida, iniciou-se a leitura dos 20 títulos restantes, sendo eliminados 4 artigos por esse critério. Com a leitura dos 16 resumos, foram excluídos 5 artigos. Na última etapa, isto é, leitura completa dos 11 materiais, foram excluídos 2 artigos, pois divergiram do tema em questão. Sendo assim, 9 artigos foram selecionados para compor a presente revisão de literatura.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O câncer de pulmão, a partir da segunda década do século XX, tornou-se a neoplasia mais letal do mundo. Existem 4 tipos de câncer de pulmão: carcinoma de pequenas células, escamoso, adenocarcinoma e carcinoma de grandes células. Desses, o escamoso, adenocarcinoma e indiferenciado de pequenas células são os que estão mais relacionados com o tabagismo. Além deste, sabe-se que a poluição, asbesto, sílica, radiação e fatores genéticos são fatores de risco para o desenvolvimento da doença (ZAMBONI, 2002).

Diante da notória prevalência desse tipo de câncer na sociedade atual, muitos estudos estão sendo realizados no intuito de encontrar o melhor tratamento para os pacientes com essa comorbidade, aumentando sua sobrevida e qualidade de vida. Por isso, cada vez mais são desenvolvidas diversas terapias visando a regressão e possível cura de tal doença. Ao decorrer do capítulo, vários medicamentos e suas diferentes administrações serão mencionadas com seus respectivos impactos no tratamento dos CPNPC

No estudo realizado por Patel *et al.*, foram estudados casos de 20 pacientes com CPNPC, os quais faziam tratamento prévio de quimioterapia com duplo platina (PATEL, *et al.*, 2021). O presente estudo tem como objetivo

avaliar a troca de tratamento pelo uso do Pembrolizumabe, um anticorpo IgG4 que atua bloqueando a interação do receptor inibitório TPD-1 com seus ligantes PD-L1 e PD-L2, além de aumentar a atividade das células T antitumorais, e do Nab-Paclitaxel, que age inibindo a divisão celular e ativando o sistema imunológico aumentando atividade do linfócito T CD8+ antitumoral, em diferentes ordens de administração. Dos vinte pacientes, sete receberam Pembrolizumabe seguido de Nab-Paclitaxel (P→A), sete receberam Nab-Paclitaxel seguido de Pembrolizumabe (A→P), e seis receberam o tratamento com ambas as drogas concomitantemente (PATEL, *et al.*, 2021; SOLARI, 2017).

Após a administração dos tratamentos em questão, notou-se melhora na sobrevida global com os tratamentos instituídos que foram considerados viáveis e bem tolerados, apresentando toxicidade grau 3 em 30% dos pacientes. Tendo a resposta completa em dois pacientes (11,1%), resposta parcial em sete (38,9%), doença estável em sete (38,9%) e doença progressiva em dois (11,1%). No entanto, com a mudança da primeira linha de tratamento da quimioterapia com duplo platina para o uso de **anticorpos PD-1** não foi possível obter resultados conclusivos. O presente estudo faz-se importante para futuras pesquisas acerca do uso de corticoides, visto que o uso de nab-paclitaxel pode ser feito em segurança sem a administração de esteroides.

O estudo KEYNOTE-189 foi realizado com 40 pacientes japoneses que possuíam CPNPC não escamoso (HORINOUCI, *et al.*, 2021). Foi um estudo randomizado que avaliou a eficácia de duas vertentes de tratamento: pembrolizumabe mais pemetrexedo-platina ou placebo mais pemetrexedo-platina.

Vinte e cinco desses pacientes foram designados aleatoriamente a receber o pembrolizumabe mais pemetrexedo-platina por 9 meses e 15 receberam placebo mais pemetrexedo-platina por 6 meses.

O presente estudo apresentou reações adversas de toxicidade grau 3 e grau 4. É válido ressaltar que apesar do tratamento com pembrolizumabe mais pemetrexedo-platina ter apresentado mais lesão renal aguda do que o tratamento com placebo e pemetrexedo-platina, não houve evidência de aumento de toxicidade renal.

Conclui-se que o tratamento com pembrolizumabe mais pemetrexedo-platina melhorou a sobrevida global e a sobrevida livre de progressão se comparado com o tratamento de placebo mais pemetrexedo-platina, se tornando, portanto, a terapia padrão de primeira linha para o NSCLC não escamoso.

O Ensaio Clínico Randomizado PRO-LUNG Fase 2 realizou, no México, um estudo comparativo e randomizado nos anos de 2016 a 2019 entre o pembrolizumabe e o docetaxel (ARRIETA, *et al.*, 2020). Fizeram parte do estudo 78 pacientes com CPNPC em fase avançada e previamente tratados e eles foram divididos em dois grandes grupos: grupo experimental e grupo controle. O grupo experimental era composto por 40 pacientes que foram designados a receber pembrolizumabe mais docetaxel por 3 semanas. Já o grupo controle era composto por 38 pacientes que receberam apenas o docetaxel. As taxas de resposta global (ORR) foram de 42,5% no tratamento combinado e 15,8% no tratamento monoterápico. Já as taxas sobrevida livre de progressão (PFS) foram de 9,5 meses alcançados no tratamento combinado e 3,9 meses no tratamento sozinho (IC de 95%). Dessa forma, é possível afirmar que o uso combinado obteve melhores

resultados e melhorou consideravelmente a ORR e a PFS independente do status de variação de PD-L1 ou EGFR, isso destaca a importância dessa combinação terapêutica como terapia de segunda linha e garante o desenho de estudos de fase 3 maiores que usam imunoterapia como controle.

Uma análise atualizada do estudo KEYNOTE-189 foi realizada com o intuito de avaliar, por 10 meses, a eficácia e a segurança do tratamento com Pembrolizumabe mais Pemetrexedo-platina (grupo 1) quando comparado com o tratamento com placebo mais Pemetrexedo-platina (grupo 2) em pacientes com NSCLC metastático, independente de PDL-1 (GADGEEL, S. *et al.*, 2020). Fizeram parte desse estudo 616 pacientes, sendo esses divididos em 410 que usaram a combinação Pembrolizumabe mais Pemetrexedo-platina, e 206 que usaram placebo mais Pemetrexedo-platina. No início do estudo, foi analisado o número de pacientes de cada grupo que tinham metástase hepática e cerebral. O grupo 1 tinha 66 (16,1%) pacientes com metástase hepática, e 73 (17,8%) com metástase cerebral. Já o grupo 2 teve 49 (23,8%) e 35 (17%) casos respectivamente. Ao final do estudo, observou-se uma melhora na sobrevida geral dos pacientes com metástases hepáticas (n=115) e cerebrais (n=108) no primeiro grupo quando comparado ao segundo grupo. Além disso, também mostrou que a mediana de sobrevida foi de 22 meses para o grupo de combinação do anticorpo anti-PDL1 e de 10,7 meses para o grupo de combinação de placebo, resultados esses que confirmam a eficácia do uso de Pembrolizumab mais Pemetrexedo-platina como terapia de primeira linha no tratamento de CPNPC metastático não escamoso melhorando consideravelmente a OS e PFS dos pacientes quando comparado com o grupo de combinação com placebo.

Para o estudo do CPNPC oligometastático síncrono, foi realizado um estudo denominado Trap Oligo, que avaliou 30 pacientes portadores desse tipo de câncer (MIYAWAKI, *et al.*, 2021). O principal objetivo desse estudo foi avaliar a eficácia e a segurança de combinar uma terapia ablativa local (LAT) com os inibidores de checkpoint imunológicos. Os pacientes interessados podem se inscrever para a pesquisa (contanto que atendam aos fatores inclusivos), que segue em andamento no Japão desde outubro de 2020 e vai até outubro de 2022. Após a última dose da terapia de indução, que inclui o uso do Pembrolizumabe e quimioterapia, os pacientes determinados por um conselho multidisciplinar de tumores irão receber a LAT em todos os sítios de doença em um período de 21 a 56 dias. O que se espera desse estudo é que a combinação desses dois tratamentos e a realização da LAT em todos os locais de doença resultem em uma diminuição da carga tumoral geral de cada paciente. Caso seja observado que de fato ocorreu como o esperado, recomenda-se associar a TAL com a quimioterapia e pembrolizumabe para os pacientes com CPNPC oligometastático síncrono e a realização de uma pesquisa de fase 3 mais extensa.

O estudo KEYNOTE-011 avaliou o CPNPC escamoso e foi dividido em 3 partes classificadas em: A, B e C. A parte A analisou a farmacocinética, possíveis respostas imunes e segurança, sendo publicada previamente. Um estudo baseado no KEYNOTE-011 foi publicado a fim de relatar os resultados da parte B e C, que estudaram as seguintes variáveis: a parte B investigou a segurança em associar Pembrolizumabe mais quimioterapia em pacientes com CPNPC não escamoso (KURATA, *et al.*, 2021). E a parte C analisou o mesmo que a parte B, porém em pacientes portadores de CPNPC escamoso. Os resultados obtidos foram: em

relação à parte B, 1 dos 12 pacientes (8%) apresentou hiponatremia grau 4, todos os pacientes apresentaram pelo menos 1 dos eventos adversos (EA), 9 pacientes (75%) foram vítimas dos EAs pelo próprio tratamento, 2 (17%) cursaram com pneumonite/doença pulmonar intersticial e 4 (33%) precisaram se retirar do estudo devido a um desses eventos. Em relação a parte C: 2 dos 14 pacientes foram retirados da pesquisa (1 devido ao avanço da doença e o outro por uma reação anafilática). Dois de 12 pacientes (17%) apresentaram neutropenia febril grau 3, todos os pacientes cursaram com um ou mais efeitos adversos, 4 (29%) tiveram EAs significativos que os fizeram quitar o tratamento e 4 (29%) sofreram eventos imunomediados/reação à infusão. É importante ressaltar que nenhum dos pacientes faleceu devido aos eventos adversos e que não foi gerado novo sinal de segurança, pois todos os tipos de EAs apresentados são igualmente observados nos ensaios clínicos globais. Também foi possível constatar que na parte B os eventos adversos mais comuns foram náusea e diminuição de apetite, e na parte C foram alopecia e neuropatia sensorial periférica. Quando analisada a atividade antitumoral do Pembrolizumabe, na parte B concluiu-se que a taxa de PFS estimada em 12 meses foi de 27% e taxa de OS estimada em 12 meses foi de 58%, além disso, a maioria dos pacientes sofreu uma redução de 30% ou mais da linha de base no tamanho das lesões em estudo, na parte C a taxa de PFS estimada em 12 meses foi de 28% e a taxa de OS estimada em 12 meses foi de 57% e 4 pacientes tiveram redução de 30% ou mais no tamanho das lesões-alvo. Por fim, a análise de resultados permitiu concluir que o uso associado de Pembrolizumabe com a quimioterapia padrão é o tratamento considerado de primeira linha para os pacientes

portadores de CPNPC não escamoso ou escamoso avançado.

O estudo KEYNOTE-021 comparou o uso de pembrolizumab associado a pemetrexed-carboplatina com o uso do tratamento quimioterápico sozinho com toxicidade gerenciável em NSCLC não escamoso avançado em pacientes sem tratamento prévio e sem alterações sensibilizantes de EGFR ou ALK (AWAD, *et al.*, 2021). Foi um estudo do tipo coorte, randomizado de fase 2, que incluiu pacientes com 2 anos de tratamento com pembrolizumab ou 35 ciclos completos, com cerca de 36 meses adicionais de acompanhamento da análise primária. Foram selecionados um total de 123 pacientes, sendo que 60 deles receberam a terapia de combinação de pembrolizumab e 63 receberam a terapia isolada. Mais uma vez, o estudo obteve resultados positivos no uso de pembrolizumab combinado com outra droga, neste caso com o pemetrexed-carboplatina. A terapia combinada teve melhoras significativas nas taxas de resposta objetiva e na sobrevida livre de progressão quando comparada com o uso de pemetrexed-carboplatina isolado. Dos pacientes que completaram 35 ciclos de tratamento com pembrolizumab, todos apresentaram respostas objetivas, com taxa de duração de resposta estimada em 3 anos de 100% e sete obtiveram resposta contínua no corte de dados. Portanto, conclui-se que as respostas e sobrevida globais são melhores quando o uso de pembrolizumab de primeira linha é associado a pemetrexed-carboplatina. Posteriormente ao estudo supracitado, o estudo keynote-189 fase 3 comprovou o benefício dessa associação terapêutica.

Devido a diferença de resposta à terapia anticâncer e as características da doença entre a população asiática e outras populações, a extensão do estudo keynote-042 se limitou a analisar

somente esta população em específico (WU, *et al.*, 2021). A fim de demonstrar que o uso de anticorpos monoclonais direcionados à morte programada 1 e ligante de morte programada 1 (PD-L1) obteve melhores respostas se comparado à quimioterapia padrão em pacientes com CPNPC avançado, foram selecionados, de forma randomizada, 128 pacientes para fazer a terapia com Pembrolizumab e 134 para realizar a quimioterapia.

O Pembrolizumab melhorou a sobrevida geral de pacientes com PD-L1 TPS pré-especificados (HRs: TPS \geq 50%, 0,63; TPS \geq 20%, 0,66; TPS \geq 1%, 0,67). Já a sobrevida livre de progressão (PFS), foi semelhante nos grupos PD-L1 TPS \geq 20% (HR 0,95) e PD-L1 TPS \geq 1% (HR, 1,00), sendo maior somente no grupo PD-L1 TPS \geq 50% (HR 0,84). Em relação a taxa de resposta objetiva (ORR), os resultados foram maiores com Pembrolizumab, comparado com quimioterapia, em todos os grupos TPS (TPS \geq 50%, 40,3% vs 24,3%; PD-L1 TPS \geq 20%, 33,7% vs 24,3%; PD-L1 TPS \geq 1%, 31,3% vs 24,6% para pembrolizumab vs quimioterapia, respectivamente). A duração da resposta (DOR) no grupo TPS \geq 50% tiveram com o pembrolizumab uma mediana de 16,5 meses e com a quimioterapia de 11,7 meses. No grupo de TPS \geq 20% e \geq 1% a DOR mediana foi de 15/16 meses e 11 meses, respectivamente. O tempo de resposta foi semelhante em todos os grupos com ambas as terapêuticas.

Como resultado de toda terapia, eventos adversos relacionados ao tratamento (EAs) foram relatados. No grupo que fez uso de pembrolizumab, esses EAs ocorreram com menos frequência do que com a quimioterapia, sendo a porcentagem de 82% e de 92%, respectivamente. No entanto, em eventos imuno-mediados e reações à infusão, pacientes que receberam Pembrolizumab sofreram mais com

esta adversidade, cerca de 26,6%, enquanto nos pacientes tratados com quimioterapia, a quantidade foi de 5,6%. Foi possível concluir que o tratamento com Pembrolizumab foi mais benéfico para os pacientes em relação à quimioterapia, além disso, os pacientes que finalizaram 2 anos com este tratamento obtiveram respostas mais duradouras.

Por fim, o último artigo citado nessa revisão é uma análise comparativa entre o estudo keynote-189 (pembrolizumabe/premetexede/platina, N=310; placebo/pemetrexede/platinum, N=135), e estudos históricos: PARAMOUNT (N=359), PRONOUNCE (N=98) e JVBL (N=29). O objetivo dessa comparação foi caracterizar o perfil de risco-benefício de se associar pembrolizumabe combinado com pemetrexede-platina em pacientes com CPNPC não escamoso citados no estudo keynote-189 (GARON, *et al.*, 2021). Foram selecionados, dos 4 estudos, pacientes que receberam 5 ou mais ciclos de pemetrexede. Na população que recebeu pembrolizumabe/premetexede/platina, a PFS foi de 9,3 meses, enquanto na que recebeu placebo/pemetrexede/platina foi de 6,6 meses. Isso demonstra um aumento na sobrevida livre de progressão, pois com a terapia isolada de pemetrexede a PFS da doença era de 5,6 meses. As taxas de resposta objetiva (ORR) também alcançaram resultados positivos, nos casos que associaram pembrolizumabe elas aumentaram de 42,4%, dado presente nos estudos históricos, para 58,7%, e nos casos que administraram placebo diminuiu para 28,9% nos estudos do keynote-189.

Em relação aos eventos adversos decorrentes do tratamento (TEAEs), todos os estudos obtiveram incidências semelhantes. Os TEAEs grau 3 mais comuns foram neutropenia, anemia e trombocitopenia, sendo que os outros eventos grau 3 possuíam menos de 5% de incidência.

Dessa forma, é possível observar que a associação do Pembrolizumabe ao pemetrexede-platina trouxe pontos positivos aos pacientes quando comparado com os que receberiam placebo com pemetrexede-platina, como melhora da sobrevida livre de progressão e das taxas de resposta objetiva. Mas, ao relacionar com os estudos históricos, a associação de pembrolizumabe ou placebo não revelou mudanças significativas na sobrevida livre de progressão e no perfil de segurança.

4. CONCLUSÃO

Diante do exposto, os estudos mostraram resultados consistentes e com poucas discrepâncias. Concluindo-se que o pembrolizumabe sozinho e pembrolizumabe associado à terapia padrão de quimioterapia mostrou resultados promissores com aumento de sobrevida global e sobrevida livre de progressão quando comparado à quimioterapia padrão sozinha no tratamento do CPNPC, evidenciando resultados seguros e podendo ter sua toxicidade gerenciável. Com tais resultados, alguns centros já incorporaram o pembrolizumabe como tratamento de primeira linha para o CPNPC. Entretanto, outros estudos devem ser feitos a fim de minimizarem as discrepâncias e vieses que surgiram ao longo dos estudos.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ARRIETA, O. *et al.* Efficacy and Safety of Pembrolizumab Plus Docetaxel vs Docetaxel Alone in Patients With Previously Treated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: The Prolung Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncology* v. 6, p.856, 2020.
- AWAD, M.M. *et al.* Long-Term Overall Survival from keynote-021 Cohort G: Pemetrexed and Carboplatin with or Without Pembrolizumab as First-Line Therapy for Advanced Nonsquamous NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology*, v. 16 p. 162, 2021.
- GADGEEL, S. *et al.* Updated Analysis from keynote-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of clinical oncology*, v. 38, p. 1505, 2020.
- GARON, E.B. *et al.* Pemetrexed maintenance with or without pembrolizumab in non-squamous non-small cell lung cancer: A cross-trial comparison of keynote-189 versus paramount, pronounce, and JVBL. *Lung cancer Amsterdam, Netherlands*, v. 151, p. 25, 2021.
- HORINOUCI, H. *et al.* Pembrolizumab plus pemetrexed-platinum for metastatic nonsquamous non-small-cell lung cancer: keynote-189 Japan Study. *Cancer science*, v. 112 p. 3255, 2021.
- KURATA, T. *et al.* Phase 1 study of pembrolizumab plus chemotherapy as first-line treatment in Japanese patients with advanced NSCLC. *Cancer treatment and research communications* v. 29, p.1004, 2021.
- MIYAWAKI, T. *et al.* Phase II study of multidisciplinary therapy combined with pembrolizumab for patients with synchronous oligometastatic non-small cell lung cancer trap oligo study WJOG11118L. *BMC Cancer*, v. 21 p. 1121, 2021.
- PATEL, S.A. *et al.* Consolidation with Pembrolizumab and Nab-Paclitaxel after Induction Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Frontiers in Oncology*, v. 11, 2021.
- SOLARI, J.I.G. Avaliação da combinação quimioterápica na indução de morte imunogênica no tratamento de câncer de pulmão de não-pequenas células. *Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas* 2017.
- WU, Y. *et al.* Randomized clinical trial of pembrolizumab vs chemotherapy for previously untreated Chinese patients with PD-L1-positive locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: keynote-042 China Study. *International Journal of Cancer*, v. 148 p. 2313, 2021.
- ZAMBONI, M. Epidemiologia do câncer do pulmão. *Jornal de Pneumologia*. v. 28, n. 1, p. 41, 2002.

CAPÍTULO 02

NEOPLASIAS DE PELE: REVISÃO DE LITERATURA

ALLANA VICTÓRIA PEREIRA ALVES¹

ALYXANDRE SILVA DE ANDRADE²

ANA CARLA ISABELITA DE LIMA⁶

ANDREZZA MARIA SOUZA VIANA BARRETO BORBOREMA¹

ANNALICE PINHEIRO PAES³

FABBIO RONNYEL RODRIGUES BALDOINO⁵

FERNANDA DE QUEIROZ ALBUQUERQUE¹

GABRIELLE KATELLEN DOS SANTOS REIS³

HALANA MARIA DE ALENCAR FONSECA⁶

ISABELLA MARIA PIMENTEL BARBOSA¹

ISADORA MAYSIA DE SOUZA¹

KÉSIA HADASSA ALBUQUERQUE MATIAS¹

LÍGIA MAYARA MARIA LEITE DOS SANTOS¹

MARIA CECÍLIA ALENCAR DE AMORIM³

MARIA RAFAELLA PAES FERNANDES RODRIGUES³

SOPHIA NOBRE DE MOURA¹

THAÍS VASCONCELOS BATISTA DOS SANTOS⁴

1. Discente - Medicina da Faculdade de Medicina Nova Esperança – FAMENE
2. Discente - Medicina do Centro Universitário de João Pessoa – UNIPÊ
3. Discente - Medicina da Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba – FCM-PB
4. Discente - Medicina da Faculdade de Medicina de Olinda – FMO-PE
5. Discente - Medicina do Instituto de Educação Superior do Vale do Paraíba – IESVAP
6. Discente - Medicina da Faculdade Nova Esperança – FACENE MOSSORÓ

Palavras-chave: Carcinoma Basocelular; Melanoma; Neoplasias de pele.

1. INTRODUÇÃO

No Brasil, o câncer de pele é o tipo mais frequente, tendo, aproximadamente mais de 180 mil casos novos da doença estimados pelo Instituto Nacional do Câncer (INCA) em 2016.

O câncer de pele é classificado em três tipos, sendo eles: o carcinoma basocelular; carcinoma espinocelular e o melanoma. Embora o melanoma represente apenas 5% do total de casos de câncer de pele, ele é o de maior gravidade e mortalidade. Além disso, por mais que possa ser tratado e apresente boas chances de cura, quando descoberto em sua fase inicial, isso nem sempre acontece. Quando diagnosticado tardiamente, o melanoma tende a sofrer metástase, ou seja, ocorre a disseminação da lesão tumoral para outras partes do corpo (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA, 2017).

Estima-se que no Brasil mais de 1.500 mortes por ano são provocadas pelo melanoma avançado (ou metastático) e a exposição excessiva à radiação solar ultravioleta (UV) é o principal fator de risco para o desenvolvimento da doença (VELAZQUEZ *et al.*, 2021).

Outrossim, o câncer de pele não melanoma é o mais frequente no Brasil e corresponde a cerca de 30% de todos os tumores malignos registrados no país. Apresenta altos percentuais de cura, se for detectado e tratado em estágio inicial. Entre os tumores de pele, é o mais frequente e de menor mortalidade, porém, se não tratado adequadamente pode deixar mutilações bastante expressivas (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2021).

Sendo assim, as neoplasias de pele são mais comuns em indivíduos com mais de 40 anos, de pele clara, sensíveis à ação dos raios solares, com história pessoal ou familiar deste câncer ou com doenças cutâneas prévias, são as mais

atingidas. Já em crianças e negros, com exceção daqueles já portadores de doenças cutâneas, a incidência do câncer de pele é bem menor (VELAZQUEZ *et al.*, 2021).

O objetivo deste estudo foi relatar a epidemiologia, classificação, diagnóstico e tratamento das neoplasias de pele no Brasil.

2. MÉTODO

2.1. Pesquisa bibliográfica

Este trabalho consiste em uma revisão de literatura realizada através da base de dados da Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), dos quais foram utilizando os descritores “neoplasia de pele”, “saúde pública” e “melanoma”. Procurou-se por artigos apresentados na íntegra, publicados no Brasil com delimitação de tempo entre os anos de 2017 e 2021, sendo ambos de língua inglesa e/ou portuguesa. Com isto, foram encontrados 138, dos quais, 15 foram selecionados e apenas 5 artigos enquadravam-se nos critérios de seleção descritos anteriormente.

2.2. Pesquisa através de fontes oficiais

Além das referências bibliográficas foi utilizado dados fornecidos pela Sociedade Brasileira de Patologia, Ministério da Saúde pelo Instituto Nacional de Câncer, a respeito das neoplasias de pele no respectivo ano de 2017 a 2021.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O câncer de pele melanoma (**Figura 2.1**) é proveniente das células produtoras da melanina, substância determinante da coloração da pele. Portanto, é mais comum a incidência de

melanomas em adultos brancos. Já o câncer de pele não melanoma, é mais frequente no Brasil, responsável por 30% de todos os casos de tumores malignos registrados no país (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).

Figura 2.1 Melanoma



Fonte: Wikipédia, 2020.

As outras neoplasias de pele não melanoma são classificadas como carcinoma basocelular (CBC) e carcinoma espinocelular (CEC).

O CBC (**Figura 2.2**) é o câncer mais comum em humanos. Visto que corresponde a uma neoplasia epitelial de magnitude limitada, pois seu crescimento lento influencia diretamente na possibilidade de desenvolver metástases à distância (ROLANDELLI *et al.*, 2021).

Figura 2.2 Carcinoma basocelular



Fonte: Youyes, 2021.

O Carcinoma Espinocelular (**Figura 2.3**) é o segundo tipo mais comum de câncer de pele, sendo responsável por cerca de 20% dos tumo-

res cutâneos não melanoma. Esta neoplasia de pele se forma a partir das células epiteliais (ou células escamosas) e do tegumento, tendo seu crescimento mais rápido que o Carcinoma Basocelular, atinge a pele e as mucosas (lábios, mucosa bucal e genital) e, ocasionalmente, pode enviar metástases para outros órgãos se não for tratado precocemente (AL-HAKAMI, *et al.*, 2021).

Figura 3.3 Carcinoma espinocelular



Fonte: Hospital da plásticas, 2020.

3.1. Diagnóstico

O diagnóstico pode ser realizado pelo dermatologista, através do exame clínico, como o teste ABCDE (Ministério da Saúde, 2021), ao qual visa identificar as seguintes características:

- Assimetria: uma metade do sinal é diferente da outra.
- Bordas irregulares: contorno mal definido.
- Cor variável: presença de várias cores em uma mesma lesão (preta, castanha, branca, avermelhada ou azul).
- Diâmetro: maior que 6 milímetros.
- Evolução: mudanças observadas em suas características (tamanho, forma ou cor).

O câncer de pele ocorre principalmente nas áreas do corpo que são mais expostas ao sol, como rosto, pescoço e orelhas. Se não tratado adequadamente, pode destruir essas estruturas.

Em algumas situações, é necessário que o especialista utilize a dermatoscopia, exame no qual se usa um aparelho que permite visualizar algumas camadas da pele não vistas a olho nu. Já alguns casos exigem um exame mais invasivo, ou seja, a biópsia (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2021).

3.2 Tratamento

O tratamento mais utilizado nos casos de CBC e CEC é a cirurgia, eventualmente, podendo ser associar a radioterapia. Além disso, a terapia fotodinâmica, técnica que tem como base a utilização de um creme fotossensível e posteriormente aplicação de uma fonte de luz, é também uma opção terapêutica efetiva para o câncer de pele não melanoma.

Já o melanoma tem como forma de tratamento a cirurgia, radioterapia, quimioterapia, imunoterapia e terapias de alvo.

3.3 Prevenção

A melhor forma de prevenir o câncer de pele é evitar exposição prolongada ao sol entre 10h e 16h, aplicar na pele e nos lábios, antes de se expor ao sol, filtro (protetor) solar com fator de proteção 15, no mínimo.

Além disso, Dezembro Laranja é o mês da conscientização do câncer de pele, visando incentivar a população brasileira à prevenirem-se e realizarem exames de busca (MINISTÉRIO DA SAÚDE 2021).

4. CONCLUSÃO

Nesse contexto, as neoplasias de pele possuem maior incidência entre os cânceres no Brasil, visto que um dos fatores que influenciam na origem dessa doença é o excesso de raios solares diretamente na pele.

Sendo assim, é de extrema importância a conscientização da população brasileira a respeito da gravidade das neoplasias de pele e de como se deve prevenir e identificar possíveis sinais da doença, auxiliando no diagnóstico precoce e evitando a evolução do câncer.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AL-HAKAMI, H. A. *et al.* The incidence of thyroid gland invasion in advanced laryngeal squamous cell carcinoma. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, v. 87, n. 5, p. 533-537, 2021.

HOSPITAL DA PLÁSTICA. Carcinoma Espinocelular (Carcinoma Epidermóide), 2020. Disponível em: <<http://www.hplas.com.br/especialidades-2/dermatologia/dermatologia-clinica/cancer-de-pele/carcinoma-epinocelular-carcinoma-epidermoide/>>. Acessado em 16 de fevereiro de 2022.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. Câncer de pele não melanoma, 2021. Disponível em <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-pele-nao-melanoma>. Acessado em 15 de fevereiro de 2022

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Câncer de pele, 2021. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/c/cancer-de-pele>>. Acessado em 15 de fevereiro de 2022.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Câncer de pele: saiba como prevenir, diagnosticar e tratar, 2020. Disponível em <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2020/dezembro/cancer-de-pele-saiba-como-prevenir-diagnosticar-e-tratar>. Acessado em 15 de fevereiro de 2022.

ROLANDELLI, V *et al.* Carcinomas basocelulares localizados em áreas da pele não expostas à luz solar. *Revista Argentina de Dermatologia*. v. 101, p. 61-70, jun. 2020.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA. Entendendo o melanoma, o tipo de câncer de pele mais perigoso. 2017. Disponível em: <http://www.sbp.org.br/entendendo-o-melanoma-o-tipo-de-cancer-de-pele-mais-perigoso/?gclid=EAIaIQobChMIp6HJtPaA9gIVhw2RCh0FrwOgEAAyAAEgLumvD_BwE>. Acessado em 15 de fevereiro de 2022.

VELAZQUEZ, V. E. G. *et al.* Fatores prognósticos para mortalidade em pacientes com melanoma maligno cutâneo. *Revista Finlay*, v. 11, p. 10. 2021.

VITÓRIA, I. O que é carcinoma basocelular, Youyes. 2021. Disponível em <https://youyes.com/noticias/o-que-e-carcinoma-basocelular>. Acessado em 16 de fevereiro de 2022.

WIKIPÉDIA. Melanoma, 2016. Disponível em <https://pt.wikipedia.org/wiki/Melanoma>. Acessado em 16 de fevereiro de 2022.

CAPÍTULO 03

CÂNCER DE MAMA NO HOMEM E SUA INCIDÊNCIA: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

GABRIELLA DE MENEZES BARBOSA¹

1. Discente- Medicina do Centro Universitário FIMCA

Palavras-chave: Câncer de mama, Incidência do câncer, Detecção de câncer.

1. INTRODUÇÃO

Segundo Costa, *et al.* (2019) o câncer de mama é uma das doenças mais incidentes em mulheres na faixa etária de 40 a 59 anos, com múltiplos fatores de risco associados: fatores genéticos, ambientais e comportamentais, caracterizando-se pela proliferação desordenada e em constante crescimento das células deste órgão.

O câncer é compreendido como sendo resultado de um erro genético que possibilita a transformação de uma célula normal para a forma de uma célula maligna, sendo categoricamente decorrente de influências hereditárias ou, ainda, ocasionado por agentes físicos/ambientais, biológicos e químicos, compreende-se que o câncer de mama se diagnosticado precocemente, é uma doença categoricamente tratável, sendo tal descoberta a chave fundamental para que o indivíduo consiga sobreviver à doença (COSTA, *et al.*, 2019).

Ademais, a baixa procura dos homens pelos serviços de saúde é uma característica importante onde os mesmos se tornam mais suscetíveis a desenvolver doenças, pois adiam um tratamento necessário especialmente em função de preconceitos, o que afeta profundamente a qualidade de vida. Desta forma, a sobrevivência ao câncer coloca-se como uma condição na qual o indivíduo possui a capacidade de conviver e de reconhecer sua condição de ser curado, portanto, a baixa procura dos homens pelos serviços de saúde atinge-os mortalmente (SALOMON, *et al.*, 2015).

Segundo Amaral, *et al.* (2017) devido à baixa procura aos serviços de saúde, em 2008, o Ministério da Saúde apresentou a Política Nacional de Atenção Integral à Saúde do Homem, que tem por objetivo a realização de ações de atenção integral à saúde destes indivíduos com idades entre 20 e 59 anos.

Diante disso, o estudo se faz necessário visando elencar a incidência sobre o câncer de mama masculino no qual, esta patologia é raramente vista em literaturas pois possuem uma incidência bem mais baixa que o câncer de mama feminino, porém sua mortalidade possui uma maior incidência visto que, o diagnóstico é feito de modo tardio.

O objetivo deste estudo foi identificar a incidência de casos elencando as formas de tratamentos e prognósticos possibilitando assim, melhorar a assistência ao paciente.

2. MÉTODO

Trata-se de um estudo descritivo de caráter exploratório, que teve como objetivo analisar a incidência do câncer de mama em homens no Brasil e obter conclusões a partir de estudos de interesse e bancos de dados do DATASUS. O levantamento de dados foi delimitado por publicações que abordassem o tema proposto sendo no período de 2011 até o ano de 2019 contado ao final com seis artigos para serem comparados e discutidos.

A pesquisa descritiva exige do investigador uma série de informações sobre o que deseja pesquisar. Esse tipo de estudo pretende descrever os fatos e fenômenos determinados na realidade (TRIVIÑOS, 1987).

A pesquisa exploratória tem como objetivo proporcionar maior familiaridade com o problema, com vistas a torná-lo mais explícito ou a construir hipóteses. A grande maioria dessas pesquisas envolve: (a) levantamento bibliográfico; (b) entrevistas com pessoas que tiveram experiências práticas com o problema pesquisado; e (c) análise de exemplos que estimulem a compreensão (GIL, 2007).

Quanto à abordagem, caracteriza-se como pesquisa qualitativa pois para Portela (2004) os

pesquisadores que utilizam os métodos qualitativos buscam explicar o porquê das coisas, exprimindo o que convém ser feito, mas não quantificam os valores e as trocas simbólicas nem se submetem à prova de fatos, pois os dados analisados são não-métricos (suscitados e de interação) e se valem de diferentes abordagens.

As fontes de pesquisa utilizadas foram: artigos científicos encontrados no Google acadêmico e na biblioteca virtual SciELO e material disponibilizado na internet, teses de doutorados e mestrados disponibilizados nos “sites” das principais universidades federais brasileiras. Foram selecionados artigos que abordassem o tema proposto sendo utilizados os seguintes descritores para a pesquisa: câncer de mama masculino e incidência do câncer de mama masculino.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Segundo Costa, *et al.* (2019) o câncer de mama, consiste em uma patologia que acomete frequentemente a população mundialmente feminina sendo assim, ocupa atualmente, o primeiro lugar em incidência, dentre as patologias neoplásicas que acometem o sexo feminino. Cabe ressaltar que, por sua vez, o câncer de mama em indivíduos do sexo masculino tem sua incidência de forma rara e, por isso, não é recorrentemente relatada na literatura, concordando com o que foi exposto Souza, *et al.* (2019) ainda afirma que, embora a literatura epidemiológica sobre câncer de mama feminino é extensa, pouco é relatado sobre a etiologia da neoplasia masculina. Esta diferença é principalmente devido à baixa incidência desta neoplasia em homens.

Em uma pesquisa realizada por Souza, *et al.* (2009) em 2005, um número estimado de 1.690 novos casos de câncer de mama masculino foi diagnosticado nos Estados Unidos e 460 ho-

mens morreriam em consequência do câncer. A incidência de câncer de mama masculino aumentou significativamente de 0,86 a 1,06 por 100.000 homens ao longo dos últimos 26 anos. Colaborando com o que foi dito, INCA (2019) também realizou uma pesquisa no qual, o número estimado de incidência dessa neoplasia, para 2019, seria de aproximadamente 600 novos casos. Entretanto, esse cálculo não leva em consideração a possível forma diferenciada da obtenção da estimativa do câncer de mama em mulheres em relação aos homens (relação incidência/mortalidade).

Ademais, a faixa etária variou entre 43 e 95 anos, com média de 66,4 e mediana de 66,5 anos. Outras variáveis foram consideradas. Quanto ao estado civil predominou pacientes casados (56,25%); pela escolaridade, analfabetos (31,25%), seguindo-se o ensino fundamental (25,0%); profissão, lavrador (62,5%) e a procedência do interior do Estado do Maranhão (62,5%) (BONFIM, *et al.*, 2013).

Colaborando com o que foi dito acima Salomon, *et al.* (2015) ressalta que, ocorre mais frequentemente na América do Norte, Europa e, menos frequentemente, na Ásia. A taxa de incidência na África é alta (5 a 15%), e parece estar relacionada a doenças infecciosas endêmicas, que causam danos hepático e hiperestrogenismo secundário. Estudos epidemiológicos recentes ainda afirmam que, a incidência do câncer de mama no homem vem aumentando gradativamente, sendo sua incidência aumentada com a idade e apresenta um pico na década dos 60 anos. Entretanto, a taxa de mortalidade tem se mantido estável e a taxa de sobrevivência global é mais baixa, devido ao diagnóstico mais tardio, consequentemente em estágio mais avançado da doença, pois o tumor encontra-se próximo à pele e a musculatura, justifica-se uma menor frequência de casos de estágios iniciais, o que por sua vez, leva a um

maior achado de invasões de estruturas vizinhas ao órgão e acometimento linfonodal à distância.

Segundo Bonfim, *et al.*, (2013) devido à raridade da doença, o diagnóstico na maioria dos casos, é feito tardiamente, em estádios mais avançados, o que compromete o prognóstico e acarreta maior morbimortalidade em relação aos casos de neoplasia mamária feminina, o seu diagnóstico é mais tardio, ou seja, identificado aproximadamente dez anos mais tarde que a idade média do diagnóstico de câncer mamário nas mulheres, colaborando Salomon, *et al.*, (2015) enfatiza que, o diagnóstico da neoplasia mamária em homens requer a utilização de métodos de imagem, como mamografia, ecografia e ressonância magnética. Sendo a sua confirmação feita através do estudo histológico, realizado por core biópsia ou com a excisão completa do nódulo.

A imunohistoquímica é uma ferramenta auxiliar na avaliação preditiva da resposta ao tamoxifeno quando há presença de receptores estrogênicos e progestogênicos. Esses receptores estão mais presentes em homens do que em mulheres com a porcentagem de 83%, sendo que no sexo masculino essa porcentagem é de 86% e no feminino (SOUZA, *et al.*, 2009).

Segundo Souza, *et al.* (2009) os principais fatores de risco identificados são os antecedentes familiares; insuficiência hepática por causas diversas (incluindo alcoolismo e doenças endêmicas); tratamentos hormonais prolongados; tumores de testículo; orquite; traumas testiculares; tumores de próstata; obesidade; alterações de cariótipo (Síndrome de Klinefelter); assim como a presença de ginecomastia. Esta última, apesar de não ser considerada isoladamente um fator de risco para o câncer de mama em homens, apresenta frequente associação com o mesmo. Mutações no gene BRCA1 estão associadas a alguns casos, mas a ligação entre mutações no gene BRCA2 e câncer de mama

masculino é mais forte. Tumores de mama masculinos têm maior probabilidade de manifestar receptores de estrogênio e progesterona, colaborando com o que foi dito, Souza, *et al.* (2009) aborda que, os homens com síndrome de Klinefelter tendem a ter níveis aumentados de gonadotrofinas, mas os baixos níveis de androsterona e níveis normais a ligeiramente baixos de estrógenos, resultam em uma alta taxa de estrógeno/andrógeno.

A média de idade dos pacientes com câncer de mama com síndrome de Klinefelter é de 58 anos de idade, que é um pouco menor do que a idade média de aparecimento do câncer, na ausência da síndrome. Estima-se que 3% a 4% dos casos de câncer de mama foram relatados ter síndrome de Klinefelter. Quando comparada com a frequência do transtorno na população geral, parece que o câncer de mama pode ser pelo menos 20 vezes mais comum em homens com a síndrome, em comparação com homens sem esta condição (SOUZA, *et al.*, 2009).

Segundo Bonfim, *et al.*, (2013) o prognóstico, o câncer de mama masculino é de pior prognóstico em relação ao câncer feminino, devido alguns fatores, tais como: menor quantidade de tecido mamário, maior proximidade do tumor à pele e ao plano muscular, localização central do tumor, que somados propiciariam uma invasão de estruturas adjacentes, além de favorecer precocemente a disseminação vascular e linfática.

Segundo INCA (2019) por ser raro, o câncer de mama em homens é menos estudado e normalmente abordado segundo as condutas preconizadas para as mulheres. A cirurgia mais comumente adotada é a mastectomia com esvaziamento axilar ou biópsia do linfonodo sentinela. Indicações para radioterapia, por estágio, são semelhantes ao câncer de mama feminino. Segundo Salomon, *et al.*, (2015) a mastectomia radical modificada ou simples é realizada. No

caso de câncer invasor, deve ser feito o esvaziamento axilar ou optar pela pesquisa do linfonodo sentinela, se a axila é clinicamente negativa. O Instituto Europeu de Oncologia (Milão) propôs que a pesquisa do linfonodo sentinela seja aplicada a todos os pacientes com tumor de tamanho inferior a 2,5 cm e sem evidência clínica de envolvimento linfonodal axilar.

Em um estudo realizado por Bonfim, *et al.*, (2013) o tratamento cirúrgico realizado, evidenciou-se que 81,25% foram submetidos à mastectomia radical e 6,25% cirurgia conservadora. Os pacientes foram submetidos a tratamento adjuvante por radioterapia (68,75%), quimioterapia (81,25%) e hormônioterapia (62,50%), sendo que três (18,75%) homens não receberam adjuvância.

Segundo Bonfim, *et al.*, (2013) o tratamento preconizado para o câncer de mama no homem compreende inicialmente tratamento cirúrgico, seguido ou não de radioterapia, quimioterapia e hormônioterapia, de acordo com as indicações clássicas já definidas na literatura. Diante disso, a análise dos aspectos epidemiológicos, clínicos e terapêuticos em serviço formal, habilitado pelo SUS favoreceu a compreensão do comportamento desta enfermidade em homens, no período estudado. Sendo assim, o câncer de mama no homem é uma doença rara. Pesquisas prospectivas sobre esta doença em homens contribuirão para a compreensão do comportamento biológico, melhorando o prognóstico nestes pacientes.

4. CONCLUSÃO

Diante disso, o artigo possibilitou elencar a incidência do câncer de mama masculino visto que, permitiu observar que os homens por possuírem o preconceito de buscarem atendimento médico o prognóstico desta patologia torna-se ruim.

O câncer de mama em homens ainda apresenta baixa incidência, mas tem apresentado valores ascendentes. Por sua baixa prevalência tem sido pouco visualizado como tema de estudo, daí esse estudo encontrar dificuldade para acessar acervos referente ao mesmo.

Entretanto, aponta-se a necessidade da realização de outros estudos com um universo maior desta população que possibilitem aprofundar e oferecer conhecimento acerca do câncer de mama em homens.

As Regiões Sudeste e Sul têm apresentado valores mais significativos de internações e óbitos, revelando a necessidade de todo o território brasileiro se mobilizar no sentido de fortalecer as políticas públicas voltadas para esse contingente populacional e as práticas de prevenção para o câncer de mama, que em nossa realidade estão voltadas apenas para o grupo feminino

Sendo assim, o desenvolvimento de campanhas sobre o autoexame das mamas em homens, realizada por todos os níveis governamentais, dentro dos princípios doutrinários do sistema único de saúde, bem como a reorganização dos serviços para captar as demandas desta conscientização, é um indicador para estacionar e ou diminuir os índices epidemiológicos do câncer de mama masculino.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMARAL, D. *et al.* Câncer de mama masculino: o contexto do sobrevivente. Revista de Enfermagem UFPE online., Recife, v. 11 p. 1783-90, maio, 2017.

BONFIM, R. *et al.* Câncer de mama no homem: análise dos aspectos epidemiológicos, clínicos e terapêuticos em serviço formal brasileiro. Instituto Maranhense de Oncologia Aldenora Bello – IMOAB e Universidade Federal do Maranhão – UFMA, 2013. Revista Brasileira de Oncologia Clínica, v. 10, no 37, 2014.

COSTA, M. *et al.* Câncer de mama masculino: uma revisão de literatura dos últimos dez anos. Universidade Estadual do Amazonas (UEA), Manaus. Revista Eletrônica Acervo Saúde, v. 11, 2019.

GIL, A. C. Como elaborar projetos de pesquisa. 4. ed. São Paulo: Atlas, 2007.

INCA. Situação do câncer de mama no Brasil: síntese de dados dos sistemas de informação. Rio de Janeiro, 2019.

Disponível em: https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/a_situacao_ca_mama_brasil_2019.pdf. Acesso em: 20 de outubro de 2019.

PORTELA, G. Abordagens teórico-metodológicas. Projeto de Pesquisa no ensino de Letras para o Curso de Formação de Professores da UEFS. 2004.

SALOMON, Marcus *et al.* Câncer de mama no homem. Programa de Pós-Graduação em Imagem em Mastologia do Centro de Estudos e Pesquisas da Mulher (CEPEM). Rio de Janeiro, 2015.

SOUZA, A. P. de. *et al.* Epidemiologia do câncer de mama em homens. Revista do Instituto Adolfo Lutz, v. 68, p. 476-481, 2009.

TRIVIÑOS, A. N. S. Introdução à pesquisa em ciências sociais: a pesquisa qualitativa em educação. São Paulo: Atlas, 1987.

CAPÍTULO 04

NOVAS ABORDAGENS NAS TERAPIAS CONTRA O CÂNCER

ANA BEATRIZ REIS CASALICCHIO¹

LEONARDO HENRIQUE ALCÂNTARA SEDA¹

GABRIELA SOARES DE SOUZA²

1. Discentes – Medicina do Centro Universitário Claretiano-Rio Claro, SP.
2. Docente – Centro Universitário Claretiano- Rio Claro, SP.

Palavras-chave: Câncer; Tratamento; Telomerase

1. INTRODUÇÃO

1.1. O que é câncer?

Em primeiro lugar, para se entender o câncer é necessário compreender que ele não é uma doença única, mas sim uma denominação que engloba um grupo de doenças que possuem um desarranjo de múltiplas células que compartilham um crescimento excessivo e não coordenado. Suas causas são multifatoriais, ou seja, podem ser causas internas (20 a 30% dos casos, dentre elas fatores genéticos, condições imunológicas e mutações gênicas) ou pode ser derivado ao estilo de vida que o indivíduo se encaixa (causas externas: trabalho, ambiente, alimentação, uso de medicamentos, exposição ao sol, que são 80 a 90% dos casos) (KERSUL, 2014). Esses agentes (internos e externos) agem no DNA da célula, causando mutações em seus genes, dentre elas translocações equilibradas (super expressão de um gene regulador por removê-lo de sua normalidade e deslocado sob o controle de um promotor inadequado e ativo), Deleções (perda parcial ou total de um segmento de cromossomos que pode gerar perda de genes importantes), Amplificação de genes, Aneuploidia, entre outros, que facilitam uma mutação e a formação de tumores malignos (KUMAR *et al.*, 2010). Esses tumores malignos possuem a característica de se metastatizar, ou seja, podem destruir estruturas adjacentes e se propagar para áreas distantes através de vasos linfáticos, sanguíneos e cavidades corpóreas – levando a morte. Entretanto, as neoplasias malignas nem sempre podem ser diagnosticadas apenas pela sua capacidade de metástase, existem características morfológicas, anatômicas e histológicas que auxiliam no seu reconhecimento. Por fim, quanto a nomenclatura, as neoplasias malignas podem ser chamadas de sarcomas (originados de tecido mesenquimais sólidos), carcinomas (surgem das células epite-

liais), leucemias ou linfomas (tem como origem das células formadoras de sangue) (KUMAR *et al.*, 2010).

1.2. O que, geneticamente, é câncer?

Primeiramente, para iniciar essa questão deve-se fazer duas perguntas iniciais: Qual a diferença entre uma célula normal e uma célula com características cancerígenas? E como uma célula normal recebe comandos divergentes para se tornar uma célula cancerígena?

As lesões nas células normais mencionadas na questão anterior, que denominam o aparecimento do câncer, causam um desequilíbrio no estado normal dos genes, afetando principalmente os Genes Reguladores Normais:

Proto-oncogenes: são mutações dos oncogenes, promotores de produção anormal ou em excesso de fatores de crescimento. (Com as células se replicando além do necessário, há mais probabilidades de haver mutações de genes).

Genes supressores de tumor: Responsáveis por controlar a ação dos proto-oncogenes, são reguladores do crescimento descontrolado.

Genes que regulam a apoptose: Indicam quando as células devem morrer.

Reparadores de DNA: Tem a função de reparar (ou tentar reparar) algumas lesões ou mutações no gene (KUMAR *et al.*, 2010).

Nesse viés, após alterações no DNA e desequilíbrio de genes, os oncopromotores fazem com que as células recebam “comandos” diferentes e se inicia o processo de carcinogênese. Nesse processo as células adquirem atributos fenótipos como crescimento excessivo, invasão local e capacidade metastática que facilitam sua proliferação para um tecido e outras áreas do organismo. Também possuem outras características que possibilitam que ela forme sua própria rede de nutrição, além de conseguir “dominar” o sistema imunológico do hospedeiro.

deiro, são elas: auto insuficiência nos sinais de crescimento, insensibilidade aos inibidores de crescimento, evasão da morte celular, potencial ilimitado de replicação, angiogênese sustentada, capacidade de invadir e causar metástases, reprogramação do metabolismo de ATP, instabilidade genômica e inflamação promotora de tumor (KUMAR *et al.*, 2010). Portanto, podemos responder as perguntas iniciais através disso, em que são os genes reguladores normais e fatores internos ou externos que corroboram para alteração de comandos e a transformação de uma célula normal em uma célula cancerígena, que possui características que fazem com que esta seja de difícil identificação e destruição.

1.3. O que é telomerase?

A telomerase é uma enzima com a função de DNA polimerase que é capaz de produzir DNA usando RNA como molde. Ela age nos telômeros mais curtos, se ligando a uma molécula especial de RNA que contém um complemento a repetição já existente do telômero e adiciona sequências teloméricas no final da fase S do ciclo celular tornando os telômeros com comprimento maior, passíveis a realizar mais ciclos celulares.

1.4. Qual a relação telomerase e câncer.

A característica de evasão da morte celular, citada anteriormente, é de grande relevância nessa relação.

No processo de replicação do DNA, em condições normais, há uma fita líder (5' → 3') e uma fita tardia (3' → 5') a ser formada por Fragmentos de Okazaki. Tais fragmentos não cobrem uma parte final prolongada de DNA e não são copiados no processo, continuando a ser uma extensão de fita simples. Portanto, ao longo de cada ciclo celular essa fita vai se encurtando. Ela se liga aos telômeros e estes

servem de proteção à fita e, conseqüentemente, também encurtam a cada ciclo celular.

Concluindo, as células somáticas normais são reguladas e encurtadas conforme a homeostase. A telomerase age nos telômeros junto com os reguladores negativos de telômero (TRF1) e (TRF2) que protege as extremidades e vão se encurtando. Já na célula cancerígena, há a manutenção do telômero e estabilização do cromossomo com a imortalização celular, as ligações são feitas através da sinalização de proteínas 14-3-3 que se ligam a TERT (proteína chave do complemento telomerase) que é mediada por catálise, fazendo com que os telômeros se estabilizem (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2021).

Desse modo, é comum dizer que as células malignas não morrem, possuem capacidade de evasão da morte celular justamente por esse motivo. A esperança de terapia seria interferir na divisão excessiva e no crescimento do tumor cancerígeno a fim de controlá-lo (KUMAR *et al.*, 2010).

1.5. Telomerase como forma de terapia para o câncer.

As formas de terapia para o câncer vêm sendo estudadas e pesquisadas e a mais utilizada atualmente é a quimioterapia. Portanto, por não haver uma especificidade definida e causar muitos efeitos tóxicos no paciente quando administrado em altas doses limita tal utilidade. O principal obstáculo ao desenvolvimento é a capacidade ilimitada de proliferação, desse modo, há um grande envolvimento da enzima telomerase.

Estudos mais evoluídos apontam melhorias da sensibilidade para detecção de células malignas na urina, peritônio, líquido pleural, mas que devem evoluir com cuidado, pois essas células possuem diferenciação dos tipos celulares que expressam a telomerase. A maioria dos estudos

possuem um direcionamento em detectar o comprimento dos telômeros em secções de tecidos, mas também são necessários alguns estudos adicionais que analisam e comparam a evolução histológica, atividade da proteína hTERT (proteína chave do complexo telomerase), grau de atividade da telomerase, tamanho dos telômeros e juntar tais informações a fim de definir qual a ação dos telômeros e da telomerase em cada estágio da neoplasia.

A telomerase só é necessária em células germinativas, em que catalisa a síntese de um novo telômero, nas células somáticas elas não são necessárias e isso é uma informação benéfica para a terapia que insiste em aumentar o efeito terapêutico e minimizar os efeitos que o paciente em tratamento sofre (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2021).

Através do entendimento sobre as estruturas, telômero e telomerase, e suas ações, antes desconhecidas e pouco estudadas pela ciência, o trabalho foi elaborado afim de promover uma esperança nesse viés ainda obscuro que se trata da cura do câncer além disso, atualizar e converger todas os testes e pesquisas já realizadas em um só artigo, contribuindo para que haja facilidade ao acesso, visando estudiosos ou pesquisadores que irão abordar o tema/ iniciar seus estudos ou pessoas da área que se interessam pelo assunto.

1.6. Revisão de Literatura

A maioria dos artigos analisados contém uma breve explicação sobre o telômero e sua atividade enzimática terminal, a telomerase, descrita como um marcador quase universal em cânceres humanos avançados. A maioria dos tumores humanos (85-90%) não só possuem a telomerase constitutivamente expressa, mas também tem telômeros curtos, enquanto a atividade telomerase está ausente na maioria dos tecidos normais ou é altamente regulada em

trânsito normal amplificando células-tronco, tornando a inibição da telomerase um alvo atraente para terapêutica do câncer.

Telomerase é uma transcriptase reversa celular (motor molecular) que adiciona novo DNA aos telômeros que estão localizados nas extremidades dos cromossomos.

O aumento das divisões em células normais faz com que os telômeros diminuam progressivamente, mesmo as células-tronco que se auto renovam, há um curto-suário gradual de telômeros. Após um número finito de multiplicações as células, elas possuem os telômeros suficientemente curtos e entram em senescência ou o Estágio de Mortalidade I (M1), também denominado hayflick. Contudo, quando há alterações de genes importantes das células normais, como a revogação de genes importantes do ciclo celular, como p53(*TP53*), p21(*CDKN1A*), p16^{INK4A} (*CDKN2A*) e pRb (*RBI*), as células escapam da senescência (fuga ou bypass) e são caracterizadas como pré-malignas potencialmente iniciadas.

Essas células pré-malignas entrem em um estado de crise, período em que a divisão celular e a morte estão em equilíbrio, que, através da quebra cromossomo-fusão-ponte levando a uma instabilidade genômica, rearranjos de cromossomos e ativação ou regulação da telomerase e progressão para cânceres malignos.

O comprimento das repetições teloméricas pode ser mantido por telomerase, que é composta de transcriptase reversa telomerase (*TERT*), componente de modelo RNA telomerase (*TERC*) e várias proteínas acessórias.

Com a telomerase ativada, há mutações consecutivas e as mutações somáticas no promotor proximal do gene de transcriptase reversa telomerase humana (*TERT*) é hoje considerada a mutação não codificadora mais comum no câncer. Acredita-se que essas mutações ativam a atividade de telomerase para permitir as

divisões celulares contínuas necessárias para cânceres avançados (as etapas moleculares sobre a manutenção do comprimento do telômero através dessas mutações ainda permanecem desconhecidas).

Foi relatado que os promotores mutantes *do TERT* exibem a marca H3K4me2/3 de cromatina ativa e recrutam o fator de transcrição GABPA/B1, enquanto o *alelo TERT* do tipo selvagem mantém a marca H3K27me3 de silenciamento epigenético e não recrutam o fator de transcrição GABPA/B1.

É importante lembrar que não é preciso ter atividade de telomerase para desenvolver câncer, mas é necessário um mecanismo para manter os telômeros para o crescimento contínuo do tumor avançado.

Outro mecanismo também pode reverter o atrito do telômero, a fim de contornar a senescência que é chamada de ALT (alongamento alternativo de telômeros) que envolve recombinação de DNA entre telômeros, porém é mais comum em sarcomas.

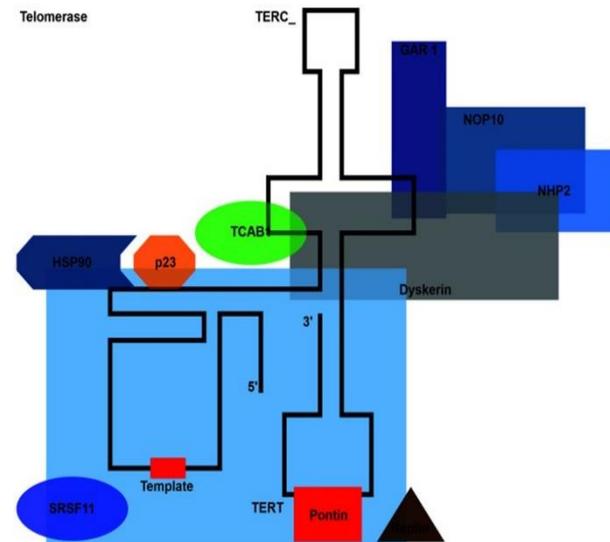
A partir desse entendimento sobre o funcionamento básico das estruturas em foco nas terapias, resumimos e analisamos informações acerca dos estudos e descobertas em relação a telomerase nas possibilidades de terapia para o câncer de cada artigo.

1.7. O que é telomerase, telômero e sua estrutura

A telomerase é uma transcriptase reversa composta por sítios de ação em sua estrutura (**Figura 4.1**) e (**Figura 4.7**) e que possui complexos hTERT (proteínas) e h TERC (RNA) (**Figura 4.8**) responsável por adicionar repetições de DNA de fita simples telomérica protetora TTAGGG nas extremidades dos cromossomos impedindo seu desgaste durante o ciclo celular, encaminhando a células as características de malignidade (XU, *et al.*, 2016). Em células normais a telomerase está silenciada ou

presente em quantidades muito baixas e quando há uma modificação em sua quantidade ou ação pode-se presumir um processo neoplásico já que, diferente das células normais, a célula cancerígena possui uma presente e notável atividade da enzima. Ela pode ser reativada de várias maneiras, embora os mecanismos precisos pelos quais é ativado ainda são amplamente desconhecidos. Muitas vezes, porém, a telomerase pode ser ativada devido a mutações na região de não codificação do promotor *hTERT* (SUGARMAN, *et al.*; 2019).

Figura 4.1 Estrutura da telomerase com seus sítios de ação.



Fonte: TRYBEK *et al.*, 2020. Telomeres and telomerase in oncogenesis (Review).

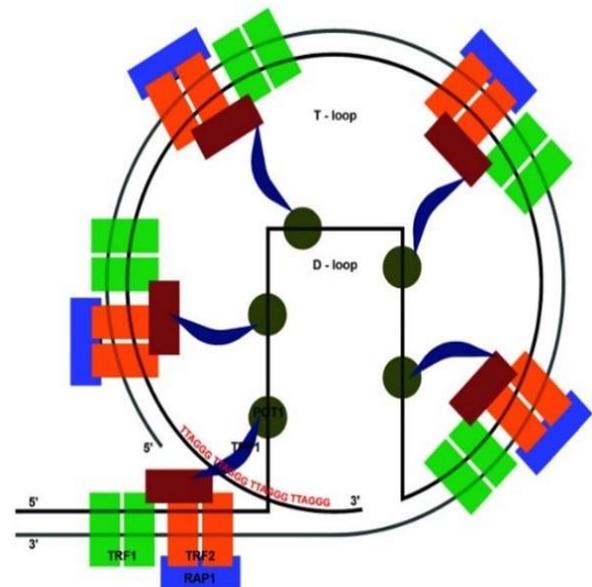
A enzima telomerase acrescenta novas sequências de telômeros às extremidades distais dos cromossomos através da adição de unidades da sequência repetida do núcleo do telômero, cada uma composta por seis nucleotídeos com a sequência TTAGGG. Além disso, ressalta-se que o principal componente da telomerase em humanos é uma ribonucleo-proteína que consiste na proteína catalítica telomerase-reverse-transcriptase (hTERT) e o componente telomerase-RNA (denominado hTR ou hTERC), e cofatores adicionais (NADERLINGER, *et al.*, 2017).

Prasad, *et al.*, 2019, devido a sua grande ação, é necessário estudar a fundo métodos para a quantificação precisa da telomerase, como ensaios *in vitro*, onde a enzima alvo é extraída das células e, em seguida, quantificada por várias abordagens de detecção, incluindo colorimétrica, fluorescente, espectroscopia de espalhamento Raman, eletroquimioluminescente e métodos quimioluminescentes (WANG, *et al.*, 2017).

Os telômeros são estruturas de nucleoproteína e são localizados nas extremidades de todos os cromossomos lineares que impedem a resposta a danos de DNA e perda progressiva de informações genômicas causadas pela replicação semiconservadora do DNA. Eles possuem em sua composição estruturas T-loop e D-loop, responsáveis por permitir a execução de uma ou mais linhas de uma estrutura loop, até que uma condição seja imposta em um número especificado de vezes para cada elemento (**Figura 4.2**). Entretanto, as células humanas não demonstram atividade da telomerase (TMM) resultando no encurtamento progressivo dos telômeros, os quais levam a um limite da capacidade de proliferação denominada senescência replicativa. Em contrapartida, as células cancerígenas têm uma alta atividade da enzima telomerase, sendo um fator chave essencial para que os tumores sobrevivam à crise celular e ganhem uma capacidade infinita de proliferação, tornando-os “imortais” (NADERLINGER, *et al.*, 2017). Eles são essenciais para compensar o problema de replicação final, pois eles são sequências de DNA que tampam as extremidades dos cromossomos protegendo-os da degradação e dos danos da polimerase de DNA – sendo necessários para a proliferação celular. É importante ressaltar, que em mamíferos, os telômeros consistem em uma repetição de seis nucleotídeos, 5'-TTAGGG-3'. Já a enzima ribonucleoproteína telomerase consiste em três

subunidades responsáveis por estender as repetições teloméricas – o RNA telomerase humano (hTERC), diskarina e a transcriptase reversa telomerase humana (hTERT), é o fator limitante na funcionalidade telomerase (LEWIS, *et al.*, 2016).

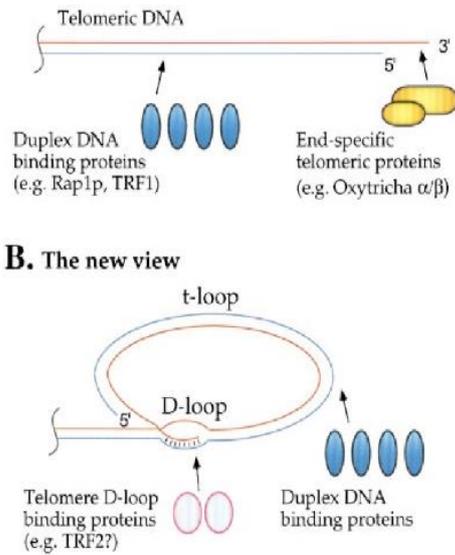
Figura 4.2 Composição das estruturas T-loop e D-loop dos telômeros.



Fonte: TRYBEK *et al.*, 2020. Telomeres and telomerase in oncogenesis (Review).

Os telômeros tem papel importante nas atividades de recombinação, degradação e reparação do DNA, uma vez que eles formam uma estrutura heterocromática no final dos cromossomos lineares. Com isso, os telômeros são essenciais para garantir a estabilidade do cromossomo. Ademais, os telômeros apresentam repetições de DNA (TTAGGG) e são caracterizados pela presença de uma saliência de 3' de 3' de 3' de 3' de 3' de uma vertente rica em G (saliência de fios G), a qual pode-se dobrar para trás e invadir a região telomérica de dois fios (formando o T-loop e um loop de deslocamento), com a uma configuração específica (**Figura 4.3**) que é responsável por proteger as extremidades do cromossomo (JAGER & WALTER, 2016).

Figura 4.3 Complexo da configuração de loop T.



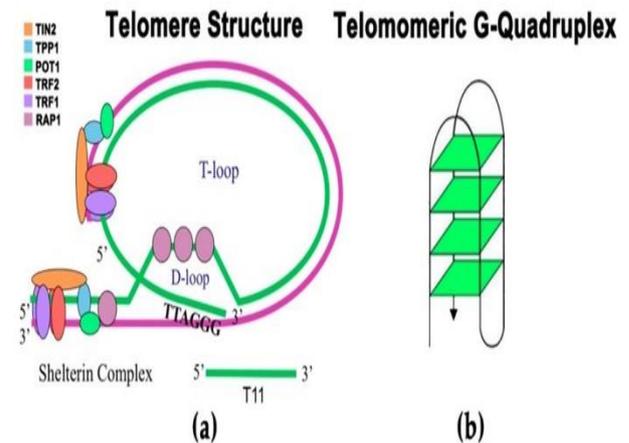
Fonte: GREIDER, 1999. Telomeres do D-Loop–T-Loop.

Atualmente, sabe-se que os telômeros apresentam um complexo conhecido como shelterin (Figura 4.5) o qual tem a função de regular o comprimento do telômero e protegê-lo a danos de DNA. Este complexo é composto por seis proteínas – proteína repressora e ativadora (RAP1), fatores de ligação de repetição telomérica 1 e 2 (TRF1 e TRF2), TIN 2, proteção de telômeros proteína 1 (POT1), proteína interactora TRF1 2 (TIN2) e proteína de interação POT1 (TPP1) (JAGER & WALTER, 2016).

No fim do DNA telomérico há uma sequência rica em guanina 5'-GGGTTA-3', também conhecida como G-quadruplex e ela forma uma variedade de estruturas de quatro fitas contendo tétrades G chamadas de G-quadruplex (Figura 4.4). Ele protege essa extremidade 3' de ser acessada pela telomerase, protegendo-a, pois, as estruturas se estabilizam nela. Um estudo concluiu que uma acridina BRACO-19 restringe o acesso à telomerase e induz o desbloqueio do telômero com a fusão telomérica. Outro ligante (G4 RHPS4 RHPS4) pode possuir uma atividade antitumoral que induziu a sinalização de danos ao DNA, disfunção do telômero e toxicidade de células de

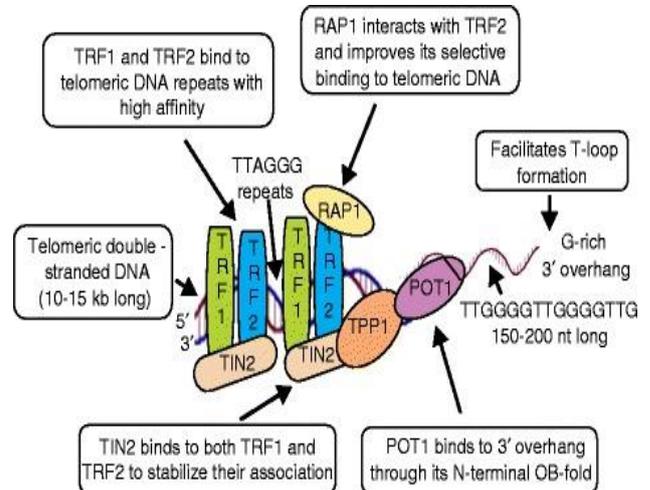
melanoma, apenas. Por fim, outro composto *Streptomyces anulatus* 3533-SV4 também mostrou encurtamento do telômero e apoptose (TRYBEK, *et al.*, 2020).

Figura 4.4 Ilustra estrutura do telômero (A) e G-quadruplex (B).



Fonte: IVANCICH, *et al.*, 2017. Treating Cancer by Targeting Telomeres and Telomerase.

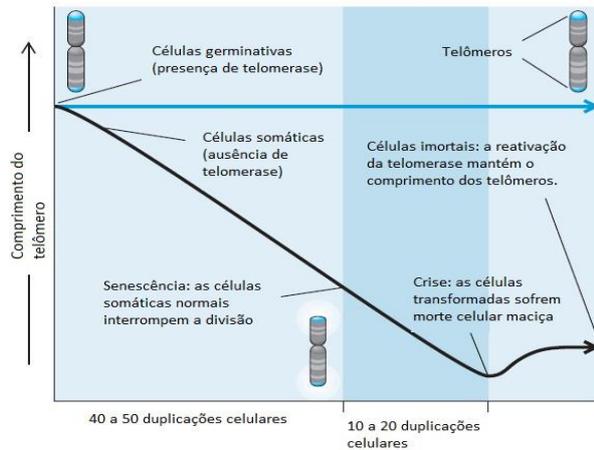
Figura 4.5 Complexo shelterin



Fonte: JAFRI, *et al.*, 2016. Roles of telomeres and telomerase in cancer, and advances in telomerase-targeted therapies.

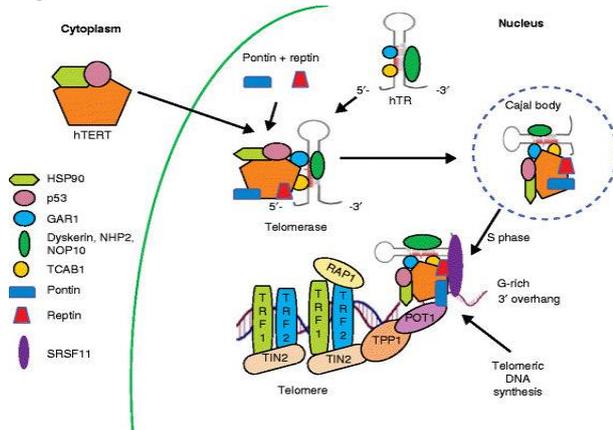
Ocorre uma sequência quanto à organização, função e associação dos telômeros com o câncer, incluindo complex shelterin, senescência celular e crise e telomerase (Figura 4.6).

Figura 4.6 Sequência de acontecimentos cromossômicos até a chegada da crise dos telômeros.



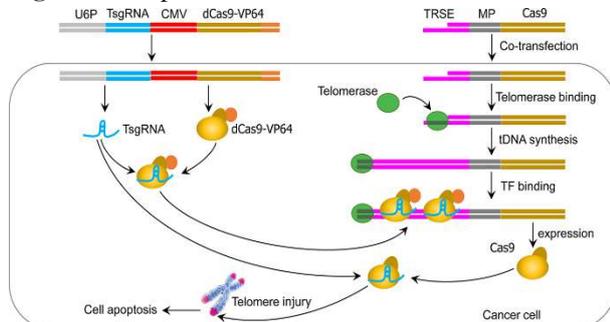
Fonte: Ellisen LW, MD, PhD. Molecular genetics of cancer. ACP medicine, 2016.

Figura 4.7 Estrutura da telomerase.



Fonte: JAFRI, *et al.*, 2016. Roles of telomeres and telomerase in cancer, and advances in telomerase-targeted therapies.

Figura 4.8 Papel da telomerase.



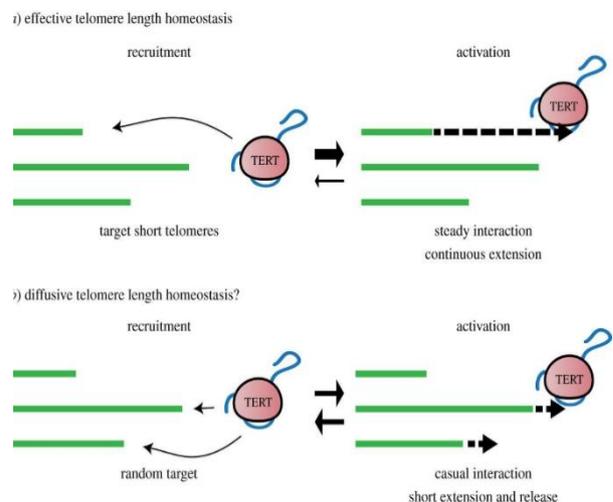
Fonte: DAI, *et al.*, 2019. Cancer therapy with a CRISPR-assisted telomerase-activating gene expression system.

Após conhecer as estruturas podemos entender como elas se comportam no processo carcinogênico.

1.8. O comportamento telômero e da telomerase no câncer.

Através de estudos observaram que a reativação ou suprarregulação da telomerase é uma característica crítica na grande maioria dos cânceres. Diante disso, nota-se que a caracterização dos telômeros em células cancerosas revelou que a telomerase ativada pode manter a homeostase do comprimento dos telômeros, bem como a proliferação celular. Contudo, apesar das células cancerosas expressarem telomerase altamente ativa, seus telômeros são mais curtos do que em tecido normal diferenciado pareado (**Figura 4.9**). Surpreendentemente, um subconjunto de telômeros é deixado muito curto (t-stumps) nas células cancerosas. Assim, embora a telomerase ativada mantenha as extremidades dos cromossomos em geral, a maneira pela qual os telômeros são mantidos parece diferir daquela do tecido normal. Atualmente, um estudo de imagem ao vivo de uma única célula usando células HeLa demonstrou que a telomerase humana forma interações dinâmicas curtas com a maioria dos telômeros, sondando cada extremidade do cromossomo várias vezes durante a fase S (ARMSTRONG, *et al.*, 2017).

Figura 4.9 Homeostase do comprimento telomérico.



Fonte: ARMSTRONG & TOMITA, 2017. Fundamental mechanisms of telomerase action in yeasts and mammals: understanding telomeres and telomerase in cancer cells.

Para entender profundamente o mecanismo de extensão do telômero pela telomerase é necessário saber que ele não está acoplado à síntese da fita complementar rica em C pela polimerase alfa, levando a longas extensões da causa G durante a fase S. Afirma-se que o recrutamento da telomerase está interligado ao recrutamento do complexo CST, que se associa ao complexo alfa da polimerase. Todavia, as interações de sondagem descritas nas células HeLa raramente são convertidas em interações estáticas longas o suficiente para permitir o alongamento do telômero. Deste modo, é possível que a telomerase possa se associar aos telômeros de maneira instável nas células cancerosas e, portanto, exibir baixa processabilidade e se dissociar antes da síntese da fita C (ARMSTRONG, *et al.*, 2017).

Ressalta-se a ação irregular da telomerase em células cancerosas observando a presença de isoformas de mRNA de hTERT com splicing alternativo. Todavia, a expressão de uma variante de splice principal sem a maior parte do domínio RT foi correlacionada com baixa atividade da telomerase em cânceres, uma pesquisa recente revelou que o produto da proteína traduzida pode ligar o RNA da telomerase e suprimir a sua atividade, provavelmente competindo com a isoforma hTERT totalmente funcional pela ligação ao TERC. Logo, as substituições de outros resíduos e domínios chave podem muito bem afetar a associação da telomerase com os componentes da shelterin ou a saliência do ssDNA telomérico (ARMSTRONG, *et al.*, 2017).

Observação - o encurtamento geral dos telômeros pode ser consequência da seleção – adição de repetições teloméricas se resulta a alguns telômeros muito longos. Consequentemente, as células que contêm telômeros longos são sensíveis a mais danos ao DNA e podem ser eliminadas seletivamente pela morte celular. Além disso, a recombinação homóloga pode se tornar

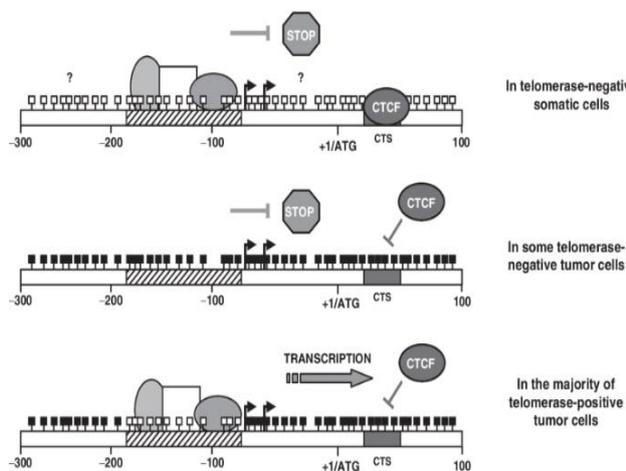
altamente ativa em células cancerosas, aparando assim ativamente os telômeros longos (ARMSTRONG, *et al.*, 2019).

Através de pesquisas, inúmeros cientistas começaram a investigar a atividade da telomerase com o câncer, dando ênfase nos mecanismos subjacentes que controlam atividade do promotor TERT. Diversos fatores foram ressaltados nesta investigação, como c-Myc e seu antagonista Mad1, os receptores para os hormônios estrogênio e progesterona, AP-1 (Proteína 1 ativadora), NF- κ B (fator nuclear 'potenciador da cadeia leve kappa' das células B ativadas), Fatores Rb / E2F (proteína supressora de tumor retinoblastoma / família fator E2 de fatores de transcrição), CEBP- α (CCAAT / proteína alfa de ligação potenciadora) e CEBP- β (proteína beta de ligação CCAAT / potenciador. No contexto de células-tronco, a via Wnt / β -catenina e o fator IV semelhante a Kruppel (KLF4) foram descritos para regular a expressão do gene TERT e a atividade telomerase. Todavia, ainda não foi comprovado se esses fatores e mecanismos tem papel fundamental na alta atividade da telomerase no câncer humano (KUMAR, *et al.*, 2016).

Suposições - com base no conhecimento atual, parece tentador especular que os mesmos elementos cis reguladores podem atuar como um local de regulação positiva e negativa da expressão do gene hTERT dependendo do estado de proliferação, pelo menos em alguns tecidos (**Figura 4.10**); por exemplo, a ligação de E-box por c-Myc ativa o promotor hTERT, enquanto a ligação de sua contraparte Mad1 às sequências de E-box resulta em regulação negativa de hTERT / telomerase. Da mesma forma, CEBP- α reprime hTERT em células mamárias normais, mas CEBP- β o ativa em células de câncer de mama ligando-se aos mesmos locais reguladores; em hepatócitos em repouso, os fatores Rb reprimem a expressão de hTERT, enquanto os fatores E2F2 / E2F7 estão envol-

vidos na ativação do promotor hTERT em hepatócitos em proliferação pela ligação à mesma sequência. Curiosamente, o fator de transcrição ETS2 foi descrito como um regulador positivo e negativo do promotor hTERT de tipo selvagem, regulando a atividade do promotor através de um sítio de ligação ETS nativo. Dados recentes indicam que a cadeia alfa da proteína de ligação do fator ETS GA (GABPA) se liga ao promotor hTERT mutado (gerando um novo sítio de ligação ETS potencial), provavelmente em combinação com o sítio de ligação ETS nativo justaposto levando a hTERT elevado expressão e ativação da telomerase em células cancerosas (KUMAR, *et al.*, 2016).

Figura 4.10 Atuação diferenciada da regulação do hTERT.



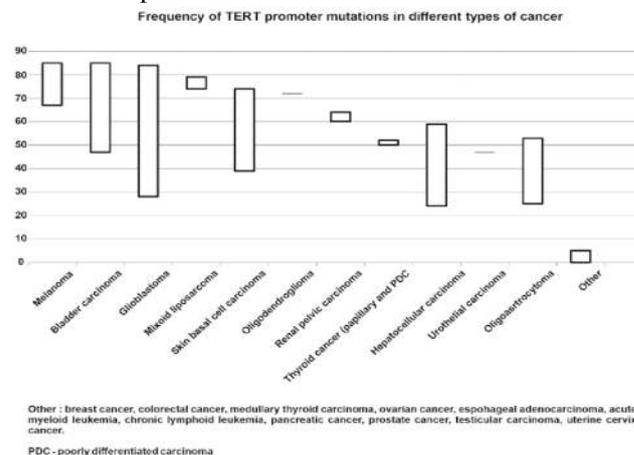
Fonte: Renaud, S *et al.* 2007. Dual role of DNA methylation inside and outside of CTCF-binding regions in the transcriptional regulation of the telomerase hTERT gene.

Observação – é possível que as mudanças dos níveis de expressão dos fatores citados acima podem ter um efetivo resultado na regulação positiva do gene hTERT nas células cancerígenas. Diante disso, pode-se ter como exemplo o aumento de c-Myc devido à amplificação do gene no câncer de mama. Além disso, a perda de fatores reguladores negativos pode ser um mecanismo potencial na desrepressão da transcrição de hTERT, como, perda do

supressor de tumor de Wilms em células renais ou perda da expressão de Mad-1 do supressor de tumor candidato em muitos tipos de câncer (KUMAR, *et al.*, 2016).

Já a atividade dos telômeros como supressores de tumor e como eles são ativados no câncer humano, em que a célula maligna perturba o equilíbrio do gene hTERT, levando a desrepressão do hTERT e ativação da telomerase, que garante as células cancerígenas uma propriedade de imortalidade celular. Fatores epigenéticos responsáveis pela metilação do DNA, acetilação de histonas, metilação e fosforilação são outro grupo de fatores que modulam a transcrição de TERT, por exemplo, é necessário que ocorra a metilação do promotor do hTERT para ativação da telomerase nas neoplasias malignas. Além disso, vírus, como o Epstein-Barr, citomegalovírus, HBV, entre outros também podem codificar proteínas que atuam como cofatores para a transcrição do hTERT. Essas mutações ocorrem principalmente no cromossomo 5, em pontos ativos, C228T e C250T. Foi disponibilizado também um gráfico com a frequência de mutações no hTERT em diferentes tipos de câncer (**Figura 4.11**) (TRYBEK, *et al.*, 2020).

Figura 4.11 Frequência de mutações no hTERT em diferentes tipos de câncer.



Other : breast cancer, colorectal cancer, medullary thyroid carcinoma, ovarian cancer, esophageal adenocarcinoma, acute myeloid leukemia, chronic lymphoid leukemia, pancreatic cancer, prostate cancer, testicular carcinoma, uterine cervix cancer.

PDC - poorly differentiated carcinoma

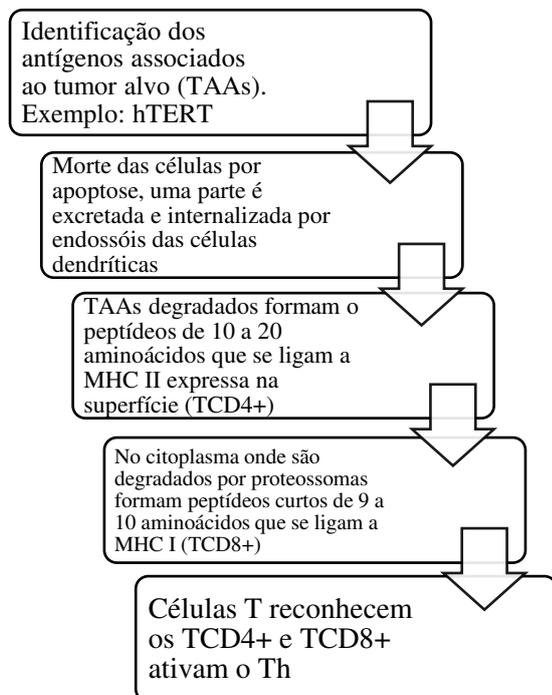
Fonte: TRYBEK *et al.*, 2020. Telomeres and telomerase in oncogenesis (Review).

2. TRATAMENTO

2.1. O futuro do tratamento do câncer sob a óptica da telomerase.

Antes de citar as terapias em si, é de extrema relevância citar o memorado movimento Moonshot, liderado pelo presidente Barack Obama que teve o objetivo de acelerar a prevenção e o tratamento do câncer (DOGAN, 2021; XU, *et al.*, 2016). A partir desse movimento, foram estudadas diversas vertentes no intuito de encontrar um tratamento que fosse eficaz às células cancerígenas (que possuem vários mecanismos de escape), mas também, trouxesse mínimos danos ao paciente em tratamento. Para isso, deve-se entender como o organismo reage ao reconhecimento dessas células e, posteriormente, como ele deverá combatê-las (MIZUKOSHI & KANEKO, 2019).

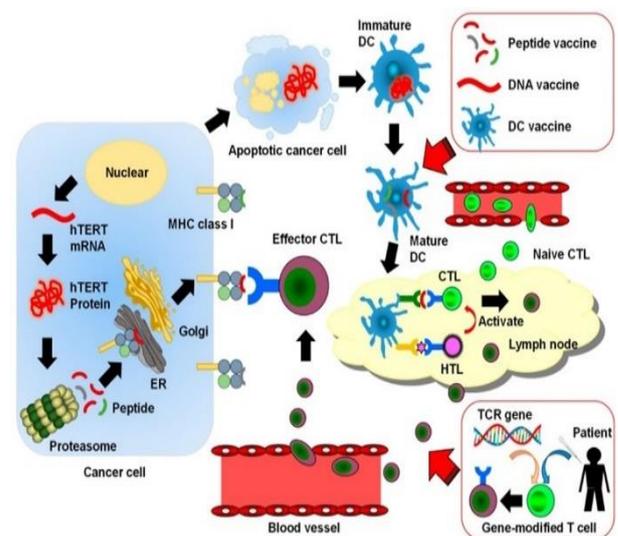
O esquema a seguir, desenvolvido a partir de informações do artigo, representa o sistema de reconhecimento.



O ciclo imunológico do câncer específico da telomerase (hTERT) específico e a imuno-

terapia contra o câncer direcionada à telomerase: A proteína hTERT produzida em uma célula cancerosa é cortada para pequenos peptídeos. Os peptídeos são complexos com as principais moléculas do complexo de histocompatibilidade (MHC) classe I e são apresentados na superfície celular para linfócitos T citotóxicos (CTLs). As células cancerígenas apoptóticas ou proteínas produzidas por células cancerosas são fagocitadas por células dendríticas imaturas (DC), e os DCs apresentam peptídeos imunogênicos derivados de hTERT para CTLs em um nódulo linfático. As CTLs são recrutadas para um local tumoral e matam células cancerígenas através do reconhecimento de peptídeos imunogênicos apresentados por células cancerosas. As células auxiliares T (Th) estimulam as CTLs e aumentam sua capacidade de matar células cancerígenas. ER significa rículo endoplasmático (**Figura 4.12**). As setas vermelhas e as caixas mostram as imunoterapias de câncer direcionadas à telomerase. Essas terapias aceleram o ciclo imunológico do câncer (MIZUKOSHI & KANEKO, 2019).

Figura 4.12 Imunoterapias ilustradas do câncer relacionadas a telomerase, nas quais aceleram o ciclo imunológico.



Fonte: MISUKOCHI & KANEKO, 2019. Telomerase-Targeted Cancer Immunotherapy.

Através da análise de dados, observa-se que a telomerase da transcriptase de reserva é a responsável por garantir comprimento do telômero e a função celular. Está enzima consiste em duas subunidades: um modelo de RNA (TERC, componente do RNA da telomerase) e a subunidade catalítica (hTERT, transcriptase reversa da telomerase humana), que sintetiza o novo DNA telomérico a partir do modelo de RNA. As atividades de telomerase mais altas são detectáveis apenas em células que necessitam de alta capacidade replicativa, como células-tronco e células progenitoras. Entretanto, o estímulo descontrolado de telomerase teria também armadilhas. A telomerase, por si só, não é oncogene, mas permissiva para a carcinogênese e cerca de 90% de todas as células tumorais expressam a enzima para alongar os telômeros, o que torna seu uso para aplicações sistêmicas problemáticas.

Foi descoberto que em nível celular as células senescentes não são mais capazes de se replicar e reduzem seu metabolismo ao mínimo, a qual impede a replicação cromossômica anormal. Além disso, durante a senescência as vias supressoras de tumor p16/pRb são ativadas em resposta a danos no DNA e disfunção dos telômeros. Entretanto, é possível prejudicar esse processo pela ativação do oncogene para contornar a senescência. A retirada incorreta de células senescentes pode levar à malignidade. O mecanismo de alongamento alternativo dos telômeros (ALT) possibilita às células cancerosas com telomerase inativa a conservação da estrutura do telômero, porém essas células têm mostrado ser mais sensíveis a ROS e tratamentos com drogas.

Atualmente, pode-se afirmar que a telomerase é um elemento importante para se obter novas estratégias anticâncer e de rejuvenescimento (teoria mais distante).

Através de estudos, ressalta-se que existem diferentes abordagens de terapia genética base-

ada na telomerase no tratamento do câncer. Diante disso, observa-se que a célula cancerosa tem alta atividade telomerase em comparação com a maioria das outras células e, além disso, a telomerase é um bom alvo para a terapia do câncer, pois sua célula somática não tem ou tem apenas atividades de telomerase de baixo nível. Portanto, iremos abordar as terapias abaixo (JAGER & WALTER, 2016).

Abordagens: a) desenvolvimento de vacinas; b) oligonucleotídeos antissmearais, c) inibidores de pequenas moléculas visando htert ou htr, d) estabilizadores de G-quadruplex, tankyrase (papel importante na homeostase do telômero, formação de fuso mênutico e sinalização WNT/B-catenin) e HSP90 (transdução de sinal, inibidores do transporte células e degradação de proteínas) inibidores voltados ao conjunto de telômeros e telomerase e T-oligo (DNA, oligonucleotídeo homólogo da região telomerase 3' que causa efeitos citotóxicos induzindo DDR) também foram explorados para matar seletivamente células cancerígenas (MIZUKOSHI, & KANEKO, 2019; JAGER & WALTER, 2016 e JAFRI, *et al.*, 2016).

Explicando cada uma das vertentes de forma individualizada:

A terapêutica dividiu-se nas vertentes:

a. Baseadas em telômero;

Nessa abordagem há imitação ou interferência direta nos telômeros e não interrompem a telomerase, mas não interrompem a via ALT (alternativa de alongamento dos telômeros). Encontra-se os estabilizadores de G-quadruplex (no intuito de proteger as extremidades dos telômeros e, conseqüentemente, acelera o encurtamento dos telômeros e morte celular), T-oligo (aumenta a atividade do p53, diferenciação celular e apoptose), inibidores de tankyrase (envolvida nos processos de regulação do comprimento dos telômeros, aumentando o encurtamento do telômero e provocar morte celular) (IVANCICH, *et al.*, 2017).

b. Interferência da telomerase;

Os modelos de TERC alterados de forma semelhante introduzem por infecção lentiviral em células cancerosas focos induzidos de dano de DNA em telômeros e "pontes de anáfase" características causadas por fusões teloméricas e, em última análise, levaram à apoptose de células cancerosas e diminuição da proliferação (IVANCICH, *et al.*, 2017).

c. Inibição direta da telomerase;

O primeiro oligonucleotídeo GRN163L Imetelstat foi um novo agente anticâncer que interrompe a montagem de ribonucleoproteína da telomerase (TERC + TERT) e atividade enzimática dos telômeros (IVANCICH, *et al.*, 2017).

d. Conduzidas pelo TERT e TERC

São estratégias que procuram interferir na expressão ativada por TERT e TERC visto que o aumento da atividade do promotor TERT e expressão de TERT é uma marca registrada na maioria dos tipos de câncer. Utiliza-se: vírus oncolítico: que lisa seletivamente as células cancerígenas após ser construído com genes E1A e E1B sob o controle do TERT, terapia genética suicida: adenovírus possuem construção com nitroreductase bacteriana (NTR) que controla TERT e TERC para induzir morte celular em várias linhas de células cancerosas e redução do tumor em modelos de xenoinxerto (IVANCICH, *et al.*, 2017).

e. Inibição do HTERC

É um componente funcional de RNA da holoenzima telomerase e, embora não há conhecimentos certos sobre sua contribuição, foi observado que a supressão do h TERC levou inibição do crescimento e apoptose, sendo considerada um alvo terapêutico. Acompanha proporcionalmente os níveis de MYC. Também foi mostrado que a super expressão do TERC pode contribuir para apoptose celular, de forma

separada a função da telomerase (IVANCICH, *et al.*, 2017).

f. Alongamento alternativo dos telômeros

O tratamento de células cancerígenas que expressam telomerase com inibidores pode potencialmente provocar o fenótipo de alongamento alternativo de telômeros (ALT), que é independente da telomerase. Porém o ALT, menos comum, é prevalente em tumores derivados mesenquimais e neuroepiteliais. Recentemente, as linhas celulares positivas H1299 e SW39 foram moduladas usando a técnica CRISPR/Cas9 para eliminar o *TERC* na tentativa de ativar a via ALT. Especula-se que os métodos pelos quais a ALT é adquirida nas células são afetados pelo grau de esgotamento do *ATR*X ou *DAXX* e *hTERC*. Pode-se entender, portanto que a via ALT é um “último recurso” em resposta a eventos adversos que de outra forma matariam as células. Na terapêutica, inibidores ATR, como VE-822 e NVP-BEZ235 têm sido mostrados para atingir e matar células mais seletivamente que são positivas para ALT 4-11% dos cânceres usam uma via baseada em recombinação homóloga chamada alongamento alternativo de telômeros (ALT). A ALT é prevalente em cânceres de origem mesenquimal e geralmente associa-se a um desfecho clínico ruim. Eles utilizam esse mecanismo pois precisam superar o atrito do telômero para fugir da senescência replicativa (ZHANG & ZOU, 2020).

Apesar de estar em uma pequena quantidade da maioria dos cânceres, o comprimento do telômero é heterogêneo em células ALT, a inibição de ALT pode levar ao encurtamento de telômeros já curtos, causando perda de telômeros, fusões de cromossomos tóxicos e morte celular e isso viabiliza uma visão terapêutica (ZHANG & ZOU, 2020).

As células ALT parecem sofrer encurtamento progressivo do telômero na ausência de atividade ALT, entrando na senescência. Assim, o bloqueio de ALT em células tumorais ALT pode reduzir seu potencial oncogênico, mas pode não as eliminar em tempo hábil.

Há uma segunda estratégia para "matar" células ALT que são responsáveis por aumentar o tamanho de telômeros curtos. Portanto, a ideia seria acumular DSBs nos telômeros para que estes fiquem dependentes da atividade da ALT para alongamento e sobrevivência. Desse ideal, o componente ATR (inibição da quinase), reguladora de estresse, seria utilizado para aumentar a fragilidade do telômero para que ele precise mais da ATL e isso vire um ciclo vicioso. Após isso, há a inibição do ATR e, assim, essa inibição do ATR em células ALT não só induz DSBs em telômeros, mas também impede a extensão de telômeros quebrados através de ALT, criando assim uma situação letal nas células ALT, que é uma via alternativa da carcinogênese (ZHANG, & ZOU, 2020).

Para isso, seria necessário teste para verificar se o ATR consegue realmente eliminar o ATL (ZHANG & ZOU, 2020).

Também foi descoberto que a hiperativação das células ALT também causam sua morte (ZHANG & ZOU, 2020).

Foi estudado também que a hiperativação da ALT está associada a altos níveis de dano de DNA nos telômeros e pode causar morte celular tornando viável mais uma perspectiva. Essa linha de pensamento toma como partida que compostos que estabilizam G-quadruplexes nos telômeros podem promover a hiperativação da ALT (ZHANG & ZOU, 2020).

Além disso, através de interações, foi constatado que a perda de FANCM resulta em ALT hiperativo, ou seja, uma morte celular e, desse modo, pode-se usar inibidores de FANCM. Como exemplo, um peptídeo ectópico MM2

interrompendo a interação entre FANCM e BLM é suficiente para diminuir a sobrevivência das células ALT (ZHANG & ZOU, 2020).

Compostos de ATRX são perdidos em células ALT e isso pode ser uma abordagem terapêutica já que ela está envolvida na reinicialização de garfos replicativos paralisados. A perda do ATRX demonstrou sensibilização as células para agentes prejudiciais ao DNA além de promover o acúmulo de G-quadruplexes, tornando as células sensíveis a um composto estabilizador G4 (estabilização é uma característica que a célula cancerígena não possui pois é muito replicativa) (ZHANG & ZOU, 2020).

Por fim, um vírus mutante herpes simplex tipo 1 (HSV-1) infecta células deficientes de ATRX muito mais eficientemente do que as células proficientes do ATRX, matando seletivamente células com deficiência de ATRX, sendo eficaz, não diretamente na ALT, mas nos cânceres que possuem ATRX com deficiência (ZHANG & ZOU, 2020).

Visar nas proteínas de telômero específicas da ALT pode ser outra maneira de matar células ALT. O esgotamento do TSPYL5 induz a degradação proteossômica dependente do USP7 do POT1, um componente do complexo de abrigos, levando à morte de células ALT (ZHANG & ZOU, 2020).

O knockdown (em que o organismo é geneticamente modificado para que tenha uma expressão reduzida) do PML evita a degradação do POT1 em células ALT sem TSPYL5, sugerindo que o POT1 se torna dependente do TSPYL5 em APBs (NADERLINGER, *et al.*, 2017).

Isso pode direcionar que proteínas de telômero específicas ALT como essa mencionada anteriormente, pode induzir instabilidade genômica especificamente nos telômeros ALT, matando-as (NADERLINGER, *et al.*, 2017).

Imetelstat, também chamado de GRN163L, foi um dos mais amplamente desenvolvidos e é indiscutivelmente o de maior sucesso, é um oligonucleotídeo 13-mer que atua como um inibidor direto da telomerase por ligação antagonista ao modelo de RNA da telomerase (hTR). Eles mostraram inibição eficaz da telomerase. Um impedimento para avanços é que não há informações claras sobre seus efeitos nas células normais que expressam transitoriamente a telomerase, como as células germinativas. Alguns estudos indicam que o encurtamento do telômero é reversível e pode ter efeitos colaterais limitados nas células-tronco além de que esses telômeros encurtados de tumores podem sofrer erosão a um comprimento crítico antes que danos irreversíveis ocorram às células-tronco telomerase-positivas (IVANCICH, *et al.*, 2017).

Inibição indireta pelo silenciamento da tankyrase 1 (TNKS1) em que a proteína PARSYLATES TRF1 durante a fase S da divisão celular e desloca-o do telômero, que é necessário para a atividade da telomerase. Isso resulta no desbloqueio dos telômeros e no aumento da sensibilidade à radiação ionizante, o que poderia, por sua vez, ser potencialmente útil para pacientes com câncer. Inibição aumentada foi comprovada quando há adição de técnicas como em conjunto com inibidores da telomerase, como MST-312 (IVANCICH, *et al.*, 2017).

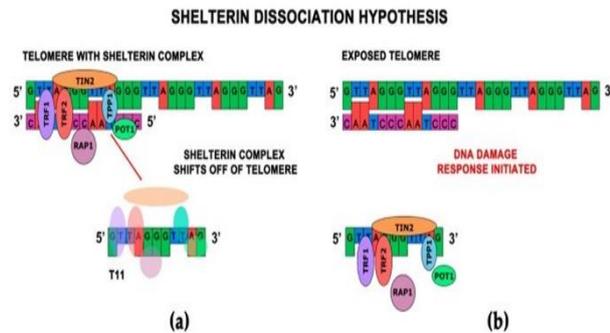
Aumento da estabilização e formação de estruturas secundárias teloméricas G-quadruplex endógenas dentro do telômero, pois essa estabilização pode impedir a telomerase de acessar e alongar o telômero, impedindo assim a progressão da bifurcação de replicação através dos tratos teloméricos. Esses agentes se ligam com alta afinidade à região de fita simples 3' do telômero, facilitando a formação e estabilização dos G-quadruplexes, dentre os quais, BRACO-19 e RHPS4 foram os mais eficientes

e utilizados. Por fim, foi demonstrado redução no comprimento da saliência 3' sem uma redução no comprimento total do telômero, o que sugere a inibição da telomerase (IVANCICH, *et al.*, 2017).

e. Inibidor de TERT (hTERT) humano

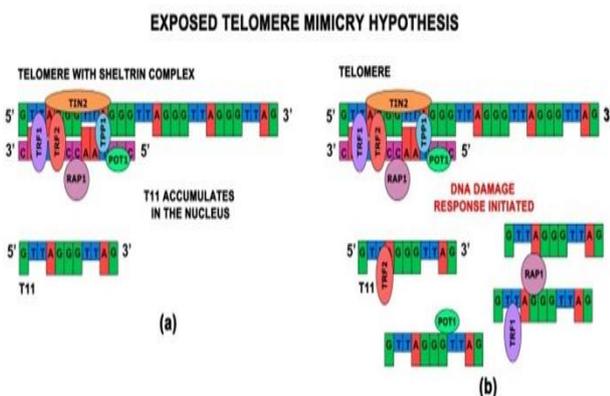
Oligonucleotídeos ricos em guanina (GR Os), especificamente aqueles que são homólogos ao telômero: o mais utilizado foi o oligonucleotídeo de 11 bases particular (5'-dGTTAG GGTTAG-3') chamado T11 que é altamente eficaz na redução da viabilidade e do crescimento de vários cânceres. O tratamento utilizando ele demonstrou regulação positiva de vários marcadores de diferenciação tumoral no câncer colorretal, que têm papéis na inibição da proliferação e são perdidos em cânceres pouco diferenciados e também induz a regulação positiva de várias proteínas de diferenciação do melanoma, que são atualmente os alvos das terapias de vacinas contra o melanoma. O tratamento combinado de T11 com um inibidor da tirosina quinase ou inibidor da histona desacetilase que são atualmente usados clinicamente, demonstrou inibição aditiva do crescimento celular das células cancerosas. Existem dois potenciais de ação do T-oligo: shelterin (SDM) e mimetismo do telômero exposto (ETM). O SDM (**Figura 4.13**) levanta a hipótese de que a introdução de T11 no núcleo desloca proteínas shelterin do telômero, comprometendo criticamente a estrutura secundária do telômero. O modelo ETM (**Figura 4.14**) levanta a hipótese de que T11 se acumula no núcleo e é reconhecido como um telômero exposto ou danificado, iniciando assim DDRs idênticos aos que ocorrem em condições fisiológicas normais quando os telômeros são criticamente encurtados (IVANCICH, *et al.*, 2017). Observa-se a cooperação de PRDX1 e MTH1 para prevenir a inibição da telomerase durante o estresse oxidativo (**Figura 4.15**).

Figura 4.13 Levanta a hipótese de que a introdução de T11 no núcleo desloca proteínas shelterin do telômero, comprometendo criticamente a estrutura secundária do telômero.



Fonte: IVANCICH, *et al.*, 2017. Treating Cancer by Targeting Telomeres and Telomerase.

Figura 4.14 Levanta a hipótese de que T11 se acumula no núcleo e é reconhecido como um telômero exposto ou danificado, iniciando assim DDRs idênticos aos que ocorrem em condições fisiológicas normais quando os telômeros são criticamente encurtados.

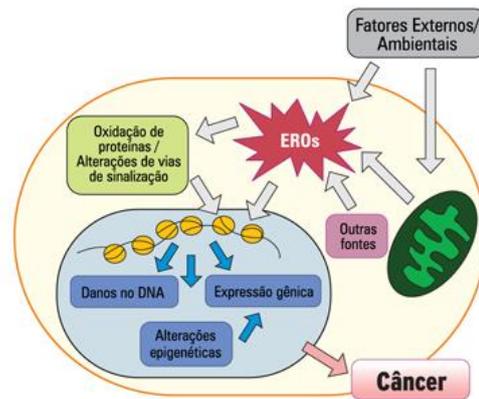


Fonte: IVANCICH, *et al.*, 2017. Treating Cancer by Targeting Telomeres and Telomerase.

O PVBLG é catiônico e se automonta com oligonucleotídeos carregados negativamente, como o T11, neutralizando suas cargas e estabilizando-as para entrega ideal e quando complexo com PVBLG, a captação celular de T11 foi melhorada em uma escala logarítmica e sua capacidade de inibir o crescimento celular e reduzir a carga tumoral em camundongos foi significativamente aumentada. Porém, o PVBLG é atualmente difícil de sintetizar por isso nanopartículas de lipídios estão sendo pesquisadas por nosso laboratório como uma alterna-

tiva potencial para PVBLG (IVANCICH, *et al.*, 2017).

Figura 4.15 A inibição da telomerase durante o estresse oxidativo.



Fonte: SILVA & JASIULIONIS 2014. Relação entre estresse oxidativo, alterações epigenéticas e câncer.

2.2. Abordagens imunoterapêuticas

Em destaque ao sítio ativo da telomerase nas células cancerosas o qual é um possível alvo para o desenvolvimento de vacinas. Há estudos clínicos que investigaram a imunoterapia com hTERT como estratégia anticâncer em melanoma, leucemia mieloide aguda, glioblastoma, próstata, renal, pancreático, hepatocelular e câncer de pulmão de células não pequenas. Observaram que a sobrevida média variou de 88 a 450 dias em não respondedores e de 216 a 600 dias em respondedores. Diante disso, observaram que as possíveis razões para o sucesso limitado são o desenvolvimento de auto tolerância, o tamanho limitado do repertório de células T precursoras, efeitos negativos do microambiente tumoral imunossupressor nas células T e diferenças interindividuais. Desse modo, sugeriram várias melhorias para pesquisas futuras, dentre elas estão:

- Desenvolvimento de abordagens personalizadas com foco em pacientes com doenças em estágio inicial para evitar efeitos negativos de

microambientes imunossupressores de câncer (JAGER & WALTER, 2016).

- Estimulação da cooperação entre células T CD8 + e CD4 +, por imunização com péptidos hTERT MHC de classe I e classe II, a fim de expandir o pool de células T CD8 + de memória persistente; limitar o desenvolvimento de tolerância imunológica, por imunização com péptidos MHC I hTERT de baixa afinidade, para aumentar a eficácia da vacinação (JAGER & WALTER, 2016).

- Limitar o desenvolvimento de tolerância imunológica por imunização paralela com peptídeos derivados de antígenos não próprios (JAGER & WALTER, 2016).

- Terapia genética dirigida por telomerase. Observa-se que a terapia genética específica do tumor que mata seletivamente as células cancerosas e deixa as células normais íntegras tem como alvo os promotores da telomerase em células cancerígenas. Um exemplo são os adenovírus desenvolvidos pelo uso do promotor hTERT, os quais se replicam nas células cancerosas e causam apoptose (JAGER & WALTER, 2016).

- Ressalta-se que a grande variedade de compostos fotoquímicos presente nas plantas inibe a ação da telomerase em alguns cânceres. Dentre as principais substâncias estão a alicina, curcumina, flavolignano silbinina, galato de epigallocatequina, genisteína e sulforafano. Esses compostos são parcialmente conhecidos e sabe-se que eles abrangem a inibição da translocação de hTERT para o núcleo; dissociação de co-chaperona Hsp-90 de hTERT; e uma diminuição da expressão ou atividade de hTERT (JAGER & WALTER, 2016).

Observação – apesar de que estudos relevantes já foram feitos acerca do desenvolvimento de vacinas de telomerase e morte celular induzida pelo promotor da telomerase, somente uma vacina terapêutica foi até a clínica

(GV1001), e apenas um antagonista da telomerase (imetelstat, GRN163L) está em estudos pré-clínicos tardios.

Observação – em terapia de câncer de pele, vários medicamentos foram propostos (incluindo a tirosina quinase e inibidores da sinalização Wnt / β -catenina) os quais também tem efeitos inibitórios sobre a telomerase.

Pesquisadores em prol de descobertas afim de analisar o alongamento do telômero mediado pela telomerase, inseriram um alelo mutante da subunidade POT1 shelterin (POT1- Δ OB) que teve resultado relevante em induzir o alongamento rápido do telômero dependente da telomerase. Diante disso, revelaram que as células de tipo selvagem, nocaute MTH1 e PRDX1/MTH1 nocaute duplo alongaram seus telômeros a uma taxa semelhante quando cultivadas em 5% de O₂. As células do tipo selvagem mantiveram essa taxa em 20% e 40% O₂, enquanto as células nocaute MTH1 e PRDX1/MTH1 duplo nocaute mostraram taxas reduzidas de alongamento em 20% O₂ e encurtamento telômero em 40% O₂, demonstrando assim um requisito para PRDX1 e MTH1 no alongamento dos telômeros mediado pela telomerase sob estresse oxidativo. Para avaliar o papel da telomerase nas extremidades do cromossomo diretamente, eles introduziram um RNA de telomerase modificado (TSQ1-hTR) em células de tipo selvagem, nocaute MTH1 e PRDX1/MTH1 duplo nocaute. TSQ1-hTR direciona a adição de repetições 5'-GTTGCC-3', que podem ser distinguidas das repetições 5'TTAGG G-3' de tipo selvagem em ensaios de atividade telomerase e análise Southern blot. Apesar dos níveis comparáveis de atividade telomerase mutante em todas as linhas celulares, as células nocaute MTH1 e, em maior extensão, as células PRDX1/MTH1 nocaute duplo mostraram incorporação reduzida da repetição mutante após 21 PDs em 20% (mas não 5%) de O₂ em com-

paração com células de tipo selvagem, confirmando a noção de que a ação da telomerase é inibida nas extremidades do cromossomo na ausência de MTH1 e PRDX1 (SMITH, 2018).

É de grande importância a ação em conjunto para que os telômeros expostos ao estresse oxidativo sejam mantidos em um estado extensível da telomerase (SMITH, 2018).

Observa-se a cooperação de PRDX1 e MTH1 para prevenir a inibição da telomerase durante o estresse oxidativo.

Por fim, conclui-se que o dano oxidativo inibe a função da telomerase em células cancerosas. As células PRDX1 / MTH1 revelam encurtamento dos telômeros devido à inibição da telomerase diante da concentração de ROS e evitam o acúmulo de guanina oxidada no genoma retendo telômeros em um estado extensível. Desse modo, ressalta-se que a pesquisa descrita indica que a junção de agentes quimioterápicos e indutores de ROS combinados com a inibição de proteínas que protegem telômeros de ROS (como PRDX1) tem fortes possibilidades de ser um alvo seletivo na manutenção de telômeros em células cancerosas (SMITH, 2018).

Vacinas de telomerase

Resumo das vacinas de telomerase considerando o DNA:

I. **phTERT**: Possui como alvo DNA recombinante podem ser usadas com genomas codificando o peptídeo hTERT para melhorar a eficácia da apresentação de epítopes às células T. Sintetizada como uma vacina de DNA que codifica hTERT. Aos estudos, quando administrado em camundongos e primatas não humanos por eletroporação, phTERT induz respostas potentes e amplas de células T CD8 específicas do hTERT, incluindo células T expressando CD107a, IFN- γ e TNF- α . m estudo anterior utilizou um modelo de tumor relacionado ao HPV para examinar o potencial preventivo e tera-

pêutico da vacina phTERT e descobriu que a vacina desacelerou a taxa de proliferação do tumor e melhorou a sobrevida.

II. **INVAC-1**: Tem como alvo codificação plasmida otimizada de uma forma inativa de hTERT que pode ser administrada através de injeção intradérmica baseada em eletroporação. Induz no hospedeiro, respostas de células T específicas do hTERT. Aos estudos apresentou, em um modelo de mouse, induzidas respostas de células T específicas do hTERT induzidas, incluindo células T do efeito CD4 Th1 e memória CD8 T. No modelo de melanoma, o INVAC-1 resultou em uma taxa de sobrevivência de 50%, bem como um atraso significativo no crescimento do tumor em comparação com o grupo controle

Resumo das vacinas peptídeos que visam hTERT:

I. **GV1001**: Possui como alvo MHC 1 com 16 aminoácidos do local ativo do hTERT. Induz no hospedeiro a redução de expressão de HSP90, HSP70 que induzem hipóxia e VEGF. Nos estudos: a) Primeiro estudo de fase I/II demonstrou que o GV1001 induziu respostas específicas de células T em 50-80% de pacientes avançados com câncer de pâncreas e câncer de pulmão sem toxicidade clínica. A eficácia do GV1001 também foi confirmada quando usada em combinação com outras vacinas de peptídeos. b) Um estudo de fase I/II demonstrou que a combinação de GV1001 com o epítoto CTL restrito a HLA-A2 para telomerase (HR2822; hTERT₅₄₀₋₅₄₈) provocou uma resposta imune com um excelente perfil de segurança em pacientes com NSCLC.

II. **GX301**: Possui como alvo peptídeos derivados de 4 tipos de hTERT. Induz no hospedeiro a ligação com MHC I e MHC II. Aos estudos demonstrou em pacientes com câncer de próstata estágio IV e câncer de rim, em todos

os pacientes, respostas imunes a pelo menos um dos peptídeos.

III. **UV1:** Alvo: Peptídeo telomerase, 3 peptídeos mais comuns derivados de hTERT, encontrados em sobreviventes de câncer de longo prazo. Induz ao hospedeiro: Não especificado. A vacina foi testada em um teste de fase I/IIa para pacientes com câncer de próstata metastático e foi administrada como imunomodulador com GM-CSF por 6 meses. A vacina provocou uma resposta imune em 85,7% dos pacientes (21/17) e reduziu o nível de antígeno específico da próstata (PSA) em 64% dos pacientes. A ressonância magnética (RM) demonstrou ainda o desaparecimento de tumores na próstata em 45% dos pacientes após a vacinação. A maioria dos eventos adversos associados à vacina foram classificados como grau I.

IV. **Vx-001:** Composta por 2 peptídeos do hTERT. Um deles (peptídeo mutante otimizado (YLFFYRKSV), tem afinidade aumentada com as moléculas da classe I do MHC porque o primeiro aminoácido foi substituído por um resíduo de tirasina e isso é o efeito causador no hospedeiro. Aos estudos, a eficácia do antitumor de Vx-001 tem sido demonstrada em ensaios clínicos de fase I/II para diferentes tipos de cânceres. Além disso, nesses ensaios, a vacina provocou uma forte resposta imune específica do HTERT, teve um bom perfil de tolerância, induziu apenas efeitos colaterais leves e melhorou os desfechos clínicos.

A ideia é utilizar o próprio sistema imunológico para reconhecer as células cancerígenas como um neoantígeno tumoral e direcionar a morte celular. No câncer os peptídeos derivados de TERT são processados e apresentados na superfície das células tumorais contendo MHC I (complexo de histocompatibilidade). Um TAA (antígeno associado a tumor) é capaz de desencadear uma resposta antitumoral de linfócitos T citotóxicos CD8+. Os estudos seguem

abordagens de ativação imune direta in vivo (GV100, Vx-001, TERT-GX-301) ou ativação ex vivo e expansão de células imunes (GRNV AC1) (NADERLINGER, *et al.*, 2017).

Há uma visão geral das terapêuticas da telomerase, sendo, a) estabilizadores de G-quadruplex, b) oligo teloméricos mimetizando os telômeros, c) inibidores de Tankyrase, d) inibição da telomerase pelo imetelstat, e) interferência da telomerase MT-TERC, f) vírus oncolíticos para a lise do tumor, g) terapia gênica suicida controlada pelo TERC e TERT, h) vacinas de telomerase que induzem linfócitos T,

3. CONCLUSÃO

Conclui-se que, promover a disfunção do telômero é a utilização da imunoterapia (vacinoterapia), terapia genica direta ou indireta da telomerase (interferência de RNA) e a fitoterapia em conjunto com a irradiação para aumentar a resposta das células cancerosas via encurtamento do telômero (ASSANI, *et al.*, 2018).

A combinação de terapias para telomerase e radioterapia de câncer apresenta muitas vantagens e desvantagens. Uma das principais vantagens está a combinação de outra terapia (vacina – imunoterapia) que modula telômero e/ou telomerase associada a uma redução da proliferação do câncer e radioterapia que é uma das estratégias para reduzir a dose total de irradiação que pode reduzir o efeito colateral induzido pela irradiação total elevada ou por dose de irradiação de fração. Já as principais desvantagens da radioterapia são os danos aos tecidos ou células normais que podem levar a doenças cardiovasculares, complicação pulmonar, infertilidade, anormalidade da endocrinopatia e segunda malignidade, dermatite e doenças gastrointestinais, que são conhecidas como efeitos colaterais da radioterapia pós-câncer (ASSANI, *et al.*, 2018).

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ARMSTRONG, C. *et al.* Mecanismos fundamentais da ação da telomerase em leveduras e mamíferos: entendendo telômeros e telomerase em células cancerígenas. *Open Biology*, v. 7, 2017.
- ASSANI, G. *et al.* Efeito na modulação mediada por terapias de telômero e/ou telomerase na radiosensibilidade de células cancerosas. *Oncotarget*, v. 9 p. 35008-35025, 2018.
- DAI, W. *et al.* Cancer therapy with a CRISPR-assisted telomerase-activating gene expression system. *Oncogene*, vol. 38, p. 4110-4124, 2019.
- DOGAN, F. Regulação da telomerase: um papel para a epigenética. *Cancers*, v. 13, no. 6, p. 1213, 2021.
- ELLISEN L.W. MD, PhD. *Molecular genetics of câncer.* ACP medicine, 2016.
- GREIDER, C. Telomeres do D-Loop–T-Loop. *Cell Press*, v. 97, Issue 4, p. 419-422, 1999.
- INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (Brasil). Tipos de câncer. [Brasília, DF]: Instituto Nacional do Câncer, 2010. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/>. Acesso em março/2021.
- IVANCICH, M. *et al.* Tratamento do câncer visando telômeros e telomerase. *Antioxidantes (Basileia)*, v. 6 p. 15, 2017.
- JAFRI, M., *et al.* Papéis dos telômeros e da telomerase no câncer e avanços nas terapias direcionadas à telomerase. *Genome medicine*, v. 8 p. 69, 2016.
- JAGER, K. & WALTER, M. Direcionamento Terapêutico da Telomerase. *Genes (basileia)*; v. 7, p. 39, 2016.
- KERSUL, A. Enfrentamento do câncer: riscos e agravos. Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Especialização em Atenção Básica em Saúde da Família, Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG, Campos Gerais-MG, 2014.
- KUMAR, M. *et al.* Telomerase: O diabo interior. *Genes (Basileia)*, v. 7, p. 43, 2016.
- KUMAR, V.; ABBAS, A.; FAUSTO, N. Robbins e Cotran – Patologia – Bases Patológicas das Doenças. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010;
- LEWIS, K. *et al.* Regulação da Subunidade da Transcriptase Reversa da Telomerase através de mecanismos epigenéticos. *Frontiers in Genetics*, v. 7, p. 83, 2016.
- MIZUKOSHI, E. & KANEKO, S. Imunoterapia contra o câncer direcionada à telomerase. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 20, p. 1823, 2019.
- NADERLINGER, E. *et al.* Regulação epigenética da manutenção dos telômeros para intervenções terapêuticas em gliomas. *Instituto de Pesquisas ao Câncer*, v. 8, p. 145, 2017.
- PRASAD, R. *et al.* Alvos terapêuticos na telomerase e biologia dos cânceres dos telômeros. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, p. 135-146, 2020.
- RENAUD, S. *et al.* Dual role of DNA methylation inside and outside of CTCF-binding regions in the transcriptional regulation of the telomerase hTERT gene. *Nucleic acids research*, vol. 35, p. 1245-56, 2007.
- SARETZKI, G. Role of Telomerase in aging and câncer. *Antioxidants*, special issue, 2016.
- SILVA, C.T. & Jasiulionis M.G. Relação entre estresse oxidativo, alterações epigenéticas e câncer. *Ciência e Cultura*, v. 66, n. 1, São Paulo, 2014.
- SMITH, S. A telomerase não consegue lidar com o estresse. *Gene & Development*. v. 32, p. 597-599, 2018.
- SUGARMAN, E. *et al.* Em perspectiva: uma atualização sobre o direcionamento dos telômeros no câncer. *Molecular Carcinogenesis*. p. 1581-1588, 2019.
- TRYBEK, T. *et al.* Telômeros e telomerase na oncogênese. *Oncology Letters*. p. 1015-1027, 2020.
- WANG, Li. *et al.* Detecção da telomerase: da detecção in vitro à imagem in vivo. *Ciência Química*, v. 8, p. 2495-2502, 2017.
- XU, Y. *et al.* Terapêutica dos telômeros e da telomerase em câncer. *Genes (basileia)*, v. 7, p. 6, 2016.
- ZHANG, J. & ZOU, L. Alongamento alternativo de telômeros: dos mecanismos moleculares às perspectivas terapêuticas. *Biociência Molecular*, 2020.

CAPÍTULO 05

A IMPORTÂNCIA DA ATENÇÃO COM CUIDADORES DE PACIENTES ONCOLÓGICOS

ANA JÚLIA DUARTE FERREIRA¹

DENISE DOARTE GUIMARÃES¹

WILLIAM TIAGO DE OLIVEIRA²

1. Discente - Medicina do Centro Universitário de Maringá.

2. Docente – Medicina do Centro Universitário de Maringá.

Palavras-chave: Familiar cuidador; Neoplasias; Qualidade de vida.

1. INTRODUÇÃO

As doenças crônicas não transmissíveis (DCNTs) constituem, atualmente, a principal causa de mortalidade da população brasileira, em detrimento das doenças infecciosas. Dessa forma, o câncer se destaca dentre as DCNTs devido ao tratamento de alto custo e a imprevisibilidade dos prognósticos. A estimativa de novos casos de câncer para o ano de 2020 foi de 626.030, no Brasil (BRASIL, 2021).

Frente a esses aspectos, o câncer origina uma cadeia de adversidades relacionadas à saúde pública, as quais envolvem o paciente diagnosticado com a doença e também seus familiares e cuidadores. Segundo Toffoletto e Reynaldos-Grandón (2019) os cuidadores, em sua maioria, são membros da família do paciente que passam a assumir um trabalho árduo, sem regulamentação e não remunerado. A partir disso, o cuidador enfrenta uma mudança importante em sua rotina e vida pessoal, a qual se caracteriza, principalmente, pela dedicação total ao familiar enfermo e pela superação de diversos desafios que esse tipo de cuidado suscita (BRASIL, 2006). Essas condições podem diminuir a qualidade de vida desses familiares, que frequentemente passam de forma invisível pela equipe da Estratégia Saúde da Família (eESF), a qual direciona seus cuidados totalmente ao paciente oncológico.

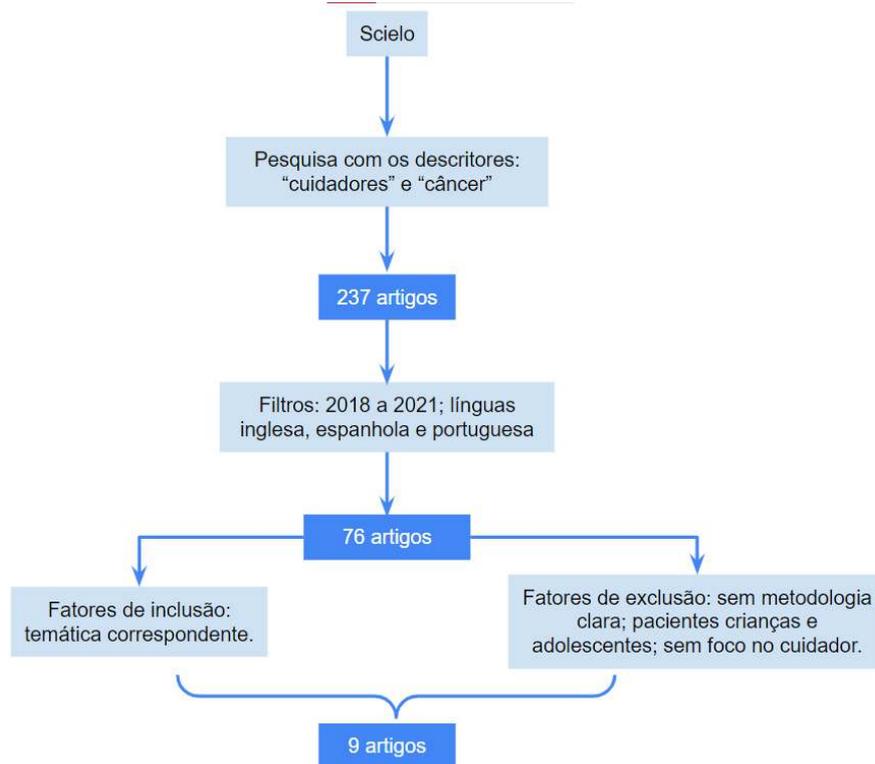
Diante do exposto, fica clara a problemática que decorre do trabalho informal dos familiares ao assumirem os cuidados de pacientes oncológicos. Ainda nesse viés, nota-se uma possibili-

dade de reduzir os níveis de estresse dos familiares cuidadores, que desempenham esse trabalho informal, por meio de uma comunicação ampla com a eESF. Assim, o objetivo deste estudo foi compreender como o cuidador de paciente com câncer se sente na situação em que está submetido, identificar os principais sintomas físicos e psicológicos que apresentam em decorrência de sua função e despertar, entre os profissionais de saúde, interesse no cuidado com o acompanhante de pacientes terminais.

2. MÉTODO

O estudo se trata de uma revisão sistemática da literatura, de caráter descritivo, realizada a partir de uma pesquisa na plataforma SciELO. As palavras utilizadas como descritores do estudo foram: "cuidadores" e "câncer". A partir disso, foram encontrados 237 artigos científicos posteriormente submetidos a seleção. Os critérios de inclusão utilizados foram: estudos publicados no período de 2018 a 2021, nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola, dos quais a temática incluía o enfoque deste estudo. Os critérios de exclusão foram: trabalhos que não apresentaram metodologia clara e estudos nos quais o foco não era cuidadores de pacientes oncológicos ou que tinham como foco crianças e adolescentes. Depois de realizar essa seleção, remanesceram 9 artigos que foram revisados detalhadamente para coleta de informações que contribuíram para este estudo (**Figura 5.1**). Os resultados foram apresentados em forma de quadro (**Quadro 5.1**).

Figura 5.1 Fluxograma dos estudos incluídos e excluídos da análise.



3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Quadro 5.1 Extração de dados.

Estudo	Tipo de produção	Principais resultados
FERREIRA <i>et al.</i> , 2018.	Artigo, 2018.	O estudo evidencia as consequências da sobrecarga na qualidade de vida do cuidador de pacientes oncológicos, que manifestam sintomas físicos e psicológicos. Além disso, esclarece a necessidade de uma melhor relação da equipe multiprofissional, principalmente do enfermeiro, com o paciente e também com o seu núcleo familiar
PIOLLI <i>et al.</i> , 2018.	Artigo, 2018	Demonstrou-se que a mulher cuidadora fornece muito do seu tempo e opta por cuidar do outro em detrimento de si mesma. O estudo observou a necessidade da equipe multiprofissional fornecer apoio psicossocial ao acompanhante, além de processos educacionais para melhorar a qualidade do cuidado e do tempo.
BERNARDES <i>et al.</i> , 2019	Artigo, 2019	Evidenciou-se a importância do acompanhante na fase terminal do paciente, pois proporciona acolhimento e segurança ao indivíduo vulnerável. No entanto, observou-se que o cuidador não recebe o suporte emocional apropriado por parte da equipe.
TOFFOLETTO & REYNALDOS-GRANDÓN, 2019	Artigo, 2019	Observou-se o predomínio do sexo feminino em cuidadores de pacientes oncológicos, variando de 3 a 24h de cuidado diário e sobrecarga que resulta em doenças psicossomáticas.

UBIRE <i>et al.</i> , 2019.	Artigo, 2019.	A partir das entrevistas realizadas no estudo, constatou-se que as principais necessidades dos cuidadores são a importância de dividir o trabalho com outro familiar, receber o apoio financeiro e emocional durante o tratamento e as orientações adequadas de uma equipe multiprofissional.
CASTRO & VARGAS-ESCOBAR, 2020.	Artigo, 2020.	Os resultados da pesquisa mostram que o despreparo técnico de um familiar para se tornar cuidador de um paciente oncológico, que tem uma alta demanda de necessidades, acentua a sobrecarga desses cuidadores. Nota-se a importância de um auxílio da equipe de saúde da família nesse âmbito para reduzir os sintomas biopsicossociais tanto do paciente como de seu cuidador.
PÉREZ-JIMENEZ; <i>et al.</i> ; 2020.	Artigo, 2020	O artigo enfatiza os sintomas emocionais vivenciados pelo cuidador do paciente oncológico, principalmente o sentimento de solidão e o medo, e afirma que são mais acentuados quando o familiar é cônjuge.
CHAVES; <i>et al.</i> , 2021	Artigo, 2021	O estudo observa que a maioria dos acompanhantes são mulheres, na relação de filhos ou cônjuge. Além de demonstrar a dificuldade de comunicação dos profissionais de saúde sobre a terminalidade de vida, fato comprovado pela falta de conhecimento sobre cuidados paliativos.
HOLGÍN <i>et al.</i> , 2021.	Artigo, 2021.	A qualidade de vida de familiares de pacientes oncológicos em cuidados paliativos é menor em comparação com aqueles que possuem propósito de cura com o tratamento.

O diagnóstico de pessoas com câncer no Brasil aumenta a cada ano, sendo majoritariamente assistidos por cuidadores informais, principalmente familiares. Isto posto, observa-se que a eESF possui foco no enfermo e omite os cuidados com o acompanhante, que está sobrecarregado, com a qualidade de vida afetada e, muitas vezes, despreparado técnica e emocionalmente para desenvolver essa função (FERREIRA; *et al.*, 2018).

Diante da alta demanda de cuidados de um paciente oncológico, seu familiar assume um papel de cuidador integral, alterando abruptamente sua rotina, o que interfere de forma direta em sua qualidade de vida, sua saúde física e mental. Esse cuidador pode se sentir desmotivado e despreparado para assumir seu papel, assim, esse estresse dá início a quadros físicos e psicológicos, nos quais podem estar presentes os sintomas: constipação, depressão, distúrbios do sono, pânico, fadiga, dores, entre outros (CASTRO & VARGAS-ESCOBAR, 2020).

Em relação aos determinantes sociais dos cuidadores, a maioria são mulheres, com mais de 40 anos, que possuem apenas educação básica e sem trabalho formal remunerado, o que demonstra a desigualdade de gênero relacionada ao cuidado de pacientes com câncer (TOFFOLETTO & REYNALDOS-GRANDÓN, 2019). Somado a isso, de acordo com Piolli, *et al.* (2018), a mulher passa a dedicar cerca de 18 horas do dia ao cuidado, variando de acordo com a dependência do paciente. Ademais, vale salientar que essas cuidadoras possuem outras atividades, como a criação dos filhos, serviços do lar e trabalhos informais. Os resultados disso são diversas vulnerabilidades sociais, interferindo no autocuidado, relacionamentos e momentos de lazer. Chaves *et al.* (2021) concorda que a maioria dos cuidadores são mulheres, na relação de filhos ou cônjuges e possuem idade entre 25 e 51 anos, demonstrando o molde da sociedade ao inferir que o

gênero feminino está ligado aos cuidados dos entes queridos e tarefas domésticas.

Apesar de, muitas vezes, se sentirem esperançosos com o tratamento e dispostos a ajudarem seus familiares durante o curso da doença, os cuidadores vivenciam mudanças em diversas esferas de sua vida pessoal e profissional. Para dedicar mais tempo ao paciente oncológico, precisam abdicar de seus horários de trabalho e realizar essas alterações pode trazer prejuízo financeiro para todo o núcleo familiar. Esse estresse acentua a sobrecarga mental do indivíduo, gerando um ciclo de ansiedade, preocupação e culpa (FERREIRA *et al.*; 2018).

Ainda nesse viés, o cuidador, principalmente quando é cônjuge, enfrenta sentimento de solidão por não ter com quem expressar sua vivência durante o processo de cuidado, além de não querer sobrecarregar ainda mais o doente com suas angústias e preocupações. Além disso, enfrenta a incerteza do desconhecido, pois geralmente não conhecem acerca do tratamento, seus efeitos colaterais e dos procedimentos que o paciente pode vir a enfrentar. Ainda, precisam suportar mudanças de humor do paciente decorrentes dos tratamentos faticantes, como, por exemplo, a raiva e a rejeição (PÉREZ-JIMENEZ *et al.*, 2020).

De acordo com Toffoletto & Reynaldos-Grandón (2019), o cuidador é indispensável para o paciente, possuindo uma função não remunerada, não regulamentada e sistematizada. Além disso, embora o cuidador também precise de cuidados - pois está submetido à falta de suporte emocional, estresse, cansaço físico e mental, sobrecarga e deterioração de sua saúde - observa-se que o foco das atenções ainda é para o paciente.

Em concordância com estudos relatados por Bernardes *et al.* (2019), a equipe de profissionais direciona o zelo ao paciente e negligência o acompanhante. No entanto, essa despersonalização gerada, que não inclui o cuidador como

parte do processo, resulta em consequências negativas tanto para o cuidador, que se apresenta ansioso e inseguro, quanto para o paciente, visto que o acompanhante proporciona tranquilidade e acolhimento para o indivíduo vulnerável. Os sentimentos são exacerbados em casos de doença terminal, principalmente devido a dificuldades quanto à aceitação de perda do familiar. Observa-se, ainda, que a qualidade de vida de familiares cuidadores é menor quando os pacientes estão em cuidados paliativos em comparação com aqueles que possuem intenção curativa no tratamento (HOLGÍN, *et al.*, 2021).

Segundo Chaves *et al.* (2021), um dos retratos da falta de comunicação entre a equipe multidisciplinar com os acompanhantes é a falta de conhecimento sobre cuidados paliativos e diretivas antecipadas de vontade do paciente em fase terminal. Isso se deve em parte pela dificuldade de falar sobre morte na relação médico-paciente e pela iminência de tratar os aspectos físicos em detrimento do aspecto emocional. Além disso, os termos técnicos utilizados por profissionais da saúde podem não ser compreensíveis para os familiares.

As entrevistas realizadas por Ubire *et al.* (2019) evidenciaram as necessidades dos cuidadores para melhorar a qualidade do cuidado e diminuir a sobrecarga, dentre as quais se destacam: apoio financeiro, visto que o cuidado, na maioria das vezes, é integral, prejudicando a renda familiar; ajuda de outros membros da família para compartilhar o cuidado, diminuindo a demanda para o cuidador principal; ajuda de uma equipe multiprofissional, com o apoio e orientação de um nutricionista; apoio psicológico para compreender o processo de doença, tratamento e mudanças pessoais e a comunicação com profissionais experientes a fim de aprender a realizar os cuidados com maior conhecimento e preparo.

Em vista do que foi exposto, são nítidas as necessidades dos cuidadores principais e de-

mais familiares do paciente oncológico. Dentre elas, a principal é a maior visibilidade desses problemas por profissionais da área da saúde. O papel do enfermeiro é essencial no manejo dessas situações, pois esse profissional dedica mais tempo ao atendimento desses pacientes e suas famílias comparado ao restante da equipe. Cabe à equipe de enfermagem fornecer informações a respeito da doença, a importância da comunicação ampla e assertiva com os profissionais e as possíveis consequências emocionais que ocorrem ao longo do tratamento (FERREIRA *et al.*, 2018).

4. CONCLUSÃO

Portanto, a situação em que esses cuidadores estão inseridos caracteriza um ciclo de fatores que prejudicam a sua qualidade de vida. Desde o momento do diagnóstico se inicia um quadro de preocupação com o familiar enfermo e com seu prognóstico. A partir do início do tratamento, o cuidador principal inicia as mudanças em sua rotina, frequentemente deixando o trabalho e se deparando com problemas financeiros. Esses aspectos acentuam os sintomas físicos e emocionais que, juntamente com a falta de habilidades técnicas para cuidar de um paciente acamado, trazem sentimentos de solidão e culpa (Figura 5.2).

Figura 5.2 Fluxograma de sobrecarga do cuidador.



Conclui-se que há falta de publicações científicas sobre a atenção da equipe de saúde com a integridade física e psicológica dos cuidadores de pacientes oncológicos, que em sua maioria são mulheres, mães e que possuem além do cuidado a responsabilidade do serviço do lar. Espera-se com esse estudo, provocar reflexão nos profissionais de como o cuidador de

paciente oncológico se sente na situação a que está submetido e de como ele poderia ser melhor amparado em seu aspecto biopsicossocial. Permitindo, assim, a compreensão desse cenário e incentivando ações educativas para os profissionais de saúde e para os cuidadores a fim de alterar tal realidade.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BERNARDES, J. F.; *et al.* O acompanhante do paciente oncológico em fase terminal: percepção do técnico de enfermagem. *Avances em Enfermagem*, Bogotá, v. 37, n. 1, p. 27-37, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Estatísticas de Câncer. 2021. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>>. Acesso em: 09 mar. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Envelhecimento e saúde da pessoa idosa. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2006. (Cadernos de Atenção Básica – nº 19). Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/velhecimento_saude_pessoa_idosa.pdf>. Acesso em: 09 mar. 2022.

CASTRO, R. V. P. & VARGAS-ESCOBAR, L. M. Efectividad de una intervención de enfermería para modificar la autoeficacia y la sobrecarga del cuidador del paciente hemato-oncológico. *Revista Cuidarte*, Bucaramanga, v. 11, n. 2, 2020.

CHAVES, J. H. B.; *et al.* Cuidados paliativos: conhecimento de pacientes oncológicos e seus cuidadores. *Revista Bioética*, v. 29 (3), 2021.

FERREIRA, M. L. S. M.; *et al.* Ser cuidador de familiar com câncer. *Ciencia y enfermería*, Concepción, v. 24, p. 6, 2018.

HOLGÍN, E. A.; *et al.* Calidad de vida de cuidadores familiares de personas con cáncer que reciben atención de cuidados paliativos. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*, v. 55, 2021.

PEREZ-JIMENEZ, D. *et al.* Necesidades insatisfechas de cuidadores primarios de pacientes con cáncer de mama: percepción diádica. *Revista de Salud Pública*, Bogotá, v. 22, n. 3, 2020.

PIOLLI, K. C.; *et al.* O (des) cuidar-se como mulher ao ser cuidadora do companheiro com câncer. *Revista Gaúcha de Enfermagem*, v. 39, 2018.

TOFFOLETTO, M. C. & REYNALDOS-GRANDON, K. L. Determinantes sociales de salud, sobrecarga familiar y calidad de vida de cuidadores familiares de pacientes oncológicos en cuidados paliativos. *Revista de Salud Pública*, Bogotá, v. 21, n. 2, p. 154-160, 2019.

UBIRE, C. Barriers to access to palliative care services perceived by gastric cancer patients, their caregivers and physicians in Santander, Colombia. *Ciência & Saúde Coletiva*. v. 24, n. 5, 2019.

CAPÍTULO 06

IMUNOTERAPIA COM CÉLULAS CAR-T COMO NOVA PERSPECTIVA DE TRATAMENTO DAS NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS

LUANA BARRETO VOORDECKERS¹

LUIZA GONÇALVES BALESTRINI¹

NADINE WENDLAND BOZ¹

PAULA NATIVIDADE COSTA¹

1. Discente – Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais, Belo Horizonte - MG.

Palavras-chave: Terapias CAR com Células-T; Neoplasias da Medula Óssea; Linfoma Não-Hodgkin.

1. INTRODUÇÃO

O câncer é o principal problema de saúde pública no mundo, estando entre as quatro principais causas de morte prematura na maioria dos países (INCA, 2019). Em razão do envelhecimento, crescimento populacional e da incorporação de hábitos de vida associados ao processo de urbanização, como sedentarismo e alimentação inadequada, tem-se visto um aumento da incidência e da mortalidade por neoplasias malignas (INCA, 2019).

As neoplasias hematológicas (NH), que correspondem a 25% dos cânceres, constituem uma categoria de tumores que se origina a partir de células hematopoiéticas, englobando, clinicamente, as leucemias, linfomas, mieloma múltiplo, neoplasias de plasmócitos e síndromes mielodisplásicas (SOUZA, *et al.*, 2018). Atualmente, o tratamento das NH tem como base a combinação da abordagem cirúrgica, radioterapia e quimioterapia, o que se associa a uma série de efeitos colaterais e comprometimento da qualidade de vida dos pacientes. Sendo assim, vem sendo desenvolvido inovadoras ferramentas terapêuticas com a finalidade de minimizar malefícios e individualizar a intervenção, como a imunoterapia com células CAR-T, a qual se baseia no uso de linfócitos T modificados em laboratório que são capazes de identificar com maior avidéz células malignas e, assim, desencadear uma resposta imunológica maciça contra o tumor em formação (GAMBERALE, 2014).

O objetivo desse estudo foi avaliar o mecanismo de ação e a utilização de células CAR-T no tratamento de tumores hematológicos, além de buscar comparar seu prognóstico com o dos tratamentos convencionais.

2. MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa realizada nos meses de fevereiro e março, por meio de pesquisa nas bases de dados: SciELO, PubMed e MedLine. Foram utilizando os descritores "Terapias CAR com Células-T", "Neoplasias da Medula Óssea", "Linfoma Não-Hodgkin". Nesta busca foram encontrados 29 artigos, submetidos aos critérios de inclusão.

Assim, os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas português, inglês e espanhol, publicados entre 2006 e 2019, que abordavam a imunoterapia de tumores hematológicos, o tratamento convencional de tumores hematológicos e estudos com metodologia adequada, tal como Ensaio Clínicos, Estudos Transversais e Estudo Coorte. Já os critérios de exclusão foram: artigos que abordavam o estudo de tumores sólidos e estudos com metodologia sem valor científico, tal qual relato de caso e resumos, além de estudos duplicados e que não atendiam diretamente os critérios de inclusão.

Seguindo tais critérios, restaram 13 artigos que foram submetidos à análise e leitura minuciosa e crítica. Por fim, os resultados dessa coleta de dados foram apresentados em forma de tabela, contendo autores, ano da publicação, tipo de estudo e os resultados encontrados no artigo. Com base nos resultados, foi feita uma discussão descritiva, dividida em sub tópicos, de forma a comparar o tratamento convencional e o tratamento com células CART nos tumores hematológicos.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os principais dados obtidos nos referenciais teóricos utilizados neste capítulo podem ser analisados na **Tabela 6.1**.

Tabela 6.1 Dados dos principais referenciais teóricos utilizados neste trabalho

Autor/ano	Título	Tipo de estudo	Objetivos	Resultados
ANDRADE, <i>et al.</i> 2013.	Qualidade de vida de pacientes com câncer hematológico em tratamento quimioterápico.	Estudo transversal. n. 32.	Avaliar a qualidade de vida relacionada a saúde de pacientes com câncer hematológico que estão submetidos a tratamento quimioterápico.	A pesquisa revelou que, pacientes com leucemia e com início de tratamento a cerca de 5 meses antes da realização do estudo, apresentavam principalmente fraqueza e insônia como principais comprometimentos do bem-estar físico e emocional.
SCHEIN, <i>et al.</i> 2016.	Efeitos colaterais da quimioterapia em pacientes oncológicos hospitalizados.	Estudo transversal. n. 20.	Avaliar os efeitos colaterais da quimioterapia em pacientes submetidos ao tratamento quimioterápico.	O estudo revelou múltiplos sintomas colaterais enfrentados pelos pacientes submetidos a quimioterapia, sendo que alguns deles já tinham tido início no momento do diagnóstico do câncer, como a ansiedade. A complicação mais frequente desenvolvida ao longo da terapia, foram náuseas, seguidos por vômitos constantes.
SAWADA, <i>et al.</i> 2006.	O efeito da radioterapia sobre a qualidade de vida dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço.	Estudo transversal. n. 32.	Estabelecer uma relação entre a terapêutica da radioterapia e sua influência sobre a qualidade de vida de indivíduos com câncer de cabeça e pescoço.	Foi detectado que a radioterapia é capaz de gerar diferentes efeitos colaterais que prejudicam a qualidade de vida do paciente, sendo predominante a boca seca, saliva pegajosa e dificuldade no paladar, as quais eram relatadas em um uma frequência relativamente elevada.
HENG <i>et al.</i> 2020.	Sustained Therapeutic Efficacy Of Humanized Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T cells in Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia.	Ensaio clínico.	Avaliar a eficácia da imunoterapia utilizando células CART em casos de Leucemia Refratária aguda.	O estudo revelou que a terapia com células CART mostrou-se eficiente, uma vez que foi alcançada uma taxa de remissão completa de 70% após o primeiro mês de administração das células CART. Contudo, as recaídas também estiveram presentes durante o tratamento.
HOPFINGER, <i>et al.</i> 2019.	CART Cell Therapy in Diffuse Large B Cell Lymphoma: Hype and Hope.	Estudo de coorte.	Analisar as atividades de células CART em adultos, já submetido a sessões de quimioterapia, com Linfoma Não-Hodgkin refratário.	O estudo revelou que após três meses de tratamento, 80% dos pacientes alcançaram remissão completa e cerca de 40% dos pacientes em remissão parcial passaram para remissão completa. Os dados demonstram a eficácia do tratamento com células CART.

3.1. Análise de pesquisas sobre a eficácia dos métodos convencionais no tratamento de tumores hematológicos

Por muitas décadas, os pacientes com neoplasias hematológicas ou tumores sólidos tinham a sua disposição uma quantidade restrita de tratamentos, como quimioterapia e radioterapia. Revisões na literatura evidenciam que a quimioterapia, procedimento caracterizado pela administração de fármacos com ação tóxica ao ciclo celular, consiste em uma das principais formas de combate aos diferentes tipos de cânceres (ANDRADE, *et al.*, 2013).

Entretanto, devido a ação citotóxica não especializada a célula tumoral, a quimioterapia traz diversos efeitos colaterais para o paciente, levando a uma redução da qualidade de vida desse, assim, segue estudos demonstrando os efeitos colaterais mais predominantes. Em 2006, um estudo de corte transversal realizado no Hospital Universitário de Santa Maria no período de março a abril, que incluía 20 indivíduos, sendo estes adultos e idosos de ambos os sexos, submetidos a um tratamento quimioterápico, buscava estabelecer uma relação entre a administração dos quimioterápicos e o desenvolvimento de efeitos colaterais. É importante ressaltar que foram analisados somente pacientes que faziam tratamento com quimioterapia, excluindo da amostra pacientes que realizavam radioterapia. O resultado da pesquisa evidenciou que 75% dos pacientes desenvolveram efeitos colaterais, sendo que muitos dos sintomas já se iniciaram no período de descoberta da doença, como a ansiedade e angústia, sendo relatado uma piora no quadro com o início da terapia. Como resultado, teve-se que 60% da amostra apresentava constantemente náuseas e, a segunda complicação mais frequente, consistia em vômitos constantes, presentes em 35% dos entrevistados (SCHEIN, *et al.*, 2016).

Além disso, outro estudo observacional, descritivo e transversal, foi realizado de

dezembro de 2009 a dezembro de 2010 no Centro de Quimioterapia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, utilizando uma amostra de 32 pacientes oncológicos submetidos a quimioterapia. Como resultado, a pesquisa observou que o tratamento gerava complicações, sendo a mais predominante a fadiga e insônia, seguidas por cansaço e feridas na boca. Em comparação com a pesquisa realizada no Hospital de Santa Maria, a taxa de indivíduos com náuseas era de 62,5% e, de vômitos constantes, foi de 21,87% (ANDRADE, *et al.*, 2013).

Um terceiro estudo transversal, realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, buscava compreender a influência dos efeitos colaterais da radioterapia, técnica caracterizada pelo uso de radiações ionizantes para destruir um tumor ou impedir a proliferação celular, sobre pacientes com câncer de cabeça e pescoço. Como resultado, houve predominância de boca seca, em 84,5% dos casos, saliva pegajosa e dificuldade no paladar. Assim como nos demais estudos, observou-se náuseas, em 28,1% dos casos e vômitos, em 12,5% dos pacientes (SAWADA, *et al.*, 2006).

Logo, diante da revisão integrativa realizada, percebe-se que em diferentes estudos, mesmo usando uma amostra semelhante, foram observados pacientes submetidos a quimioterapia e radioterapia com sintomas muito variados, sendo náuseas e vômitos constantes presentes em todos os resultados, os quais resultam em um significativo comprometimento das funções cognitivas, emocionais e físicas dos pacientes. Logo, mesmo que a quimioterapia venha se tornando mais sofisticada, pode se inferir que há um comprometimento do bem-estar do paciente submetido a esse método terapêutico. Além disso, nas publicações analisadas foi possível inferir que os fármacos, além de agirem diminuindo a divisão das células

tumorais, podem acabar atingindo tecidos adjacentes normais, como a medula óssea, folículos pilosos, trato gastrointestinal e células germinativas, comprometendo outros sistemas fisiológicos e levando a quadros de queda de cabelos, pancitopenia, infertilidades, sequelas no sistema nervoso central e mutações no DNA que resultam em neoplasias secundárias (ANDRADE, *et al.*, 2013; WAKIUCHI, *et al.*, 2019).

Assim, diante de uma medicina inovadora que busca, além de um tratamento eficaz, o bem-estar do seu paciente, a terapia gênica vem se voltando cada vez mais para essa patologia que é um problema de saúde pública mundial. O avanço da biotecnologia juntamente com a imunologia, a imunoterapia, busca potencializar as células imunológicas próprias do paciente para que ele possa atacar seu próprio tumor, sendo uma de suas vertentes, o uso de células CAR-T (MARINHEIRO, 2019).

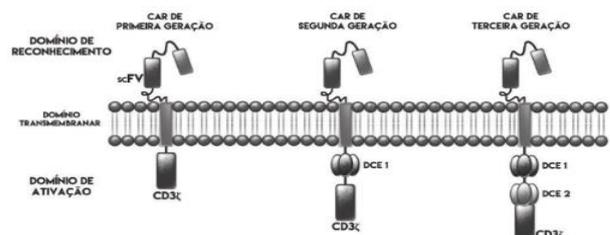
A terapia com células CAR-T vem se mostrando uma terapêutica alternativa promissora no tratamento das NH, visto que apresenta alta seletividade, alto potencial de cura e se mostra menos agressiva ao paciente. Trata-se de uma imunoterapia antitumoral que se embasa na modificação da resposta imune natural visando sua potencialização e, assim, promover a remissão da neoplasia (MARINHEIRO, 2019).

As células CAR-T consistem em linfócitos T CD8+ retirados do próprio paciente, processo esse conhecido como leucoferese, os quais são modificados geneticamente em laboratório e expandidos *in vitro*, sendo, então, perfundidos novamente no paciente visando combater o tumor. Ao serem modificados em laboratórios, os linfócitos passam a expressar um Receptor de Antígeno Quimérico (CAR) na sua membrana celular. Este receptor é constituído por três sítios (extracelular, transmembranar e citoplas-

mático), os quais apresentam funções específicas no tratamento antineoplásico. O domínio extracelular é formado a partir de uma cadeia simples do fragmento variável (scFv) de anticorpos monoclonais específicos, sendo responsável pelo reconhecimento e interação com o antígeno tumoral-alvo, sendo que a variação desse sítio garante especificidade ao tratamento, ao modificar a afinidade dos linfócitos T para o reconhecimento de um antígeno específico expresso na superfície celular. Em seguida, tem-se um domínio transmembranar, responsável por traduzir os sinais do sítio extracelular para o interior da célula. Por fim, a molécula CAR apresenta o domínio citoplasmático responsável por receber os sinais de ativação e, assim, ativar a cascata de ataque celular que será direcionada exclusivamente para a célula cancerígena (MARINHEIRO, 2019).

Existem três gerações de células CAR-T (Figura 6.1). As CAR-T de segunda e terceira geração possuem sítios adicionais quando comparadas às de primeira geração, denominados domínios de coestimulação (DCE), os quais melhoram a resposta imunológica induzida, uma vez que ampliam a capacidade replicativa das células CAR-T e intensificam a regressão tumoral (MARINHEIRO, 2019).

Figura 6.1 Domínios de reconhecimento e de ativação das células CAR-T



Legenda: Representação dos domínios de reconhecimento, transmembranar e de ativação das células CAR-T. Ilustração das três gerações de células com seus sítios adicionais (domínios de coestimulação). **Fonte:** Adaptado de MARTHO, *et al.* 2017.

3.2. Tratamento em tumores hematológicos

A CD19 é um importante marcador de linhagens de células B que é expresso na maioria dos casos de Leucemia Linfoblástica (B-LLA) recém-diagnosticados. Nesse sentido, as imunoterapias direcionadas a esse marcador mostram-se eficientes, induzindo altas taxas de resposta, o que significa uma possível remissão completa de B-LLA, quando comparadas com a quimioterapia¹¹. Assim, a imunoterapia utilizando CAR-T contra CD19 demonstrou atividade antitumoral significativa em casos de Leucemia Linfoblástica Refratária Aguda (r/r B-LLA) (MARTHO, *et al.*, 2017). Contudo, casos de recaídas (reaparecimento da doença) continuam sendo o principal desafio da terapia anti-CD19 CAR-T. O mecanismo das recaídas é explicado pelo desenvolvimento de respostas imunes dos tipos humorais e celulares contra a porção do antígeno capaz de se ligar aos receptores celulares (MARTHO, *et al.*, 2017; PILLAI, *et al.*, 2019).

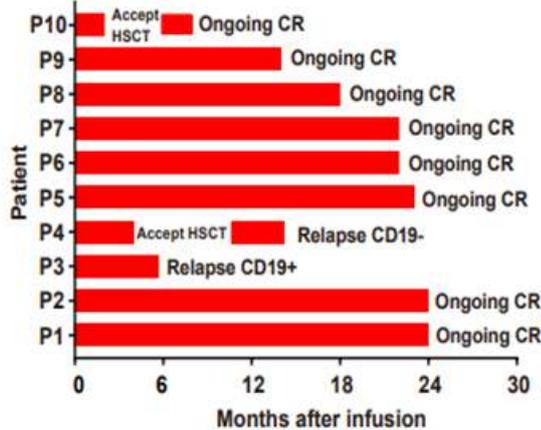
A fim de melhor explicar os efeitos da imunoterapia utilizando células CAR-T contra tumores hematológicos, mais especificamente a Leucemia Refratária Aguda, Gang Heng *et al.*, realizaram um ensaio clínico em 2017, no qual foram selecionados 10 pacientes com idades entre 5 e 40 anos todos diagnosticados com r/r B-LLA. Esses pacientes passaram por 5 a 13 sessões de quimioterapia, sendo que além da quimioterapia, dois dos pacientes passaram por um transplante de medula óssea antes do estudo e outros três pacientes tiveram Leucemia do Sistema Nervoso Central (LSNC). Os pacientes receberam as células CAR-T via administração intravenosa em dois momentos, nos quais foram administrados 10%, 30% e 60% do total de células CAR-T. O dia da administração do CAR-T foi considerado o dia zero (HENG, *et al.*, 2020).

No 28º dia do estudo, as respostas clínicas foram avaliadas e todos os pacientes, inicialmente, apresentaram remissão completa morfológica. Além disso, a detecção de doença residual mínima (número de células neoplásicas detectáveis durante ou após o tratamento de determinada doença) foi negativa. Contudo, durante o período de acompanhamento, o paciente P3 apresentou recaída para CD19 seis meses após a administração de células CAR-T; os pacientes P4 e P10 procederam ao transplante de medula óssea e o paciente P10 permaneceu em remissão completa (HENG, *et al.*, 2020).

As remissões a longo termo, ou seja, aqueles pacientes em remissão completa após 12 meses foram observados em sete pacientes (P1, P2, P5, P6, P7, P8 e P9). Dentre esses 7 pacientes, 6 deles permaneceram livres da leucemia por pelo menos 18 meses, sendo que dois desses pacientes permaneceram livres da leucemia por dois anos. A **Figura 6.2**, retirado do ensaio clínico, demonstra a relação paciente-remissão completa, durante 30 meses. É possível observar a remissão completa (CR) em todos os pacientes nos primeiros meses. Contudo, somente os pacientes P1 e P2 permaneceram livres de leucemia durante dois anos. Já os pacientes P5, P6, P7 e P8 permaneceram em remissão durante 18 meses e P9 permaneceu em remissão completa por aproximadamente 12 meses (HENG, *et al.*, 2020).

Além disso, foram encontradas mudanças no domínio CD19 de linfócitos periféricos e cópias de DNA de células CAR-T após a administração. Na maioria dos pacientes, foi observado um aumento rápido do número de cópias nas primeiras duas semanas, mas nas semanas seguintes houve significativa diminuição nos números de cópias. E ainda, nos pacientes P2, P4, P5, P8 e P9, as cópias de DNA das células CAR-T apresentaram flutuações.

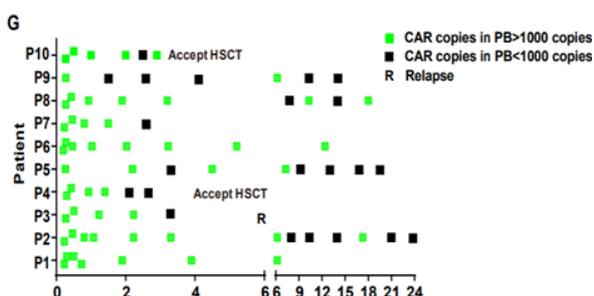
Figura 6.2 Relação paciente-remissão, durante 30 meses de análise.



Legenda: Resultados clínicos dos 10 pacientes. Taxa de sobrevivência geral. **Fonte:** Adaptado de HENG, *et al.*, 2020.

A **Figura 6.3**, retirada do ensaio clínico, apresenta a relação de cópias em cada paciente. Os quadrados verdes representam o aumento no número de cópias das células CAR-T, enquanto os quadrados pretos representam a diminuição no número de cópias das células CAR-T, durante 24 meses (eixo das abscissas). A partir dos resultados do gráfico, é possível notar as flutuações no número de cópias em alguns pacientes, sendo que o aumento foi melhor percebido durante as primeiras semanas entre o mês zero e dois (HENG, *et al.*, 2020).

Figura 6.3 Relação de cópias das células CAR-T em cada paciente.



Legenda: Cópias de DNA de hCAR-T foram detectadas por qPCR no sangue periférico. **Fonte:** Adaptado de HENG, *et al.*, 2020.

Para cada paciente que apresentou recuperação de CD19 durante o período de acom-

panhamento do número de cópias de CAR-T, foram conduzidos testes que avaliaram se as novas células CD19 eram normais ou malignas. Assim, nos pacientes P8 e P9 não foram identificadas pré-B células malignas (HENG, *et al.*, 2020).

Portanto, o ensaio clínico abordado evidenciou que a terapia celular utilizando células CAR-T, mostrou eficiência clínica fundamental no tratamento de neoplasias da linhagem B, principalmente na Leucemia Refratária Aguda. A taxa de remissão completa, alcançada no primeiro mês após a administração, foi de 70 a 90%, demonstrando a eficácia da imunoterapia. Entretanto, as recaídas, devido à perda de células CAR-T, também se mostraram presentes durante o período de acompanhamento. A perda de célula CAR-T está associada à própria estrutura da célula CAR-T, aos métodos de cultivo das células e a imunogenicidade, ou seja, desenvolvimento de resposta imune contra as células CAR-T (HENG, *et al.*, 2020).

As recaídas, contudo, também vem sendo um desafio no tratamento de tumores hematológicos utilizando a quimioterapia convencional. Em uma tentativa de alcançar melhores resultados terapêuticos com pacientes recidivado, a administração de células CAR-T direcionadas às células CD19 cancerígenas tem apresentado respostas positivas naqueles pacientes previamente tratados com quimioterapia e naqueles pacientes com recaída após transplante autólogo de células-tronco (TACT) (HOPFINGER, *et al.*, 2019).

Para melhor retratar o tratamento com células CAR-T em pacientes com recaída, Georg Hopfinger *et al.* em 2019, realizaram dois estudos Coorte, nos quais foram analisadas as atividades de células CAR-T em adultos com Linfoma Não-Hodgkin refratário (r/r - NHL) (HOPFINGER, *et al.*, 2019).

Assim, o primeiro estudo coorte foi realizado com 77 pacientes diagnosticados com Linfoma Difuso de Grandes Células B (LDGCB) refratário, que é o tipo mais comum de r/r – NHL. Já o segundo estudo coorte foi realizado com 24 pacientes diagnosticados com Linfoma Primário de Células B do Mediastino (LPCB M). O objetivo dos estudos é analisar a eficácia do tratamento com células CAR-T contra tais tumores (HOPFINGER, *et al.*, 2019).

Para isso, os pacientes selecionados tinham uma média de idade de 58 anos, sendo que todos passaram por pelo menos três sessões de quimioterapia antes do estudo, incluindo os casos de transplante autólogo de células-tronco. Após quimioterapia utilizando o método detectar linfomas, terapia mais indicada para Linfoma Não-Hodgkin, os pacientes do estudo Coorte 1 e 2 (totalizando 101 pacientes) receberam uma dose alvo de células CAR-T (HOPFINGER, *et al.*, 2019).

Desses 101 pacientes, três morreram de eventos adversos durante o tratamento. Entretanto, 83 pacientes atingiram uma taxa de resposta total ao tratamento de 82% e 55 pacientes apresentaram taxa de remissão completa de 54%. Após acompanhamento de cerca de 15 meses, 42% dos pacientes continuaram a responder ao tratamento e 40% dos pacientes permaneceram em remissão completa. Onze pacientes atingiram remissão parcial em um mês, cerca de um terço deles passaram de remissão parcial a remissão completa durante o acompanhamento (HOPFINGER, *et al.*, 2019).

Logo conclui-se que a terapia utilizando células CAR-T tem mostrado resultados pro-

missores, mesmo em casos de tumores refratários após o tratamento com quimioterapia. A taxa de sobrevivência após 12 meses de tratamento variou entre 50% e 70%. Além disso, após três meses de tratamento, 80% dos pacientes alcançaram remissão completa e cerca de 40% dos pacientes em remissão parcial passaram para remissão completa. Isso demonstra, que em ambos os estudos de coorte abor-dados, os efeitos da imunoterapia com células CAR-T foram promissores, oferecendo uma nova opção para aqueles pacientes que não tiveram acesso a um tratamento alternativo adequado (HOPFINGER, *et al.*, 2019)

4. CONCLUSÃO

Portanto, nota-se que o uso de imunoterapia baseada nas células CART é uma alternativa crescente aos tratamentos convencionais do câncer. Assim, o tratamento com CART, além de reduzir os efeitos colaterais causados pela quimioterapia, também se mostrou efetivo no aumento da sobrevida dos pacientes, obtendo êxito, principalmente, nos tumores de origem hematológica.

O uso dessa estratégia terapêutica nos quadros de Leucemia Refratária Aguda e em outros tipos de linfoma relacionados às células B constatou-se uma melhora significativa no tratamento. Apesar disso, por ser ainda uma alternativa recente, é necessária uma maior quantidade de estudos, para ampliar a taxa de efetividade e sobrevida dos pacientes, de forma a garantir um tratamento mais moderno e com menos efeitos colaterais.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDRADE, V. *et al.* Qualidade de vida de pacientes com câncer hematológico em tratamento quimioterápico. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*, v. 47, n. 2, p. 355–361, 2013.

GAMBERALE, R. CAR T cells: Fundamentos de esta prometedora terapia imunológica. *Hematologia*, v. 18, p. 28-31, 2014.

HENG, G. *et al.* Sustained Therapeutic Efficacy of Humanized Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptors (CAR)-T in Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clinical Cancer Research*, v. 26, p. 1606-1615, 2020.

HOPFINGER, G. *et al.* CAR-T cell therapy in diffuse large B cell lymphoma: hype and hope. *HemaSphere*, v. 3, n. 2, p. 185, 2019.

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/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>

MARINHEIRO B. D. C. L. A. Terapia celular CAR-T [tese]. Lisboa: Universidade de Lisboa; 2019.

MARTHO, L. J. *et al.* Imunoterapia com células t-car: bioengenharia contra a leucemia linfoblástica aguda car-t cells. *CuidArte, Enfermagem*, v. 11, n. 2, p. 168–173, 2017.

PILLAI, V. *et al.* Regular Article Car T-cell therapy is effective for CD19-dim B-lymphoblastic leukemia but is impacted by prior blinatumomab therapy. *Blood Advances* 2019, v. 3, n. 22, 2019.

SAWADA, N. O. *et al.* O efeito da radioterapia sobre a qualidade de vida dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 52, n. 4, p. 323–329, 2006.

SCHEIN, C. F. *et al.* Efeitos colaterais da quimioterapia em pacientes oncológicos hospitalizados. *Disciplinarum Scientia, Série Ciências da Saúde*, v. 7, n. 1, p. 101–7, 2006.

SOUZA, M. V. *et al.* Quality of life and functional capacity during the treatment of hematologic neoplasms. *Fisioterapia em Movimento*, v. 31, 2018.

WAKIUCHI, J. *et al.* A Quimioterapia Sob a Ótica da Pessoa com Câncer : Uma Análise. *Texto & Contexto Enfermagem*, v. 28, p. 1–13, 2019.

CAPÍTULO 07

AVALIAÇÃO DO POTENCIAL ANTIPROLIFERATIVO DE MOLÉCULAS SINTÉTICAS CONTENDO DOMÍNIOS DE ANALOGIA À CURCUMINA E AO RESVERATROL SOBRE CÉLULAS DERIVADAS DE CÂNCER DE PULMÃO

CAROLINE ASSUNÇÃO RESENDE¹

1. Discente – Farmácia da Universidade Federal de Alfenas, Alfenas - MG.

Palavras-chave: Câncer de pulmão. Curcumina. Resveratrol.

1. INTRODUÇÃO

O câncer representa a segunda causa de mortalidade em todo mundo ficando atrás somente de doenças cardiovasculares. O câncer de pulmão é o mais frequente entre os homens e representa a principal causa de morte por câncer nesse grupo. Apesar de avanços na medicina oncológica, as taxas de mortalidade ainda são altas, provavelmente devido ao diagnóstico tardio da doença. Dessa forma, novas opções de tratamento se fazem necessárias para melhorar as propostas terapêuticas para o câncer de pulmão.

Compostos naturais tem sido amplamente estudado quanto as suas propriedades anticancerígenas. A curcumina é um produto fenólico que representa o principal composto ativo da *Cúrcuma longa L.* (açafraão-da-terra) e o resveratrol é um derivado polifenólico presente em diferentes espécies e muito abundante em uvas. Ambos os compostos apresentam atividade quimiopreventiva e quimioterapêutica contra diferentes tipos de câncer por atuarem em diferentes vias que regulam proliferação, invasão e morte celular.

Dados prévios do laboratório de Biologia Molecular da Universidade Federal de Alfenas mostraram que moléculas sintéticas contendo domínios de analogia a curcumina e ao resveratrol tem promissora atividade antitumoral contra células derivadas de câncer de mama. Novos análogos foram sintetizados, a partir do protótipo mais promissor (PQM-162), de modo que os análogos (PQM-218 e PQM-219) mostram-se seletivos em reduzir a viabilidade de células A549, as quais derivadas de câncer de pulmão.

Dessa forma, o presente estudo tem por objetivo avaliar os efeitos dessas substâncias sobre o comportamento proliferativo de células A549, derivadas de câncer de pulmão.

2. MÉTODO

2.1. Linhagens celulares e condições de cultivo

No presente estudo serão utilizadas as linhagens A549 (derivada de adenocarcinoma pulmonar humano) e CCD-1059Sk (derivada de pele normal humana). As células serão cultivadas em DMEM (Meio Mínimo de Eagle modificado por Dulbecco, Sigma, CA, USA) suplementado com 10% de soro fetal bovino (FBS, Cultilab, SP, Brasil) e mantidas em estufa a 37°C, contendo 5% de CO₂. As subculturas serão feitas a cada dois dias e estoques serão armazenados em nitrogênio líquido.

2.2. Origem das substâncias PQM-218 e PQM-219

As moléculas serão sintetizadas e, gentilmente, cedidas pelo professor Dr. Claudio Viegas Junior do Instituto de Química da UNIFAL-MG. As substâncias serão solubilizadas em DMSO para a obtenção de uma solução estoque (20 mM), e diluições serão realizadas, em meio de cultura, para obtenção das soluções de uso imediatamente antes do tratamento.

2.3. Ensaio de capacidade clono gênica

As células serão semeadas em placas de 35mm de diâmetro em baixo densidade (200 células por placa). Após a aderência (24 horas), as culturas serão tratadas com os diferentes complexos nas concentrações de 1 µM e 2 µM por 24h. Após esse período, as células serão mantidas em meio fresco por mais 14 dias em estufa a 37°C, contendo 5% de CO₂. Na sequência, as células serão lavadas com PBS (phosphate-buffered saline), fixadas por 30 minutos com Metanol P.A (Sigma Aldrich LTDA, Brasil), deixadas até completar a secagem e coradas com solução Giemsa 1:4 (Sigma Aldrich LTDA, Brasil), por 5 minutos. A contagem do número de colônias será reali-

zada com auxílio de esteromicroscópio (Zeiss). Serão considerados como colônias aquelas que possuírem, no mínimo, 50 células. Os dados serão apresentados como a média \pm desvio padrão (DP) de 3 experimentos independentes feitos em triplicata.

2.4. Determinação do índice mitótico e análise de elementos do citoesqueleto

As células serão plaqueadas em placas de 35mm de diâmetro (1x10⁵ células/placa) sobre lâmina. As culturas serão tratadas com os complexos de rutênio nas concentrações de 1 μ M e 2 μ M por 24 horas. Ao término do tratamento, as culturas serão lavadas com PBS e fixadas com paraformaldeído 3,7% em PBS por 20 minutos e incubadas com Triton X-100 (0,5%) por 10 minutos. Posteriormente, as amostras serão incubadas com anticorpo anti-tubulina (1:100, Sigma-Aldrich, Califórnia, Estados Unidos) a 4° C pernoite. No dia seguinte, após lavagens em PBS, as amostras serão incubadas com anticorpo secundário (anti-IgG de camundongo, 1:100, Sigma) conjugado a FITC por 2 horas. Para análise de F-Actina, as amostras serão coradas com faloidina conjugada a TRITC (Sigma-Aldrich, Califórnia, Estados Unidos). Os núcleos serão corados com DAPI (4',6-Diamidino-2'-Phenilindol diidrocloreto, Sigma-Aldrich, Califórnia, Estados Unidos). As lâminas serão montadas com Vecta Shield (Vector, abcam) e analisadas em microscópio de fluorescência (Nikon), no aumento 400x. Para a determinação do índice mitótico 2000 células serão analisadas por grupo. Os dados serão apresentados como a média \pm DP de 3 experimentos independentes feitos em duplicata.

2.5. Análise de progressão do ciclo celular

O plaqueamento será feito em placa de 35mm, utilizando inóculo de 2 x 10⁵ células por placa. Após tratamento (24h), as células serão

coletadas por digestão enzimática (Trypsin-EDTA solution/Sigma Aldrich LTDA, Brasil) e transferidas para tubos Falcon. O precipitado de células será obtido por centrifugação (5 minutos a 1500 rpm) e na sequência as células serão fixadas com etanol gelado (75% em PBS) por 30 minutos. Após novo ciclo de centrifugação, as células serão coradas por 1 hora em uma solução contendo PBS, RNase (1,5 mg/mL) e Iodeto de Propídio (90 μ g/mL) (Guava Technologies, Merck Millipore). As amostras serão analisadas no citômetro de fluxo (Guava Mini EasyCyte, 8HT) utilizando-se o software GuavaSoft 2.7. Os dados serão apresentados como a média \pm DP de 3 experimentos independentes feitos em triplicata.

2.6. Análise estatística

Os dados quantitativos serão apresentados como a média \pm DP de 3 experimentos independentes feitos em duplicata ou triplicata. Os dados serão submetidos a análise de variância one-way ANOVA, seguido pelo pós-teste de comparações múltiplas de Tukey. O software usado será o GraphPad Prism® 5.0 (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA, USA).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. O câncer

O câncer pode ser caracterizado como crescimento descontrolado de células que perdem a capacidade de responder aos sinais que regulam proliferação, diferenciação e morte celular, esse comportamento se dá através de alterações genéticas e epigenéticas (SILVA *et al.*, 2005). Trata-se de uma doença complexa e de difícil tratamento, uma vez que o processo de transformação maligna se dá por uma série de alterações genética e epigenética.

Em geral, as células tumorais apresentam alterações em processos biológicos importantes

para a manutenção da regulação do equilíbrio do corpo nos organismos multicelulares (SILVA *et al.*, 2005). Com isso, a alta taxa de mortalidade, segunda maior causa de morte da população mundial, ficando atrás somente das mortes ocasionadas por complicações cardiovasculares (FERLAY *et al.*, 2014), está, em geral, associada ao diagnóstico tardio da doença, bem como a ineficiência dos tratamentos convencionais incluindo a ressecção cirúrgica associada à radioterapia e quimioterapia (GADGEEL, *et al.*, 2012) o que torna assim o câncer um problema de saúde pública mundial.

3.2. O câncer de pulmão

O câncer de pulmão se trata de uma doença complexa, heterogênea e extremamente letal com sobrevida média de cinco anos, por isso pacientes que apresentam sinais e sintomas compatíveis a doença dever ser investigados de imediato, pois o respectivo diagnóstico precoce é a peça fundamental para o bom prognóstico da doença e manutenção da qualidade de vida. Apesar da resposta dos pacientes as terapias alvo-dirigidas serem positivas, os tumores normalmente adquirem certa resistência e a sobrevida dos pacientes não aumenta (SWEIS *et al.*, 2016).

Este é dado como o tipo de câncer mais comum no mundo, que pode ser classificado em dois subtipos principais: (1) carcinoma de células pequenas e (2) carcinoma de células não pequenas, sendo que o carcinoma de células não pequenas, em geral, são diagnosticados em fase avançada o que apresenta um pior prognóstico, e pode ser classificado em 3 subtipos, considerando características histológicas: (2.1) carcinoma de células escamosas, (2.2) adenocarcinoma, sendo este o subtipo mais diagnosticado, incluindo o grupo de pacientes não fumantes e (2.3) carcinoma de células grandes. Essas classes de tumores apresentam diferentes perfis biológicos que refletem em diferentes prognós-

tics e respostas terapêuticas (ROVIELLO, 2015).

Segundo a última estimativa mundial, realizada em 2012, existiram mais de 1,8 milhões de novos casos da neoplasia, sendo o câncer de pulmão o tipo mais incidente em todo o mundo com 1,2 milhões de casos sendo 16,7% do total, responsável por uma morte em cada cinco novos casos (FERLAY *et al.*, 2014). Em 2016, no Brasil, estima-se que cerca de 30 mil novos casos de câncer de pulmão foram diagnosticados (BRASIL, 2016).

Em geral, os pacientes quando diagnosticados encontra-se em estágio avançado, de modo que apenas um terço deles é direcionado à ressecção cirúrgica do tumor. A maioria dos casos é tratada com quimioterapia e radioterapia e, em muitos casos, são tratamento apenas paliativos (JAMNIK *et al.*, 2006) e, portanto, um pequeno número de pacientes sobrevive mais de cinco anos após o diagnóstico. A taxa de mortalidade por câncer de pulmão chega a ser maior que 90% (JAMNIK *et al.*, 2006). Com isso, fica evidente a necessidade de novas abordagens terapêuticas.

3.3. Produtos naturais: *cúrcuma longa*

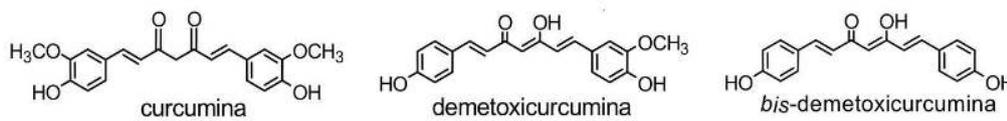
As pesquisas em produtos naturais que atuam diretamente no campo da oncologia, vêm apresentando avanços desde o século passado mostrando excelentes resultados, o que hoje proporciona a descoberta de várias substâncias utilizadas na terapêutica antineoplásica. O Brasil com sua elevada biodiversidade é um grande potencial para descobertas de medicamentos à base de produtos naturais, o que os tornam mais fáceis de serem encontrados.

Assim muitos já descobertos encontram-se em fases de teste clínicos para doenças, em especial o câncer, com o objetivo serem de mais fácil à administração e com pouco ou nenhum efeito colateral (COSTA-LUTOFO, *et al* 2010).

O Açafrão da Índia, também conhecido no Brasil como cúrcuma, açafrão, açafrão-da-terra, açafroeira, batatinha amarela, gengibre dourada e mangarataia, é uma monocotiledônea pertencente à família Zingiberaceae subordem Zingiberoideae (MATA *et al.*, 2004; MAIA *et al.* 1995), utilizado na culinária como tempero, desde tempos antigos, devido as suas características flavorizantes, corante e conservante de alimentos. Além disso, a cúrcuma é bastante conhecida e explorada pela medicina asiática e chinesa tradicional, sendo que usada no tratamento de muitos problemas de saúde, tais como constipação intestinal, doenças de pele e diabetes (GUL *et al.*, 2004).

A parte da cúrcuma utilizada na culinária e na medicina é o rizoma, uma espécie de caule subterrâneo com crescimento horizontal paralelo a superfície do solo encoberto de folhas, em que são encontradas substâncias responsáveis na sua ação terapêutica, essas substâncias são os pigmentos curcuminóides, presentes na concentração de 2 a 5%, responsável pela coloração alaranjada e ação terapêutica, e os óleos essenciais também concentrados de 2 a 5% (ZHOU *et al.*, 2012). Esses pigmentos curcuminóides são compostos polifenólicos que podem ser isolados do açafrão e dividido em três grupos: curcumina (diferuloilmetano), demetoxicurcumina e bis-demetoxicurcumina. (**Figura 7.1**) (JURENKA, 2009).

Figura 7.1 Estrutura química dos pigmentos curcuminóides isolados do rizoma da *Cúrcuma longa*



Fonte: Adaptado de CECILIO-FILHO, 1996.

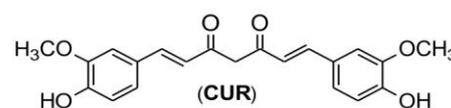
3.4. Curcumina

A Curcumina (diferuloilmetano) é um composto fenólico insolúvel em água com composição atômica C₂₁H₂₀O₆ (**Figura 7.2**) e massa molecular de 368,39 g/mol, trata-se de um pó cristalino amarelo – alaranjado com uma estrutura susceptível à degradação fotoquímica (GRYNKIEWICZ; SLIFIRSKI, 2012), apresentam diversas características químicas e por isso são capazes de modular diversas vias de sinalização celular e afetar vários alvos moleculares diferente sendo empregada a prevenção de diversas doenças como o câncer, além disso possuem o maior número de estudos farmacológicos realizados, dentre os metabólitos especiais do vegetal (REUTER, *et al.*, 2011).

Estudos mostram a eficácia da molécula quando usada em *in vitro* e *ex vivo*, porém um dos maiores problemas referentes à utilização

clínica da curcumina é devido sua à baixa biodisponibilidade.

Figura 7.2 Estrutura química da curcumina



Fonte: Adaptado de Naksuriya *et al.*, 2015

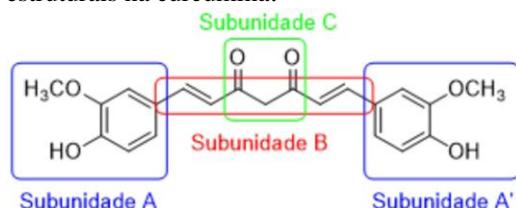
Esta também possui baixa absorção no corpo humano devido à pouca solubilidade em água e a presença de sítios lábeis ao metabolismo da substância faz com que a mesma tenha uma metabolização hepática rápida com alto teor de eliminação e instabilidade no pH intestinal, o que de fato limita sua ação terapêutica (DUDHATRA *et al.*, 2012; REUTER, *et al.*, 2011). Assim, várias estratégias têm sido empregadas na tentativa de aumentar a solubilidade, estabilidade e atividade farmacológica da curcumina, incluindo o uso de adju-

vantes que bloqueiam a sua biotransformação, como é o caso da piperina, um alcalóide que inibe os processos de glucuronidação hepática e intestinal, e aumenta o efluxo de drogas (ZHOU *et al.*, 2012).

Outras técnicas clássicas que se baseiam em parâmetros físicos tais como calor, pH e formação de complexos com íons metálicos, polímeros ou soro, podem ser aplicadas para uma melhor solubilidade da curcumina. Além disso, a quercetina, um flavonoide, parece aumentar a biodisponibilidade da curcumina por meio da inibição da glicoproteína P. Os lipossomas, nanopartículas, complexação com ciclodextrina e também a modificação estrutural da molécula de curcumina, através da síntese de análogos moleculares são capazes de aumentar o efeito terapêutico (DUDHATRA *et al.*, 2012; PARK *et al.*, 2013).

A curcumina possui papel fundamental quando se trata em prevenção e combate contra ao câncer, porém devido à baixa biodisponibilidade da molécula a síntese de análogos moleculares através de homologação inferior da subunidade B (**Figura 7.3**) gere derivados que apresente uma carbonila (diarilpentanoides e chalconas) (SUETH-SANTIAGO *et al.*, 2015).

Figura 7.3 Subunidades passíveis de modificações estruturais na curcumina.



Fonte: Adaptado Química Nova 2015.

Os análogos diretos gerados são produtos naturais isolado dos rizomas da cúrcuma longa em concentrações mais baixa do que a curcumina. Esse serve como protótipo para a síntese dos outros diarilpentanoides, que em modelos de células tumorais funcionam tanto como um inibidor de crescimento celular quanto como

um padrão estrutural passível de hibridação com sondas fluorescentes para detecção de tumores in vivo (SUETH-SANTIAGO *et al.*, 2015).

Por fim, ainda quando se diz em construção de análogos da curcumina, obtidos por homologação inferior, destaca-se a classe das chalconas, sintetizadas a partir do procedimento simples de condensação aldólica entre diversos aldeídos e acetofenonas o que forma assim uma coleção de derivados muito grande. Estas quando avaliadas apresentam uma maior capacidade de inibição do crescimento de células tumorais quando comparadas com a curcumina original (SUETH-SANTIAGO *et al.*, 2015).

4. CONCLUSÃO

Dados prévios do laboratório de Biologia Molecular da Universidade Federal de Alfnas mostraram uma promissora atividade antitumoral de moléculas sintéticas contendo domínios de analogia com a curcumina e o resveratrol sobre células derivadas de câncer de mama.

Dessa forma, os novos análogos foram sintetizados a partir da molécula mais promissora (PQM-162) e as modificações estruturais conferiram as substâncias PQM-218 e PQM-219 uma ampla seletividade para células A549, as quais são derivadas de adenocarcinoma pulmonar. Foi observada uma significativa redução na viabilidade celular após tratamento de 48 horas com as referidas substâncias na concentração de 40 μ M. Assim, é relevante entender se a redução na viabilidade, previamente observada, está relacionada à atividade citotóxica e/ou antiproliferativa das substâncias testadas.

Por tanto, espera-se que as substâncias, a base de cúrcuma e resveratrol, estudadas PQM-218 e PQM-219 variantes do protótipo PQM-162 inibam a proliferação de células cancerosas da linhagem A549 (adenocarcinoma de pulmão) de maneira seletiva.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BRASIL, Ministério da Saúde; Câncer de Pulmão. 2016. Instituto Nacional de Câncer. Disponível em: <<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/pulmao>>. Acesso em: 07 maio 2019.
- CECÍLIO FILHO, A. B. & VILLAS BOAS, E. V. de B. Efeito do tempo de armazenamento sobre a composição química da cúrcuma. In: Congresso brasileiro de ciência e tecnologia de alimentos, Sociedade Brasileira de Ciência e Tecnologia de Alimentos, v. 15 p. 124, 1996, Poços de Caldas.
- COSTA-LUTOFO, L. V. *et al.* A Contribuição dos produtos naturais como fonte de novos fármacos anticâncer: Estudos no laboratório nacional de oncologia experimental da Universidade Federal do Ceará. *Revista Virtual Química*.v.2, p. 47, 2010.
- DUDHATRA, G. B. *et al.* A Comprehensive Review on Pharmacotherapeutics of Herbal Bioenhancers. *Scientific World Journal*, v. 2012, p. 637-953, 2012.
- FERLAY, J. *et al.* Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer*, Lyon, v. 136, p. 359-386, 2014.
- GADGEEL, S. M.; *et al.* Treatment of Lung Cancer. *Radiologic Clinics of North America*, Detroit, v. 50, n. 5, p. 961-969, 2012.
- GRYNKIEWICZ, G. & ŚLIFIRSKI, P. Curcumin and curcuminoids in quest for medicinal status. *Acta Biochimica Polonica*, v. 59, n. 2, p. 201-12, 2012.
- GUL, N. *et al.* Studies on the antibacterial effect of different fractions of curcuma longa against urinary tract infection isolates. *Pakistan Journal of Biological Sciences*, v. 7, n. 12, p. 2055-2060, 2004.
- JAMINIK S, *et al.* Carcinoma broncogênico: Tratamento oncológico clínico e radioterapia. In. Nery LE, Fernandes ALG, Perfeito JA, Editores. *Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar*. Unifesp/EPM – Pneumologia - São Paulo. Manole, 2006 p. 511-28.
- JURENKA, J.S. Anti-inflammatory properties of curcumin, a major constituent of *Curcuma longa*: a review of preclinical and clinical research. *Alternative Medicine Review*, v. 14, n. 2, p. 141-53, 2009.
- MAIA, N.B *et al.* Influência de tipos de rizomas de multiplicação no crescimento de *Curcuma longa* L. (*Cúrcuma*). *Bragantia*, v. 54, n. 1, p. 33- 7, 1995.
- MATA, A. R. *et al.* Identificação de compostos voláteis da cúrcuma empregando microextração por fase sólida e cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas. *Ciência e Tecnologia de Alimentos*, v. 24, n. 1, p. 151-157, 2004.
- NAKSURIYA, ORNCHUMA *et al.* Micelas poliméricas à base de HPMA para solubilização de curcumina e inibição do crescimento de células cancerígenas. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, v. 94, p. 501-512, 2015.
- PARK, W. *et al.* New perspectives of curcumin in cancer prevention. *Cancer Prevention Research (Phila)*, v. 6, n. 5, p. 387-400, 2013.
- REUTER, Simone *et al.* Alterações epigenéticas induzidas pela curcumina e outros compostos naturais. *Genes & Nutrition*, v. 6, n. 2, pág. 93-108, 2011.
- ROVIELLO, G. The distinctive nature of adenocarcinoma of the lung. *OncoTargets and Therapy*, Brescia, v. 8, p. 2399-2406, 2015.
- SILVA, L. R. J. *et al.* Relationship between polymorphisms in genes involved in homocysteine metabolism and material risk for down syndrome in Brazil. *American Journal of Medical Genetics*, v. 135, p. 263-267, 2005.
- SUETH-SANTIAGO *et al.* Curcumin, the golden powder from turmeric: insights into chemical and biological activities. *Revista Química Nova*. v. 38, p 538-552, 2015.
- SWEIS, R. F. *et al.* Concurrent EGFR mutation and ALK translocation in non-small cell lung cancer. *Cureus*, Chicago, v. 8, n. 2, p. e513, 2016.
- ZHOU, H. *et al.* Targets of curcumin. *Curr Drug Targets*, v. 12, n. 3, p. 332-347, 2012.

CAPÍTULO 08

EPIDEMIOLOGIA BRASILEIRA DO LINFOMA DE HODGKIN

ANDREI LEONARDO SCHUSTER¹

BÁRBARA FRANCCESCA BRANDALISE BASSANI¹

EDUARDO ANZOLIN COSER¹

JÉSSICA SANTÂNGELO INEU CHAVES¹

ANA LAURA MARQUES LOPES¹

BÁRBARA STRAUSS¹

LAURA MOURA KIELING¹

ANA PAULA ROBASKI SCHELLE¹

ANTÔNIO CARLOS CAMPOS D'ALMEIDA²

1. Discente - Medicina na Universidade Luterana do Brasil (ULBRA).

2. Docente - Medicina na Universidade Luterana do Brasil (ULBRA).

1. INTRODUÇÃO

O Linfoma de Hodgkin (LH) é definido como uma neoplasia linfoproliferativa, na qual está presente a multiplicação de células de Reed-Sternberg resultantes da malignização de linfócitos B do centro germinativo, as quais estão cercadas por um meio inflamatório reativo composto por leucócitos, plasmócitos, histiócitos e fibroblastos. O LH pode afetar outros órgãos como o fígado, pulmões e medula óssea (BRASIL, 2020; SHANBHAG & AMBINDER, 2018).

A classificação de Tumores dos Tecidos Hematopoiéticos e Linfoides da Organização Mundial da Saúde classifica o LH em dois tipos: LH Clássico (LHc) e LH Nodular de Predomínio de Linfócitos (LHNPL). Esses se diferenciam por sua morfologia, características fenotípicas e moleculares, além de suas manifestações clínicas (ALDIN *et al.*, 2020). O LHc é uma neoplasia de comportamento agressivo, enquanto o LHNPL costuma ser indolente. Ainda, o LHc é subdividido em quatro subtipos: esclerose nodular, celularidade mista, predomínio linfocitário e depleção linfocitária (SHANBHAG & AMBINDER, 2018).

O subtipo esclerose nodular corresponde a 70% dos casos de LHc e 80% desses pacientes apresentam linfonodomegalia. O subtipo celularidade mista representa 20% a 25%, sendo mais frequente em pacientes com HIV e em países em desenvolvimento. Já o subtipo linfocitário compõe 5% dos casos e o subtipo depleção linfocitário corresponde a menos de 1% dos casos, sendo o subtipo mais raro (SHANBHAG & AMBINDER, 2018).

O LH corresponde a aproximadamente 10% a 15% de todos os linfomas e a cerca de 0,6% de todos os cânceres, apresentando distribuição etária bimodal, com o primeiro pico de incidência no final da adolescência e início da idade

adulto e o segundo pico em idosos. Atualmente, com o avanço dos tratamentos, o LH se tornou uma doença curável em cerca de 75% dos pacientes. Porém, aproximadamente 10% dos pacientes serão refratários ao tratamento inicial ou irão sofrer uma recaída, o que ocorre, principalmente, em casos mais graves (FERRI *et al.*, 2021; BRASIL, 2020; ALDIN *et al.*, 2020).

Dessa forma, o presente trabalho tem por objetivo apresentar os principais dados a respeito das internações e óbitos decorrentes do Linfoma de Hodgkin na população brasileira em relação à área geográfica, sexo, faixa etária e custo médio das internações nos últimos dez anos, a fim de demonstrar a importância e impacto da doença ao sistema de saúde brasileiro.

2. MÉTODO

Trata-se de um estudo descritivo transversal, realizado no período de fevereiro a março de 2022, por meio de pesquisas nas bases de dados do Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS), por meio da plataforma do Tabnet/DATASUS. Foram analisadas, internações e óbitos segundo Região/Unidade da Federação, Faixa Etária, Sexo e Valor médio das internações. As informações foram filtradas utilizando o capítulo CID-10, onde buscou-se informações sobre doenças do sangue, órgãos hematológicos e transtornos imunitários e, por meio da lista de morbidade CID-10, foi selecionado o tópico sobre Doença de Hodgkin. O período analisado se estende de janeiro de 2012 a dezembro de 2021, sendo filtrado por meio do item “ano de processamento”. A busca por referencial teórico ocorreu nas plataformas digitais: PubMed e Cochrane. Foram utilizados os seguintes descritores: Hodgkin Disease, Epidemiology.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Panorama geral das internações e óbitos decorrentes do Linfoma de Hodgkin no Brasil

O Brasil apresentou 46.316 internações decorrentes do LH durante o período de 2012 a 2021. A variação foi de 4.047, em 2012, a 5.290, em 2021, sendo 2019 o ano com o maior número de internações, 5.527, e 2015 o menor, com 3.910. No que convém aos óbitos ocorridos durante o período, foram registrados 1.995. A variação durante os anos foi de 232, em 2012, a 185, em 2021. O ano que apresentou o maior número de óbitos foi 2016, com 235, e o menor foi 2020, com 167.

3.2. Estatísticas das internações e óbitos segundo Região/Unidade da Federação

Observando a epidemiologia segundo as regiões brasileiras, a região que apresentou o maior número de internações foi a Sudeste, que totalizou 21.476 (46,4%), seguida da Nordeste, com 11.301 (24,4%), Sul, com 8.082 (17,4%), Centro-Oeste, 3.337 (7,2%) e Norte, com 2.120 (4,6%). Em relação aos óbitos segundo região brasileira, novamente a região Sudeste apresenta os maiores números, com 914 (46%), seguida da Nordeste, com 472 (23,6%), Sul, com 340 (17%), Centro-Oeste, com 138 (6,9%) e Norte, com 131 (6,5%).

Observando mais a fundo cada região, temos que, na região Sudeste, o estado de São Paulo totalizou 12.363 (57,6%) internações e 458 (50,1%) óbitos, seguido do estado de Minas Gerais, com 5.093 (23,7%) e 247 (27%), respectivamente, do Rio de Janeiro com 2.934 (13,7%) e 173 (19%), e do estado do Espírito Santo, com 1.086 (5%) e 36 (3,9%). Na região Nordeste, observa-se o estado de Pernambuco com 3.252 (28,8%) internações e 105 (22,3%) óbitos, seguido do estado da Bahia, com 2.663

(23,6%) e 117 (24,6%), do Rio Grande do Norte, 926 (8,2%) e 39 (8,3%), da Paraíba, com 901 (8%) e 23 (5%), do Ceará, com 884 (7,8%) e 38 (8%), do Piauí, com 815 (7,2%) e 43 (9,1%), do Maranhão, com 798 (7%) e 46 (9,8%), de Alagoas, com 728 (6,4%) e 36 (7,6%), e, por fim, do estado de Sergipe, com 334 (3%) internações e 25 (5,3%) óbitos. Seguindo para a região Sul, é possível observar que o estado do Rio Grande do Sul totalizou 3.263 (40,4%) internações e 144 (42,4%) óbitos, o Paraná, 2.487 (30,8%) e 120 (35,3%), e Santa Catarina, 2.332 (28,8%) e 76 (22,3%). Adentrando o Centro-Oeste, observa-se o estado de Goiás com o maior número de internações e óbitos, 1.241 (37,2%) e 58 (42%), respectivamente, seguido do Mato Grosso, com 787 (23,6%) e 35 (25,4%), do Distrito Federal, com 740 (22,2%) e 22 (16%), e do Mato Grosso do Sul, com 569 (17%) e 23 (16,6%). Por último, a região Norte, que totalizou 2.120 internações e 131 óbitos, sendo divididos, respectivamente, em: Pará, 840 (39,6%) e 58 (44,3%), Amazonas, com 391 (18,4%) e 16 (12,2%), Tocantins, com 365 (17,2%) e 14 (10,7%), Rondônia, 305 (14,4%) e 22 (16,8%), Roraima, 91 (4,3%) e 11 (8,4%), Acre, com 78 (3,7%) e 5 (3,8%), e Amapá, com 50 (2,4%) e 5 (3,8%).

3.3. Estatísticas das internações e óbitos segundo faixa etária

Avançando para a avaliação entre internações e óbitos relacionados com a idade, foi possível observar que a faixa etária com maior número de internações foi entre 20 e 29 anos, que totalizaram 11.636 (25,1%), seguidos daqueles com idade entre 30 e 39 anos, com 7.997 (17,3%), dos com 15 a 19 anos, 6.882 (14,8%), dos entre 40 e 49 anos, 4.549 (9,8%), dos com 10 a 14 anos, com 4.073 (8,8%), dos entre 50 e 59 anos, 3.788 (8,2%), daqueles entre 60 e 69 anos, 2.926 (6,3%), dos com 5 a 9 anos, 1.997

(4,3%), 70 a 79 anos, 1.425 (3,1%), dos com 1 a 4 anos, 556 (1,2%), dos maiores de 80 anos, 415 (0,9%), e, por fim, os menores de 1 anos, com 72 (0,2%) internações.

No que convém aos óbitos por faixa etária, foram totalizados 323 (16,2%) por parte dos com idade entre 20 e 29 anos, seguidos dos com 30 a 39 anos, com 316 (15,8%), 50 a 59 anos, 312 (15,6%), dos entre 60 e 69 anos, com 293 (14,7%), 40 a 49 anos, 256 (12,8%), dos com 70 a 79 anos, 227 (11,4%), dos com 15 a 19 anos, 96 (4,8%), dos maiores de 80 anos, 90 (4,5%), dos com 10 a 14 anos, 45 (2,3%), dos entre 5 e 9 anos, 22 (1,1%), dos com entre 1 e 4 anos, 11 (0,6%), e, por fim, dos menores de 1 ano, com 4 (0,2%) óbitos.

3.4. Estatísticas das internações e óbitos segundo sexo

Em relação às internações de acordo com o sexo, é possível observar a prevalência de internações por parte do sexo masculino que, durante o período, foi responsável por 25.699 (55,5%), sendo 20.617 (44,5%) por parte do sexo feminino. Já no quesito óbitos, foram registrados 1.144 (57,3%) por parte do sexo masculino e 851 (42,7%) pelo feminino.

3.5. Valor médio das internações segundo Região/Unidade da Federação

É importante também observar a média dos custos das internações decorrentes do LH. Sendo assim, se observa um aumento durante o período, de R\$2.153,14, em 2012, a R\$2.633,16, em 2021, com média de custos de todo o período de R\$ 2.496,76. O ano com a maior média foi 2018, com R\$2.760,86, e o menor, 2012. Tendo em vista o valor médio de internação durante o período segundo região brasileira, temos: região Sul, com R\$ 2.705,17, região Sudeste, com R\$ 2.642,54, região Centro-Oeste, R\$2.234,24, região Nordeste, R\$2.210,78, e

região Norte, com R\$2.163,14. Observaremos a seguir os custos de acordo com cada estado. Na região Sul, que apresentou a maior média de custos dos últimos dez anos, o estado do Paraná exibiu a maior média, com R\$ 2.946,28, seguido de Santa Catarina, com R\$2.915,28, e do Rio Grande do Sul, com R\$ 2.371,24. Passando para a região Sudeste, observa-se o estado de São Paulo com uma média de R\$ 2.765,12, o estado de Minas Gerais, com R\$ 2.676,89, o Rio de Janeiro, com R\$2.377,04, e o Espírito Santo, com R\$ 1.803,20. No que convém a região Centro-Oeste, o Mato Grosso se apresenta com uma média de R\$2.805,02, o estado de Goiás com R\$2.622,95, o Mato Grosso do Sul com R\$1.565,15 e o Distrito Federal com R\$1.489,78. Adentrando a região Nordeste, observa-se o estado do Ceará com a maior média de custos de internação, com R\$3.974,74, seguido do estado de Alagoas, com R\$2.508,64, de Sergipe, R\$2.480,71, de Pernambuco, com R\$ 2.432,27, do Rio Grande do Norte, com R\$2.305,46, da Paraíba, R\$2.250,43, do estado da Bahia, com R\$1.813,33, do Piauí, R\$1.371,35, e, por fim, do estado com a menor média de custo durante o período, o Maranhão, com R\$998,46. A região Norte possui o primeiro e o segundo estado com a maior média no período, é o caso do Acre, com R\$4.760,41, e do Amapá, com R\$ 4.509,65, que são seguidos pelo estado do Tocantins, com R\$2.170,43, do Pará, com R\$2.121,17, do Amazonas, com R\$2.026,26, Rondônia, com R\$ 1.694,67, e de Roraima, com R\$1.163,98 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022; BASSANI *et al.*, 2021).

4. CONCLUSÃO

É possível observar que as internações decorrentes do Linfoma de Hodgkin aumentaram cerca de 30,7% durante o período analisado, porém a taxa de óbitos decresceu apro-

ximadamente 20,2%. Analisando a distribuição regional, observou-se que a região Sudeste, que corresponde a cerca de 42% da população brasileira, foi responsável pela maior taxa de internações (46,4%) e de óbitos (46%).

Quanto à epidemiologia dos estados brasileiros, vemos o estado de São Paulo, que constitui 26% da população brasileira, com a maior taxa de internações e óbitos do país e mais da metade das internações (57,6%) e óbitos (50,1%) da região Sudeste. Por outro lado, o estado do Amapá, que corresponde a cerca de 0,36% da população total do país, apresentou o menor número de internações e de óbitos, quesito no qual iguala-se ao estado do Acre.

Além disso, foi observado que a faixa etária mais afetada foi a dos pacientes entre 20 e 29 anos, que apresentaram tanto o maior número de internações (25,1%), quanto de óbitos (16,2%), indo de acordo com o que é citado na literatura em relação a um dos principais picos de incidência do LH. Quanto à faixa etária

menos afetada, temos os menores de 1 ano exibindo as menores taxas de internação (0,2%) e óbitos (0,2%).

Por fim, o valor médio das internações aumentou cerca de 22,3% no período. Ainda que a região Sudeste apresente maior prevalência de internações e óbitos, a região Sul é a que apresentou a maior média de custo, com o Paraná sendo o estado com o maior custo médio nessa região. Entretanto, o estado com a maior média de custo de internação a nível nacional foi o estado do Acre. Após a apresentação e análise acerca da epidemiologia brasileira do LH nos últimos dez anos, é possível refletir a importância do seu devido conhecimento para um diagnóstico precoce e assertivo, uma vez que, caso seja manejado adequadamente, o paciente pode ser efetivamente curado. Além disso, com a visualização da distribuição geográfica das internações e óbitos, é possível melhor alocar recursos para tratamento e suporte ao paciente internado.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALDIN, A. *et al.* Interim PET-results for prognosis in adults with Hodgkin lymphoma: a systematic review and meta-analysis of prognostic factor studies. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 1. Art. No.: CD012643. 2020.

BASSANI, B.F.B.; *et al.* Comparação de Internações por Linfoma de Hodgkin e Não Hodgkin no Brasil: Estudo Epidemiológico de 2015 a 2020. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, v. 43, s.1, p. 474-475, 2021.

BRASIL, M.S. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Linfoma de Hodgkin. DF, 2020. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/DDT_Linforma_de_Hodgkin_CP_11_2020.pdf. Acesso em: 19 de março de 2022.

FERRI, L. *et al.* Avaliação clínico-epidemiológica dos Linfomas de Hodgkin e Não Hodgkin no Hospital do Câncer de Londrina no ano de 2018. *Uningá Journal*, v. 58, p. eUJ3511, mar. 2021.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Morbidade Hospitalar do SUS (SIH/SUS). DATASUS. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sih/cnv/nruf.def>. Acesso em: 19 mar. 2022.

SHANBHAG, S. & AMBINDER, R.F. Hodgkin lymphoma: A review and update on recent progress. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, v. 68, p. 116-132, 2018.

CAPÍTULO 09

EFEITOS ADVERSOS E MANEJO DA TERAPIA CAR-T CELL

FERNANDO BARROSO DUARTE¹

BEATRICE ARAÚJO DUARTE²

JOÃO VITOR ARAÚJO DUARTE²

MATHEUS VASCONCELOS HORTA²

ISLARA RODRIGUES CAVALCANTE²

JULIA ANGELIM FREITAS CARDOSO²

MARIANNY DA SILVA BARRETO²

NATÁLIA MARINHO PORTO LIMA²

NYCOLE ARRUDA MIHALIUC FRANCO²

PEDRO BEZERRA DE MENEZES²

ROBERTO ROCHA EISELE²

VANESSA BERTO GOMES PRAXEDES²

LUCIANA CARLOS³

1. Docente - Departamento de Cirurgia, Universidade Federal do Ceará (UFC)

2. Discente - Medicina em Centro Universitário Christus (Unichristus)

3. Docente - Direção do HEMOCE.

Palavras-chave: Imunoterapia, CAR-T-Cell, Efeitos adversos.

1. INTRODUÇÃO

O câncer é uma das principais causas de mortalidade e morbidade no mundo, e um dos principais obstáculos para o aumento da expectativa de vida (BRAY *et al.*, 2018). Tal fato justifica a busca constante por novos agentes terapêuticos que sejam mais eficazes para o tratamento dessa doença. Nesse contexto, a imunoterapia se destaca como uma forma promissora para o enfrentamento do câncer, uma vez que, a partir dela, busca-se estimular, de forma específica, a resposta imune contra as células cancerígenas (JUNE & SADELAIN, 2018).

A imunoterapia de maior destaque na atualidade é a terapia CAR-T cell, que consiste, tipicamente, no isolamento de células T do paciente por meio de aférese, as quais são geneticamente modificadas para expressar um receptor de antígeno quimérico (CAR), que é produzido sinteticamente para interagir de forma altamente específica com antígenos expressos em células tumorais, redirecionando a atividade das células T para a eliminação das células cancerígenas. Após esse processo, as células CAR-T são expandidas em laboratório e infundidas no paciente, para que ocorra a resposta imune (HOSEN, 2020; RODDIE *et al.*, 2019; STERNER & STERNER, 2021).

Essa técnica obteve sucesso, com elevadas taxas de remissão, no tratamento da leucemia linfoblástica aguda e do linfoma difuso de grandes células B, em que as células CAR-T foram direcionadas contra o antígeno CD19. Isso motivou, em 2017, a aprovação dessa terapia nos EUA pelo FDA (Food and Drug Administration), bem como a aprovação desse tratamento avançado no Brasil, em fevereiro de 2022, pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BRASIL, 2022; HOSEN, 2020; JUNE & SADELAIN, 2018).

Dessa forma, a terapia com células CAR-T apresenta uma grande chance de promover respostas curativas, sendo objeto contínuo de estudo para ser empregada no tratamento de outros tipos de câncer, como o Mieloma Múltiplo, que tem se revelado um alvo promissor nas últimas pesquisas (HOSEN, 2020).

No entanto, um dos desafios para o emprego dessa técnica é a alta taxa de toxicidade, que depende, principalmente, da estrutura do CAR, do tipo de tumor e do alvo específico (STERNER & STERNER, 2021). Entre esses efeitos adversos estão a tempestade de citocinas, a síndrome de neurotoxicidade, infecções e citopenias.

A Síndrome de Neurotoxicidade é o segundo efeito adverso mais comum relacionado à Terapia com CAR-T cell. As manifestações clínicas que podem estar presentes são cefaleia, delírio, confusão mental, convulsão, distúrbios de linguagem, e menos frequentemente, edema cerebral. A fisiopatologia relacionada à Síndrome de Neurotoxicidade não é totalmente esclarecida, o que foi descoberto é que ocorre um comprometimento da barreira hematoencefálica, associado a altos níveis de citocinas no sangue e no líquido cefalorraquidiano, bem como a ativação endotelial.

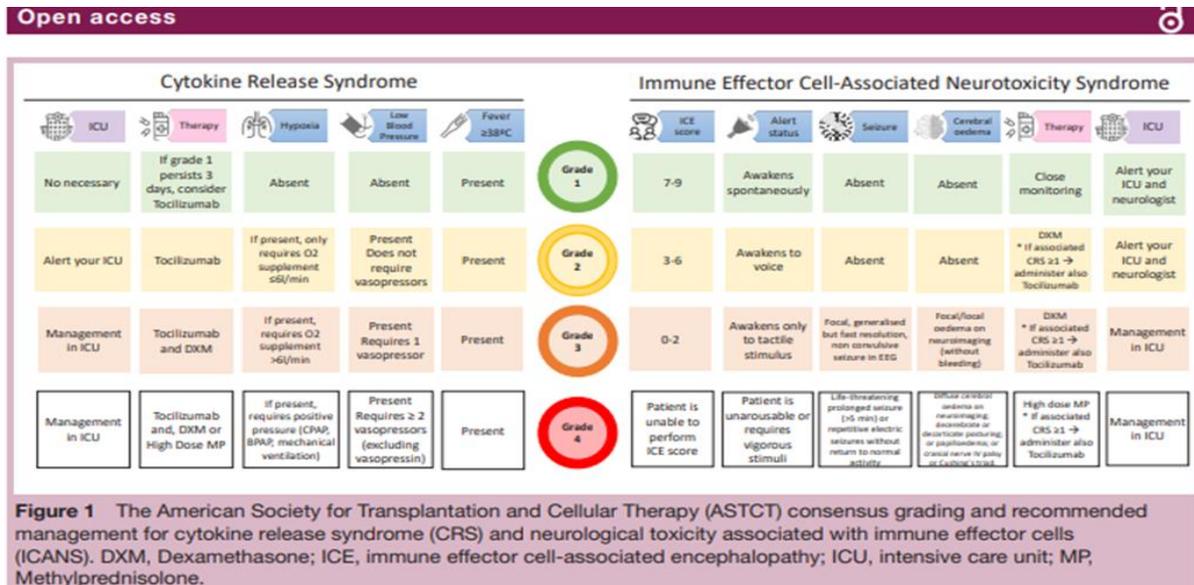
Os pacientes que realizam o tratamento com CAR-T cell podem ser significativamente imunocomprometidos devido à quimioterapia e sua malignidade, sendo dessa forma mais suscetíveis a infecções. As infecções podem ser observadas após um certo período após a infusão de células. As infecções bacterianas e virais são as mais comuns nos primeiros meses após o início da terapia, sendo as infecções fúngicas mais raras. Dessa forma, a monitorização dos pacientes febris após a infusão das células é de grande importância para identificar sinais de infecção.

A tempestade de citocinas (TC) é considerada um evento adverso que pode ocorrer no transplante de receptor quimérico de antígeno

de células T (RQACT). É classificada como uma reação sistêmica que é ativada por células T ligadas a receptores de células T ou ligadas ao RQACT que apresentam antígenos cognatos expressos por células tumorais (NEELAPU *et al.*, 2017). Geralmente a TC ocorre entre o primeiro dia e a segunda semana de pós transplante, apresentando sintomas de febre (38°C), hipóxia (necessidade de suporte de oxigênio), hipotensão (definida pela necessidade de reposição volêmica ou pela necessidade de uso de

vasopressores) e/ou disfunções orgânicas (YÁÑEZ *et al.*, 2020). Tal classificação foi proposta pela Sociedade Americana de Transplante e Terapia Celular, sendo de extrema importância para o manejo e para a classificação clínica, apresentando como única terapia aprovada em casos de CRS (CYTOKINE RELEASE SYNDROME) ≥ 2 o uso de Tocilizumab que é um anticorpo monoclonal antagonista do receptor de IL-6, como mostrado na **Figura 9.1**.

Figura 9.1 TEMPESTADE DE CITOCINAS



Fonte: Sociedade Americana de Transplante e Terapia Celular

A ocorrência de citopenias após o Transplante de receptor quimérico de antígeno de células T (RQACT) é geralmente observada até o dia 28 pós transplante, sendo classificada como citopenia precoce, porém alguns pacientes apresentam citopenias após 90 dias de transplantados que é classificada como citopenia tardia.

No 1º mês pós transplante são relatados casos de anemia, trombocitopenia e neutropenia que são relacionados à linfodepleção, ao transplante prévio de células-tronco, a gravidade da tempestade de citocinas e à síndrome de ativação macrófágica. Para pacientes com neutropenia é recomendado a consideração do uso de

fator estimulador de colônias de granulócitos, pois alguns pacientes podem apresentar citopenias prolongadas (YÁÑEZ *et al.*, 2020).

Apenas 16% dos pacientes que estão em remissão completa apresentarão citopenias tardias, sendo mais frequente em pacientes classificados >3 na escala Americana de CRS. Acredita-se que a fisiopatologia é baseada no processo inflamatório, ademais é preciso descartar o diagnóstico de Síndrome Mielo-displásica, visto que esses pacientes passaram por vários procedimentos hematológicos prévios (YÁÑEZ *et al.*, 2020). Esta revisão bibliográfica tem o objetivo de discutir os efeitos adversos e o manejo da terapia CAR-T cell.

2. MÉTODO

Trata-se de uma revisão bibliográfica realizada no período de fevereiro e março de 2022, por meio de pesquisas nas bases de dados: Google Acadêmico, Scientific Electronic Library Online (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), PubMed e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS). Desta busca foram encontrados 30 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês, português ou espanhol; publicados no período de 2016 a 2022 e que abordavam a terapia CAR-T cell e seus subsequentes efeitos adversos. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção restaram 17 artigos os quais foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordados com base na âncora teórica.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os sinais e sintomas ocorre geralmente nas primeiras uma ou duas semanas após o tratamento, devido ser infusão única, são geralmente temporários e os principais da neurotoxicidade são: delírio, cefaleia, distúrbio de linguagem, tremor, fraqueza focal transitória, distúrbios comportamentais, ataxia, neuropatia periférica, alterações visuais e fraqueza generalizada, convulsões e sintomas agudo edema cerebral.

Em estudos foram vistos que, o sinal mais comum, presente em 66% dos pacientes com neurotoxicidade foi o comprometimento transi-

tório da atenção e do processamento cognitivo, manifestando-se como delírio ou confusão. Outro sinal muito frequente, foi o distúrbio de linguagens associado a delirium. A cefaleia também é um sinal muito comum, e sua associação temporal com outros sinais sugere que seja uma manifestação da neurotoxicidade (GUST *et al.*, 2018).

O edema cerebral agudo é uma complicação com risco de vida, mortes devido a edema cerebral foram relatadas em ensaios clínicos usando construtos CAR contendo domínios coestimulatórios 4-1BB ou CD28, o edema cerebral pode se desenvolver em horas, enquanto a SRC está diminuindo, que leva a confusão ou sonolência para coma e morte cerebral (GUST *et al.*, 2018).

3.1. Citopenias

A terapia com células CAR-T revolucionou o prognóstico de malignidades como a leucemia linfoblástica aguda e o linfoma difuso de grandes células B. Todavia, apesar de tamanha relevância, toxicidades hematológicas graves têm se mostrado um problema recorrente. Tais toxicidades hematológicas, segundo Nagle *et al.*, estão associadas a sobrevida global mais curta de 1 ano, maior risco de infecção, hospitalização prolongada, alto custo médico e diminuição da qualidade de vida.

Os critérios para citopenia foram estabelecidos pelo *Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR)*. De acordo com ele, neutropenia e neutropenia grave são definidas por contagem absoluta de neutrófilos menor que $1.5 \times 10^9/L$ e $0.5 \times 10^9/L$, respectivamente. Anemia é definida como concentração de hemoglobina inferior a 120 g/L em homens e 110 g/L em mulheres; níveis inferiores a 60 g/L referem-se a anemia grave. Trombocitopenia e trombocitopenia grave foram definidas, respectivamente, como contagem de plaquetas $< 100 \times 10^9/L$ e $< 20 \times 10^9/L$.

De acordo com Luo *et al.*, que analisou 52 estudos, envolvendo 2004 pacientes, na meta-análise, a incidência de qualquer grau de neutropenia, trombocitopenia e anemia em pacientes que realizaram terapia com células CAR-T foi de, respectivamente, 80% (IC 95%: 68–89%), 61% (IC 95%: 49–73%) e 68% (IC 95%: 54–80%). Além disso, as incidências de neutropenia, trombocitopenia e anemia graves foram de, respectivamente, 60% (IC 95%: 49–70%), 33% (IC 95%: 27–40%) e 32% (IC 95%: 25–40%). O estudo revelou também que a toxicidade hematológica atingiu com maior frequência pacientes mais jovens.

Conforme Wang *et al.*, que realizou um estudo retrospectivo avaliando citopenias de início recente em 76 pacientes com leucemia linfoblástica aguda após infusão de células CAR-T, a incidência de neutropenia, anemia e trombocitopenia graves foram de respectivamente, 70%, 53% e 48%. Ademais, coortes com graus mais altos de síndrome de liberação de citocinas apresentaram maior grau de citopenia grave e com duração prolongada (NAGLE *et al.*, 2021; LUO *et al.*, 2022; WANG *et al.*, 2021).

3.2. Infecções

O tratamento com CAR-T cell mostra-se ser uma nova via de abordagem para diversos problemas hematológicos. Contudo, este método terapêutico possui seus riscos, isso se deve ao seu mecanismo de ação. Em síntese, as células T geneticamente modificadas são destinadas para identificar e eliminar células que expressam CD19 (Malignas ou “normais”), diante disso, os linfócitos B possuem o Grupamento de diferenciação 19 (CD19), estas células dispõem de um importante papel imunológico, em virtude disso, ocorrerá a supressão da imunidade, facilitando infecção oportunistas (YÁÑEZ *et al.*, 2020).

Cabe enfatizar, que após longos períodos de infusão de CAR-T cell diversas infecções po-

dem se manifestar juntamente com a síndrome de liberação de citocinas. As infecções mais prevalentes são infecções bacterianas, especialmente bacteremia, ademais, as infecções virais possuem uma grande relevância já as infecções fúngicas são relativamente raras. As causas mais comuns de infecções estão relacionadas ao trato respiratório superior (48%) e inferior (23%).

Nesse contexto, cabe ressaltar, que os danos a pacientes com Hepatite B ou C não são esclarecidos, uma vez que, este espectro de pacientes, são excluídos dos ensaios com células CAR-T, com isso, existe uma escassez de dados relacionados a este montante.

É necessário salientar algumas considerações especiais em relação ao COVID-19, enfatizando, que com a pandemia o tratamento de câncer aumentou sua complexidade. Desse modo, torna-se importante equilibrar o risco de atraso no tratamento em relação às máculas provenientes do COVID-19. Dessa maneira, diversas diretrizes indicam o atraso no tratamento com terapia células T modificadas por receptor de antígeno quimérico (CAR-T), sendo indicado atraso no tratamento até o momento em que o teste de COVID-19 negativo, ou no mínimo que o paciente se torne assintomático. De acordo com o CDC, é relevante que, pacientes que tenham recebido a vacina contra o COVID-19 anteriormente ao início de terapia com CAR-T cell sejam realizados uma nova dose posteriormente ao tratamento (UZZO, 2022).

3.3. Tempestade de citocinas - Síndrome da Liberação de Citocinas (Cytokine Release Syndrome)

A Síndrome da Liberação de Citocinas (SLC) é descrita como uma reação inflamatória sistêmica causada pela descarga de múltiplas citocinas efetivadas por células CAR T, após o reconhecimento do tumor in vivo, em conjunto com outras células do sistema imune do orga-

nismo do paciente, como macrófagos. Em sua maioria, a SLC está associada a carga tumoral, e tende a ocorrer no intervalo descrito por volta do primeiro dia e da segunda semana seguinte à infusão das células CAR-T (MAUDE *et al.*, 2018; SCHUSTER *et al.*, 2017). Apesar de infrequente, a SLC também pode ter uma manifestação de sinais e sintomas após os 14 dias, sendo assim descrita como tardia. Mesmo sendo classificada como uma condição grave, a SLC é completamente reversível se conduzida adequadamente (NEELAPU, 2019).

No que diz respeito a apresentação clínica desta condição, pode-se caracterizá-la por: febres altas, hipóxia, taquicardia sinusal, hipotensão, insuficiência cardíaca e disfunções orgânicas associadas em casos mais graves. Usualmente, temos descrito na literatura, a febre alta como primeira manifestação clínica decorrente da SLC, a qual pode ocorrer após horas ou alguns dias depois da infusão (TURTLE *et al.*, 2016). Logo após a febre alta, o paciente tende a evoluir com quadro de taquicardia sinusal, hipotensão (podendo necessitar de suporte com vasopressor) e insuficiência cardíaca. Além dis-

so, a descarga de citocinas pode culminar em uma saída de fluido dos capilares, condição denominada síndrome de extravasamento capilar, no qual o paciente poderá evoluir com dispnéia e hipóxia devido a formação de edema pulmonar. Em casos mais graves, o paciente pode necessitar de ventilação mecânica devido a quadro de insuficiência respiratória (MAUDE *et al.*, 2018).

Com a finalidade de estratificar o grau de acometimento do paciente e estabelecer um sistema de classificação consensual para toxicidades relacionadas ao CAR-T, a Sociedade Americana de Transplante de Sangue e Medula e Terapia Celular (ASTCT) publicou, em 2018, o Sistema de Classificação ASBMT para SLC. Como descrito nos **Quadros 9.1 e 9.2**. O sistema tem como base a avaliação de três sinais vitais: temperatura, pressão arterial e saturação de oxigênio. Pacientes que apresentam, em seu quadro, apenas febre alta, são considerados grau 1; enquanto pacientes com febre e hipotensão e/ou hipóxia que requerem quantidades crescentes de vasopressor e/ou suporte ao oxigênio são considerados com grau 2 a 4.

Quadro 9.1 Grau de SLC (ASTCT)

Grau de SLC (ASTCT)	Características
Grau 1	Febre com temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$, mas sem hipotensão ou hipóxia.
Grau 2	Febre com hipotensão não requer vasopressores e/ou hipóxia que exija cânula nasal de baixo fluxo.
Grau 3	Febre com hipotensão que requer um vasopressor com ou sem vasopressina e/ou hipóxia que requer cânula nasal de alto fluxo, máscara de máscara facial, não-rebreather ou máscara venturi.
Grau 4	Febre com hipotensão que requer vasopressores múltiplos (excluindo vasopressina) e/ou hipóxia que requerem pressão positiva (por exemplo, CPAP, BiPAP, intubação e ventilação mecânica).

Em se tratando do manejo da enfermidade, é importante salientar que, estratificar de acordo com a classificação da ASTCT é crucial para definição de plano terapêutico que será gerido

para o paciente com SLC. Pacientes com SLC grau 1 são normalmente gerenciados com cuidados de apoio, incluindo antipiréticos, hidratação de fluidos intravenosos (IV) e trabalho

diagnóstico para descartar uma infecção. Pacientes com neutropenia podem receber suporte de fator de crescimento, além de antibióticos, excluindo a infecção. Para pacientes com SLC grau 2, tocilizumabe com ou sem corticosteroides é administrado, além de cuidados de suporte contínuos, incluindo bolus de fluido intravenoso para hipotensão e oxigênio suplementar por cânula nasal de baixo fluxo para hipóxia. Os pacientes com SLC de grau 3 e 4 são gerencia-

dos na unidade de terapia intensiva com acompanhamento próximo, atendimento agressivo de apoio, vasopressores para hipotensão, entrega de oxigênio por máscara facial ou ventilação de pressão positiva, tocilizumabe e corticosteroides em uma dose de dexametasona de 10 a 20 mgs a cada 6 horas para grau 3 e até metilprednisolona 1000 mg/dia para grau 4. (YÁÑEZ *et al.*, 2020; NEELAPU, 2019; BRUDNO & KOCHEN-DERFER, 2019).

Quadro 9.2 Grau de SLC (ASTCT)

Grau de SLC (ASTCT)	Plano terapêutico
Grau 1	<ul style="list-style-type: none"> • Precauções de aspiração e hidratação intravenosa • Profilaxia convulsiva com levetiracetam • EEG • Imagem cerebral • Considerar tocilizumabe se houver SLC simultânea
Grau 2	<ul style="list-style-type: none"> • Cuidados de apoio como no grau 1 • Considerar dexametasona ou seu equivalente a metilprednisolona
Grau 3	<ul style="list-style-type: none"> • Cuidados de apoio como no grau 1 • Dexametasona 10-20 mg IV 6 horas ou equivalente a metilprednisolona • Controlar convulsões com benzodiazepínicos (para controle de curto prazo) e levetiracetam +/- fenobarbital e/ou lacosamida • Alta dose de metilprednisolona 1000 mg/dia para edema focal/local
Grau 4	<ul style="list-style-type: none"> • Cuidados de apoio como no grau 1 • Alta dose de metilprednisolona 1000 mg/dia • Controlar convulsões com benzodiazepínicos (para controle de curto prazo) e levetiracetam +/- fenobarbital e/ou lacosamida • Imagem da coluna vertebral para fraqueza motora focal • Menor ICP por hiperventilação, terapia hiperosmolar com soro fisiológico manitol/hipertônico, e/ou consulta de neurocirurgia para desvio ventriculoperitoneal em pacientes com edema cerebral

4. CONCLUSÃO

Em conclusão, a terapia com a célula CAR-T está surgindo como uma opção de cura para algumas neoplasias hematológicas. Com isso, uma melhor compreensão da fisiopatologia da citopenia pode descobrir novas estratégias para melhorar os cuidados de suporte.

Nesse contexto, esse tratamento demonstrou alguns efeitos hematológicos tóxicos, levando em alguns casos à morte por infecções ou

hemorragia grave. A longo prazo, a maioria dos casos de toxicidade hematológica se tornaram menos fatais. Dessa forma, faz-se necessário mais estudos para explorar seu mecanismo e uma maior atenção dos médicos em torno da prevenção e intervenção contra os efeitos hematológicos tóxicos comuns no início do tratamento.

Ademais, o desenvolvimento de métodos sensíveis e específicos para a previsão de neurotoxicidade grave e testes de intervenção pre-

coce ou estratégias profiláticas irão ajudar a melhorar o índice terapêutico de células CAR-T, mantendo a eficácia antitumoral. No entanto, para aumentar ainda mais a compreensão da neurotoxicidade associada à terapia com células CAR-T, ainda é de notável importância várias linhas de investigação adicionais, como modelos de estudo com animais robustos.

Por fim, a terapia com células T CAR é um grande avanço no tratamento de neoplasias hematológicas, mesmo que a toxicidade neurológica siga sendo uma barreira para o uso generalizado desse tratamento. Portanto, um melhor domínio da fisiopatologia desses processos ajudará no desenvolvimento de estratégias ideais de imunossupressão e cuidados de suporte.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRASIL. Resolução-Re Nº 560, de 18 de fevereiro de 2022. Diário Oficial da união. Edição: 38, Seção: 1, Página: 288. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-re-n-560-de-18-de-fevereiro-de-2022-382329255>. Acesso em: 03 mar. 2022.

BRAY, F. *et al.* Global cancer statistics 2018: globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *Ca: A Cancer Journal for Clinicians*, v. 68, n. 6, p. 394-424, 2018.

BRUDNO, J.N. & KOCHENDERFER, J.N. Recent advances in CAR T-cell toxicity: mechanisms, manifestations and management. *Blood Reviews*, v. 34, p. 45-55, 2019.

GUST, J. *et al.* Neurotoxicity Associated with CD19-Targeted CAR-T Cell Therapies. *CNS Drugs*, v. 32, n. 12, p. 1091-1101, 2018.

HOSEN, N. CAR T cell therapy. *Immunological medicine*, v. 44, n. 2, p. 69- 73, 2020.

JUNE, Carl H.; SADELAIN, Michel. Chimeric Antigen Receptor Therapy. *New England Journal of medicine*, v. 379, n. 1, p. 64-73, 2018.

LUO, W. *et al.* Adverse effects in hematologic malignancies treated with chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy: a systematic review and Meta-analysis. *BMC cancer*, v. 22, n. 1, p. 1-20, 2022.

MAUDE, S. L. *et al.* Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *New England Journal of medicine*, v. 378, n. 5, p. 439-448, 2018.

NAGLE, S. J. *et al.* Prolonged hematologic toxicity following treatment with chimeric antigen receptor T cells in patients with hematologic malignancies. *American Journal of Hematology*, v. 96, n. 4, p. 455-461, 2021.

NEELAPU, S. S. *et al.* Chimeric antigen receptor T-cell therapy — assessment and management of toxicities. *Nature Reviews Clinical Oncology*, v. 15, n. 1, p. 47-62, 2017.

NEELAPU, S. S. Managing the toxicities of CAR T-cell therapy. *Hematological Oncology*, v. 37, n. 1, p. 48-52, 2019.

RODDIE, C. *et al.* Manufacturing chimeric antigen receptor T cells: issues and challenges. *Cytotherapy*, v. 21, n. 3, p. 327-340, 2019.

SCHUSTER, S. J. *et al.* Chimeric Antigen Receptor T Cells in Refractory B-Cell Lymphomas. *New England Journal of medicine*, [S.L.], v. 377, n. 26, p. 2545-2554, 2017.

STERNER, R. C. & STERNER, R. M. CAR-T cell therapy: current limitations and potential strategies. *Blood Cancer Journal*, v. 11, n. 4, 2021.

TURTLE, C. J. *et al.* CD19 CART cells of defined CD4+:CD8+ composition in adult B cell ALL patients. *The Journal of Clinical Investigation*, v. 126, n. 6, p. 2123–2138, 2016.

UZZO, R. COVID-19: Considerations in patients with cancer. UpToDate. 2022. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-considerations-inpatients-with-cancer?topicRef=4518&source=see_link>. Acesso em: 23 fev. 2022.

WANG, L. *et al.* New-onset severe cytopenia after CAR-T cell therapy: analysis of 76 patients with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia. *Frontiers in oncology*, v. 11, 2021.

YÁÑEZ, L. *et al.* How I treat adverse effects of CAR-T cell therapy. *Esmo Open*, v. 4, p. 746-750, 2020.

CAPÍTULO 10

INFERTILIDADE EM MULHERES EM TRATAMENTO ONCOLÓGICO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

YASMIN BRITO SANTOS¹

LAURA BONFIM VIANA¹

GILZANE DOS REIS COSTA²

1. Discente – Medicina na Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais.

2. Médica – Universidade Nova Iguaçu.

Palavras-chave: Oncoinfertilidade; Câncer; Preservação.

1. INTRODUÇÃO

Infertilidade é a dificuldade de engravidar, após um ano de tentativas com relações sexuais sem a utilização de proteção (DE OLIVEIRA *et al.*, 2014), ou ausência de gravidez.

Ela passa a ser definida como uma doença de parceiros sexuais de forte impacto na vida social do casal, uma vez que influencia na satisfação conjugal, no ajustamento familiar, nas realizações profissionais e nas interações com a sociedade (COUTO, 2011). Portanto, a reprodução e o almejo de construir uma família, é necessidade natural do ser humano e um dos pilares importantes da sua satisfação com a vida (VICENTE *et al.*, 2014).

A infertilidade também é uma entidade patológica com caráter psicossocial, por afetar de modo significativo a qualidade de vida da mulher e do seu parceiro (MIZAEL *et al.*, 2021). Assim, alguns dos principais impactos a serem despertados no psicológico da mulher infértil é a tristeza e o sentimento de estar incompleta, pois impede a mulher de viver a glória feminina da maternidade, além do mais, elas se sentem pressionadas, solitárias, frustradas e inferiores ao comparadas as mulheres com filhos (TRINDADE *et al.*, 2002).

O câncer em si e a terapia oncológica são importantes causadores da infertilidade na mulher, pois podem levar a interrupção da produção de hormônios e início da menopausa, perda da função ovariana, impedindo assim a gestação com seus próprios óvulos, aumento da incidência do elevado número de aborto e perda gestacional do segundo trimestre (DA SILVA VILAR *et al.*, 2018). Desse modo, é necessária uma atenção significativa a infertilidade, ao representar uma alta probabilidade do aparecimento de câncer para mulheres em idade reprodutiva, sendo até os 39 anos numa proporção

de 1 para cada 49 mulheres (DE OLIVEIRA *et al.*, 2014).

É importante a detecção precoce do câncer, através de programas de rastreamento, por representar uma alternativa que favorece o diagnóstico em estádios iniciais da doença, contribuindo para o tratamento e para maiores taxas de sobrevivência (ROSA *et al.*, 2012).

O objetivo do presente estudo foi abordar a relação da infertilidade nas mulheres que estão sob tratamentos oncológicos durante a trajetória do seu câncer, assim como ressaltar seus principais impactos na saúde mental e física delas, dando ênfase nos prejuízos da qualidade e da perspectiva de vida desse grupo.

2. MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura respaldada em artigos encontrados nas bases de dados PubMed, UpToDate e SciELO. Foram utilizados os descritores em inglês e português: “oncoinfertilidade”; “câncer” e “preservação”. Como critério de inclusão foram utilizados trabalhos nos idiomas português e inglês, publicados no período de 2002 a 2021, sendo estudos do tipo revisão de literatura, protocolos clínicos, livros e artigos originais, disponibilizados na íntegra. Foram excluídos trabalhos duplicados, disponibilizados na forma de resumo e em processo de aprovação. Os resultados foram apresentados em tabela e de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: introdução, epidemiologia, tratamentos oncológicos que afetam a fertilidade nas mulheres em tratamento oncológico, métodos de preservação de fertilidade e conclusão.

3. EPIDEMIOLOGIA

O câncer é uma doença com uma importância mundial, sendo, ainda, responsável por mais

de 6 milhões de óbitos a cada ano, ou seja, 12% de todas as causas de morte no mundo (GUERRA *et al.*, 2005). Esse dado é ligado ao fato dessa doença apresentar cada vez mais sua complexidade conforme a ciência a desvenda (GUERRA *et al.*, 2005). Em contrapartida, nos EUA, um país de primeiro mundo que é referência para diversos países, como o Brasil, o número de curados do câncer está aumentando cada vez mais, existindo 640.000 sobreviventes de câncer com idades entre 15 e 39 anos (LOPATEGUI *et al.*, 2017). Fato esse relacionado, principalmente, na melhoria nas opções de tratamento e nas taxas de cura (LOPATEGUI *et al.*, 2017). Visto isso, é importante salientar que, mesmo com os avanços nos tratamentos oncológicos, que permitiu maiores índices de cura e aumento da sobrevivência da população, eles interferem diretamente, por exemplo, nos planos das mulheres e de seus parceiros, no que tange aos efeitos colaterais causados pelo tratamento em relação à fertilidade (MACHADO *et al.*, 2017).

Nos últimos anos, os problemas de fertilidade aumentaram abruptamente, sendo existente, a cada ano, cerca de 2 milhões de novos casais inférteis no mundo (COUTO, 2011). De acordo com as estatísticas mundiais, a incidência da infertilidade totaliza 10 a 18% dos casais, relação direta com as inovações dos tratamentos envolvidos em combate ao câncer (COUTO, 2011). Isso é observado pelos dados que comprovam que os principais causadores de infertilidade na mulher são, o câncer do colo do útero, ovário e útero (BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE).

Para o mundo, estimaram-se 528 mil casos novos com uma taxa de incidência de 14/100 mil mulheres e 266 mil mortes por neoplasias do sistema reprodutor feminino, correspondendo a 7,5% de todas as mortes por câncer em mulheres (SOUSA 2020). O Instituto Nacional do Câncer estima-se que no Brasil entre os anos de

2020 e 2022, haverá, aproximadamente, 625 mil novos casos de câncer, entre a população no geral, sendo eles estimados 139,04 por milhão para o sexo feminino (MIZAEL *et al.*, 2021). Como já dito anteriormente, os tratamentos inovadores para o câncer possuem alta taxa de cura, demonstrado, na estatística brasileira que nos anos de 2010 até 2019 a distribuição proporcional do total de mortes por câncer, segundo localização primária desses tumores em mulheres, caiu de 3,81 para 3,66 (Brasil, Ministério da Saúde). Porém, a influência na gravidez e na infertilidade está ainda presente, devido sua complexidade e agressividade, deixa sequelas relevantes a longo prazo em relação a linhagem germinativa dessas mulheres (DE OLIVEIRA *et al.*, 2014).

Portanto, mesmo com a remissão e cura do câncer nas mulheres, ainda existem riscos para a ocorrência da infertilidade no sexo feminino, impactando de modo negativo a fertilidade delas (MIZAEL *et al.*, 2021). Desse modo, é essencial a tomada de medidas que auxiliam na não prevalência dessa infertilidade relacionada ao tratamento do câncer, para não impactar a qualidade de vida da mulher em tratamento e seu desejo de ser mãe.

4. TRATAMENTOS ONCOLÓGICOS QUE AFETAM A FERTILIDADE

As opções de tratamento oncológico são diversas, variando entre a quimioterapia, a radioterapia e a cirurgia, esses podem ainda serem usados como monoterapia ou como terapia combinada (FERREIRA & FERREIRA, 2020). Independente da escolha terapêutica é evidente a existência de riscos de infertilidade, a qual dependerá da dose usada, da duração do tratamento e das características dos pacientes (FER-

REIRA & FERREIRA, 2020; MIZAEI *et al*, 2021).

De modo geral, os mecanismos que afetam a fertilidade foram agrupados na **Tabela 10.1**

(FERREIRA & FERREIRA, 2020; MIZAEI *et al*, 2021).

Tabela 10.1 Tabela dos mecanismos que afetam a fertilidade.

MECANISMO	ALTERAÇÃO	TERAPÊUTICA RESPONSÁVEL
Gonadotoxicidade direta	Lesão direta do ovário	Quimioterapia e a radioterapia pélvica
Gonadotoxicidade indireta	Alterações no funcionamento do eixo hipotálamo-hipófise-gónadas	Radioterapia craniana e intervenções cirúrgicas ao nível do aparelho reprodutor feminino

Fonte: FERREIRA & FERREIRA, 2020; MIZAEI *et al.*, 2021.

A seguir será descrito cada tratamento separadamente:

4.1. Radioterapia

Na radioterapia utiliza-se radiações ionizantes, como o raio X, para destruir um tumor ou impedir que suas células aumentem. É um tratamento largamente empregado na terapêutica de diferentes neoplasias, sendo deletério aos órgãos reprodutores a depender da idade, do campo de irradiação, da trajetória da radiação, da dose, do esquema de fracionamento utilizado durante o tratamento e a concomitância com a quimioterapia (SANTOS & NUNES, 2017; FERREIRA & FERREIRA, 2020).

No que se refere à idade sabe-se que as alterações no ovário são mais pronunciadas se a radioterapia ocorrer antes da puberdade. Nesse sentido, crianças que receberam doses elevadas de radiação craniana (>30Gy) têm maior risco de desenvolver hipogonadismo hipogonadotrófico, com amenorreia hipotalâmica e ausência de desenvolvimento pubertário (FERREIRA & FERREIRA, 2020). O interessante é que a idade também está relacionada a influência da dose, por exemplo, foi comprovado que para a paciente ficar estéril ao nascimento é necessário 20.3 Gy, entretanto, se a radioterapia for utilizada aos 10 anos esse valor modifica para 18.4 Gy, se usada aos 20 anos diminui para

16.5 Gy e se empregada aos 30 anos reduz para 14.3 Gy (FONSECA & NUNES, 2016; SANTOS & NUNES, 2017). Essa variação ocorre por existir uma maior tolerância nos indivíduos mais jovens, uma vez que eles possuem uma maior reserva folicular e, conseqüentemente, conseguir suportar maiores níveis de radiação antes de se tornarem estéreis (FERREIRA & FERREIRA, 2020). Apesar disso, é importante ressaltar que doses de 10 a 20 Gy já são capazes de afetar a função ovárica (FONSECA & NUNES, 2016).

A radiação utilizada durante a radioterapia é direcionada para atingir o tumor, entretanto, pode atingir diferentes partes do corpo. Quando é aplicada na região pélvica e abdominal pode atingir o útero e causar fibrose, diminuir do fluxo sanguíneo, reduzir o volume uterino, causar menor espessura endometrial e provocar perda da elasticidade da musculatura uterina, associado à infertilidade e desfechos obstétricos desfavoráveis, como abortos e partos pré-termo (FONSECA & NUNES, 2016; SANTOS & NUNES, 2017; FERREIRA & FERREIRA, 2020). Por outro lado, quando ocorre radiação craniana pode-se atingir a hipófise e/ou o hipotálamo produzindo interferências indiretas na fertilidade feminina por alterar a produção de gonado-trofinas no eixo hipotálamo-hipófise (SANTOS & NUNES, 2017).

O esquema de fracionamento também deve ser analisado quando busca-se evitar a infertilidade. A radioterapia realizada numa única sessão tende a ter um maior grau de toxicidade quando comparada ao tratamento segmentado (FERREIRA & FERREIRA, 2020).

4.2. Quimioterapia

Na quimioterapia utiliza-se medicamentos para destruir as células doentes que formam o tumor, para isso existem diferentes agentes, cada um com um risco distinto de gonadotoxicidade (FERREIRA & FERREIRA, 2020). É um tratamento muito utilizado na oncologia, uma vez que age de forma sistêmica, sendo essencial em casos de grandes tumores, de metástase, de recidivas ou de cânceres de alta malignidade (MIZAEL *et al.*, 2021).

O efeito da quimioterapia na infertilidade feminina depende de vários fatores, como idade da paciente, dose administrada, tempo de tratamento e agente quimioterápico utilizado (SANTOS & NUNES, 2017; MIZAEL *et al.*, 2021; FERREIRA & FERREIRA, 2020). Pacientes mais velhas têm, naturalmente uma menor reserva folicular e, conseqüentemente, estão mais susceptíveis a infertilidade. Por outro lado, as crianças possuem uma maior abundância de folículos ovarianos, sendo mais tolerantes a falência ovária (SANTOS & NUNES, 2017; FERREIRA & FERREIRA, 2020). A dose do fármaco e o tempo de tratamento devem ser considerados, uma vez que esquemas terapêuticos curtos e doses mais baixas produzem menos efeitos deletérios no ovário, independentemente de outros fatores (SANTOS & NUNES, 2017).

Os alquilantes são uma classe de antineoplásicos que causam alteração nas cadeias de DNA e impedem a replicação celular, são os agentes mais conhecidos como promotores de infertilidade, mediante a indução de apoptose dos folículos primordiais, sendo as células da

granulosa o principal alvo (FONSECA & NUNES, 2016; FERREIRA & FERREIRA, 2020; SANTOS & NUNES, 2017; MIZAEL *et al.*, 2021). Diante disso, observa-se alterações de fibrose do estroma ovárico e de depleção folicular e ovocitária prematura, ocasionando a infertilidade (FERREIRA & FERREIRA, 2020; FONSECA & NUNES, 2016; MIZAEL *et al.*, 2021). Entre os seus representantes há a ciclofosfamida, o bussulfano, a ifosfamida, a clometidina, o melfalan, a procarbazina e o clorambucil (SANTOS & NUNES, 2017; FERREIRA & FERREIRA, 2020; MIZAEL *et al.*, 2021). Os agentes de platina, como a cisplatina e a carboplatina, assim como os antimetabólicos, alcalóides e os inibidores da topoisomerase também podem ter efeito gonadotóxico direto atuando como coadjuvantes da infertilidade (SANTOS & NUNES, 2017; MIZAEL *et al.*, 2021). Outros agentes provocam apenas infertilidade transitória (FONSECA & NUNES, 2016).

Também é importante ressaltar o mecanismo de perda da reserva folicular, nesse contexto, com a destruição das células foliculares haverá uma queda na sua função de produção do hormônio anti-mulleriano (AMH), o qual está relacionada com o controle do recrutamento de folículos primordiais. Do mesmo modo, haverá um estímulo na produção do hormônio folículo estimulante (FSH), desencadeando um feedback positivo em que são recrutados mais folículos para compensar essa perda, sendo perdidos por efeitos citotóxicos da quimioterapia e contribuindo para a perda de reserva folicular de forma indireta. A partir disso, pode-se utilizar a diminuição de AMH em conjunto com a elevação do FSH, a redução da contagem de folículos antrais (AFC) e menor quantidade de inibina B como marcadores bioquímicos úteis para a avaliação de lesão ou falência ovária

pós-tratamento quimioterápico (SANTOS & NUNES, 2017).

A falência ovárica completa pode ser acompanhada de amenorreia, de sintomas de privação estrogênica, de aumento das gonadotrofinas e de baixos níveis de estradiol. Entretanto, em casos de falência ovárica incompleta, as manifestações podem demorar anos após a terapêutica quimioterápica, sendo o potencial produtivo mantido maior tempo (SANTOS & NUNES, 2017).

4.3. Cirurgia

Entre as cirurgias no aparelho reprodutor feminino, a ooforectomia bilateral e histerectomia são causadoras de infertilidade definitiva (FERREIRA & FERREIRA, 2020).

5. MÉTODOS DE PRESERVAÇÃO DE FERTILIDADE NAS MULHERES EM TRATAMENTO ONCOLÓGICO

5.1. Criopreservação de oócitos

É uma técnica de preservação da fertilidade bem estabelecida, sendo o método preferido para pacientes pós-púberes e que podem ter o tratamento adiado (FERREIRA & FERREIRA, 2020; MIZAEL *et al.*, 2021). Isso se deve a necessidade de terapêutica hormonal para estimulação ovárica, a qual só é possível em mulheres pós-púberas que possuem o eixo hipotálamo-hipófise-ovários totalmente desenvolvido (FONSECA & NUNES, 2016). Além disso, para o recrutamento folicular é preciso de 10-14 dias de estimulação com gonadotrofinas e monitorização ecográfica (FONSECA & NUNES, 2016; FERREIRA & FERREIRA, 2020). Em seguida ocorre a punção folicular ecoguiada por via transvaginal e a criopreservação dos ovócitos (FERREIRA & FERREIRA, 2020). A recuperação é rápida e a terapêu-

tica antineoplásica pode ser iniciada no mesmo dia (FERREIRA & FERREIRA, 2020).

É importante ressaltar a necessidade do uso inibidores da aromatase, como o letrozol, pelo efeito protetor de supressão dos níveis de estrogênio plasmático, concomitante com a terapia hormonal com gonadotrofinas, principalmente em pacientes com tumores sensíveis ao estrogênio, para evitar o aumento suprafisiológico desse hormônio (FERREIRA & FERREIRA, 2020; SANTOS & NUNES, 2017)

5.2. Criopreservação de embriões

Esta técnica promove a produção de ovócitos maduros, mediante a estimulação ovárica pela administração de gonadotropinas. Em seguida, esses ovócitos são colhidos por punção aspirativa folicular transvaginal guiada por ultrassom, fertilizados por fertilização in vitro (FIV) ou microinjeção citoplasmática de espermatozoides (ICSI), formando embriões que são criopreservados na fase de blastocisto para ser utilizados após o final do tratamento oncológico (SANTOS & NUNES, 2017; MIZAEL *et al.*, 2021). É um procedimento com alta taxa de sucesso, amplamente utilizado, confiável e com maior evidência científica para preservação de fertilidade indicado para mulheres adultas, com parceiros ou doador de esperma e que não necessitam de tratamento imediato (CRISTELO, 2014; SANTOS & NUNES, 2017; MIZAEL *et al.*, 2021).

Entre as desvantagens dessa técnica está as questões éticas relacionadas à disposição dos embriões em caso de separação, morte ou impossibilidade de utilizá-los (SANTOS & NUNES, 2017; MIZAEL *et al.*, 2021). Outro problema é a necessidade de um parceiro masculino estável ou sêmen de doação, a disponibilidade de tempo para estimulação ovariana, a contraindicação em casos de cânceres sensíveis aos hormô-

nios e a impossibilidade de utilização em meninas pré-púberes (MIZAEL *et al.*, 2021).

5.3. Criopreservação do córtex ovariano

Essa técnica respalda-se na descoberta de que os folículos primordiais, localizados no córtex ovariano, possuem maior resistência à criopreservação do que os ovócitos maduros (MIZAEL *et al.*, 2021; FERREIRA & FERREIRA, 2020). Diante disso, a criopreservação de tecido ovárico consiste na extração parcial ou total de um ovário, por via laparoscópica ou por laparotomia, e posterior dissecação e congelamento do córtex em pequenos fragmentos, permitindo a preservação *in situ* dos folículos primordiais, sem necessidade de estimulação prévia (SILVA, 2017). Após a conclusão do tratamento oncológico, o tecido pode ser descongelado e transplantado para a paciente, restabelecendo o ciclo menstrual necessário para a concepção, gestação e parto (FERREIRA & FERREIRA, 2020).

É indicada para pacientes pré-púberes e/ou em casos de neoplasias hormônio-dependente, nesse método não é necessário um parceiro masculino ou um doador de sêmen, assim como ser realizada no momento do diagnóstico de doença oncológica, sem necessidade de adiar o início da terapêutica oncológica (MIZAEL *et al.*, 2021; FERREIRA & FERREIRA, 2020; SILVA, 2017; CARVALHO *et al.*, 2014). Entretanto, apesar dos estudos serem inconclusivos, há grande preocupação na transplantação desse tecido e o risco de reinserção de células malignas na paciente (MIZAEL *et al.*, 2021; CARVALHO *et al.*, 2014).

5.4. Proteção hormonal

O objetivo dessa técnica é minimizar o dano gonadal causado pelos agentes gonadotóxicos, mediante a prevenção da perda folicular (FERREIRA & FERREIRA, 2020; CARVALHO *et*

al., 2014). Apresenta vantagens em relação às outras terapêuticas por não ser invasiva, não haver necessidade de parceiro masculino ou doação de sêmen, permitir uma abordagem imediata e não afetar tumores hormônio-dependentes (CARVALHO *et al.*, 2014). Possui evidência de potenciais benefícios em termos de recuperação da ovulação e dos ciclos menstruais, mas as taxas de gravidez não melhoraram e por isso a evidência da eficácia desta medida ainda é insuficiente (FERREIRA & FERREIRA, 2020).

As drogas mais utilizadas são os agonistas do hormônio liberador de gonadotrofinas que levam à supressão do eixo hipotálamo-hipófise ovariano e à simulação do estado pré-puberal, assim como a diminuição da perfusão ovariana e o efeito em moléculas antiapoptose. Entretanto, questiona-se o benefício nos folículos primordiais, já que esses não sofrem influência de gonadotrofinas (CARVALHO *et al.*, 2014).

É importante estar atento ao estado hipoestrogênico prolongado que tente a diminuir a massa óssea, podendo ser aconselhável a terapia hormonal adjuvante (CARVALHO *et al.*, 2014).

5.5. Ooforopexia

Essa técnica consiste na transposição cirúrgica dos ovários para fora do campo de irradiação, reposicionando-os para trás do útero ou para uma posição superior no abdômen, na região subdiafragmática, variando de acordo com a anatomia da paciente e do tratamento (FERREIRA & FERREIRA, 2020; MIZAEL *et al.*, 2021; FONSECA & NUNES, 2016). O objetivo é diminuir a dose de radiação que atinge os ovários, devendo ser realizado antes da radioterapia e sendo indicada apenas em casos de pacientes candidatas à radioterapia exclusiva (FERREIRA & FERREIRA, 2020; FONSECA & NUNES, 2016; CARVALHO *et*

al., 2014). Infelizmente, mesmo fora do campo de irradiação, as doses de dispersão podem causar insuficiência ovárica e o procedimento pode promover acotovelamentos ou estiramentos vasculares que implicariam obstruções de fluxo e lesão isquêmica ovariana de gravidade potencialmente alta (FERREIRA & FERREIRA, 2020; CARVALHO *et al.*, 2014). Após a conclusão do tratamento oncológico, a paciente é submetida a nova cirurgia com reposicionamento dos ovários na sua localização original, permitindo, desse modo, o retorno da função reprodutiva (FERREIRA & FERREIRA, 2020).

6. CONCLUSÃO

A infertilidade é sim um problema para as mulheres que estão em tratamento oncológico,

comprometendo de modo negativo seu lado psíquico, social, sua qualidade de vida e seu possível desejo de ser mãe. A quimioterapia, radioterapia e a cirurgia são tratamentos que expõem os órgãos reprodutores femininos a agressões e comprometimentos fortes que podem reduzir a potência da fertilidade. Caso o casal tenha interesse em preservar a fertilidade das mulheres, existem oportunidades que devem ser consideradas, como criopreservação de oócitos, de embriões e do córtex ovariano, proteção hormonal, e a ooforopexia. Assim, é necessário elas e seus parceiros terem o conhecimento das técnicas usadas no tratamento do câncer, a fim de saber qual seria as possíveis consequências, e se eles estariam dispostos a arriscarem a fertilidade.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BRASIL, Ministério da Saúde. Banco de dados do Sistema Único de Saúde-DATASUS. Disponível em: <https://datasus.saude.gov.br>. Acesso em: 05 de agosto de 2021.
- CARVALHO, B. *et al.* Visão geral sobre preservação da fertilidade feminina depois do câncer. Sociedade Brasileira de Reprodução e Climatério, v. 29, n. 3, p. 123–129, 2014.
- COUTO, F. R. do. A influência da infertilidade na satisfação conjugal e no ajustamento familiar. Tese de mestrado, Psicologia (Secção de Psicologia Clínica e da Saúde - Núcleo de Psicologia Clínica Dinâmica), Universidade de Lisboa, Faculdade de Psicologia, 2011.
- CRISTELO, D. Cancro do Colo do Útero e Preservação da Fertilidade. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina) - Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar. Porto. 2014.
- DA SILVA VILAR, L. *et al.* Preservação Da Fertilidade Em Mulheres Com Câncer De Ovário. Revista Brasileira de Inovação Tecnológica em Saúde, p. 10-10, 2018.
- DE OLIVEIRA, K. D. *et al.* Infertilidade após o tratamento oncológico. Revista de Medicina e Saúde de Brasília, v. 3 n. 1, 2014.
- FERREIRA, M. & FERREIRA, A. Preservação da Fertilidade no Doente Oncológico Pediátrico. TESE (Mestrado Integrado em Medicina) - Faculdade de Medicina, Universidade de Porto. 2020.
- FONSECA, M. & NUNES, J. Insuficiência Ovária Primária e Preservação de Fertilidade em Rapaígas Pré-púberes Submetidas a Químio e Radioterapia. TESE (Mestrado Integrado em Medicina) - Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa. 2016.
- GUERRA, M. *et al.* Risco de câncer no Brasil: tendências e estudos epidemiológicos mais recentes. Revista Brasileira de Cancerologia v. 51, n. 3, p. 227-234, 2005.
- LOPATEGUI, D. *et al.* Oncofertility in sarcoma patients. Translational andrology and urology vol. 6, p. 951-958, 2017.
- MACHADO, M. X. *et al.* Significados do câncer de mama para mulheres no contexto do tratamento quimioterápico. Physis: Revista de Saúde Coletiva, v. 27, p. 433-451, 2017.
- MIZAEL, A. *et al.* Oncofertilidade: Preservação Da Fertilidade Em Pacientes Oncológicos. Orientador: Leandro Oliveira. 2021. 40 f. TCC (Graduação) - Curso de Biomedicina, Centro Universitário UNA, Belo Horizonte, 2021.
- ROSA, L. M. da & RADÚNZ, V. Taxa de sobrevivência na mulher com câncer de mama: estudo de revisão. Texto & Contexto-Enfermagem, v. 21, p. 980-989, 2012.
- SANTOS, A. & NUNES, J. Métodos de preservação da fertilidade em doentes submetidas a terapêuticas gonadotóxicas. Tese (Mestrado Integrado em Medicina) - Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa. 2017.
- SILVA, C. Preservação da fertilidade em mulheres com doença oncológica. Tese (Doutorado) – Faculdade de Psicologia e de Ciências da Educação, Universidade de Coimbra. 2017.
- SOUSA, J. D. de. Prevalência global de câncer ginecológico desafios no diagnóstico e tratamento. Trabalho de Conclusão de Curso (especialização) – Escola de Saúde do Exército, Programa de Pós-Graduação em Aplicações Complementares às Ciências Militares, 2019.
- TRINDADE, Z. *et al.* Triste e Incompleta: Uma Visão Feminina da Mulher Infértil. Psicologia USP [online], v. 13, n. 2, 2002.
- VICENTE, S. *et al.* Infertilidade e qualidade de vida da mulher. Diss. Instituto Politécnico de Viseu, Escola Superior de Saúde de Viseu, 2014.

CAPÍTULO 11

MIELOMA MÚLTIPLO PARA ACADÊMICOS NA ATENÇÃO PRIMÁRIA DE SAÚDE: UMA REVISÃO NARRATIVA

MATHEUS LAVIGNE MARINHO¹

LUIZA MENEZES MARTINS CORDEIRO²

MARIA LUIZA DE SOUZA²

PAULO HENRIQUE COSTA DINIZ³

1. Discente – Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais.
2. Discente – Medicina da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais.
3. Docente – Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal de Minas Gerais.

Palavras-chave: Atenção primária à saúde; Detecção precoce de câncer; Mieloma múltiplo.

1. INTRODUÇÃO

1.1. Caso clínico

Paciente masculino, 71 anos, negro, procura atendimento médico na UBS acompanhado da filha mais velha devido a duas quedas recentes, lombalgia moderada, surgimento de manchas avermelhadas nas pernas e cansaço frequente. Ao exame físico, nota-se mucosa hipocorada 2+/4+, IMC indicando obesidade grau I e manchas purpúricas difusas em MMII bilateralmente. História familiar sem registro de cânceres. Trabalhou por 35 anos em indústria de agrotóxicos e relata múltiplos episódios de infecção respiratória e gastrointestinal na infância.

1.2. Introdução e epidemiologia

O Mieloma Múltiplo (MM) é uma neoplasia hematológica maligna determinada pela proliferação clonal de plasmócitos originados na medula óssea, contendo alterações citogenéticas complexas, e que promove repercussões ósseas e sistêmicas características (FIRTH *et al.*, 2019; CASTANEDA & BAZ, 2019; RAJKUMAR, 2019). Apesar de ainda não serem conhecidas as causas que levam ao seu surgimento, geralmente está associado à progressão de estados pré-malignos consecutivos como Gamopatia Monoclonal de Significado Indeterminado (GMSI) e Mieloma Múltiplo Latente. Estas doenças apresentam taxas de transformação progressivas, mas normalmente inferior a 1% por ano, e frequências crescentes de mutações em plasmócitos, diferindo do MM pela inexistência de danos em órgãos alvos como ossos longos, rins e leito vascular (MINNIE & HILL, 2020).

Nesse processo sequencial, a típica produção monoclonal de imunoglobulinas característica do MM é promovida principalmente por alterações cromossômicas como trissomias e translocações de genes relacionados à cadeia

pesada das imunoglobulinas (CASTANEDA & BAZ, 2019). Além dessas mutações genéticas, também são registradas outras de caráter secundário como ganho (1q), deleção (13), mutações no oncogene RAS e translocações do proto-oncogene MYC. A aquisição dessas mutações somada a fatores epigenéticos, como obesidade, infecções e radiação ionizante, assim como imunossupressão por exaustão de linfócitos T permitem o surgimento e a progressão do MM (MINNIE & HILL, 2020; ESLICK & TALAU-LIKAR, 2013; BRIGLE & ROGERS, 2017; GERECKE *et al.*, 2016).

Embora represente cerca de 1% dos tumores malignos, o MM é uma entidade hematológica que merece atenção de profissionais da Atenção Básica de Saúde pela crescente prevalência, acompanhando o envelhecimento populacional (WHO, 2017). Está entre as três neoplasias malignas hematológicas mais prevalentes no mundo, assim como as Leucemias e os Linfomas não Hodgkin. Apesar de, no Brasil, o Instituto Nacional do Câncer (INCA; 2020) omitir dados epidemiológicos por dificuldades metodológicas, o MM assume relevância global frente ao aumento aproximado na incidência para 126% quando comparada a registros de 1990 (MINNIE & HILL, 2020). Ademais, observa-se predominância na população idosa com idade acima de 50 anos (o que representa cerca de 90% dos casos), masculina (proporção homem e mulher de 1,1:1) e negra (proporção negros e não negros 2:1). São raros os registros de MM em adultos com idade inferior a 40 anos e praticamente nula a ocorrência dessa doença em crianças. Países desenvolvidos, como Reino Unido e Alemanha, apresentam incidências similares de 5 a 7 casos a cada 100.000 indivíduos por ano. Apesar disso, é visto que pacientes com MM são diagnosticados, em média, aos 70 anos de idade, o que compromete signi-

ficativamente a sobrevida, tornando-se importante causa de mortalidade (ESLICK & TALLAULIKAR, 2013).

1.3. Etiopatogenia

Embora ainda não esclarecida, a etiopatogenia do MM parece seguir a tendência de transformações pré-malignas já citadas. Esse processo resulta de estimulações antigênicas crônicas por infecções, doenças crônicas ou radiação e exposição a substâncias tóxicas como pesticidas e benzol, composto presente em drogas antiparasitárias (BRIGLE & ROGERS, 2017; WHO, 2017).

Na parte medular de ossos longos, pélvicos e esternal, a medula óssea produz e contém células das linhagens hematopoiética e linfóide. Os plasmócitos, células características do MM, surgem de ativação de linfócitos B que se especializam na produção de imunoglobulinas, úteis na resposta humoral. Essas células são reconhecidas na microscopia como células mononucleares com núcleo "em roda de carroça" excêntrico, citoplasma basofílico ovalado e presença de transparência perinuclear representando o aparelho de Golgi, produtor de proteínas e modificações pós-traducionais (FIRTH *et al.*, 2019).

Dessa forma, o MM é caracterizado por dois tipos de evolução subclonal: o primeiro dito linear, com acumulação de novas mutações conforme replicações consecutivas de único clone, e o segundo dito ramificado, no qual há aquisição progressiva de mutações que diferem daquelas presentes na célula-mãe (CASTANEDA & BAZ, 2019). Assim, a transformação maligna resulta do acúmulo e da combinação de fatores genéticos, celulares, sistêmicos e de mudanças no microambiente da medula óssea (MINNIE & HILL, 2020). A nível celular é observado que a disfunção da atividade imunológica de células Natural Killers, células den-

dríticas, macrófagos, linfócitos T helper 17 e linfócitos T citotóxicos permite aos plasmócitos mutados escaparem do reconhecimento e da citotoxicidade do sistema imune e progredirem para condição maligna (MINNIE & HILL, 2020).

Nesse mecanismo de escape tumoral, as mutações adquiridas pelos clones plasmocitários em concordância com modificações parácrinas no estroma da medula óssea desempenham papel fundamental na fisiopatologia do MM. Nessa doença há aumento de expressão do receptor PD-1 inativador de resposta tumoral e as células NK apresentam comprometimento funcional devido à regulação negativa de receptor ativador NKG2D (BRIGLE & ROGERS, 2017). Alterações de metilação no DNA de células precursoras induzem resistência a dexametasona, aumento da adesão celular e distúrbios na sinalização celular. Dentre as vias de sinalização mutadas nas células estromais, destaca-se a inativação do fator nuclear kB (NF-kB), presente em estágios avançados da doença, regulando negativamente moléculas de adesão, e a interação entre células do MM e o estroma medular (BRIGLE & ROGERS, 2017). O NF-kB normalmente regula a secreção de citocinas quimiotáticas como IL-6, proliferativas como IGF-1 e reguladoras da apoptose (BRIGLE & ROGERS, 2017). Portanto, essa contrarregulação favorecedora da proliferação tumoral é propiciada pelo ambiente imunossupressor estimulado pelos linfócitos T reguladores, também vistos no sangue (MINNIE & HILL, 2020).

O objetivo deste estudo é auxiliar acadêmicos da área da saúde a compreender os mecanismos fisiopatológicos do MM e iniciar a nível de atenção primária da saúde o suporte ao paciente.

2. MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa realizada, por meio de pesquisas nas bases de dados PubMed, LILACS, UpToDate e World Health Organization. Foram utilizados os descritores: mieloma múltiplo, epidemiologia, diagnóstico e tratamento. Para inclusão foram selecionados artigos nos idiomas inglês e português, publicados no período de 2013 a 2022 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa. Os resultados foram apresentados em tabelas, gráficos, quadros e de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: caso clínico ilustrativo, questionamentos, introdução e epidemiologia, etiopatogenia, diagnóstico, tratamento, fatores prognósticos e conclusão.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Diagnóstico

O diagnóstico precoce de MM pode ser iniciado na Atenção Primária, sendo fundamental para controle das consequências subsequentes e melhora da sobrevida do paciente. Reconhecidamente, pode ser suspeitado diante a presença características clínicas englobadas pelo acrônimo CRAB em pacientes idosos, pela detecção laboratorial de biomarcadores específicos e pela presença de uma ou mais lesões focais em Ressonância Magnética (RAJKUMAR, 2019; GERECKE *et al.*, 2016). Esses critérios diagnósticos são baseados nas diretrizes do Grupo de Trabalho Internacional sobre Mieloma (*International Myeloma Working Group*) e poderão ser compreendidos pela **Tabela 11.1** (ESLICK & TALAULIKAR, 2013).

Esses aspectos patológicos da doença resultam especialmente do acúmulo de imunoglobulinas (Ig) de cadeia leve e da interação entre

plasmócitos neoplásicos e a medula óssea (ESLICK & TALAULIKAR, 2013).

Tabela 11.1 Aspectos clínicos e de imagem para suspeita inicial de Mieloma Múltiplo.

Ferramentas para Diagnóstico de Mieloma Múltiplo		
Clínica: CRAB	Biomarcadores	Ressonância Magnética
Hipercalcemia (C)	População de plasmócitos na Medula Óssea \geq 60%	Presença de uma ou mais lesões líticas focais (região de hipodensidade)
Insuficiência Renal (R)	Razão de cadeias livres (FLC) no plasma \geq 100	
Anemia (A)		
Lesões osteolíticas (B)		

Legenda: Acrônimo B representa bone, osso em inglês; FLC - free light chain, cadeia leve livre de imunoglobulinas em inglês. Fonte: adaptado de Eslick R, Talaulikar D. (ESLICK & TALAULIKAR, 2013).

Assim, a suspeita clínica é reforçada pela história clínica, exame físico e exames complementares como urinálise de 24 horas, radiografia e biópsia da medula óssea (BRIGLE & ROGERS, 2017).

3.2. Anamnese e exame físico

O espectro sintomatológico promovido pelo MM pode ser compreendido entre sinais e sintomas comuns e raros (FIRTH *et al.*, 2019; GERECKE, *et al.*, 2016). Dos sintomas mais comuns, sintetizados na **Tabela 11.2**, a palidez mucocutânea por anemia normocrômica e normocítica, podendo apresentar leve macrocitose, é identificada em 70% dos pacientes, devido à depleção de populações hematopoiéticas na medula óssea (SILVA, 2008). Dores ósseas, especialmente na coluna lombar, e fraturas patológicas correspondem a cerca de 58% dos casos e resultam de lesões osteolíticas por desbalanço das atividades de osteoblastos e osteoclastos (ESLICK & TALAULIKAR, 2013). Disfunção renal ocupa a terceira posição em prevalência, ocorrendo entre 20 e 40% dos pacientes, e se deve, dentre causas sistêmicas e

drogas nefrotóxicas, à deposição de cadeias leves de Ig em túbulos distais e coletores. O comprometimento renal também se associa a elevação sérica de creatinina, hipercalcemia, uremia e oligúria (SILVA, 2009).

Tabela 11.2 Sinais e sintomas relacionados ao Mieloma Múltiplo.

Sinais e Sintomas relacionados ao Mieloma Múltiplo		
Comuns		Raras
Anemia (palidez)	Hipercalcemia	Síndrome da Hiperviscosidade
Dor óssea e fraturas patológicas	Infecções recorrentes	Amiloidose
Insuficiência Renal	Sangramentos anormais (púrpuras)	

Fonte: adaptado de Medical Masterclass contributors, Firth J. (FIRTH *et al.*, 2019).

Além dos sintomas supracitados, deve-se suspeitar de MM quando se identifica sinais e comorbidades associadas e menos específicas como infecções recorrentes, perda ponderal inexplicada e púrpuras cutâneas (FIRTH *et al.*, 2019; BRIGLE & ROGERS, 2017; GERECKE *et al.*, 2016). Menos frequentemente, são observadas síndromes e doenças sistêmicas secundárias à produção monoclonal e abundante de Igs no plasma sanguíneo. Dentre elas, citam-se a Síndrome da hiperviscosidade associada a eventos isquêmicos, insuficiência cardíaca e alterações neurológicas e doenças por deposição, como amiloidose, levando à Síndrome do túnel do carpo (FIRTH *et al.*, 2019).

3.3. Propedêutica inicial

Frente às consequências do MM, na avaliação inicial, é recomendado solicitar hemograma (para análise da anemia), taxa de hemossedimentação (para estimar a neutralização do ácido siálico presente na membrana eritrocitária) e parâmetros para avaliar a função renal como creatinina, sódio, potássio e cálcio. Especialmente quando há relatos de dor ou fratura óssea,

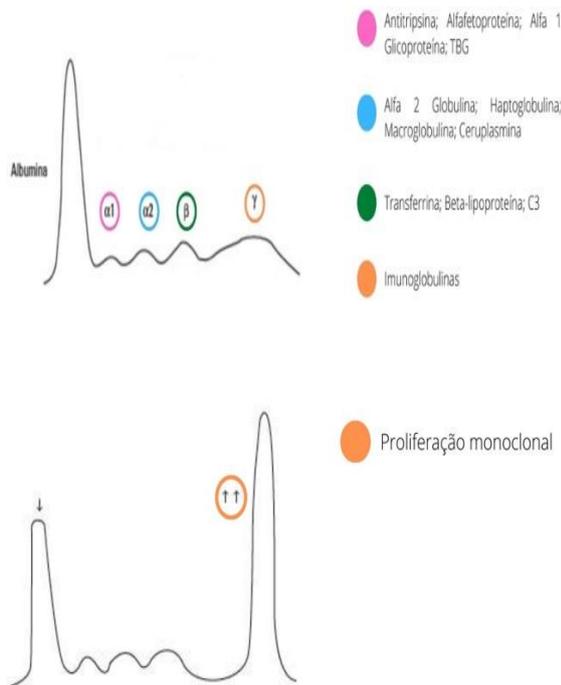
a radiografia de esqueleto axial e apendicular se mostra útil para detecção inicial de lesões líticas (FIRTH *et al.*, 2019; GERECKE *et al.*, 2017). Apesar de serem exames pouco específicos, na presença de achados osteolíticos, a ressonância magnética com recuperação de inversão de tau curto (RM-STIR) ou a tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT) 18F-FDG podem esclarecer a etiologia subjacente (BRIGLE & ROGERS, 2017). Nos casos de forte suspeita de MM, é essencial o encaminhamento precoce para centro de hematologia a fim de confirmar a hipótese diagnóstica e iniciar condutas que influenciarão na sobrevida dos pacientes.

3.4. Propedêutica direcionada

O profissional hematologista dispõe de recursos e conhecimentos adicionais para o adequado manejo de MM. Essa propedêutica especializada se constitui de punção aspirativa da medula óssea, eletroforese de proteínas séricas, representado graficamente na **Figura 11.1**, e análises citogenéticas e imunohistoquímicas (SILVA, 2008). Apesar de o diagnóstico apresentar maior acurácia através do aumento populacional de plasmócitos (>10%) na medula óssea, a detecção plasmática, em excesso, de cadeias leves (kappa ou lambda), assim como proteína M e imunoglobulinas (IgG e IgA, principalmente), demonstra a proliferação monoclonal relacionada a lesões típicas (FIRTH *et al.*, 2019; GERECKE *et al.*, 2016).

A eletroforese de proteínas séricas é um importante exame hematológico pouco visto durante a graduação. Para interpretá-lo adequadamente, é preciso conhecer o processo de separação das proteínas por suas propriedades elétricas e as proteínas correspondentes a cada pico ou banda eletroforética.

Figura 11.1 Comparação entre eletroforeses de proteínas séricas normal e clássica do Mieloma Múltiplo.



Legenda: Acima, proporção regular de proteínas e abaixo, pico monoclonal da banda gama, com base fina e elevada amplitude, correspondendo à proliferação de imunoglobulinas. **Fonte:** adaptado de Silva ROP, Lopes AF, de Faria RMD (SILVA, 2008).

O diagnóstico de MM é corroborado pelo pico monoclonal, aumento homogêneo e fusiforme da fração gama, correspondente à produção excessiva de IgG. Em situação de maior síntese e secreção de IgA, o pico monoclonal pode ser visto na fração beta (WHO, 2017). A elevação de IgM é uma condição rara no MM, sendo mais sugestivo de linfoma linfoplasmocítico ou macroglobulinemia de Waldenström (SILVA, 2008). A concordância dessas avaliações séricas, citológicas e radiológicas conferem sensibilidade de aproximadamente 98% (SILVA, 2008).

Além da precisão diagnóstica, o hematologista é capaz de estadiar a condição clínica do

paciente por meio do Sistema de Estadiamento Internacional (ISS) utilizando valores séricos de albumina, β 2-microglobulina e lactato desidrogenase (SILVA, 2008).

3.5. Avaliação patológica

A partir da biópsia de medula óssea, a anatomia patológica contribui para o correto diagnóstico através do reconhecimento de população anormal de plasmócitos, precursores imaturos e processos de neoangiogênese com aumento da densidade microvascular na medula óssea, desde as lesões pré-malignas. Ademais, análises de painel imunohistoquímico, citogenético e hibridização in situ (FISH) permitem detectar as anomalias presentes e direcionar para tratamentos mais eficazes (FIRTH *et al.*, 2019; ESLICK & TALAULIKAR, 2013; SILVA, 2008).

3.6. Avaliação molecular e genética

Uma das etapas fundamentais na avaliação patológica é reconhecer algumas das principais mutações genéticas envolvidas na etiopatogenia do MM, como visto na **Tabela 11.3**. Esse perfilamento citogenético dos plasmócitos neoplásicos do paciente possibilita prever o prognóstico e auxiliar na escolha da melhor conduta terapêutica (CASTANEDA & BAZ, 2019; RAJKUMAR, 2019).

Estudos genéticos recentes têm mostrado o papel da secreção de exossomos (vesículas nanométricas contendo proteínas, lipídios e microRNAs) por células do estroma da medula óssea que, em sinergia com fenômenos epigenéticos, provocam mecanismos de modulação na proliferação de células do MM e resistência a drogas (ESLICK & TALAULIKAR, 2013).

Tabela 11.3 Genes frequentemente mutados no Mieloma Múltiplo.

Gene	Frequência (%)	Função
KRAS	20-25	Via de sinalização MAPK (sobrevivência e crescimento celular)
NRAS	23-25	Via de sinalização MAPK (sobrevivência e crescimento celular)
TP53	8-15	Supressor de tumor envolvido na resposta ao dano no DNA e apoptose
DIS3	11	Endoribonuclease do exossomo
FAM46C	11	Indefinido
BRAF	6-15	Via de sinalização MAPK (sobrevivência e crescimento celular)
TRAF3	3-6	Via de sinalização ND-kB (sobrevivência e proliferação celular)
ROBO1	2-5	Receptor transmembrana envolvido com o crescimento celular através de cross-talk com sinalização MET
CYLD	2-3	Via de sinalização ND-kB (sobrevivência e proliferação celular)
EGR1	4-6	Fator de transcrição
SP140	5-7	Mecanismos de resposta ao antígeno em células B maduras
FAT3	4-7	Membro da superfamília da caderina (adesão celular)
CCND1	3	Progressão do ciclo celular

Fonte: adaptado de Castaneda O, Baz R e Brigle K, Rogers B. (CASTANEDA & BAZ, 2019; BRIGLE & ROGERS, 2017).

3.7. Diagnóstico diferencial

A menos que haja lesões patognomônicas ou critérios bem robustos para afirmar determinado diagnóstico, é aconselhável excluir alguns dos principais diagnósticos diferenciais. No caso do MM, destacam-se as discrasias plasmocitárias como as lesões pré-malignas no MM, plasmocitoma ósseo solitário, amiloidose primária ou síndrome POEMS (polineuropatia, visceromegalia, endocrinopatia, doenças de células plasmáticas monoclonais e alterações cutâneas) (CASTANEDA & BAZ, 2019; BRIGLE & ROGERS, 2017). Além desses, é importante avaliar condição de imunossupressão como AIDS e outras doenças malignas como linfoma, leucemia crônica linfocítica ou plasmocítica e macroglobulinemia de Waldenström (FIRTH *et al.*, 2019).

3.8. Tratamento

O avanço nas modalidades terapêuticas para MM atualmente já até permite a remissão completa e prolongada da doença. Contudo, a cura definitiva ainda é uma meta a ser alcançada

(FIRTH *et al.*, 2019). Em conjunto com A decisão do tratamento, tomada em conjunto com o paciente, é baseada nas suas condições (idade e presença de comorbidades) e no estadiamento tumoral, e ele pode envolver, conjunto ou isoladamente, a quimioterapia, o transplante, a imunoterapia ou o tratamento suportivo (FIRTH *et al.*, 2019; BRIGLE & ROGERS, 2017).

O tratamento sistêmico, utilizando agentes alquilantes e corticosteroides, é indicado somente quando há lesões decorrentes do mieloma, como a sintomatologia CRAB e fraturas ósseas (BRIGLE & ROGERS, 2017). Atualmente, para pacientes não elegíveis ao transplante que será abordado adiante, o esquema inicial preferido tem sido a combinação tríplice (IRd), endovenosa, de Ixazomibe, Lenalidomida e Dexametasona. Contudo, quando não suportado pelo paciente, pode-se adotar o esquema duplo (Rd): Lenalidomida 25 mg VO MID, nos dias 1 e 21, e Dexametasona 40 mg VO MID, nos dias 1, 8, 15 e 22, em ciclos mensais de 28 dias (KYLE & RAJKUMAR,

2021). Neste esquema, o corticosteroide em pulsoterapia é utilizado para minimizar os efeitos adversos, porém deve ser interrompido após nove ciclos, mantendo a lenalidomida isoladamente na fase de manutenção (RAJKUMAR, 2019; KYLE & RAJKUMAR, 2021). Apesar de eficiente para controle do MM, o mecanismo de ação desta droga ainda não está totalmente elucidado, sendo associada a atividade antiangiogênica. Além disso, outras possibilidades terapêuticas utilizam a combinação de esteroide imunomodulatório, como talidomida e lenalidomida, com corticoide e o inibidor de proteassomo, bortezomibe (FIRTH *et al.*, 2019; RAJKUMAR, 2019).

Durante o tratamento e na fase de manutenção, é possível haver efeitos adversos por toxicidade sistêmica ou mielotoxicidade pelas drogas utilizadas, podendo também levar a emergências agudas. Por isso, é fundamental acompanhar e monitorar regularmente os pacientes e conhecer os principais eventos para o manejo correto. Dentre os mais comuns, para ocorrência de tromboembolismo venoso por uso de esteroide é indicado anticoagulante; para dores ósseas decorrentes da atividade osteolítica do MM, uso de AINEs e opioides; para controle da hipercalemia, é sugerido uso de bifosfonatos; e administração de transfusão sanguínea e antibióticos para controle de anemia e infecções secundárias (FIRTH *et al.*, 2019). Os eventos emergenciais prevalentes são insuficiência renal aguda, hipercalemia, compressão de medula vertebral e síndrome da hiperviscosidade, conduzidos, respectivamente, com encaminhamento para nefrologia, uso de bifosfonatos quelantes de cálcio, radioterapia e plasmaférese (FIRTH *et al.*, 2019; BRIGLE & ROGERS, 2017).

Embora haja divergência na indicação de transplante de células hematopoiéticas autólogas em pacientes com idade acima de 70 anos, essa modalidade terapêutica é ainda relacionada

a melhores desfechos na sobrevida (FIRTH *et al.*, 2019; BRIGLE & ROGERS, 2017). A indicação principal é para aqueles indivíduos com idade inferior a 70 anos e boas condições gerais, exceto em caso de recorrência tumoral após quimioterapia em alta dose, sendo assim preferível o tratamento convencional (BRIGLE & ROGERS, 2017). Em se tratando de paciente jovem, hígido e com doador compatível, o transplante de células tronco alogênicas é uma alternativa menos comum, com elevada taxa de resposta, e recorrência relativamente mais frequente (FIRTH *et al.*, 2019; BRIGLE & ROGERS, 2017). Nesses casos de recorrência tumoral agressiva, é indicado regime contendo antraciclinas (RAJKUMAR; 2019).

Estudos recentes têm mostrado resultados promissores com uso de imunoterápicos para restabelecimento de equilíbrio imunológico e prevenção de escape imune pelas células do MM (RAJKUMAR, 2019; MINNIE & HILL, 2020). Essas novas drogas atuam na estimulação de linfócitos T à secreção de fatores das células NK ou no bloqueio da interação entre receptor e ligante de PD-1, envolvido no escape tumoral do sistema imune (MINNIE & HILL, 2020; ESLICK & TALAULIKAR, 2013). Outros agentes em investigação clínica são linfócitos T receptoras de antígeno quimérico (CAR-T) direcionadas ao antígeno de maturação de linfócitos B (BCMA) (RAJKUMAR, 2019).

3.3. Fatores prognósticos

Embora as perspectivas sobre o prognóstico de MM tenham progredido significativamente nos últimos 15 anos, ela ainda é considerada uma doença incurável (CASTANEDA & BAZ, 2019; RAJKUMAR, 2019). Com o advento de novas terapias e do aprimoramento de transplante de células tronco hematopoiéticas autólogas, as taxas de respostas terapêuticas propiciam o controle estável na secreção de proteínas

monoclonais e remissão da doença, especialmente em pacientes diagnosticados com MM em estadiamento baixo ou moderado (FIRTH *et al.*, 2019; MINNIE & HILL, 2020). Atualmente os cuidados em saúde bucal com bifosfonatos e a quimioterapia mieloablativa proporcionam aos pacientes sobrevida média de 5 anos ou mais, dentre outros fatores elencados na **Tabela 11.4** (FIRTH *et al.*, 2019; MINNIE & HILL, 2020; SILVA, 2008).

Estudos recentes mostram correlações entre o prognóstico de MM e:

- status negativo para doença residual mínima (MRD), estimado por citometria de fluxo (RAJKUMAR, 2019);
- uso de dexametasona em baixa dose com baixa toxicidade (RAJKUMAR, 2019);
- manutenção de Lenalidomida, apesar da toxicidade e Ácido Zoledrônico intravenoso mensalmente (SILVA, 2008).

Tabela 11.4 Fatores prognósticos do Mieloma Múltiplo

Avaliação prognóstica de Mieloma Múltiplo Índice Prognóstico Internacional (IPI)			
	Estágio I	Estágio II	Estágio III
Sobrevida média (meses)	62	44	29
$\beta 2$ -microglobulina (mg/L)	< 3.5	$\geq 3,5$ e ≤ 5.5	> 5.5
Albumina sérica (g/L)	> 35	< 35	< 35
Lactato desidrogenase sérico (LDH)	Normal	Aumentado	Aumentado
Estratificação de risco por mutações citogenéticas (ISS) (FISH, IHQ)			
	Cromossomos	Genes	Função
Baixo	t (11;14) t (6;14)	CCND1 FGFR-3	Ciclina D1 Apoptose
Intermediário	t (4;14) ganho (1q21)	CCND3 CKS1B	Ciclina D3 Regula ciclo celular
Alto	t (14;20) deleção(17p)	MAFB Tp53	Proto-oncogene Supressão tumoral

Legenda: IPI- International Prognostic Index, ISS- International Staging System, FISH- Fluorescence in situ Hybridization, IHQ- imunohistoquímica. **Fonte:** adaptado (CASTANEDA & BAZ, 2019; BRIGLE & ROGERS, 2016)

A combinação de imunoterapias direcionadas para células do MM com vacinação padrão atualizada para idade permite restabelecer o equilíbrio imunológico e duração prolongada do controle da doença (MINNIE & HILL, 2020).

4. CONCLUSÃO

O mieloma múltiplo é uma doença hematológica maligna com prevalência crescente e predominante na população idosa, masculina e negra. É caracterizado pela identificação de plasmócitos monoclonais e aumento de imunoglo-

bulinas monoclonais no plasma ou na urina. O diagnóstico precoce utilizando o critério CRAB e painel de biomarcadores citogenéticos, em concordância com exames de imagem e biópsia de medula óssea, é fundamental para promover melhor sobrevida aos pacientes. O reconhecimento inicial pode ser realizado em centros de atenção primária, devendo ser encaminhado para hematologia no intuito de concluir diagnóstico e iniciar tratamento antineoplásico e de suporte adequado ao paciente (ESLICK & TALLAULIKAR, 2013; BRIGLE & ROGERS, 2017).

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRIGLE K. & ROGERS B. Pathobiology and Diagnosis of Multiple Myeloma. *Seminars in Oncology Nursing*, v. 33, p. 225-236, 2017.

CASTANEDA O. & BAZ R. Multiple Myeloma Genomics - A Concise Review. *Acta Medica Academica*, v. 48, p. 57-67, 2019.

ESLICK R. & TALAULIKAR D. Multiple myeloma: from diagnosis to treatment. *Australian Family Physician*, vol. 42, p. 684, 2013.

GERECKE C., *et al.* The Diagnosis and Treatment of Multiple Myeloma. *Deutsches Ärzteblatt International*, v. 113, p. 470-476, 2016.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). Estimativa 2020: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro, INCA, 2019. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>. Acesso em: maio de 2022.

MEDICAL MASTERCLASS CONTRIBUTORS, FIRTH J. Haematology: multiple myeloma. *Clinical Medicine (London, England)*, v. 19, p. 58-60, 2019.

MINNIE A.S. & HILL G.R. Immunotherapy of multiple myeloma. *Journal of Clinical Investigation*, v. 130, p. 1565-1575, 2020.

RAJKUMAR, V.S. & KYLE, R.A. Multiple myeloma: Overview of management 2021, Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/multiple-myeloma-overview-of-management?search=multiple%20myeloma&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2.

RAJKUMAR V.S. Multiple myeloma: Every year a new standard? *Hematology & Oncology*, vol. 37 Suppl 1, p. 62-65, 2019.

SILVA ROP, *et al.* Seric proteins electrophoresis: clinical interpretation and correlation. *Revista Médica de Minas Gerais*, v. 18, p. 116-122, 2008.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. “Plasma cell myeloma. Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues 2017 (Beta)” Retrieved from <https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/39/124>, 2021, May 22.

CAPÍTULO 12

LEUCEMIA EOSINOFÍLICA CRÔNICA TRATADO COM INIBIDOR DE TIROSINA QUINASE: RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA

LUIZ HENRIQUE ATHAIDES RAMOS¹

ALEXANDRE BARBOSA SOTERO CAIO¹

MARCOS PERES BERNARDES²

GABRIELLA SANTOS DE OLIVEIRA³

GIOVANNI PEREIRA PIO²

LUÍSA CORREIA DE AGUIAR²

ANA CLARA WIMMER MACEDO²

1. Médico assistente – Departamento de Hematologia do Hospital de Base do Distrito Federal.
2. Discente – Medicina do Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos.
3. Discente – Medicina do Centro de Ensino Unificado de Brasília.

Palavras-chave: Eosinophilic disorders; Chronic eosinophilic leukemia; Imatinib.

1. INTRODUÇÃO

Os eosinófilos podem sofrer alterações em diversas patologias, como distúrbios hematológicos clonais ou reativos (SHOMALI, 2019). Uma dessas alterações pode causar síndrome hipereosinofílica (SHE) que é caracterizada por aumento do número absoluto de eosinófilos, acompanhado de manifestações clínicas, que quando investigada pode contribuir para elucidação diagnóstica ou ser a própria entidade patológica, como a leucemia eosinofílica crônica (LEC). A prevalência de síndrome hipereosinofílica não é bem estabelecida na literatura científica, alguns dados trazem que entre 2001 a 2005 a taxa ajustada de incidência por idade foi de aproximadamente 0,036 por 100 000 (CRANE, 2010).

A leucemia eosinofílica crônica caracteriza-se geralmente por eosinofilia persistente acima de $1.500/\text{mm}^3$ ($>1,5 \times 10^9/\text{L}$) sustentada por mais de seis meses, podendo haver presença de blastos no sangue periférico ou na medula óssea, lesão tecidual de órgãos alvo pela infiltração de eosinófilos e rearranjos envolvendo PDGFR-alfa e FIP1L1 com ausência de cromossomo Philadelphia na análise molecular (FALCHI, 2015). O gene de fusão FIP1L1/PDGFR-alfa (F/P) é a anormalidade genética clonal mais comum dessa entidade (SHI-QIANG, 2016). As manifestações clínicas são variáveis, podendo cursar com febre, fadiga, mialgias, hepatomegalia, esplenomegalia, alterações dos sistemas cardiovascular e pulmonar, além de anemia e trombocitopenia.

O presente estudo relata um caso de leucemia eosinofílica crônica que teve remissão completa de seus sintomas e regressão da esplenomegalia junto a estabilização do quadro molecular devido ao tratamento com inibidor da tirosina quinase. Realizou-se busca na literatura médica procurando resultados semelhantes

de manifestações clínicas, investigação diagnóstica e resposta terapêutica da leucemia eosinofílica crônica, a fim de corroborar com dados vigentes sobre a condução desses pacientes. Assim, demonstrou-se possível manejar LEC com remissão e regressão dos sintomas de forma mantida, providenciando melhor qualidade de vida para os doentes.

2. MÉTODO

Trata-se de uma revisão de literatura com relato de caso. As informações relacionadas ao caso clínico foram obtidas por meio de análise em prontuário e revisão bibliográfica.

A busca por referencial teórico baseou-se nas plataformas digitais: SciELO, LILACS e PubMed. Foram utilizados os descritores: *Chronic eosinophilic leucemia; Chronic eosinophilic leucemia and Imatinib*. Desta busca encontraram-se 209 artigos que posteriormente foram submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês e português publicados no período de 2010 a 2021 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo revisão literatura, relato de caso, revisão sistemática e metanálise disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente apresentação clínica, investigação diagnóstica, manejo e prognóstico da leucemia eosinofílica crônica. Após os critérios de seleção restaram 6 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O paciente analisado neste relato faz seguimento em um serviço de hematologia do siste-

ma privado de Brasília-DF, masculino, 64 anos, relatou desconforto em flanco esquerdo e pareisia em membros superiores há 8 meses, associado a perda ponderal de 15 kg no mesmo período. Ao exame físico, apresentava hepatoesplenomegalia com espaço de traube ocupado e fígado a 8 cm do rebordo costal na região da linha mamária. Não havia adenomegalias. As visceromegalias foram confirmadas em ecografia de abdome que evidenciou hepatomegalia e esplenomegalia. Laboratorialmente, apresentava hemograma recente que demonstrou anemia com 10g/dL de hemoglobina e 30,2% de hematócrito, plaquetopenia de 138000/mm³ e eosinofilia de 6400/mm³ com presença de granulações grosseiras de neutrófilos e macroplaquetas. Os eosinófilos correspondiam a 60% dos leucócitos do paciente.

O fluxograma de investigação diagnóstico seguinte indicou realização de mielograma e biópsia de medula óssea que confirmou hipereosinofilia. A análise de biologia molecular foi negativa para JAK-2 e BCR-ABL, enquanto que a pesquisa de rearranjo FIP1L1 e PDGFR-alfa por FISH mostrou sinal atípico constituído pela presença do gene CHIC2 na localização 4q12 do cromossomo resultado na justaposição do FLIP1 ao PDGFR-alfa. Essa alteração de rearranjos envolvendo PDGFR-alfa e FIP1L1 foi evidenciada na literatura como anormalidade genética clonal mais comum da leucemia eosinofílica crônica (CHAUFFAILLE, 2010; GOTLIB 2017; SHI-QIANG, 2016).

Iniciou-se tratamento com Imatinibe 400 mg uma vez ao dia com melhora da astenia e remissão hematológica após 20 dias. Paciente seguiu em acompanhamento com doses profiláticas de Imatinibe 100 mg uma vez ao dia com regressão completa da esplenomegalia e melhora dos sintomas apresentados. Essa resposta terapêutica a inibidores de tirosina quinase, como o imatinibe, têm sido demonstrados como terapias eficazes para doença com mutação do rearranjo FIP1L1 e PDGFR-alfa, tendo um excelente prognóstico de longo prazo e remissão durável com doses profiláticas de 100 mg por dia de imatinibe (SHI-QIANG, 2016).

4. CONCLUSÃO

Este estudo comparou dados na leitura médica com relato de um paciente com leucemia eosinofílica crônica no intuito de avaliar a conduta de investigação diagnóstica e terapêutica. Demonstrou-se que é possível a suspeita diagnóstica pelas manifestações clínicas e exames laboratoriais de sangue periférico, havendo necessidade de confirmação com mielograma e biópsia de medula óssea. O tratamento com inibidores de tirosina quinase, como imatinibe, podem possibilitar atingir a remissão hematológica e até regressão das complicações da história natural da doença, podendo haver estabilização do quadro molecular com doses de manutenção de inibidores de tirosina quinase.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CHAUFFAILLE M. Reactive eosinophilia, chronic eosinophilic leukemia and idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v. 35, p. 395-401, 2010.

CRANE M.M., *et al.* Incidence of myeloproliferative hypereosinophilic syndrome in the United States and an estimate of all hypereosinophilic syndrome incidence. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, v. 126 p. 179-181, 2010.

FALCHI L. Eosinophilia in hematologic disorders. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, vol. 35, p. 439-452, 2015.

GOTLIB J. Bone marrow morphology is a strong discriminator between chronic eosinophilic leukemia, not otherwise specified and reactive idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Haematologica*, v. 102, p. 1352-1360 2017.

QU SHI-QIANG. Long-term outcomes of imatinib in patients with FIP1L1/ PDGFRA associated chronic eosinophilic leukemia: experience of a single center in China. *Oncotarget*, v, 7, p. 33229-33236, 2016.

SHOMALI W. & GOTLIB J. World Health Organization defined eosinophilic disorders: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and management. *American Journal of Hematology*, v. 94, p. 1149-1167, 2019.

CAPÍTULO 13

HÁBITOS DE PROTEÇÃO SOLAR ENTRE ESTUDANTES DA UNIVERSIDADE METROPOLITANA DE SANTOS - UNIMES

ELIANE MARTA QUINONES¹

ELAINE CRISTINA DOS SANTOS GIOVANINI²

ELIZABETH BARBOSA DE OLIVEIRA-SALES³

LUCILENE MARTORELLI ORTIZ PETIN MEDEIROS⁴

CLAUDIO SCORCINE⁵

1. Docente – Professora do Curso de Medicina da Universidade Metropolitana de Santos.
2. Docente – Professora do Curso de Medicina e Coordenadora do curso de Enfermagem da Universidade Metropolitana de Santos.
3. Docente – Professora do Curso de Medicina e Pós-Graduação em Mestrado Profissional Saúde e Meio Ambiente da Universidade Metropolitana de Santos.
4. Docente – Professora do Curso de Medicina e Enfermagem da Universidade Metropolitana de Santos.
5. Docente – Professor do Curso de Educação Física da Universidade Metropolitana de Santos.

Palavras-chave: Protetor solar; Questionário; Afecções epidérmicas.

1. INTRODUÇÃO

Espera-se que em 2022 ocorram 600 mil novos casos de câncer no Brasil, sendo que o de maior incidência será o câncer de pele não-melanoma, estimado em 177 mil novos casos, o que corresponderia a 28% do total. Por outro lado, estima-se ainda que no mesmo ano, ocorram 8.450 novos casos de melanoma que, apesar de representar apenas 1% das neoplasias malignas registradas no País, é a mais grave devido a sua grande capacidade de metástase (INCA, 2022). Segundo a *American Cancer Society*, nos EUA o melanoma representa apenas 0,5% dos casos de câncer de pele, contudo é responsável pela grande maioria de mortes (ACS, 2022). Em função disso, é fundamental conhecer o grau de importância dado pela população à questão da prevenção dessas dermatoses neoplásicas, bem como de que forma e com que eficiência se protege, para se aperfeiçoar às políticas públicas e institucionais de prevenção.

Dentre os inúmeros agentes ambientais, o sol é aquele que mais tem efeitos maléficos para a pele, uma vez que contribui para o desenvolvimento de câncer cutâneo, queimaduras, envelhecimento precoce, entre outras fotodermatoses, e é nesse contexto que se aplica a importância da fotoproteção. A SBD (Sociedade Brasileira de Dermatologia) considera medidas fotoprotetoras: educação em fotoproteção, proteção através de coberturas e vidros, proteção através do uso de roupas e acessórios, fotoprotetores tópicos e fotoprotetores orais (SBD, 2016).

Segundo González *et al.*, (2008), protetores solares constituem a primeira linha de medidas em fotoproteção. A exposição à radiação ultravioleta (UV) proveniente do sol é a principal causa de câncer de pele tipo melanoma e não-melanoma, e corresponde a 5% da radiação solar incidente na Terra, podendo ser dividida em

três subtipos: UV-C (entre 100 e 280 nm), UV-B (entre 280 e 315 nm), e UV-A (entre 315 e 400 nm) (CIRAM, 2016). O Índice Ultravioleta (IUV) avalia a intensidade dessa radiação e para seu cálculo considera a quantidade de ozônio, posição do sol, tipo de superfície, cobertura de nuvens, latitude, entre outros critérios, variando de zero a valores superiores a dez. Tais valores classificam o IUV em cinco categorias: Baixo, moderado, alto, muito alto, extremo (SOUSA *et al.*, 2004). De acordo com Consenso Brasileiro de Fotoproteção, quando baixo (IUV ≤ 2) a orientação é somente evitar exposição ao sol próximo ao meio-dia, se moderado (IUV 3-5) deve ser usado protetor solar (SBD, 2016).

Os níveis de exposição à radiação bem como o grau de agressão à pele pelos raios UV estão não somente relacionados a fatores ambientais, mas também a fatores individuais (RIZZATTI *et al.*, 2011). Fatores de risco que contribuem para a maior probabilidade de desenvolver câncer de pele tipo não-melanoma ou melanoma são: histórico pessoal ou familiar da doença, presença de nevos atípicos, nevos melanocíticos grandes ou mais que 50 nevos, grande exposição a raios UV, indivíduos que se queimam facilmente à exposição solar e que tenham dificuldade para se bronzear, cabelos claros ou ruivos, olhos claros, ou aqueles que possuem doenças ou estão em tratamento que inibe o sistema imune (SBD, 2016). Para tanto, o sucesso do programa de fotoproteção depende não somente da adesão do indivíduo ao maior número possível de medidas como também a todos os fatores citados anteriormente.

Este trabalho teve como objetivo, verificar o hábito do uso de fotoprotetores entre os universitários.

2. MÉTODO

Foi realizado um estudo descritivo transversal com estudantes matriculados regularmente na Universidade Metropolitana de Santos. Foram distribuídos 406 questionários anexados ao Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), aprovado pelo CEP em 29/11/2016, Número do Parecer: 1.840.378, entre os universitários presentes nos 17 cursos disponíveis da Universidade Metropolitana de Santos, localizada no Litoral Paulista. A pesquisa foi realizada entre durante dez meses. Em seguida, foram analisadas as seguintes variáveis: uso do protetor solar entre ambos os sexos; antecedente melanoma em ambos os sexos; quantidade de dias de exposição ao sol, período de exposição ao sol, horas de sol em dias da semana, horas de sol em finais de semana, cor de cabelo em ambos os sexos; cor de pele em ambos os sexos; queimadura em ambos os sexos; bronzeado em ambos os sexos, sendo as últimas informações autor referidas pelos alunos com base na classificação de Fitzpatrick, definindo-se fototipo cutâneo tipo I a pele muito clara que queima com facilidade e nunca bronzeia; tipo II a pele clara que queima com facilidade e bronzeia pouco; tipo III a pele morena clara que queima e bronzeia moderadamente; tipo IV a pele morena moderada que queima pouco e bronzeia com facilidade; tipo V a pele morena escura que queima raramente e bronzeia bastante; e tipo VI a pele negra que nunca queima e bronzeia sempre (FITZPATRICK, 1988).

2.1. Análise estatística

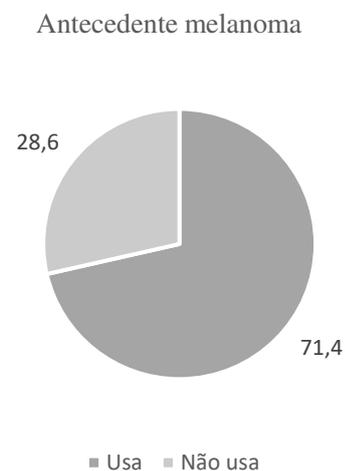
Após a confirmação da normalidade dos dados realizada pelo teste de Kolmogorov Smirnov, optou-se por utilizar o teste *t de Student* para comparação das variáveis de tempo exposto ao sol, dias da semana exposto ao sol, tempo

em horas de exposição ao sol nos dias da semana e nos finais de semana entre os grupos que utiliza e não utiliza protetor solar. Para as comparações entre as proporções de utilização de protetor solar entre os sexos optou-se por utilizar o teste Quiquadrado. O nível de significância foi estabelecido em $p \leq 0,05$.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ao se analisar as respostas dos universitários que tiveram antecedentes com melanoma, verificou-se que 28,6% não usam protetor solar, enquanto 71,4% usam protetor solar (**Figura 13.1**). Embora a maioria utilize protetor solar, há uma grande porcentagem de universitários que ainda não se protegem das radiações solares.

Figura 13.1 Uso e não uso de protetores solares em estudantes universitários com antecedentes que tiveram melanoma.

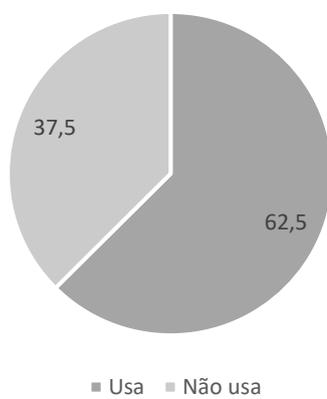


Para universitários que não tiveram antecedentes com melanoma, 62,5% usam protetor solar, enquanto 37,5% não utilizam, segundo a **Figura 13.2**. A porcentagem do não uso de protetor solar foi maior, principalmente pela falta de orientação familiar, já que não houve casos de câncer de pele na família. Estudos

prévios realizados por Vasconcellos *et al.*, na Universidade de São Paulo em 2016, um quarto dos estudantes informaram antecedentes pessoais de lesão de pele por radiação solar e 17,9% declararam histórico de câncer de pele na família (VASCONCELLOS *et al.*, 2016).

Figura 13.2 Uso e não uso de protetores solares em estudantes universitários sem antecedentes que tiveram melanoma.

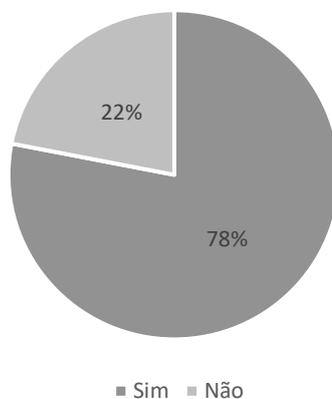
Sem antecedente melanoma



Ao se analisar as mulheres universitárias verificou-se que apenas 22% não faz uso de protetor solar (**Figura 13.3**).

Figura 13.3 Uso e não uso de protetores solares em estudantes mulheres universitárias.

Mulheres

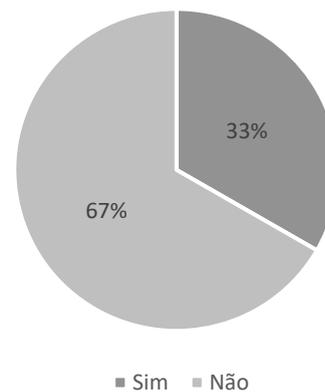


Em relação aos estudantes homens universitários, verificou-se uma porcentagem maior

do não uso de protetor solar (33%) quando comparados às estudantes (**Figura 13.4**).

Figura 13.4 Uso e não uso de protetores solares em estudantes universitários.

Homens



Ao se estudar um grupo de estudantes universitárias regularmente matriculadas na área da saúde, verificou-se que as estudantes mulheres universitárias em geral, têm mais conhecimento sobre os benefícios do uso regular do protetor solar ($p \leq 0,04$) (NUNES *et al.*, 2017). Essa diferença de gênero também foi confirmada em outros estudos que destacaram o maior compromisso que as mulheres têm com o uso e a regularidade (SMITH *et al.*, 2022). Resultados semelhantes foram evidenciados numa outra pesquisa, em que 62,5% dos estudantes do sexo masculino afirmaram não fazer uso de filtro solar (COSTA & WEBER, 2004). Desde a década de 90, a literatura revela que os indivíduos do sexo feminino usam protetor solar com mais frequência (BANKS *et al.*, 1992).

Numa pesquisa desenvolvida na UNICAMP, 80% dos universitários entrevistados apresentaram comportamento de risco com relação à exposição solar. Mulheres apresentaram menor comportamento de risco em relação aos homens. O cuidado intenso ao corpo, a prática de atividade física ao ar livre e a valorização estética do bronzeado podem levar os jovens à

exposição solar prolongada e, muitas vezes sem uma proteção adequada (FERREIRA *et al.*, 2018).

Foi utilizado o teste *t de Student* para quem usa e quem não usa protetor solar comparando a quantidade de dias de exposição ao sol, período de exposição ao sol, horas de sol em dias da semana, horas de sol em finais de semana estão

demonstrados na **Tabela 13.1**. Foi possível observar diferenças significativas na comparação de horas em dias de semana para quem utiliza e não utiliza protetor solar, demonstrando que as pessoas que utilizam passam mais tempo expostos ao sol do que as pessoas que não utilizam o protetor.

Tabela 13.1 Quantidade de dias, horas em dias da semana e horas nos finais de semana que os indivíduos que utilizam e indivíduos que não utilizam protetor solar.

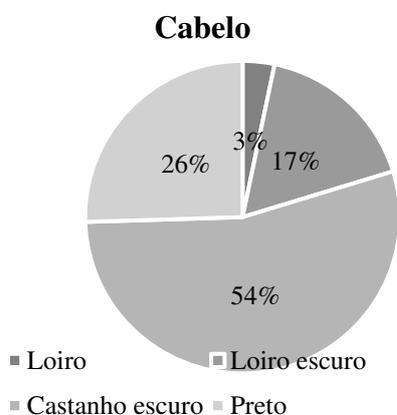
	Dias	Horas em dias de semana	Horas em finais de semana
Protetor	5,1±2,2	3,2±2,9*	3,7±2,6
Não Protetor	4,9±2,2	2,6±2,0	3,7±2,7
p value	0,83	0,03	0,96

O nível de significância foi estabelecido em $p \leq 0,05$

Foram utilizadas algumas questões baseadas no conceito de fototipos de pele, como cor de cabelo, cor de pele, tipo de queimadura e bronzeado (FITZPATRICK, 1988).

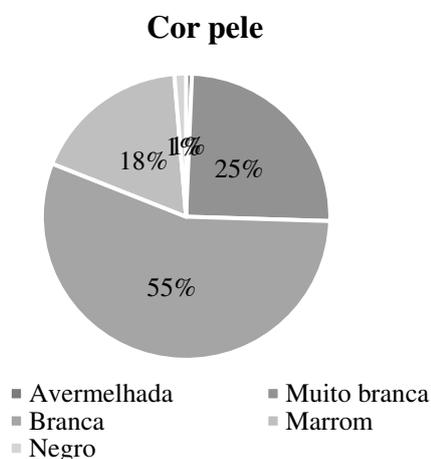
Em relação à cor natural do cabelo, os resultados revelaram que 80% tem coloração castanho-escuro e preta. Apenas 20% dos estudantes têm coloração loira (**Figura 13.5**).

Figura 13.5 Cor de cabelo dos estudantes universitários.



Para a cor da sua pele em áreas não expostas, verificou-se que 80% dos estudantes universitários tem coloração branca e muito branca (**Figura 13.6**).

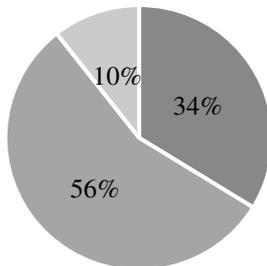
Figura 13.6 Cor da pele dos estudantes universitários.



Em relação ao que acontece com a pele quando você se expõe ao sol por muito tempo verificou-se que 90% dos estudantes ficam vermelhos e levemente vermelhos, e só 10% nunca se queimam (**Figura 13.7**).

Figura 13.7 Tipo de queimadura nos estudantes universitários.

Queimadura



- Vermelho
- Leve vermelho
- Nunca queima

Para a pergunta sobre o quanto bronzeado o estudante costuma ficar os resultados revelaram que 46% ficam pouco bronzeados ou não se bronzeiam, já 64%, mesmo sendo a maioria de tonalidade branca (80%), ficam bronzeados (**Figura 13.8**).

Figura 13.8 Tipo de bronzeado nos estudantes universitários.

Bronzeado



- Nada bronzeado
- Pouco bronzeado
- Moderadamente bronzeado
- Muito bronzeado

4. CONCLUSÃO

Foi possível observar que os alunos que ficam mais tempo expostos ao sol em dias de semana utilizam protetor solar. Entretanto, em média os universitários que não utilizam o protetor permanecem 2 horas expostos ao sol em dias de semana e finais de semana. Esses dados tornam-se preocupantes uma vez que 30% da amostra investigada não utiliza protetor solar.

Os homens utilizam menos protetor solar quando comparado às mulheres, e, portanto, algumas ações educativas devem ser fortalecidas, principalmente devido o número de casos de câncer de pele aumentar mundialmente. Deve-se dar continuidade nesta linha de pesquisa, já que a maior incidência se trata do câncer de pele não-melanoma

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACS - American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2022. Atlanta: American Cancer Society, 2022. Disponível em: <<http://www.cancer.org>> Acesso em: 4 fevereiro 2022.

BANKS, B.A. *et al.* Attitudes of teenagers toward sun exposure and sunscreen use. *Pediatrics*, v. 89, p. 40, 1992.

CIRAM, Centro de Informações de Recursos Ambientais e Hidrometeorologia de Santa Catarina, 2016- Previsão de IUV. Disponível em: <<http://ciram.epagri.sc.gov.br>> Acesso em: 15 maio 2016.

COSTA, F.B & WEBER, M.B. Avaliação dos hábitos de exposição ao sol e de fotoproteção dos universitários da Região Metropolitana de Porto Alegre, RS. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 79, p. 149, 2004.

FERREIRA, C.N. *et al.* Avaliação do conhecimento sobre fotoproteção e da exposição solar de estudantes universitários. *Surgical & Cosmetic Dermatology*, v. 10, p. 46, 2018.

FITZPATRICK, T. The validity and practicality of sun reactive skin types I through VI. *Archives of Dermatology*, v. 124, p. 869, 1988.

GONZÁLEZ, S.F.M *et al.* The latest on skin photoprotection. *Clinics in Dermatology*, v. 26, p. 614, 2008.

INCA - Instituto Nacional do Câncer, Incidência de Câncer no Brasil. Instituto Nacional do Câncer, 2022. Disponível em: <<http://www1.inca.gov.br>> Acesso em: 2 fevereiro 2022.

NUNES, H.L. *et al.* Avaliação dos hábitos e conhecimento dos estudantes da área de saúde sobre a fotoexposição e uso do protetor solar. Formiga/MG. *Revista Conexão Ciência*, v. 12, p. 28-37, 2017.

RIZZATTI, K. *et al.* Epidemiologic Profile of Sun Exposure in Florianópolis Citizens. *Epidemiologia e serviços de saúde*, v. 20, p.459, 2011.

SBD, Sociedade Brasileira de Dermatologia - Consenso Brasileiro de Fotoproteção. Disponível em: <<http://www.sbd.org.br>> Acesso em: 15 maio 2016.

SMITH, B.J. *et al.* Impacts from repeated mass media campaigns to promote sun protection in Australia. *Health Promotion International*, v. 17, p.51, 2002.

SOUZA, S.R.P. *et al.* Suntanning and risk of cutaneous melanoma: a literature review. *Revista de Saúde Pública*. v. 38, p. 588, 2004.

VASCONCELLOS, S.P.R. *et al.* Padrões de acessos a informações sobre proteção anti UV durante os verões brasileiros: haveria um “efeito verão”? *Revista Ciência & Saúde Coletiva*. v. 20, 2015..

CAPÍTULO 14

RECIDIVA LOCORREGIONAL DE CARCINOMA MAMÁRIO EM VIGÊNCIA DE RADIOTERAPIA ADJUVANTE: UM RELATO DE CASO

CARLOS VINÍCIUS PEREIRA DE SOUZA¹

JOSÉ ROBERTO GOMES FRANCILINO FILHO¹

FRANCISCO GABRIEL RODRIGUES DIAS¹

1. Discente - Acadêmico de Medicina da Universidade Federal do Ceará.

Palavras-chave: Câncer de mama; Recidiva; Radioterapia.

1. INTRODUÇÃO

Câncer de mama é um termo genérico para se referir a neoplasias malignas que acometem o tecido mamário. É o câncer mais diagnosticado em indivíduos do sexo feminino, com 2,26 milhões de novos casos no mundo previstos para o ano de 2020. De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA), para o Brasil, foram previstos 66.280 novos casos, correspondendo a aproximadamente um terço de todos os cânceres diagnosticados no país. É, também, listado como o quinto mais mortal mundialmente, com 685.000 mortes previstas para o ano de 2020. Não obstante, figura como a principal causa de morte por câncer no Brasil, com um total de 18.068 mortes no ano de 2019 (KUMAR, 2010; OMS, 2022; INCA, 2022).

Apesar dos avanços na detecção precoce em função de um rastreamento bem estabelecido e eficaz, além da evolução dos métodos de tratamento nas últimas décadas, as metástases à distância continuam sendo um desafio. Os sítios mais comuns de implante metastático do câncer de mama costumam ser ossos, pulmão, fígado e cérebro (KIM, 2021).

Dentre as opções de tratamento, destaca-se a mastectomia total (MT), um procedimento cirúrgico que consiste na excisão completa do parênquima mamário, do complexo aréolo-mamilar, além do excesso de pele sobre a parede torácica, garantindo margem livre suficiente para diminuir a probabilidade de recidiva. A depender do estadiamento, o próximo passo terapêutico costuma ser a radioterapia adjuvante (RTA) pós MT, que consiste em uma etapa bem estabelecida no tratamento do câncer de mama. Tem como objetivo diminuir as chances de recidiva local/regional (RLR). Pacientes com 4 ou mais linfonodos axilares comprometidos e tumor primário maior ou igual a 5 cm são os mais beneficiados do tratamento com RTA. Há

metanálises que indicam, inclusive, redução de RLR e de mortalidade em pacientes com apenas 1 a 3 linfonodos axilares comprometidos (MOO, 2018).

2. OBJETIVO

O objetivo deste estudo é relatar um caso com evolução incomum de RLR de carcinoma ductal invasivo mamário durante vigência de RTA, em uma paciente que foi previamente submetida a MT.

3. RELATO DE CASO

A paciente era uma mulher de 70 anos que havia notado a presença de lesões cutâneas em topografia da mama esquerda em dezembro de 2016, tendo procurado assistência médica apenas em junho de 2017. Na ocasião, foram realizados exames de mamografia e ultrassonografia da mama. A primeira indicou a presença de arquitetura assimétrica na mama esquerda, com lesão irregular apresentando calcificações grosseiras, classificada como BIRADS grau 5. O exame ultrassonográfico, por sua vez, revelou a presença de lesão extensa de 5,6 x 4,7 cm na mama esquerda, além de linfonodos axilares aglomerados à esquerda, com perda da arquitetura habitual, o maior medindo 2,1 x 1,3 cm. O BIRADS também foi graduado em 5. Ainda no mês de junho, realizou *core biopsy*, cujos resultados confirmaram que se tratava de um carcinoma ductal invasivo, grau 2 (moderadamente diferenciado), sem evidência de invasão do sistema vascular. A imunohistoquímica do tumor revelou padrão triplo-negativo: RE/RP negativo, imunoposição de c-erbB-2 com escore 2+ (hibridização *in situ* de c-erbB-2 realizada com resultado negativo) e possuía Ki-67 positivo em 90% das células.

À ocasião, não havia evidência de metástases à distância, de acordo com os demais exames de imagem para estadiamento (em tomografia computadorizada de tórax e abdome, além de cintilografia óssea). A doença foi, portanto, estadiada como IIIb, T4N2M0, em julho de 2017.

Em agosto de 2017, a paciente iniciou tratamento quimioterápico neoadjuvante com paclitaxel e carboplatina combinados, infundidos semanalmente durante três meses (12 ciclos ao todo) até outubro de 2017. Após a finalização desse esquema, passou a fazer uso de doxorubicina e ciclofosfamida combinados a partir de novembro de 2017, sendo infundidos quinzenalmente durante dois meses (4 ciclos ao todo), até janeiro de 2018. Em seguida, a paciente permaneceu sendo acompanhada ambulatoriamente até fevereiro de 2018, quando foi submetida a procedimento de MT com biópsia do linfonodo sentinela positiva, também sendo realizado esvaziamento linfonodal axilar (presença de 4 linfonodos axilares comprometidos).

Nos meses seguintes, a partir de março de 2018, a paciente foi submetida a tratamento com RTA. No entanto, em junho de 2018, houve suspeita de recorrência cutânea locorregional ainda em vigência de tratamento radioterápico. Nesse contexto, foi solicitada biópsia da nova lesão, que confirmou se tratar de recidiva cutânea. Também foi feito um teste de imunohistoquímica, cujo resultado concluiu que o tumor recidivante era RE/RP negativo, apresentava imunexpressão de c-erbB-2 positiva (escore 3+) e possuía Ki-67 positivo em 100% das células.

Em julho de 2018, realizou novos exames de imagem para reestadiamento. A tomografia computadorizada de tórax indicou a presença de múltiplas lesões em topografia pulmonar, compatíveis com implantes metastáticos. A cintilo-

grafia óssea também revelou a presença de lesões sugestivas de metástase.

Diante da evolução desfavorável do quadro, foi proposto o início de tratamento com imunoterápicos, iniciado em setembro de 2018. Foram utilizadas as drogas trastuzumab + pertuzumab combinadas, que também contaram com a associação do quimioterápico vinorelbina. No entanto, o status clínico da paciente piorou vertiginosamente nos meses seguintes, apresentando hiporexia grave, caquexia e outros sinais sistêmicos de avanço neoplásico. Veio a óbito em novembro de 2018, menos de um ano e meio após o diagnóstico inicial.

4. DISCUSSÃO

O tratamento para o carcinoma invasivo de mama envolve uma terapia multimodal. O arsenal terapêutico abrange procedimentos cirúrgicos, como a cirurgia conservadora da mama e a mastectomia, além de drogas quimioterápicas, radioterapia, hormonioterapia, imunoterapia e terapia-alvo. A terapêutica é individualizada e cada opção de tratamento dependerá do estadiamento e da responsividade às drogas, de acordo com o comportamento biológico característico de cada tumor (MOO, 2018; FISUSI, 2019).

Em tumores localmente avançados ou inoperáveis, a abordagem terapêutica convencional passa pela realização de quimioterapia neoadjuvante. Esta etapa geralmente envolve a combinação de quimioterápicos. Fisusi *et al.*, citam uma análise experimental da combinação de um taxano (docetaxel) combinado com um antracíclico (epirrubina) como terapia neoadjuvante em pacientes com tumores operáveis localmente avançados (estágio III). O resultado foi uma taxa de responsividade de 76,7%, concluindo que a combinação de drogas era viável e adequada para pacientes neste perfil. Roy *et*

al., conduziram um ensaio clínico fase II com 57 pacientes em estágio II ou III, dentre os quais 9 eram triplo-negativos, onde foram testadas a eficácia e a toxicidade de docetaxel combinado com um derivado de platina (carboplatina). Os resultados demonstraram que 9 dos 57 pacientes atingiram resposta patológica completa (RPC), e 4 dos 9 triplo-negativos evoluíram com RPC. No caso em discussão, foram feitos, primeiramente, ciclos de paclitaxel e carboplatina, sendo então substituídos por ciclos de doxorubicina e ciclofosfamida. Após o término dos ciclos, como era esperado, a regressão do tumor de fato ocorreu, possibilitando a realização do procedimento cirúrgico.

A maioria das mulheres com doença em estágio inicial se beneficiam da cirurgia conservadora de mama, técnica na qual é possível poupar o parênquima mamário com uma margem de segurança suficiente para a retirada do tumor, seguida de RTA. Difere-se, portanto, da mastectomia, onde todo o parênquima é removido. Devido às características do tumor e ao estágio da doença, optou-se pela realização da mastectomia total, que envolve, além da excisão completa parênquima, a remoção do complexo aréolo-mamilar e do excesso de pele da parede torácica (MOO, 2018).

O próximo passo terapêutico realizado consistiu na RTA pós MT, que, atualmente, demonstra ser uma etapa bem estabelecida no tratamento do carcinoma de mama avançado. Moo *et al.* sugerem que pacientes com 4 ou mais linfonodos axilares positivos têm 25% ou mais de risco de RLR. Tumores maiores que 5 cm também estão associados com risco >20% de recidiva em parede torácica, corroborando, portanto, a importância da realização desta etapa terapêutica pela paciente no caso em discussão.

Não obstante a paciente estar em vigência de tratamento radioterápico com RTA pós MT,

foi identificada RLR em exames de imagem. De acordo com o *National Comprehensive Cancer Network*, aliança sem fins lucrativos composta por 31 centros especializados em câncer nos Estados Unidos, as recidivas locais podem ser classificadas em três grupos: 1) recidivas que ocorrem após a cirurgia conservadora de mama com radioterapia; 2) recidivas que ocorrem após mastectomia e dissecação linfonodal axilar, níveis I e II com RTA; 3) recidivas que ocorrem após mastectomia e dissecação linfonodal axilar, níveis I e II sem RTA. Wapnir *et al.*, relatam que pacientes com tumores triplo-negativos submetidos a mastectomia têm incidência cumulativa de RLR, em 5 anos, de apenas 5,4%. Tal dado corrobora a evolução atípica do caso discutido, porquanto o período entre o procedimento cirúrgico e a detecção da recidiva foi de apenas 4 meses. Ademais, somase o fato de a paciente estar, à época, em vigência de tratamento radioterápico, o que, em tese, tornaria improvável o aparecimento de uma RLR em um período de tempo tão curto.

Em apenas 5 meses após o diagnóstico de RLR e reestadiamento, a paciente evoluiu a óbito, com piora rapidamente progressiva do quadro clínico. O estadiamento inicial foi devidamente realizado com base nas Diretrizes de Tratamentos Oncológicos recomendados pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica, que orienta, por sua vez, utilizar como base para o estadiamento a 8ª edição do *American Joint Committee on Cancer (AJCC) Cancer Staging Manual (CSM)*, elaborado por Amin *et al.* em 2017. A doença foi estadiada inicialmente em IIIb, T4N2M0. Weiss *et al.* realizaram um estudo longitudinal de validação do novo estadiamento prognóstico presente na 8ª edição do CSM, cuja parcela de resultados evidenciou que pacientes em estágio IIIb possuem sobrevida média câncer-específica, com base no estadiamento prognóstico, de 83,6% em 5 anos. Zuo *et*

al. executaram um estudo multicêntrico em Pequim, na China, com o objetivo de estimar a sobrevida com base em diferentes estágios e subtipos. Os resultados indicaram que pacientes em estágio III têm sobrevida média câncer-específica de 75,6% em 5 anos. Tais estudos corroboram, portanto, a rapidez da evolução do caso clínico em discussão.

5. CONCLUSÃO

Este relato representa um caso de RLR de carcinoma invasivo de mama em vigência de

RTA pós MT. Conforme discutido, trata-se de um caso com evolução e desfecho atípicos. Infere-se, com base na literatura apresentada, que as condutas clínicas tomadas foram adequadas ao caso em questão. Não obstante, progrediu de maneira inesperada, havendo recidiva mesmo em vigência de tratamento radioterápico adjuvante. Aconselha-se correlação com outros estudos que porventura mostrem-se pertinentes, frente ao baixo nível de evidência inerente à natureza deste tipo de publicação. Recomenda-se, também, associação com outros relatos que apresentem evolução e desfecho semelhantes.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMIN, M.B. *et al.* AJCC Cancer Staging Manual (8th edition). 8. ed. Springer International Publishing: American Joint Commission on Cancer, 2018.

FISUSI, F.A. & AKALA, E.O. Drug Combinations in Breast Cancer Therapy. *Pharmaceutical nanotechnology*, v. 7.1, p 3-23, 2019.

INCA. Instituto Nacional do Câncer. Brasil - Estimativa dos casos novos (2020). Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/estimativa/estadocapital/brasil>>. Acesso em: 04 abr. 2022.

KIM, M.Y. Breast Cancer Metastasis. *Advances in experimental medicine and biology*, v. 1187, p. 183–204, 2021.

KUMAR, V.; *et al.* Patologia – Bases Patológicas das Doenças. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.

MOO, T. *et al.* Overview of Breast Cancer Therapy. *PET clinics*, v. 13.3, p. 339-354, 2018.

OMS. Organização Mundial de Saúde. Câncer. Genebra: OMS, 2022. Disponível em: <<https://www.who.int/newsroom/factsheets/detail/cancer>>. Acesso em: 04 abr. 2022.

ROY, V. *et al.* A Phase II trial of docetaxel and carboplatin administered every two weeks as preoperative therapy for stage II or III breast cancer: NCCTG Study N0338. *American journal of clinical oncology*, v 36.6, p. 540-544, 2013.

SBOC. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. Diretrizes de tratamentos oncológicos recomendados pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica - 2021 - Mama: Estadiamento. Disponível em: <<https://sboc.org.br/diretrizes-publicas/2021>>. Acesso em: 05 abr. 2022.

WAPNIR, I.L. & KHAN, A. Current Strategies for the Management of Locoregional Breast Cancer Recurrence. *Oncology (Williston Park, N.Y.)*, v. 33.1, p. 19-25, 2019.

WEISS, A. *et al.* Validation Study of the American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Prognostic Stage Compared With the Anatomic Stage in Breast Cancer. *JAMA Oncology*, v. 4.2, p. 203-209, 2018.

ZUO, T. *et al.* The influence of stage at diagnosis and molecular subtype on breast cancer patient survival: a hospital-based multi-center study. *Chinese Journal of Cancer*, v. 36, n. 84, 2017.

CAPÍTULO 15

A IMPORTÂNCIA DO MANEJO DA DOR EM PACIENTES PORTADORES DE LEUCEMIA

MATHIAS LUCA MELO ALVES¹

NATÁLIA GUIMARÃES MOREIRA¹

LUCIANA BARRETTO LIMA GUSMÃO¹

FLÁVIA LUSTOSA MEIRELES¹

MIGUEL SILVA MORAES DE OLIVEIRA¹

GABRIELA PERES DE OLIVEIRA KRAUSS¹

LAURO ROBERTO DE AZEVEDO SETTON¹

JOSÉ ROBERTO FONTES JÚNIOR¹

GABRIELLY GOMES LIMA DE SÁ¹

1. Discentes - Graduandos em Medicina da Universidade Tiradentes de Sergipe

Palavras-chave: Leucemia; Dor; Qualidade de Vida.

1. INTRODUÇÃO

Câncer é um termo amplo dado a um conjunto de doenças caracterizadas por crescimento celular anormal e desordenado, capaz de invadir outros tecidos e órgãos. O conceito de leucemia, define-se como sendo uma neoplasia maligna resultante de uma falha na hematopoese, causando um comprometimento quanto ao desenvolvimento e funcionamento das células sanguíneas devido a proliferação e acúmulo de células precursoras no caminho (DA SILVA FERREIRA, *et al.*, 2021).

Conforme estudos, evidenciou-se que as estimativas para o biênio 2016/2017 apontam a ocorrência de 22.780 casos, sendo 12.210 entre os homens e 10.570 entre as mulheres (ALVES *et al.*, 2012). De acordo com a International Agency for Research on Cancer (IARC), da World Health Organization (WHO), estima-se a incidência de 948.942 casos em 2020 (ALVES *et al.*, 2012).

Os principais tipos de cânceres que atingem as crianças e jovens são a leucemia (28%), o câncer de sistema nervoso central (26%) e os linfomas (8%). Já, entre 2020-2022 o número de novos casos por ano será de 4.310 para o sexo masculino e de 4.150 para o sexo feminino, configurando assim um risco estimado de 137,87 casos novos/milhão no sexo masculino e de 139,04 casos novos/milhão para o sexo feminino (NEVES, 2021).

A saber, a Leucemia Linfóide Aguda (LLA) é o câncer mais comum em crianças e acontece por uma mutação no gene que produz as células linfóides na medula óssea, provocando sintomas como anemia, febre e hemorragias, além de dor (PERONDI *et al.*, 2019). A dor oncológica, muitas vezes de forte intensidade, pode estar presente no momento do diagnóstico e durante todo o tratamento. Sendo assim, para proporcionar uma melhor qualidade de vida ao paci-

ente, é imprescindível cuidar de sua dor, física ou psicológica, mesmo quando já não há mais chances de cura clínica e o paciente encontra-se em cuidados paliativos. Abordagens terapêuticas como acupuntura, fisioterapia, radioterapia e transplante de células tronco são de extrema importância para alcançar este bem-estar na terminalidade da vida do paciente, sobretudo no público infantil.

A exemplo da LLA, nota-se que é a forma de leucemia com maior frequência de sintomas álgicos e reumatológicos. Essas manifestações musculoesqueléticas são frequentes em crianças com LLA no início da doença, e devido familiaridade com artrite reumatoide juvenil (ARJ), é necessário realizar o diagnóstico diferencial (AMARAL & JUVENALE, 2020).

Dessa forma, o objetivo deste estudo é abordar sobre o manejo da dor no paciente com leucemia e destacar a importância dos cuidados paliativos no paciente oncológico.

2. MÉTODO

Trata-se de um estudo descritivo e exploratório realizado no período de fevereiro a março de 2022, por meio de pesquisas nas bases de dados: PubMed, SciELO e Google Scholar. Foram utilizados os descritores: “Leucemia”; “Dor” e “Impacto”. Dessa busca foram encontrados 40 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês, espanhol e português; publicados no período de 2012 a 2022 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo revisão sistemática, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, monografias, trabalhos de conclusão de curso e capítulos de livro.

Após os critérios de seleção restaram 13 artigos que foram submetidos à leitura minucio-

sa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos com base na organização mundial da saúde, protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da leucemia.

3. DISCUSSÃO

Segundo a última definição da International Association for the Study of Pain, a dor é uma experiência sensitiva e emocional desagradável associada a uma lesão tecidual real ou potencial, ou descrita nos termos de tal lesão (VAREJÃO *et al.*, 2022). Apresenta como observação (em uma de suas notas) que a dor é sempre uma experiência subjetiva, que é influenciada, em graus variáveis, por fatores biológicos, psicológicos e sociais (VAREJÃO *et al.*, 2022).

Dessa forma, ela foi acrescentada como o 5º sinal vital pela Sociedade Americana de Dor e pela Agência Americana de Pesquisa e Qualidade em Saúde Pública e que deve ser aferida assim como os outros quatro sinais vitais (pressão arterial, pulso, temperatura e respiração) (SANTOS *et al.*, 2018).

Os aspectos psicológicos envolvidos na dor também têm papel de destaque na configuração geral do fenômeno. A característica multidimensional da dor requer uma compreensão integral sobre a fisiologia humana em consonância com a história de vida, antecedentes familiares, processos de aprendizagem e ambiente socio-cultural, dentre outros (VAREJÃO *et al.*, 2022).

Encontrou-se na literatura vários estudos a respeito da leucemia e sua relação com a dor. A dor oncológica pode ser causada por invasão aguda de tecido, inflamação, dor óssea neuropática ou uma combinação dessas causas (VAREJÃO *et al.*, 2022). Além disso, seu manejo constituiu um desafio complexo para a equipe de

saúde que acompanha uma criança ou adolescente com câncer (VAREJÃO *et al.*, 2022).

Há estudos que relatam que tanto adultos quanto crianças com câncer podem ser afetados pela dor, porém, os principais estudos clínicos randomizados são referentes a adultos. Esta afirmação pode ser confirmada nos poucos artigos encontrados na presente revisão integrativa relacionando a acupuntura e a dor em crianças com câncer (VAREJÃO *et al.*, 2022). A manifestação da dor em adultos e crianças ocorre de modo diferente, por isso, os resultados de estudos aplicados a adultos não podem ser extrapolados para as crianças. Os autores referem que mais estudos clínicos randomizados associando a acupuntura aos diversos problemas infantis, incluindo a dor, e também abordando a sua segurança devem ser realizados (VAREJÃO *et al.*, 2022).

O quadro algíco é considerado a segunda maior queixa, entre pacientes que estão em estágio final da doença. Assim, a dor oncológica ocorre em 54% das crianças hospitalizadas e em 26% das ambulatoriais (VAREJÃO *et al.*, 2022).

Assim, dentre as etiologias possíveis, ela pode ser causada pela própria doença oncológica (37%), pela quimioterapia (41%), aspiração de medula óssea (78%) ou punção lombar (61%). O recurso fisioterapêutico mais utilizado para alívio da dor é a eletroterapia através da Eletroestimulação Nervosa Transcutânea (TENS), utilizada para o controle da dor aguda e crônica, através de diferentes métodos como o TENS convencional, TENS de acupuntura, TENS breve intenso e TENS Burst. Vários relatos na literatura demonstram a eficácia do TENS na dor oncológica, apresentando respostas positivas ao tratamento desses pacientes (VAREJÃO *et al.*, 2022).

Outra técnica fisioterapêutica muito utilizada no tratamento da dor oncológica é a cine-

sioterapia. A respeito da cinesioterapia, a qual utiliza movimentos como forma de tratamento, a partir de movimentos voluntários que proporcionam mobilidade, a flexibilidade, a coordenação muscular, o aumento da força muscular e a resistência à fadiga (FREITAS, 2016).

Além disso, um estudo abordou a temática da dor e as estratégias farmacológicas, físicas e psicológicas utilizadas por pais e cuidadores para gerenciá-la nos seus filhos com diagnóstico de câncer. Após entrevistarem 230 responsáveis/cuidadores, concluíram que, apesar dos pais lançarem mão de estratégias para gerenciamento da dor, está ainda continua sendo um problema para crianças que fazem tratamento oncológico. Isso demonstra o quão importante são as práticas integrativas e complementares e a necessidade de mais estudos relacionados à acupuntura e outras modalidades terapêuticas no alívio da dor oncológica em pacientes pediátricos (VAREJÃO *et al.*, 2022).

As Leucemias Linfóides Agudas do tipo B (LLA-B) correspondem a aproximadamente 85% das Leucemia Linfóide Aguda (LLA), e apresentam sinais e sintomas relacionados à supressão da hematopoiese normal, causada pelo acúmulo de células tumorais na MO². Assim, os sintomas mais comuns das LLA como fadiga e hemorragia estão relacionados com a depressão da função medular. Logo, sintomas como dor são efeitos em massa causados pela infiltração neoplásica. Esse tipo de dor é classificado como neuropática (DIAS, 2019).

A Dor Neuropática é definida pela *Neuropathic Pain Special Interest Group* da IASP como sendo aquela decorrente de lesão ou doença que afeta diretamente o sistema somatossensitivo (VAREJÃO *et al.*, 2022). Embora a semiologia dessa dor na infância possa ser comparável à do adulto, sua etiologia muitas vezes é diferente, com o agravante de que as opções terapêuticas são mais limitadas inclu-

sive pela falta de estudos envolvendo a população pediátrica (VAREJÃO *et al.*, 2022).

Por conseguinte, pode-se verificar o uso da acupuntura na dor neuropática no relato de caso do estudo E1. Um adolescente de 14 anos com tumor cerebral, após tratamento oncológico, inicia com uma dor neuropática em membros inferiores que o impossibilitava de andar, ficar de pé e usar meias. Paralelamente às medicações analgésicas, foi associada à auriculoacupuntura como terapia complementar. Após receber 5 sessões da auriculoacupuntura, o paciente conseguiu usar meias e após 2 meses de terapia, ele conseguiu ficar de pé e diminuir o uso de analgésicos (VAREJÃO *et al.*, 2022).

Assim, de acordo com este relato de caso, pode-se constatar como a acupuntura foi importante, conseguindo aliviar a dor do adolescente e consequentemente melhorar sua qualidade de vida. A auriculoacupuntura já foi testada em pacientes oncológicos adultos e mostrou resultados significativos na redução da dor e na diminuição do consumo de medicamentos (VAREJÃO *et al.*, 2022).

Entretanto, há exemplo de outros mecanismos de dor relacionados à leucemia. A exemplo desse fato, nota-se que a poliquimioterapia de primeira linha da LLA inclui componentes neurotóxicos, como vincristina (VCR) e metotrexato, o efeito adverso mais comum é a neuropatia periférica aguda induzida por quimioterapia que afeta até 85% dos pacientes (RUSCHER *et al.*, 2020).

Evidenciou-se que praticamente todos os pacientes que recebem vincristina têm algum grau de neuropatia e aproximadamente 25 a 30 por cento das crianças tratadas para ALL/LBL desenvolverão neuropatia periférica clinicamente significativa, exigindo redução da dose ou descontinuação do tratamento. A taxa pode ser significativamente maior em pacientes com predisposição genética, por exemplo, polimor-

fismo de nucleotídeo único na região promotora de CEP 72 (HORTON & STEUBER, 2020). A neuropatia envolve fibras sensoriais e motoras e pode se manifestar como parestesias, perda de reflexos, fraqueza e neuropatias autonômicas, incluindo paralisia das cordas vocais. Pacientes com neuropatia leve geralmente podem continuar a receber doses completas de vincristina, mas quando os sintomas aumentam de gravidade e interferem nas atividades da vida diária, pode ser necessária a redução da dose ou a descontinuação do medicamento. A neuropatia por vincristina é geralmente reversível, mas a melhora é gradual e pode levar vários meses (HORTON & STEUBER., 2020).

Assim, a polineuropatia periférica é subdividida em dano de fibras grandes, fibras pequenas e uma combinação de ambas. A neuropatia de fibras grandes (LFN) afeta as fibras A α e A β e é clinicamente caracterizada pela perda da percepção de vibração, própriocepção e controle motor (RUSCHER *et al.*, 2020). A neuropatia de pequenas fibras, envolve as pequenas fibras A δ e C caracterizada por sensações anormais de calor ou frio, hipersensibilidade ao calor ou frio, parestesia, alodinia, dor espontânea e percepção anormal de estímulos térmicos ou dor (RUSCHER *et al.*, 2020).

A sensibilização central da dor é considerada como o aumento da função sináptica dentro do sistema nervoso central por entradas nociceptivas e um resultado da plasticidade dependente do uso da potenciação homossináptica e predominantemente héterossináptica na medula espinhal (RUSCHER *et al.*, 2020). A inflamação ou lesão dos nervos periféricos pode contribuir para a sensibilização da dor periférica (RUSCHER *et al.*, 2020). Mais da metade dos sobreviventes de SCT alogênico relatam pelo menos uma condição crônica de saúde, associada à diminuição da qualidade de

vida por função física prejudicada (RUSCHER *et al.*, 2020).

Ademais, um estudo realizado pela Rede Alemã de Pesquisa em Dor Neuropática (DF-NS) publicou um protocolo padronizado, que permite a comparação com valores de referência e reduz o viés em crianças e adolescentes (RUSCHER *et al.*, 2020). Sua relação custo-benefício, não-invasão e aplicabilidade em crianças são vantagens substanciais (RUSCHER *et al.*, 2020). O Teste Sensorial Quantitativo (QST) detecta a sensibilização da dor como respostas aumentadas a estímulos nocivos, alterando a sensibilidade da percepção da dor para ativação por estímulos inócuos, dor contínua após o término dos estímulos, expansão dos campos receptivos neuronais e sensibilização do tecido normal (RUSCHER *et al.*, 2020).

Assim, um estudo analisou que curiosamente, os parâmetros do QST que refletem a sensibilização da dor foram mais pronunciados com 50% no regime de tratamento atual em comparação com 30% dos sobreviventes de LLA apenas com quimioterapia (RUSCHER, *et al.*; 2020). Dentre eles, sete apresentaram sensibilização dolorosa em um parâmetro do QST, cinco em dois e um em três, respectivamente. Mais importante ainda, a sensibilização da dor não implica uma condição de dor crônica por si só, fibras A β repetitivas podem desencadear hiperalgesia através de fibras C condicionadas (RUSCHER *et al.*, 2020).

Portanto, nota-se que a perda mecânica e térmica de detecção pode ser compensada por limiares reduzidos para outros estímulos, como dor, resultando em hiperalgesia (RUSCHER *et al.*, 2020). O estudo analisou uma coorte de 76% dos sobreviventes que apresentavam sintomas de hiperalgesia também apresentavam sinais de hipoestesia térmica ou mecânica ao mesmo tempo. Ainda assim, os mecanismos pa-

tológicos do SFN e da sensibilização da dor ainda são desconhecidos (RUSCHER *et al.*, 2020).

4. RESULTADOS

Encontraram-se na literatura vários dados referentes a manifestação da dor em pacientes com leucemia. Dessa forma, pode-se evidenciar que suas etiologias abrangem desde a infiltração de células neoplásicas com consequente acúmulo e estimulação algica mediante um quadro inflamatório de origem oncológica até as consequências do tratamento a longo prazo muitas vezes com efeitos adversos promotores de dor.

Dessa forma, diferentes técnicas podem ser empregadas com o benefício de proporcionar um alívio ou até mesmo diminuir a sensibilidade algica como o emprego de técnicas como acupuntura, radioterapia, cinesioterapia e abolição de algumas medicações neurotóxicas que prejudicam o prognóstico do paciente. O que é notável em exemplos como o uso da medicação vincristina em abundância agravando o estado de dor física e mental dos doentes oncológicos.

5. CONCLUSÃO

A leucemia apresenta repercussões muitas vezes com prognóstico desfavorável, nesse contexto, temos os cuidados paliativos como uma forma de minimizar o sofrimento desse indivíduo, trazendo qualidade de vida, digni-

dade e principalmente o conforto nesse momento final, fazendo com que haja o controle da dor (DA SILVA FERREIRA, *et al.*, 2021).

O controle da dor nos pacientes terminais com LLA é o mais importante a ser realizado em todo o cuidado paliativo, pois a dor faz parte do processo fisiopatológico da doença, sendo assim, administrar medicação ao paciente se torna necessário para proporcionar alívio. Muitas vezes não apenas o alívio físico, como também o emocional e espiritual desse indivíduo (PERONDI, *et al.*, 2019).

Como forma de aliviar a dor de pacientes com Leucemia temos a opção da acupuntura aplicada na oncologia pediátrica, que seria extremamente eficaz nas queixas algicas. Dessa forma, haveria a redução das dores nesses pacientes e a acupuntura entraria no programa padrão de tratamento como uma opção de terapia complementar (VAREJÃO, *et al.*, 2022).

Sendo assim, fica evidenciado a importância do manejo da dor em pacientes com leucemia, seja ela feita por meio da acupuntura, do cuidado paliativo para pacientes terminais, por meio de medicações, entre outros. Dessa maneira, proporcionar o alívio da dor a esses indivíduos gera como consequência uma melhora na qualidade de vida, um aumento da esperança, uma melhora no prognóstico e sobretudo alimenta a força para esse paciente continuar lutando contra essa doença, tudo isso proporcionado pelo manejo correto e adequado para cada tipo de paciente visando a melhora do seu quadro.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALVES, R. P. *et al.* Transplante de células-tronco hematopoéticas e qualidade de vida após alta hospitalar. *Psicologia, Saúde e Doenças*, v. 13, n. 1, p. 87-99, 2012.

AMARAL, C.M & JUVENALE, M. Leucemia linfóide aguda em pacientes infanto-juvenis. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 3, n. 3, p. 4770-4784, 2020.

DA SILVA FERREIRA, V.L. *et al.* Enfermagem no cuidado paliativo a criança com leucemia. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, v. 13, n. 2, p. e5956-e5956, 2021.

DIAS, P. B.; *et al.* Apresentação Atípica de Leucemia Linfóide Aguda em Criança: Relato de Caso. *Revista Brasileira de Cancerologia, [S. l.]*, v. 65, n. 4, p. e-02190, 2019.

FREITAS, G.S. de S & CALDAS, C.G. A contribuição da fisioterapia nos cuidados paliativos em crianças com leucemia. *Revista Uniabeu*, v. 9, n. 21, p. 182-192, 2016.

HORTON, T. M. & STEUBER, C. P. Overview of the treatment of acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents. *UpToDate*. 2020.

NEVES, G. A radioterapia pediátrica no tratamento da leucemia mielóide aguda: uma revisão bibliográfica. 38f. TCC (Graduação em Tecnologia em Radiologia) - Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo - São Paulo, SP, 2021.

PERONDI, B.L.B. *et al.* A enfermagem nos cuidados paliativos de criança com leucemia linfóide aguda terminal. *Revista Ciências da Saúde e Educação IESGO*, v. 1, n. 1, 2019.

RUSCHER, V.; *et al.* Long-term small-fiber neuropathy and pain sensitization in survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia after stem cell transplantation. *Journal of cancer research and clinical oncology*, v. 146, n. 8, p. 2143-2152, 2020.

SANTOS, A. E. B *et al.* A enfermagem no manejo da dor em cuidados paliativos. TCC do curso de enfermagem da Escola Superior de Ciências da Saúde – Brasília – DF. 2018.

VAREJÃO, C. da S; *et al.* Use of acupuncture to relieve pain in pediatric cancer patients: integrative review. *Research, Society and Development, [S. l.]*, v. 11, n. 1, p. e22911123311, 2022.

CAPÍTULO 16

ANÁLISE TEMPORAL DA INCIDÊNCIA DE CÂNCER DE PULMÃO NA GRANDE CUIABÁ

BARBARA MARIN AUGUSTO¹

CAROLINE RAYEL AMARO¹

HERLANDRESON GOMES GONÇALVES¹

LUANA FRANCISCA DA SILVA¹

LÚRIA OLIVEIRA SCHULTZ¹

MARIA LUIZA MIRANDA MACHADO¹

ALBINA DE FÁTIMA SILVA RAMALHO GARCIA²

NOEMI DREYER GALVÃO³

AGEO MÁRIO CÂNDIDO DA SILVA⁴

1. Discente - Faculdade de Medicina da Universidade de Cuiabá.
2. Docente - Faculdade de Medicina Universidade Anhembí Morumbi.
3. Docente - Instituto de Saúde Coletiva da Universidade Federal de Mato Grosso.
4. Docente - Programa de Mestrado em Ambiente e Saúde e Faculdade de Medicina da Universidade de Cuiabá.

Palavras-chave: Câncer de pulmão; Tabagismo; Incidência.

1. INTRODUÇÃO

O câncer de pulmão é uma das neoplasias de maior incidência no mundo, além de ser o que mais leva à óbito. Considerando-se todos os casos desse tipo de neoplasia, cerca de 13 a 15% sobrevivem em um período de 5 anos. Embora o arsenal terapêutico tenha aumentado, o câncer de pulmão tem se tornado mais agressivo e é o único cuja incidência de morte está aumentando (UEHARA, *et al.*, 1998). De acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA), espera-se 30.200 novos casos no Brasil, no ano de 2020, sendo que, no estado de Mato Grosso, a incidência de casos de câncer de traqueia, brônquios e pulmão que se espera para o mesmo ano, é de 210 casos em indivíduos do sexo masculino, enquanto para o sexo feminino é de 110 casos (BRASIL, 2020).

Estudos mostram que houve aumento significativo em indivíduos do sexo feminino, em relação a indivíduos do sexo masculino. A justificativa para este fato é, provavelmente, em virtude de diferenças na prevalência do uso do tabaco. Sobre a faixa etária mais acometida, têm-se, nos homens, uma maior mortalidade naqueles com idade a partir de 65 anos e em mulheres de todas as idades (ARAÚJO *et al.*, 2018).

A causa principal do desenvolvimento desta neoplasia é o tabagismo (ZAMBONI, 2002). Sabe-se que o risco para este tumor entre os fumantes é 17 vezes maior no sexo masculino e 11 vezes maior no sexo feminino, quando comparados aos que não fumam (UEHARA, *et al.*, 1998). Nos últimos anos, observou-se estabilização da mortalidade por câncer de pulmão no sexo masculino e seu acréscimo no sexo feminino. Esse fato é justificado pela modificação do hábito de fumar: os homens estão deixando este hábito em maior número do que as mulheres (BRASIL, 2019). Além disso, há uma relação inversa entre a idade do início do

tabagismo e a mortalidade por esse tipo de câncer (ARAÚJO *et al.*, 2018). Outros fatores de risco incluem exposição à poluição do ar, idade avançada – entre 50 e 70 anos – infecções pulmonares de repetição, histórico familiar de câncer de pulmão e exposição ocupacional a alguns agentes físicos ou químicos (BRASIL, 2020).

Em relação às manifestações clínicas da doença, há aqueles que são assintomáticos e os sintomáticos. Nestes últimos, pode haver os efeitos locais – tosse, hemoptise, dor torácica, sibilos ou estridor e dispneia, porém, caso haja metástase, os efeitos são sistêmicos, incluindo rouquidão e paralisia do diafragma, derrame pleural, síndrome da veia cava superior e metástases em fígado, coração, suprarrenais, sistema nervoso central e ossos (UEHARA, *et al.*, 1998). Diante de uma suspeita de câncer de pulmão, deve-se solicitar radiografia de tórax complementado por uma tomografia computadorizada. Porém, para confirmar o diagnóstico solicita-se a broncoscopia, que permite realização de biópsia. Uma vez confirmado, faz-se o estadiamento da doença a fim de verificar se há disseminação (BRASIL, 2020).

O objetivo deste estudo foi avaliar a tendência histórica da incidência de câncer de pulmão na grande Cuiabá, Brasil, no período de 2000 a 2016.

2. MÉTODO

Realizou-se um estudo observacional analítico do tipo ecológico, através da análise de tendência temporal da incidência do câncer de pulmão na grande Cuiabá, Brasil, entre 2000 e 2016. Neste tipo de estudo não existe informação sobre a doença e exposição do indivíduo, mas sim do grupo populacional como um todo.

Foram utilizados dados secundários obtidos do banco de dados do Instituto do Câncer (INCA) de Mato Grosso, Brasil, a partir da

ferramenta de controle VIGICAN. Primeiramente calculou-se as taxas de incidência de câncer de pulmão para a grande Cuiabá, Brasil, no período de 2000 a 2016, segundo tipo de sexo (feminino e masculino) e faixa etária (30-39 anos, 40-49 anos, 50-59 anos, 60-69 anos, 70-79 anos e 80 anos ou mais).

Os dados foram utilizados na análise de tendência das taxas de incidência através da estimativa de modelos de regressão polinomial. Objetivou-se encontrar a equação de regressão que melhor representasse a relação existente entre a variável dependente (Y), o coeficiente de incidência, e a variável independente (X), o tempo em anos do estudo.

Foram experimentados os seguintes modelos de regressão polinomial:

A) Linear (1ª ordem): $Y = \beta_0 + \beta_1 X$

B) 2ª ordem: $Y = \beta_0 + \beta_1 X + \beta_2 X^2$

C) 3ª ordem: $Y = \beta_0 + \beta_1 X + \beta_2 X^2 + \beta_3 X^3$

A escolha do modelo que melhor descrevesse a relação entre as variáveis dependeu da análise do gráfico de dispersão, se elegendo a curva que apresentasse o maior coeficiente de determinação (R^2), analisando-se conjuntamente o que apresentasse maior significância estatística (p -valor $< 0,05$). Também se privilegiou o modelo mais parcimonioso, em caso com coeficientes de determinação e p -valores próximos.

Para evitar a correlação existente entre uma observação e a observação anterior a correlação serial, optou-se por não trabalhar com os valores de X e sim com o ponto médio da série histórica. Portanto, o termo $(X - 2008)$ representa a variável centralizada. Por exemplo, para o modelo linear, tem-se: $YT = \beta_0 + \beta_1 (X - 2008)$.

O presente levantamento foi realizado pelo Ministério da Saúde, logo, por se tratar de ban-

co de dados secundários, já alimentados, de domínio público e acesso irrestrito, não se fez necessária sua apreciação por parte do sistema de Comitês de Ética em Pesquisa e da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CEP-CONEP), conforme prevê a Resolução do Conselho Nacional de Saúde (CNS) nº 510, de 7 de abril de 2016 (BRASIL, 2016).

Foi utilizado o software SPSS (20ª versão) na construção dos modelos de regressão polinomial, previsão de linhas de tendência e todas as análises estatísticas.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram feitas análises da tendência da incidência de câncer de pulmão nos sexos feminino e masculino, por faixa etária a partir dos 30 anos de idade, na grande Cuiabá. Houve uma tendência ao aumento de incidência de CA de pulmão no sexo feminino e diminuição no sexo masculino, sendo esta tendência estável nos idosos com 80 anos ou mais, em ambos os sexos.

3.1. Análise sexo masculino

De acordo com as análises feitas em relação à tendência da incidência de câncer de pulmão em homens, nota-se que entre 30 a 39 anos a tendência é crescente ($p < 0,05$), assim como entre 40-49 anos. Já entre 50 e 79 anos a tendência se mostrou decrescente ($p < 0,05$), havendo uma redução no número de casos novos nestes dezessete anos. Em idosos com 80 anos ou mais, a tendência se manteve estável ($p > 0,05$) e o coeficiente padronizado decrescente ($p < 0,05$). Todas as faixas etárias se mantiveram estatisticamente significativas, com exceção da faixa de indivíduos com 80 anos ou mais, conforme observado na **Tabela 16.1**.

Tabela 16.1 - Resultado da análise de tendência da incidência de câncer de pulmão no sexo masculino, na grande Cuiabá, 2000 a 2016.

Faixa etária	Modelo	R ²	p	Tendência
30-39 anos	$y=10,08-1,65x+0,70x^2$	0,442	$p < 0,05$	Crescente
40-49 anos	$y = 14,17 - 1,74x + 0,061x^2$	0,552	$p < 0,05$	Crescente
50-59 anos	$Y=50,24-12,83x+1,69x^2-0,06x^3$	0,432	$p < 0,05$	Decrescente
60-69 anos	$y=52,41+8,69x-0,54x^2$	0,396	$p < 0,05$	Decrescente
70-79 anos	$y = 190,38 - 4,71x$	0,192	$p > 0,05$	Estável
80 +	$y = 217,17 - 2,35x$	0,02	$p > 0,05$	Estável
Coefficiente Padronizado	$y = -25,45 - 0,53x$	0,32	$p < 0,05$	Decrescente

Em relação ao sexo feminino, pode-se observar que apenas a faixa etária 50 a 59 anos e o coeficiente padronizado foram estatisticamente significantes, apresentando tendência

crescente ($p < 0,05$). As outras faixas foram estáveis ($p > 0,05$) e estatisticamente não significantes, conforme observado na **Tabela 16.2**.

Tabela 16.2 - Resultado da análise de tendência da incidência de câncer de pulmão no sexo feminino, na grande Cuiabá, 2000 a 2016.

Faixa etária	Modelo	R ²	P	Tendência
30-39 anos	$y = 0,95 + 0,25x$	0,009	$p > 0,05$	Estável
40-49 anos	$y = 6,36 + 0,32x$	0,002	$p > 0,05$	Estável
50-59 anos	$y = 26,26 - 2,66x + 0,17x^2$	0,301	$p < 0,05$	Crescente
60-69 anos	$y = 37,73 + 1,07x$	0,177	$p > 0,05$	Estável
70-79 anos	$y = 81,27 + 1,29x$	0,050	$p > 0,05$	Estável
80 +	$y = 93,76 - 0,46x$	0,2491	$p > 0,05$	Estável
Coefficiente Padronizado	$y = 12,97 - 1,66x + 0,189x^2 - 0,01x^3$	0,478	$p < 0,05$	Crescente

Este estudo encontrou uma tendência decrescente nos números do sexo masculino, apesar de que na faixa etária até 49 anos a tendência foi crescente. Por outro lado, nas mulheres, a tendência geral foi crescente, apesar de que em faixas etárias maiores as tendências apresen-

tarem estabilidade. Também houve uma tendência à estabilidade na faixa etária dos idosos com 80 anos ou mais, em ambos os sexos.

A diferença na tendência de incidência de câncer de pulmão segundo sexo tem possivelmente associação com as características

distintas da exposição ao tabagismo entre homens e mulheres. Alguns estudos indicam que a análise da variação na tendência da incidência segundo sexo e faixa etária fundamenta-se nos diferentes comportamentos do uso do tabaco ao longo dos tempos (KURE *et al.*, 1996; MALTA *et al.*, 2016; MERRILL, & WEED, 2001; WHO, 2017).

Estudos demonstraram o aumento da mortalidade por câncer de pulmão desde os anos de 1940. Na Europa, a mortalidade se estabilizou ou reduziu entre os homens e aumentou entre as mulheres nas últimas décadas, sendo que grande parte dos estudos atribuiu essa mudança à modificação do hábito de fumar (ARRIETA & LAZCANO, 2019; MALTA *et al.*, 2016; WHO, 2017).

A decisão de cessação e busca de solução à dependência tabágica também é diferente na dependência do sexo. Um estudo encontrou que mulheres tinham 31% menos chances de parar de fumar (definido como abstinência de 30 dias no momento da entrevista) em comparação aos homens, e a desistência bem-sucedida foi menor nestas. Este estudo também apresentou que houve menor uso deste medicamento para cessação do tabagismo com (13% mulheres vs. 20% homens) (SMITH, *et al.*, 2015).

É importante observar que as mulheres também obtiveram pontuações mais altas do que os homens em várias escalas relacionadas aos riscos percebidos de parar de fumar. Em relação à sintomas como angústia, ganho de peso e afeto negativo, entre outros, estas estão mais presentes em mulheres, o que pode levar à maiores taxas de insucesso em relação à cessação tabágica (COSTA *et al.*, 2016). Por outro lado, um estudo de ex-fumantes na Noruega descobriu que os homens eram mais propensos a relatarem terem parado de fumar em busca da melhora da saúde e aparência física, sugerindo a possibilidade da existência de um componente cultural nas diferenças de

gênero sobre os motivos para a desistência do hábito tabágico (SMITH, *et al.*, 2015).

Sobre o sexo feminino, houve uma tendência crescente na incidência de CA de pulmão na faixa etária entre 50-59 anos, sendo esse um padrão mais tardio de acometimento. O crescimento na tendência de CA de pulmão no sexo feminino pode estar associado à alguns fatores genéticos e hormonais (KURE *et al.*, 1996). O tabagismo feminino também pode estar associado a outros tipos de neoplasias. Estudos demonstraram que mulheres fumantes e em terapia de reposição hormonal apresentavam risco relativo dobrado para adenocarcinoma em relação às fumantes que não usam estrogênio. No entanto, mulheres que usaram estrogênio e nunca fumaram não tiveram risco significativo para esta enfermidade (MAO *et al.*, 2016; RODRIGUEZ-LARA, *et al.*, 2018; TABAJARA *et al.*, 2010).

Não se desconsiderando essas características genéticas entre homens e mulheres, estudos recentes demonstram um efeito geracional, onde mulheres aderiram ao uso de cigarros mais tardiamente, quando comparadas aos homens (MALTA *et al.*, 2019). Desta maneira, o câncer de pulmão também ocorre mais tardiamente, em especial nas faixas etárias que compreende o fim da fase adulta das mulheres, conforme o encontrado no presente estudo. Contudo, nas faixas etárias mais avançadas, o hábito tabágico feminino foi menor, o que reflete em riscos menores para câncer de pulmão nessas mulheres. Conforme o aumento da prevalência de tabagismo nas gerações mais jovens de mulheres, o risco de incidência de câncer de pulmão bem como o aumento da taxa de mortalidade específica por esta neoplasia tende a se igualar ao dos homens (ARRIETA & LAZCANO, 2019; MALTA *et al.*, 2016).

Quanto às tendências das prevalências mundiais de tabagismo, observa-se, nos homens, uma lenta redução da prevalência de tabagismo, tanto em países desenvolvidos como naqueles

em desenvolvimento. Tal redução tem sido maior nos homens de classes sociais mais favorecidas (ARAÚJO, *et al.*, 2004; TABAJARA *et al.*, 2010; TSUKAZAN *et al.*, 2017). Já, a tendência da prevalência nas mulheres é diferente daquela observada no sexo masculino. Com exceção de alguns países desenvolvidos como Austrália, Canadá, EUA e Reino Unido, onde já se evidencia redução do tabagismo no sexo feminino, nos demais, encontra-se, na sua maioria, tendência de aumento do tabagismo entre as mulheres (TABAJARA *et al.*, 2010; TSUKAZAN *et al.*, 2017).

Em relação à distribuição regional no Brasil, um estudo de série temporal de mortalidade abrangendo o período de 1996 a 2011 e o grupo etário de 30 a 69 anos, devido à prioridade dada ao monitoramento dos óbitos encontrou taxas mais elevadas em homens que em mulheres, sendo a região Sul a que apresentou maior risco de morte em 1996 e 2011 (MALTA *et al.*, 2016). Cumpre dizer que nessa mesma pesquisa, a Região Centro-Oeste, que abrange o locus de avaliação, foi uma de que apresentaram prevalências e aumento medianos de tabagismo, comparadas as demais, tanto em relação ao tabagismo feminino, quanto masculino.

Salienta-se a necessidade de aprofundamento dos resultados obtidos tendo em vista que os mesmos não podem ser generalizados, pois se trata de uma amostra não probabilística. É necessário pontuar que a literatura sobre câncer de pulmão é basicamente internacional, dificultando a comparação com nosso estudo.

Assim é importante dar seguimento com novos estudos, a partir de amostras probabilísticas e hábitos comportamentais relacionados ao tabagismo a fim de ampliar a compreensão sobre o acometimento da neoplasia pulmonar e também da sua relação com sexo e faixa etária.

Na era da medicina personalizada, é essencial que estudos subsequentes considerem que pode haver diferenças nas características clínico-patológicas, na resposta à terapia e na sobrevida de pacientes com câncer de pulmão que podem ser atribuídas ao sexo e à expressão de marcadores hormonais.

4. CONCLUSÃO

Observou-se uma tendência decrescente nos casos de câncer de pulmão nos homens, apesar de na faixa etária de 30 e 49 anos verificou-se tendência crescente. Em relação ao sexo feminino, a incidência de câncer de pulmão foi crescente.

O presente estudo avaliou a tendência histórica da incidência de câncer de pulmão na grande Cuiabá e salienta a necessidade de estudos aprofundados no Brasil que possibilitem observar os fatores que têm levado ao aumento da incidência verificada no sexo feminino e a diminuição do sexo masculino.

Conflito de interesses: Declaramos que não há conflito de interesse.

Fontes de financiamento: A pesquisa não recebeu financiamento para a sua realização.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARAÚJO, A.J. *et al.* Diretrizes para Cessação do Tabagismo. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* [online], v. 30, suppl 2, p. S1-S76, 2004.

ARAUJO, L.H. *et al.* Câncer de pulmão no Brasil. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* [online], v. 44, n. 01, p. 55-64, 2018.

ARRIETA, O. & LAZCANO, E. Câncer de pulmón. El peso de la enfermedad y avances en el diagnóstico y tratamiento. *Salud Pública de México*, [S. l.], v. 61, n. 3, p. 217-218, 2019.

BRASIL. Conselho Nacional de Saúde. Normas aplicáveis a pesquisas em Ciências Humanas e Sociais. Resolução Nº 510, de 07 de abril de 2016. Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2016/Reso510.pdf>. Acesso em 02 de maio de 2022.

BRASIL. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro, 2019. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>. Acesso em: 02 de maio de 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa dos casos novos de câncer em Mato Grosso e Cuiabá. [Internet], 2020. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/estimativa/estado-capital/mato-grosso-cuiaba>. Acesso em: 02 de maio de 2022.

COSTA, E.C.V. *et al.* Perfil Sócio-demográfico e Clínico de uma Amostra de Fumantes Portugueses: Implicações do Sexo para a Intervenção na Cessação Tabágica. *Psicologia: Teoria e Pesquisa* [online], v. 32, n. 2, 2016.

KURE E.H. *et al.* p53 mutations in lung tumours: relationship to gender and lung DNA adduct levels. *Cardiogenesis* v. 17, n. 10 p. 2201-2205, 1996.

MALTA, D.C. *et al.* Trends in corrected lung cancer mortality rates in Brazil and regions. *Revista de Saúde Pública* [online], v. 50, n. 33, 2016

MALTA, D.C., *et al.* Tendências temporais no consumo de tabaco nas capitais brasileiras, segundo dados do VIGITEL, 2006 a 2011. *Cadernos de Saúde Pública* [online], v. 29, n. 4, p. 812-822, 2013.

MAO Y. *et al.* Epidemiology of Lung Câncer. Review Article, *Surgical oncology clinics of North America*, v. 25, n. 3, p. 439-45, 2016.

MERRILL, R.M. & WEED D.L. Measuring the public health burden of cancer in the United States through lifetime and age-conditional risk estimates. *Annals of epidemiology*, n. 8, v. 11, p. 547-53, 2001.

RODRIGUEZ-LARA V., *et al.* Influence of estrogen in non-small cell lung cancer and its clinical implications. *Journal of Thoracic Disease*, v. 10, n. 1, p. 482-497, 2018.

SMITH P.H., *et al.* Diferenças de gênero no uso de medicamentos e na cessação do tabagismo: resultados da Pesquisa Internacional em Quatro Países sobre Controle do Tabaco. *Nicotine & Tabaco Research*, vol. 17, n. 4, p. 463-72, 2015.

TABAJARA C.B. *et al.* Câncer de pulmão em mulheres: perfil epidemiológico das pacientes no HSL-PUCRS. *Revista Brasileira de Oncologia Clínica*, v. 7, n. 22, 2010.

TSUKAZAN M.T.R. *et al.* Câncer de pulmão: mudanças na histologia, sexo e idade nos últimos 30 anos no Brasil. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 43, n. 5, p. 362-367, 2017.

UEHARA, C.; *et al.* Câncer de pulmão. *Medicina (Ribeirão Preto)*, [S. l.], v. 31, n. 2, p. 266-276, 1998. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/7673>.

WHO. World Health Organization. Guide to cancer early diagnosis. Geneva: World Health Organization; 2017. Available from: <https://www.who.int/publications/item/guide-to-cancer-early-diagnosis>. Acesso em: 02 de maio de 2022.

ZAMBONI, M. Epidemiologia do câncer do pulmão. *Jornal de Pneumologia* [online], v. 28, n. 1, pp. 41-47, 2002.

ÍNDICE REMISSIVO

- Afecções epidérmicas 101*
- Atenção primária à saúde 87*
- Brasil 63*
- Câncer 20, 78*
- Câncer de mama 14, 108*
- Câncer de pulmão 57, 121*
- Carcinoma Basocelular 9*
- CAR-T-Cell 69*
- Chronic eosinophilic leucemia 97*
- Curcumina 56*
- Detecção de câncer 14*
- Detecção precoce de câncer 87*
- Dor 114*
- Efeitos adversos 69*
- Eosinophilic disorders 97*
- Epidemiologia 63*
- Familiar cuidador 40*
- Imunoterapia 69*
- Imatinib 97*
- Incidência 121*
- Incidência do câncer 14*
- Leucemia 114*
- Linfoma de Hodgkin 63*
- Linfoma Não-Hodgkin 48*
- Maintenance 1*
- Melanoma 9*
- Mieloma múltiplo 87*
- Neoplasias 40*
- Neoplasias da Medula Óssea 47*
- Neoplasias de pele 9*
- Non-small cell lung câncer 1*
- Oncoinfertilidade 78*
- Pembrolizumab 1*
- Preservação 78*
- Protetor solar 101*
- Qualidade de vida 40, 114*
- Questionário 101*
- Radioterapia 108*
- Recidiva 108*
- Resveratrol 56*
- Tabagismo 121*
- Telomerase 20*
- Terapias CAR com Células-T 47*
- Tratamento 20*