



Apresentação:

O II Congresso Norte-Nordeste Multidisciplinar Sobre O Câncer, foi um evento realizado nos dias 19 e 20 de março de 2021, na cidade de João Pessoa-PB, organizado pela DESENVOLVA-SE.

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

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

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

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

Organizador: José Humberto Azevedo de Freitas Junior



IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO PRECOCE NOS DESFECHOS DO CARCINOMA DE CÉLULAS DE MERKEL

Sttefany Maria Costa da Silva(sttefanysilva@outlook.com.br) ¹

*Letícia do Nascimento Freire Silva*²

*Lyncon de Moraes Ulicio*²

Helena Taina Diniz-Silva

Jessica Bezerra dos Santos Rodrigues (Orientadora)

Faculdade Internacional da Paraíba, João Pessoa-Pb¹

Faculdade Uninassau, João Pessoa-Pb²

RESUMO

Introdução: O carcinoma de Merkel é uma neoplasia cutânea e muito agressiva. Sua disseminação se dá pelo sistema sanguíneo e linfático, com origem das células de Merkel que se localizam na camada basal da epiderme. Ocorre nas áreas da pele que ficam expostas ao sol. Sua etiologia ainda é desconhecida, mas acredita-se que o seu surgimento vem de células-tronco totipotentes imaturas. O diagnóstico tardio também contribui para o aumento no número de casos, e esses casos apresentam-se de forma mais agressiva já na forma metastática. **Objetivo:** Verificar a importância do diagnóstico e prevenção do câncer. **Método:** Trata-se de uma pesquisa realizada através de artigos completos gratuitos da Pubmed dos anos 2016-2021. **Resultados:** O diagnóstico dos pacientes com CCM possui variações conforme o estado imunológico. Após o surgimento de novos marcadores como: gene p63, subclassificação por subtipagem molecular e tecnologias (Panck 8,18,19 e Vimetim) e o aparecimento do poliomavírus tem facilitado o diagnóstico precoce. **Conclusão:** O diagnóstico precoce aumenta as possibilidades de chance de cura. A prevenção é o melhor método para evitar o aparecimento de câncer, cabe aos profissionais de saúde proporcionar ações que despertem o interesse da população em prevenir-se. **Palavras-chave:** Merkel; Incidência; Neoplasia cutânea.

IMPORTANCE OF EARLY DIAGNOSIS IN THE OUTCOMES OF MERKEL CELL CARCINOMA

ABSTRACT

Introduction: Merkel's carcinoma is a very aggressive skin tumor. Its dissemination occurs through the blood and lymphatic system, originating from the Merkel cells that are located in the basal layer of the epidermis. It occurs in the areas of the skin that are exposed to the sun. Its etiology is still unknown, but it is believed that its appearance comes from immature totipotent stem cells. Late diagnosis also contributes to the increase in the number of cases, and these patients are more aggressive in the metastatic form. **Objective:** To verify the importance of cancer diagnosis and prevention. **Method:** This is a research carried out through free full articles from Pubmed from the years 2016-2021. **Results:** The diagnosis of patients with MCC varies according to the immune status. After the emergence of new markers such as: p63 gene, subclassification by molecular subtyping and technologies (Panck 8,18,19 and



Vimetim) and the appearance of the poliomavirus has facilitated the early diagnosis. Conclusion: Early diagnosis increases the chances of a cure. Prevention is the best method to prevent the appearance of cancer, and it is up to health professionals to carry out actions that arouse the interest of the population in preventing themselves.

Keywords: Merkel; Incidence; Neoplasm cutaneous.

INTRODUÇÃO

A nomenclatura carcinoma trabecular da pele foi utilizada inicialmente em 1972 Cyril Toker para se referir ao Carcinoma de Células de Merkel (CCM) devido à semelhança entre células tumorais e as células de Merkel. São células neuroendócrinas malignas próximas das terminações nervosas da camada basal da epiderme e agem como mecanorreceptores para estimular o contato com o toque leve, ou seja, é o que nos faz conhecer os detalhes dos níveis de um determinado objeto ⁽¹⁾.

O CCM é agressivo e apresenta altas taxas de mortalidades, tornando um tumor maligno de pele e muito raro. É frequentemente associado ao poliomavirus fazendo com que seja duas vezes mais letal que o melanoma maligno. Idosos do sexo masculino de pele clara com alta exposição ao sol ⁽²⁾ indivíduos com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) e transplantados são a população de risco. O desenvolvimento do CCM também se dá devido à mutagênese por exposição à luz ultravioleta ⁽³⁾ e ao poliomavírus presente no genoma do tumor. As células de Merkel fazem parte do grupo de tumores pequenos azuis e redondos, onde se localizam células cancerígenas dos linfomas neuroblastomas e pulmão ⁽⁸⁾.

O número de casos confirmados do CCM aumentou quatro vezes nas últimas décadas devido à nova técnica de imuno-histoquímica que facilita o seu diagnóstico ⁽⁴⁾. O diagnóstico tardio também contribui para o aumento no número de casos, e esses casos, apresentam-se de forma mais agressiva já na forma metastática ⁽⁷⁾.

A alta taxa de mortalidade deve-se, em parte, ao fato de até recentemente não haver intervenções terapêuticas capazes de unificar uma melhora da sobrevida dos pacientes portadores de CCM metastáticas. Porém, algumas linhas de evidências mostram que as estratégias para tratamento com imunomoduladores são cada vez mais promissoras ⁽⁵⁾.

O envelhecimento progressivo da população e os avanços nas técnicas de diagnósticos contribuíram para que nos últimos anos tivéssemos um aumento no número de diagnósticos precoce de novos casos de CCM. Pessoas de pele com baixa produção de



melanina mostraram um maior risco, enquanto que os de pele com maior produção de melanina têm menor probabilidade no desenvolvimento da doença ⁽⁶⁾.

O tratamento para CCM vem sendo estudado com inibidores de checkpoint que consiste em uma série de terapias com inibidores de multiquinase, fosfoinositídeo 3-quinase, cabozantinibe, inibidores do receptor 2 do fator de crescimento endotelial vascular. Esses estudos mostraram resultados bioquímicos positivos, porém, não há regressão do tumor ⁽⁹⁾. Recentemente, em 2017, houve a aprovação do Avelumabe e Pembrolizumabe para o tratamento do CCM metastático, tornando assim a imunoterapia o novo padrão de tratamento do mesmo ⁽⁷⁾.

A classificação de um CCM deve-se a realização de um estadiamento completo e amplo já que é um tumor raro e que ainda não se tem muitas técnicas para o seu diagnóstico ⁽¹⁰⁾. O diagnóstico precoce é de suma importância devido à descoberta de forma inicial do tumor, podendo assim, evitar a sua metástase.

O objetivo deste artigo é esclarecer a importância do diagnóstico precoce e os possíveis tratamentos para o Carcinoma de Células de Merkel.

METODOLOGIA

O estudo foi desenvolvido utilizando como base o método de pesquisa exploratória de abordagem qualitativa. Foi realizada uma revisão sistêmica de literatura por meio de busca de artigos.

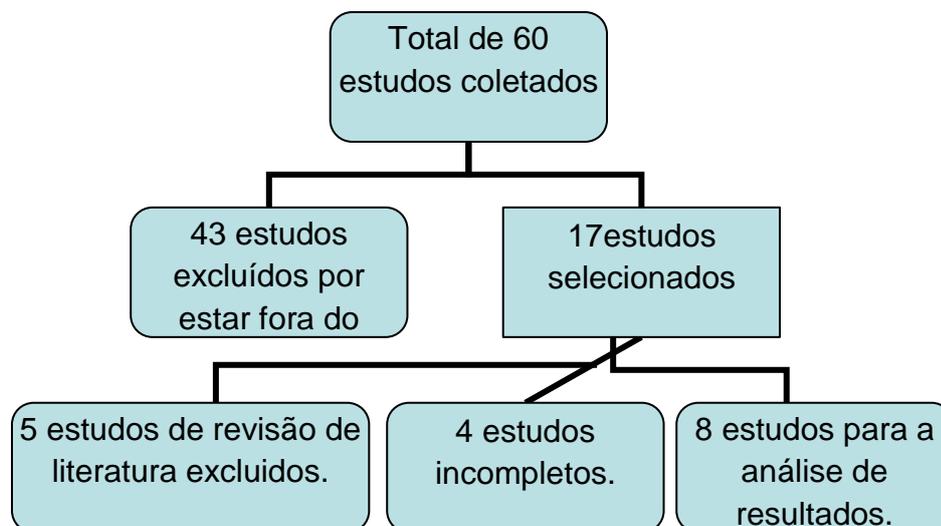
O levantamento de dados foi baseado na plataforma Pubmed (National of Library of Medicine). Foram utilizados apenas textos completos e gratuitos equivalentes a 2016 e 2021 nos idiomas inglês, português, espanhol baseado nos seguintes descritores: Incidence merkel cutaneous neoplasm / Merkel, incidência, Neoplasia cutânea.

O critério de inclusão dos artigos foi baseado em artigos que aborde a temática. A seleção foi executada através da leitura de título e resumo. Foram excluídos artigos duplicados, sem associação com o tema, e artigos de revisão.

Foi realizado um levantamento de artigos e foram encontrados 60 artigos com base nas palavras citadas e foram excluídos artigos sem associação com o tema, resumos e artigos de revisão. Ao final, foram selecionados oito artigos.



Figura 1. Fluxograma de critérios de exclusão de artigos.



RESULTADOS

O diagnóstico dos pacientes com CCM varia conforme o estado imunológico. Foi possível observar que em cerca de 40-70% da população estudada, o tumor desenvolve-se com mais frequência na cabeça e pescoço. O exame clínico principal é o imunohistoquímica em adição ao exame clínico completo. A metástase é observada com tomografia computadorizada ou por emissão de pósitrons. A inibição de alguns genes de expressões como Erb2 e cetuximabe contra EGF e oligo nucleotídeos é capaz de conter o crescimento do tumor. No caso de um paciente diagnosticado com CCM localizado na região facial, o tratamento inicial é a remoção do tumor junto com uma tomografia da região do pescoço. Caso essa tomografia apresente algum nódulo hipodérmico, será realizada uma radioterapia, mais terapia geral. O transtorno causado por um tumor, dá ênfase na necessidade de inspeção preventiva da pele e a precisão de indicar um procedimento cirúrgico adequado ⁽¹¹⁾.

Entre os anos de 2014 e 2015 nos continentes da Ásia, Europa, Austrália e América do Norte, o tratamento do Avelumabe mostrou eficácia no CCM em estado avançado. Além disso, a imunoterapia é uma técnica promissora, assim como, o anticorpo anti-PD1/anti-PD-L1 e sua eficácia foi comprovada em 88 pacientes, causando efeitos adversos em cerca de 70% dos pacientes, com 9% dos pacientes vindo a óbito. Isto aconteceu não devido ao Avelumabe, mas sim, ao avanço do CCM. O uso do Avelumabe mostrou-se mais eficiente após a conclusão da quimioterapia ⁽¹²⁾.



O gene p63 é um marcador promissor para diagnóstico de câncer de pele incomum. Ele é usado como um marcador ouro padrão para destacar células mioepiteliais. O p63 foi estudado como um marcador diferencial de CCM e para outros cânceres epiteliais⁽¹⁴⁾. Acioli e colaboradores (2007) identificaram TAp63, Δ Np63 e isoformas utilizando a técnica de PCR e descobriram que eles se manifestam em uma pequena porção do tumor, tornando-o mais agressivo. O p63 elevado tem-se um pior prognóstico, em contra partida, ele pode ser um marcador de diagnóstico e preditivo próspero para casos incomuns de câncer de pele como CCM. O p63 controla diversas respostas celulares que afetam a biologia epitelial⁽¹³⁾.

Descrever as tecnologias (PanCK [8, 18, 19] e Vimentin) para detecção de células tumorais circulantes (CTC) na detecção de CCM e poliomavírus da célula Merkel (MCPyV) em nível celular é essencial para uma melhor compreensão da fisiologia deste câncer. Em 2010, foi observada pela primeira vez a presença de Células Tumorais Circulantes (CTCs) em pacientes com câncer. A seleção de marcadores a serem utilizados para detecção do CCM foi realizado com base no fenótipo de três linhas celulares que expressam CD56, cromogranina A e CK20 no diagnóstico histopatológico e PanCK (8,18,19). Com isso a biópsia líquida de CTCs é uma ferramenta potencial para monitoramento do CCM, pois fornece a propagação, prognóstico e resposta terapêutica do tumor⁽¹⁸⁾.

O prognóstico utilizado para carcinoma de células de Merkel denominadas negativas e melanomas cutâneos primários de densidade mediana é baseado na histologia. Representada pela biópsia SLN (Linfonodo sentinela), que por meios cirúrgicos, é realizado ao redor do tumor. A linfocintografia realizada por traçadores radioativos é considerada o padrão ouro. O reagente corante verde titulado por ICG (Indocianina verde) possui fluorescência no infravermelho ao produzir imagens com utilização ICG, sendo denominada NIRFI. A idealização proposta nesse trabalho foi elaborar um novo padrão ouro com alta definição 3D e infravermelho e fluorescência para casos de carcinoma de células de Merkel e melanoma maligno evitando o uso de procedimento radioativo e reduzindo riscos para profissionais de saúde e pacientes⁽¹⁵⁾.

O surgimento de uma técnica promissora para o diagnóstico de CCM é a subclassificação por subtipagem molecular. Foram identificados dois tipos de subtipagens: subtipo I associados aos spliceossomos, replicação de DNA e vias celulares, mais evidentes em CCM na região superior, frequentemente observados em pacientes de 79 anos com sobrevida de 13,5 meses; subtipo II ou genes superespressos encontrados de forma ativa na via de sinalização de TNF e de MAPK, observados em pacientes de 70 anos e sobrevida de 16,5 meses. Essas subtipagens moleculares traçados por perfil de expressão gênica,



guiou para um diagnóstico específico, para um prognóstico e ajudou no tratamento com terapias melhor direcionadas ⁽¹⁷⁾.

Nos anos de 2003-2007 a taxa de incidência em 21 países foi calculada em 11.000 casos de CCM baseados pela idade, proporções sexuais e por milhão de pessoas-ano, com ênfase a latitude geográfica dos homens brancos não hispânicos norte-americanos que vivem próximo ao equador, já que ficam mais expostos a luz solar. CCM com poliomavirus negativos (MCPyV) sofrem mutações aos raios ultravioletas (UV), já os MCPyV positivos possuem carga multacional muito baixa em relação ao UVs. A única população asiática que se manteve com uma incidência menor foi o Japão. Distribuição topográfica mostra que homens com mais melanina desenvolvem CCM na região anogenital, enquanto que os homens com pouca melanina desenvolvem CCM com mais frequência na cabeça ⁽⁹⁾.

Para a identificação de Carcinoma de Células de Merkel com poliomavirus (MCPyV) em 282 casos foi utilizado PCR quantitativo otimizado (qPCR). O MCPyV negativo foi observado em 114 pacientes e tiveram uma sobrevida pior em relação ao MCPyV positivo. Quando a pontuação no Alred (método padronizado para escalar o grau do cancer) for superior a dois e apresentar dois das três modalidades usados no diagnóstico: 1) qPCR 2) LT4 e anticorpos 3) CM2B4, Ab3, considera-se MCPyV positivo. Quanto menor o tumor, mais prevalência em ser MCPyV negativo. O teste CM2B4 adequa-se para uso clínico de rotina devido a alta sensibilidade, disponibilidade comercial e facilidade ao fluxo de trabalho laboratorial clínico ⁽¹⁸⁾.

DISCUSSÃO / ANÁLISE DOS DADOS

O tratamento com quimioterapia e Avelumabe mostrou-se promissor para o CCM, tornando-o assim o primeiro medicamento aprovado para essa patologia. ⁽¹²⁾. Para o seu diagnóstico faz-se necessário identificar o gene p63, realizar exames clínicos completos e imuno-histoquímicas ⁽¹³⁾.

Apesar dos grandes avanços imunológicos como a descoberta de inibidores, ainda se tem muito trabalho a ser realizado. Outra forma para facilitar no diagnóstico preciso é o reconhecimento de suas características histopatológicas ⁽⁹⁾.

A histologia é fundamental para o diagnóstico do CCM, mas com a ajuda de outras técnicas como a utilização da indocianina verde ⁽¹⁵⁾, subtipagem molecular ⁽¹⁷⁾ e a identificação de MCPyV ⁽¹⁸⁾, facilita cada vez mais a descoberta desta doença.

Notavelmente a baixa produção de melanina interfere diretamente no desenvolvimento do CCM, pois os radicais livres de oxigênio produzidos devido a exposição à UVs causam



quebra cromossômica ⁽¹⁷⁾ fazendo com que aconteça uma elevação na carga de mutação de nucleotídeos tornando-os MCPyV negativos ⁽¹⁸⁾.

O tratamento de CCM é realizado com a remoção do tumor em adição a quimioterapia, porém, os quimioterápicos apresentam algumas desvantagens, sendo a principal delas a alta recorrência da doença. Graças a estudos realizados, as terapias moleculares tem se mostrado uma opção variável ⁽¹⁷⁾. O Avelumabe é o único medicamento comprovado e aprovado para uso contra essa doença ⁽⁹⁾.

Com o aumento no número de casos de CCM, podemos perceber que proporcionalmente houve a consciência e familiaridade com este tipo de câncer pelos médicos ⁽⁹⁾.

CONCLUSÃO / CONSIDERAÇÕES FINAIS

O Carcinoma de Células de Merkel tem despertado interesse a comunidade médica e científica devido ser uma patologia rara e agressiva com altas taxas de recorrências. É mais comum em pacientes com baixa produção de melanina, idade em torno de 71 anos, acometendo áreas que ficam mais expostas a luz solar como cabeça e pescoço. Seu principal tratamento é a realização da retirada do tumor, mais quimioterapia e Avelumabe.

Cabe aos profissionais da saúde ter um olhar crítico e clínico desde o início do acompanhamento de seu paciente, pois assim, o diagnóstico precoce será realizado evitando a propagação de forma metastática da doença.

REFERÊNCIAS

- Becker, Jürgen C., et al. "Merkel Cell Carcinoma." *Nature Reviews Disease Primers*, vol. 3, no. 1, 26 Oct. 2017, www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6054450/, 10.1038/nrdp.2017.77. Acesso: 20 Abril 2021.
- Almeida, Marcelo Wilson Rocha, et al. "Carcinoma de Células de Merkel Em Extremidade Inferior." *Revista Do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*, vol. 39, no. 2, Abr. 2012, pp. 165–167, www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-69912012000200015#:~:text=O%20Carcinoma%20de%20C%C3%A9lulas%20de,a%20%20C3%A1,10.1590/s0100-69912012000200015. Acesso: 18 Abril 2021.
- Schadendorf, Dirk, et al. "Merkel Cell Carcinoma: Epidemiology, Prognosis, Therapy and Unmet Medical Needs." *European Journal of Cancer*, vol. 71, Jan. 2017, pp. 53–69, [www.ejancer.com/article/S0959-8049\(16\)32526-6/fulltext](http://www.ejancer.com/article/S0959-8049(16)32526-6/fulltext), 10.1016/j.ejca.2016.10.022. Acesso: 20 Abril 2021.
- Llombart, B., et al. "Actualización En El Carcinoma de Células de Merkel: Epidemiología, Etiopatogenia, Clínica, Diagnóstico Y Estadificación." *Actas Dermo-Sifiligráficas*, vol. 108, no. 2, Mar. 2017, pp. 108–119, www.actasdermo.org/es-actualizacion-el-carcinoma-celulas-merkel-articulo-S0001731016303027, 10.1016/j.ad.2016.07.022. Acesso: 17 Abril 2021.



- Becker, Jürgen C., et al. "Epidemiology, Biology and Therapy of Merkel Cell Carcinoma: Conclusions from the EU Project IMMOMECC." *Cancer Immunology, Immunotherapy*, vol. 67, no. 3, 30 Nov. 2017, pp. 341–351, www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6015651/, 10.1007/s00262-017-2099-3. Acesso: 21 Abril 2021.
- Freeman, MaryBeth B., et al. "Merkel Cell Carcinoma Incidence, Trends, and Survival Rates among Adults Aged ≥50 Years from United States Cancer Statistics." *Journal of the American Academy of Dermatology*, vol. 80, no. 4, Abr. 2019, pp. 1154–1156, www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6677251/, 10.1016/j.jaad.2018.10.045. Acesso: 13 Abril 2021.
- Paulson, Kelly G., and Paul Nghiem. "One in a Hundred Million: Merkel Cell Carcinoma in Pediatric and Young Adult Patients Is Rare but More Likely to Present at Advanced Stages Based on US Registry Data." *Journal of the American Academy of Dermatology*, vol. 80, no. 6, Jun. 2019, pp. 1758–1760, www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6487227/, 10.1016/j.jaad.2018.08.021. Acesso: 13 Abril 2021.
- Stang, Andreas, et al. "The Association between Geographic Location and Incidence of Merkel Cell Carcinoma in Comparison to Melanoma: An International Assessment." *European Journal of Cancer*, vol. 94, Mai. 2018, pp. 47–60, www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6019703/, 10.1016/j.ejca.2018.02.003. Acesso: 20 Abril 2021.
- Garcia-Carbonero, Rocio, et al. "Recent Therapeutic Advances and Change in Treatment Paradigm of Patients with Merkel Cell Carcinoma." *The Oncologist*, vol. 24, no. 10, 8 Abr. 2019, pp. 1375–1383, www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6795164/, 10.1634/theoncologist.2018-0718. Acesso: 20 Abril 2021.
- Lebbe, Celeste, et al. "Diagnosis and Treatment of Merkel Cell Carcinoma. European Consensus-Based Interdisciplinary Guideline." *European Journal of Cancer*, vol. 51, no. 16, Nov. 2015, pp. 2396–2403, pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26257075/, 10.1016/j.ejca.2015.06.131. Acesso: 29 Abril 2021.
- Dasanu, Constantin A, et al. "Merkel Cell Carcinoma: Long-Term Follow-up of a Single Institution Series and Clinical Outcomes by Immunological Status." *Dermatology Online Journal*, vol. 25, no. 2, 2021, escholarship.org/uc/item/7697x76f. Acesso: 29 Abril 2021.
- Kaufman, Howard L, et al. "Avelumab in Patients with Chemotherapy-Refractory Metastatic Merkel Cell Carcinoma: A Multicentre, Single-Group, Open-Label, Phase 2 Trial." *The Lancet Oncology*, vol. 17, no. 10, Out. 2016, pp. 1374–1385, www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5587154/, 10.1016/s1470-2045(16)30364-3. Acesso: 29 Abril 2021.
- Smirnov, Artem, et al. "P63 Is a Promising Marker in the Diagnosis of Unusual Skin Cancer." *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 20, no. 22, 17 Nov. 2019, p. 5781, www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6888618/, 10.3390/ijms20225781. Acesso: 29 Abril 2021.
- Takeuchi, Y., et al. "Immunohistochemical Analyses of P63 Expression in Cutaneous Tumours." *British Journal of Dermatology*, vol. 153, no. 6, Dez. 2005, pp. 1230–1232, onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2133.2005.06952.x, 10.1111/j.1365-2133.2005.06952.x. Acesso: 29 Abril 2021.
- Lese, Ioana, et al. "Lymph Node Identification in Skin Malignancy Using Indocyanine Green Transcutaneously Study." *Medicine*, vol. 98, no. 44, Nov. 2019, p. e17839, www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6946434/, 10.1097/md.0000000000017839. Acesso: 29 Abril 2021.
- Saddozai, Umair Ali Khan, et al. "Gene Expression Profile Identifies Distinct Molecular Subtypes and Potential Therapeutic Genes in Merkel Cell Carcinoma." *Translational Oncology*, vol. 13, no. 11, Nov. 2020, p. 100816,



www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7412862/, 10.1016/j.tranon.2020.100816. Acesso: 29 Abril 2021.

Moshiri, Ata S., et al. "Polyomavirus-Negative Merkel Cell Carcinoma: A More Aggressive Subtype Based on Analysis of 282 Cases Using Multimodal Tumor Virus Detection." *Journal of Investigative Dermatology*, vol. 137, no. 4, Apr. 2017, pp. 819–827, www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5565758/, 10.1016/j.jid.2016.10.028. Acesso: 29 Abril 2021.

Boyer, M, et al. "Circulating Tumor Cell Detection and Polyomavirus Status in Merkel Cell Carcinoma". *Sci Rep.* 2020, 31 de jan. 10 (1): 1612. doi: 10.1038/s41598-020-58572-9. PMID: 32005907; PMCID: PMC6994658. Acesso: 29 Abril 2021.



MECANISMOS MOLECULARES DA METÁSTASE ÓSSEA: O QUE SABEMOS ATÉ HOJE

Andara Hanna Sarmiento Vidal¹, Gabryella Siqueira Souza Souto¹, Gilcleison Douglas de Sousa Freire¹, Rafael de Freitas Bezerra¹, Rodrigo Niskier Ferreira Barbosa²

1 Acadêmico do curso de Medicina do Centro Universitário de João Pessoa – UNIPÊ, João Pessoa, PB;

2 Professor/orientador do Centro Universitário de João Pessoa – UNIPÊ, João Pessoa, PB.

RESUMO

Introdução: O tecido ósseo constitui um ambiente complexo de alta diferenciação responsável pelo arcabouço mecânico, hematopoese e homeostase mineral, sendo assim, o acometimento dessa estrutura após disseminação do câncer de sítio primário em mama, pulmão e outros representa um sinal de mau prognóstico e gera piora considerável na qualidade de vida dos pacientes. **Objetivos:** Revisar os entendimentos acerca dos mecanismos de metástase óssea. **Métodos e materiais:** Foi realizada uma revisão sistemática com base em artigos publicados nos últimos 5 anos indexados nas bases de dados da Pubmed, Cochrane Library e Scielo. Foram incluídos metanálises e ensaios clínicos, em inglês ou português, que possuíam os termos MeSH adequados. **Resultados:** Um dos fatores mais estabelecidos na fisiopatologia da metástase óssea é a preferência pelos ossos longos devido à vascularização, comprovado clinicamente pela prevalência de lesões osteogênicas/osteolíticas nesses sítios mesmo com uma maior concentração de Linfócitos T reguladores e Células Supressoras de Origem Mieloide sendo um fator de proteção intrínseco. No entanto, após a instalação das células tumorais inicia-se um ciclo vicioso com a liberação de diversos fatores de crescimento que alteram o equilíbrio entre osteoclastos e osteoblastos gerando lesões e estimulando a multiplicação tumoral. **Conclusão:** A metástase óssea envolve um intrincado mecanismo de citocinas, fatores de crescimento e inibidores que são produzidos e atuam nas células tumorais e ósseas de uma forma ainda não totalmente não entendida, sendo assim, mais estudos são necessários para fornecer melhores opções terapêuticas para pacientes oncológicos. **Palavras-chave:** Mecanismos; Metástase óssea; Resposta imunológica.

MOLECULAR MECHANISMS OF BONE METASTASIS: WHAT WE KNOW UNTIL TODAY

ABSTRACT

Introduction: Bone tissue constitutes a complex environment of high differentiation responsible for the mechanical framework, hematopoiesis and mineral homeostasis. Involvement of this structure after the spread of cancer of the primary site in the breast, lung and others represents a sign of poor prognosis and causes considerable worsening in quality



of life of patients. **Objectives:** To review understandings about mechanisms bone metastasis. **Methods and materials:** A systematic review was carried out based on articles published in the last 5 years indexed in the databases of Pubmed, Cochrane Library and Scielo. Meta-analyzes and clinical trials, in English or Portuguese, were included, which had the appropriate MeSH terms. **Results:** One of the most established factors in the pathophysiology of bone metastasis is the preference for long bones due to vascularization, clinically proven by the prevalence of osteogenic / osteolytic lesions in these sites even with a higher concentration of regulatory T lymphocytes and blood suppressor cells Myeloid origin being an intrinsic protection factor. However, after installing the tumor cells begins a vicious cycle with the release of several growth factors that alter the balance between osteoclasts and osteoblasts, generating injuries and stimulating tumor multiplication. **Conclusion:** Bone metastasis involves an intricate mechanism of cytokines, growth factors and inhibitors that are produced and act on tumor cells and bone in a way that is still not totally understood, therefore, more studies are necessary to provide better therapeutic options for cancer patients.

Keywords: Mechanisms; Bone metastasis; Immune response.

INTRODUÇÃO

A prevenção é um dos pilares do conceito moderno de saúde, além disso, quando a doença se instala busca-se mecanismos corroboráveis para um melhor prognóstico. Nessa perspectiva, sabe-se da ampla abrangência da utilização dos biomarcadores BCRA1 e BCRA2 tanto no aspecto preventivo, quanto na temática de uma melhor expectativa de prognóstico do câncer de mama. Assim, aqui, é importante compreender como esses biomarcadores podem auxiliar no cotidiano dos pacientes, abordando não só a doença, mas o processo de adoecimento, soma-se a isso a necessidade de compreender à cerca dos mecanismos histológicos e anatômicos que protegem ou ajudam na metástase, como se dá o processo de metástase óssea e por último, mas não menos importante, observar o impacto clínico e terapêutico desses conhecimentos (01).

Desse modo, tendo em vista que na mama instalam-se tumores sólidos, deve-se ter em mente a importante correlação com a metástase óssea, visto que, o osso é o terceiro local mais comum de metástase para esse tipo de tumor. Essa perspectiva caminha em consonância com os aspectos preventivos dos biomarcadores, sabendo-se que uma vez instalada processo de metástase óssea raramente é curado, e além de piorar drasticamente o prognóstico do paciente, afeta diretamente em sua qualidade de vida, haja visto, a desenvoltura de prováveis diversas complicações ósseas (02).

Nesse ínterim, ao descobrir que o indivíduo é portador da mutação BCRA1 e BCRA2, otimiza-se estratégias para a prevenção do mesmo, a partir desde um acompanhamento



mais rígido ou possibilidades ofertadas ao paciente de um tratamento preventivo. Desse modo, deve ser trabalhado em consonância o cuidado com o processo de adoecimento, identificando a experiência do paciente com a doença e suas expectativas, uma vez que, o intuito não é preocupar o paciente, muito menos fazer senti-lo doente, pelo contrário, buscase uma expectativa de entendimento por parte do paciente de cuidado associado à promoção e prevenção da saúde, buscando um sentimento interior de alívio por estar, a partir de então, acompanhando de perto um contexto fisiopatológico despercebido até o momento (03).

METODOLOGIA

O referido estudo trata-se de uma revisão sistemática, que tem como objetivo identificar e sintetizar evidências, que fundamentam propostas de mudanças nas áreas de prevenção, tratamento, diagnóstico e reabilitação da metástase óssea.

Para abordagem dos resultados, utilizou-se a perspectiva quantitativa metanálise para basear as reflexões da referenciada análise, cuja questões norteadoras são: “Quais mecanismos anatômicos ajudam na metástase óssea?” “Qual impacto clínico e terapêutico desses mecanismos?”

Para responder essas perguntas, a busca de trabalhos foi realizada através das bases de dados Medical Literature Retrieval System Online (MEDLINE) e Literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde (LILACS), por meio dos buscadores PubMed e Scielo. No PubMed foram encontrados 22.567 artigos pelos descritores “câncer” AND “bone metastasis” AND “anatomy” com adição dos filtros free full text, 5 years e Systematic Review restaram 24 trabalhos. Destes, excluiu-se 16 por meio da leitura do título e resumo, devido fuga ao tema, obtendo 8 escritos úteis ao estudo.

DESENVOLVIMENTO

Quando o câncer progride além do local de origem para outras partes do corpo ele passa a ser chamado de metástase. Esse mecanismo, por sua vez, ocorre quando as células cancerosas se desprendem do tumor primário e entram na corrente sanguínea ou no sistema linfático, aderindo aos vasos e alcançando um novo órgão, onde serão capazes de



crescer, se multiplicar e evitar ataques do sistema imunológico do corpo em sua nova localização. Por conseguinte, as células que formam os novos tumores sofrem mutação e se diferenciam daquelas que iniciaram o tumor primário, conferindo a esse novo cancro uma dificuldade de cura e tratamento (04).

Dentre os componentes que formam a estrutura humana, o osso é o terceiro local mais comum de metástase, onde 70% dos pacientes com câncer de próstata e mama, progridem para distensão óssea. Um dos fatores mais estabelecidos na fisiopatologia deste mecanismo é a preferência pelos ossos longos encontrados próximo ao eixo central do corpo, como a coluna vertebral, a pelve, fêmur, úmero, costelas e crânio. A razão para essa seletividade ocorre devido à vascularização, comprovado clinicamente pela prevalência de lesões osteogênicas/osteolíticas nesses sítios (05).

O tecido ósseo compreende a um ambiente complexo e dinâmico, formado por uma população diversa de células residentes que funcionam juntas para garantir o arcabouço mecânico, a hematopoese e a homeostase mineral. Os mais conhecidos dessas células são os osteoblastos, responsáveis por formar um novo osso, e os osteoclastos, que reabsorvem e remodelam o osso antigo. Sendo assim, entender um pouco sobre esses dois tipos de células ajuda também a compreender como as metástases ósseas ocorrem (05).

Quando as células se encontram em perfeito funcionamento, elas possuem um diálogo contínuo, fazendo com o que novos ossos sejam formados, e ossos velhos sejam reabsorvidos. Entretanto, quando há falhas nessa comunicação, a formação óssea e a reabsorção tornam-se desreguladas, incluindo doenças como osteoporose (excesso de perda óssea) e osteopetrose (formação excessiva de osso) (05).

Antes imaginava-se de que os osteoclastos e os fatores de crescimento liberados (como a ativina) pelos mesmos serviriam como um alimento para os tumores, mas após estudos foi possível notar que os osteoblastos possuem o mesmo grau de influência no crescimento tumoral com a secreção de proteínas como a IL-6, a osteoprotegerina (OPG, que tem função de ser um receptor da RANKL -e esse RANKL é altamente secretado na metástase óssea- que impede a ligação de seu receptor à RANK), fator de crescimento do tecido conjuntivo (CTGF) e secreta o TGF- β , que impulsiona o crescimento das células ósseas e também contribui para o crescimento tumoral (05).



O fator de crescimento beta (TGF-B) que é uma proteína que possui a função e proliferação, diferenciação celular, entre várias outras funções as células cancerosas aumentam a produção de TGF-B, que também atua nas células vizinhas, produzindo-as e tendo receptores para esse mesmo fator de crescimento, realizando-se de forma autócrina. A família do TGF-B é uma superfamília de proteínas, nas quais estão inclusas a TGF-B1, TGF-B2 E TGF-B3, além da ativina e da proteína morfogenética óssea TGF-B é produzido pelos osteoblastos e estimula a formação óssea e também inibem a diferenciação, formação e a atividade dos osteoclastos maduros. Outra proteína que possui ação semelhante é a interleucina 6 (IL-6), que possui a ação de proliferação, diferenciação e atividade osteoblástica(06).

A ativina é um fator de crescimento que possui estrutura e função parcialmente similar a proteína morfogenética óssea (BMP). Essa proteína possui efeito sobre a proliferação de osteoblastos e um efeito importante na remodelação óssea. A remodelação óssea é feita em quatro fases, sendo elas ativação, reabsorção, reversão e formação. Para que a ativação seja iniciada e por seguinte toda a remodelação óssea seria necessário a interação entre os osteoblastos e da secreção de fatores locais, um desses fatores locais necessários seria a ativina (08).

Foi visto que os estágios precoces de metastização óssea do tumor de próstata se dá em áreas com um maior número de osteoblastos e com o passar do tempo se dissemina para as áreas com menor concentração de osteoblastos, ou seja a metástase se inicia em ossos longos, devido à grande quantidade de vasos sanguíneos e da grande quantidade de osteoblastos presentes. O diagnóstico precoce de metastase e do próprio câncer pelo qual veio a metástase é de grande importância em relação à morbidade e mortalidade naquela doença, visto que paciente com diagnóstico precoce de metástase após o câncer de próstata e a realização da prostatectomia e com recorrência é de cerca de 16 anos de sobrevida (07).

Portanto é de suma importância que o tratamento também seja realizado o mais precoce possível, pois um início de tratamento tardio causaria uma diminuição da qualidade de vida do paciente, de forma que o mesmo sinta bastante dor, além causar piora em relação aos índices de morbidade e mortalidade (05).



CONCLUSÃO:

Nesta revisão, nos concentramos principalmente na pesquisa atualizada dos mecanismos moleculares da metástase óssea para fornecer informações sobre o intrincado trabalho das citocinas, dos fatores de crescimento decretadas por células do próprio tecido ósseo, como os osteoblastos e os osteoclastos, pelos quais ajudar no desenvolvimento de tumores ósseos, e dos inibidores que atuam nas células tumorais e ósseas (07).

A metástase óssea como sendo uma das formas mais comuns (pela qual pode ser ocasionada por cânceres de mama, próstata, pulmão, entre outros) (05). Ela exige uma maior atenção para a melhora do prognóstico dos pacientes oncológicos, levando em condição que quando mais precocemente diagnosticado melhor será a qualidade de vida do paciente, pois a medida que fica tardio o paciente tende a sofrer mais com o tratamento e com a própria doença. Quando há um diagnóstico precoce com o tratamento adequado o paciente pode apresentar uma sobrevida de cerca de 52 semanas em 45% dos casos(07).

Um dos principais sintomas da metástase óssea seria a dor, que tende a piorar durante a noite, quando o paciente está em repouso e melhora quando o paciente se movimenta, porém caso não haja a realização de exames para o diagnóstico a dor se torna mais constante mesmo após se realizar qualquer atividade. Após diagnosticar o câncer de origem da metástase é de grande importância a biópsia do tecido ósseo adjacente a região cancerosa, pois quando se evidencia sinais como angiogênese e aumento da atividade osteogênica e osteolítica (07).

Outras investigações sobre o envolvimento de citocinas, fatores de crescimento e inibidores na metástase óssea são absolutamente essenciais para o fornecimento de melhores opções terapêuticas para pacientes oncológicos, como forma de minimizar os danos ósseos, melhorar a qualidade de vida do paciente e assim sempre buscar uma maior sobrevida para o paciente e um melhor prognóstico (05).

REFERÊNCIAS

01. Figueroa G L, Bargallo R E, Castorena R G, Valanci A S. Câncer de mama familiar, BRCA1 positivo. RevChil Cir. dezembro de 2009;61(6):547–51.
02. Defino HLA, Garcia FL, Simionato LC, Matthes ÂCS, Bighetti S. Estudo da correlação entre o estadiamento clínico e as alterações esqueléticas das metástases ósseas do câncer da mama. Acta Ortopédica Bras. março de 2001;9(1):21–8.



- 03.** Couto VBM, Sampaio BP, Santos CMB, Almeida IS de, Santos NGS, Santos DC, et al. “Além da Mama”: o Cenário do Outubro Rosa no Aprendizado da Formação Médica. *RevBrasEduc Médica*. janeiro de 2017;41(1):30–7.
- 04.** Meohas W, Probstner D, Vasconcellos RAT, Fiod NJ. Metástase óssea: revisão da literatura. :5.
- 05.** Fornetti J, Welm AL, Stewart SA. UnderstandingtheBone in CancerMetastasis. *J Bone Miner Res Off J AmSocBone Miner Res*. dezembro de 2018;33(12):2099–113.
- 06.** Andia DC, Cerri PS, Spolidorio LC. Tecido ósseo: aspectos morfológicos e histofisiológicos. *Rev Odontol UNESP*. :8.
- 07.** Miranda ARB. Metastização Óssea e Impacto dos Agentes Terapêuticos no Cancro da Próstata Avançado. In: *Metastização Óssea e Impacto dos Agentes Terapêuticos no Cancro da Próstata Avançado* [Internet]. 2017 [citado 1º de maio de 2021]. Disponível em: <https://estudogeral.sib.uc.pt/handle/10316/81835>
- 08.** Camargos BM. Expressão de ativina A em células-tronco embrionárias de camundongo durante o processo de diferenciação em osteoblastos. 2013.



MUTAÇÕES DOS GENES BRCA1 E BRCA2 NO CÂNCER DE MAMA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Carolina Feitosa de Oliveira¹; Lívia Menezes Escorel¹; Bruna Sampaio Lopes Costa¹; Marcele Torres Andrian²; Janara Fabiana Ramalho Dias Alves²; Michelle Sales Barros de Aguiar³

1 Discente do curso de Medicina do Centro Universitário de João Pessoa;

2 Discente do curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba;

3 Doutorado em Biotecnologia e Inovação em Saúde, Anhanguera, São Paulo.

RESUMO

Objetivo: O objetivo do trabalho é discorrer sobre o mecanismo de ação dos genes BRCA1 e BRCA2 no surgimento do câncer de mama. **Métodos e materiais:** Realizou-se uma pesquisa bibliográfica na base de dados PubMed, utilizando o Descritor em Ciências da Saúde (DeCS/MeSH): “Breast Cancer”. Foram incluídos artigos originais e revisões bibliográficas publicados nos anos de 2020 e 2021, no idioma inglês. **Resultados:** O gene BRCA1 tem como funções detecção de danos no DNA, regulação do ciclo celular e recombinação homóloga (HR), enquanto o BRCA2, relaciona-se com proteínas da HR. Os BRCA são notificados como Assinatura 3, das “Assinaturas de Mutação” do Catálogo de Mutações Somáticas no Câncer (COSMIC), correspondentes às alterações genéticas da mutação e processos de reparo do genoma. Além disso, os genes mutacionais BRCA1 e BRCA2 caracterizam-se por uma distribuição relativamente igual de 96 padrões de trinucleotídeos e deleções mediadas por micro-homologia carregadas mais frequentemente. **Conclusão:** Esse estudo mostra que a mutação gênica de BRCA1/2 deve ser precocemente identificada, uma vez que é um fator de predisposição ao câncer.

Palavras-chave: Câncer de Mama; BRCA1; BRCA2; Genes Supressores de Mutação sem Sentido.

THE ROLE OF STAT 3 IN BREAST CANCER: A LITERATURE REVIEW

ABSTRACT

Objective: This article discusses the mechanisms of action of BRCA1 and BRCA2 genes in the emergence of breast cancer. **Methods:** It was made a literature research in PubMed, using “Breasts Cancer” descriptor by Medical Subject Headings (MeSH). It included original articles and literature reviews published within the range of 2020 and 2021, in english language. **Results:** The BRCA1 gene pursues the functions of DNA damage detection, cell cycle regulation and homologous recombination (HR), while BRCA2 gene has a function related to HR proteins. The BRCA genes are notified with signature 3 of “mutations signature” which presents itself in the Catalog of Somatic Mutations In Cancer (COSMIC), corresponding to genetic mutations and alterations in the process of genome repair. Furthermore, BRCA1 and BRCA2 are characterized for a relatively similar distribution of 96 trinucleotides patterns and micro-homology mediated deletions charged more frequently. **Conclusion:** This study shows that BRCA1/2 genetic mutations must be precociously identified, since it configures as a predisposing factor to breast cancer.



Keywords: Breast Cancer; BCRA1; BRCA2; Suppressors genes.

INTRODUÇÃO

O câncer de mama é o segundo tipo de neoplasia mais comum no mundo, e configura um importante problema de saúde pública.¹ É uma doença multifatorial e os riscos para o desenvolvimento de câncer de mama envolvem fatores internos, como a predisposição hereditária ou fatores hormonais, e externos, como ambientais, agentes químicos, físicos e biológicos.² Outros fatores estão ligados ao estilo de vida, como consumo de álcool, excesso de peso, sedentarismo e exposição à radiação ionizante, e podem acarretar em danos ao genoma e favorecer o desenvolvimento do câncer.³ Os fatores hereditários são muito importantes, pois cerca de 5% a 10% dos casos estão relacionados a mutações genéticas. Além disso, a história familiar de câncer de mama é um fator de risco, onde alterações em genes como os BRCA, aumentam o risco.⁴

Os genes BRCA1 e BRCA2 são genes reguladores envolvidos na conservação do genoma, são classificados também como genes supressores tumorais, que atuam no metabolismo celular, reparando danos ao DNA, regulando expressões gênicas e controlando o ciclo celular.⁵ O BRCA1 está presente no braço longo do cromossomo 17 e abrange 24 éxons que codificam 1863 aminoácidos diferentes, sendo sua principal função a reparação do DNA na recombinação homóloga, reparo por excisão de nucleotídeos (REN) e na regulação do ciclo celular. Já o BRCA2 está presente no braço longo do cromossomo 13, além de abranger 27 exons e codifica 3418 aminoácidos.^{6,7}

Estima-se que cerca de 35% das mulheres com mutações no BRCA1 e 25% com mutações no BRCA2 são acometidas com câncer de mama antes de atingirem 70 anos.^{6,8} Essas mutações podem ocorrer em toda a extensão destes genes, por tanto é necessário um sequenciamento completo para encontrar a região da ocorrência da mutação. A identificação de mutações nos genes BRCA1 e BRCA2, pode ser realizada por testes genéticos, essa escolha leva em consideração os recursos financeiros disponíveis, a preexistência de uma mutação familiar e o grupo étnico que o paciente está inserido. Os métodos mais favoráveis de identificação de sequências são a análise de conformação de fita simples (SSCP) e a análise heteroduplex (HA), são métodos simples e sensíveis na detecção de mutações germinais.⁹

METODOLOGIA



O presente estudo trata-se de uma revisão bibliográfica do tipo narrativa, de cunho descritivo, com informações recolhidas da base de dados PubMed. A estratégia utilizada para a pesquisa foi através do Descritor em Ciências da Saúde (DeCS/MeSH) “*Breast Cancer*”, combinado com o operador booleano “AND”, adicionados os seguintes descritores: “BRCA1”, “BRCA2” e “*genes*”. Além disso, foi utilizada também outra combinação de descritores com “BRCA1 and BRCA2 mutations” e “*trajectory*”, separados pelo sistema booleano “AND”.

Dessa forma, foram encontrados 118 artigos, publicados nos anos de 2020 e 2021. Como critérios de inclusão adotou-se: (1) artigos originais e/ou revisões bibliográficas, (2) conteúdo conciso, com foco na atuação da mutação dos genes BRCA1 e BRCA2, (3) relação com pacientes acometidos com câncer de mama e (4) escritos em idioma inglês. Para os critérios de exclusão foram elencados os seguintes itens: (1) artigos relacionados a outro gene mutante, (2) ênfase em medidas profiláticas ou terapêuticas, (3) outro tipo de câncer e (4) cartas aos editores, artigos de opinião e/ou resenhas. Após leitura e interpretação criteriosa dos resumos e aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 12 artigos foram selecionados para análise e estudo.

RESULTADOS

Os genes supressores de tumor BRCA1 e BRCA2 exercem a função de manter a integridade do genoma e de suprimir o surgimento tumoral por intervirem no reparo do DNA por recombinação homóloga (HR) de quebras de fita dupla e reativação da replicação parada ou danificada.^{2,9-13} Eles controlam o processo de divisão do centrôssomo, a segregação cromossômica e a citocinese, com a finalidade de estabilizar o genoma no ciclo celular.⁹

O gene BRCA1, além do seu papel no reparo dos danos do DNA e na HR, ele está envolvido no desenvolvimento embrionário saudável e o surgimento de câncer de mama e ovário, replicação do centrôssoma, atividade da ubiquitina ligase E3, regulação da síntese do pólo do fuso, remodelação da cromatina, expressão de heterocromatina-satélite de RNA, síntese de metabólitos mesenquimais e splicing.^{9,12} Enquanto que o BRCA2 está associado,



sobretudo, a proteínas da HR¹². Essas características moleculares exclusivas criam diferenças entre os cânceres mutados por BRCA1 e BRCA2.¹²

As mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 são responsáveis por, respectivamente, 35% e 25% dos cânceres de mama hereditários.⁸ A assinatura mutacional para mutações BRCA1/BRCA2 ou Assinatura 3 foi notificada na versão 2 do Catálogo de Mutações Somáticas no Câncer (COSMIC), correspondentes às alterações genéticas da mutação de células somáticas e processos de reparo do genoma.¹² Ademais, os genes mutacionais BRCA1 e BRCA2 caracterizam-se por uma distribuição relativamente igual de 96 padrões de trinucleotídeos e deleções mediadas por micro-homologia carregadas mais frequentemente, quando foram analisadas em 21 tipos diferentes de cânceres de mama com modelos matemáticos.¹²

DISCUSSÃO / ANÁLISE DOS DADOS

A estatística de câncer de mama no Brasil ocupa a primeira posição em causa de morte nas mulheres, e como fator de risco temos a hereditariedade. Como resultado da mutação dos genes BRCA1 e BRCA2, deve-se rastrear as mutações para o conhecimento dos riscos nas pacientes acometidas. De acordo com os autores, o risco da doença para portadores da mutação pode chegar a 80% (oitenta por cento), com acometimento em idades precoces. A doença possui características morfológicas mais frequentes e que por vezes dificultam o diagnóstico. A mutação genética BRCA1/2 pode ocorrer em diferentes loci, sendo importante o mapeamento genético para avaliar com maior precisão a conduta. A investigação genética é fundamental nos casos indicados com posterior conduta específica e eficaz contra o câncer de mama.

Genes supressores de tumores são considerados recessivos e seu efeito cancerígeno surge quando não estão presentes ou apresentam defeitos nos dois cromossomos do genoma. Os oncogenes são dominantes, codificam proteínas e proporcionam a multiplicação das células entropicamente, convertendo-se em células malignas. A cópia do oncogene no genoma é responsável por transformar uma célula normal em célula cancerosa. Os principais segmentos de DNA que participam do aparecimento de tumores são os anti-oncogenes e os oncogenes, sendo que os primeiros codificam proteínas que mantêm as células G-zero e, portanto, fora do ciclo celular. Os oncogenes originam-se de genes normais denominados proto-oncogene, que leva a célula a perder o controle sobre o ciclo mitótico, dividindo-se continuamente.



Evidências científicas sugerem morfologia específica para tumores em portadores de mutações nos genes BRCA. O carcinoma ductal in situ é pouco frequente em células que apresentam mutação em BRCA1, devido a rápida obliteração do componente intraductal por alta taxa de proliferação do tumor.

Em portadores de mutações em BRCA1, uma proporção dos tumores apresenta alto nível histológico, com tendência a aneuplóides, apresentando altas taxas de células na fase S e em mitose e infiltrado linfocitário. Este último achado é frequente no carcinoma medular, cuja frequência está aumentada nos carcinomas de origem hereditária.

A expressão dos receptores hormonais (estrogênio e progesterona) através das células neoplásicas dos carcinomas de mama, representa um único parâmetro biológico com significado preditivo e prognóstico independente. Os receptores de estrogênio são inversamente correlacionados ao grau tumoral. Tumores de mama associados à mutação em BRCA tendem a ser de alto grau e negativo para receptor de estrogênio. A expressão do receptor de progesterona (RP) é uma evidência indireta da atividade transcricional dos RE, tendo forte correlação com o prognóstico, juntamente com RE.

Verificou-se que os portadores da mutação BRCA1 têm pior sobrevida do que os casos BRCA-negativos e esporádicos, relatando razão de chance de 1,30 e IC95%; [1,11-1,52] com pior sobrevivência específica para o câncer de mama do que casos esporádicos e BRCA-negativos entre pacientes com câncer de mama em estágio I-III com OR de 1,45 e IC95%: [1,01-2,07]. Observou-se que os portadores da mutação BRCA2 têm pior sobrevivência específica do câncer de mama do que casos esporádicos e negativos para BRCA com razão de chance de 1,29, IC95%: [1,03-1,62], embora tenham um sistema operacional semelhante. Entre o câncer de mama triplo negativo, os portadores de mutações BRCA1 / 2 tinham melhor sobrevida do que a contraparte BRCA-negativa com OR de 0,49 e IC95%: [0,26-0,92].

Constatou-se também que entre mulheres judias Ashkenazi, os portadores de mutações BRCA1 / 2 apresentaram maior risco de morte por câncer de mama, com odds 1,44 e IC95%: [1,05-1,97] e metástases à distância apresentando OR de 1,82 e IC95%: [1,05-3,16] do que esporádico e BRCA -pacientes negativos.

De acordo com esses eventos observados nos estudos, a avaliação do status mutacional do BRCA em pacientes com alto risco demonstra que mutações da linha



germinativa do BRCA para definir melhor o prognóstico do câncer de mama nessas pacientes.

CONCLUSÃO / CONSIDERAÇÕES FINAIS

Concluimos que os genes BRCA1 e BRCA2, pertencentes a classe de genes supressores de tumor, têm papel fundamental na proteção de cânceres, visto que impedem o aparecimento de tumores através da reparação de moléculas de DNA danificadas. As características moleculares exclusivas entre esses genes criam particularidades entre os cânceres com mutações, no BRCA1 remete, especialmente, aos cânceres de ovário e mama, enquanto o BRCA2 está associado, sobretudo, a proteínas da HR. É recomendado o rastreamento das mutações destes genes para o conhecimento dos riscos nas pacientes acometidas, como também, é relevante a investigação genética dos casos indicados para fundamentar a conduta específica e eficaz contra o câncer de mama.

REFERÊNCIAS

- Estimativa 2020 [Internet]. INCA - Instituto Nacional de Câncer. 2019 [cited 2021 Apr 29]. Disponível em: [https://www.inca.gov.br/estimativa/introducao#:~:text=O%20c%C3%A2ncer%20de%20pulm%C3%A3o%20%C3%A9,\(1%2C3%20milh%C3%A3o\)](https://www.inca.gov.br/estimativa/introducao#:~:text=O%20c%C3%A2ncer%20de%20pulm%C3%A3o%20%C3%A9,(1%2C3%20milh%C3%A3o).).
- Hodgson A, Turashvili G. Pathology of Hereditary Breast and Ovarian Cancer. *Front Oncol.* 2020;10:531790.
- De Talhouet S, Peron J, Vuilleumier A, Friedlaender A, Viassolo V, Ayme A, et al. Clinical outcome of breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations according to molecular subtypes. *Sci Rep.* 2020 Apr;10(1):7073.
- Algebaly AS, Suliman RS, Al-Qahtani WS. Comprehensive study for BRCA1 and BRCA2 entire coding regions in breast cancer. *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Spanish Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex.* 2021 Jan;23(1):74–81.
- Saleem M, Ghazali MB, Wahab MAMA, Yusoff NM, Mahsin H, Seng CE, et al. The BRCA1 and BRCA2 Genes in Early-Onset Breast Cancer Patients. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1292:1–12.
- Fountzilias E, Konstantopoulou I, Vagena A, Apostolou P, Papadimitriou C, Christodoulou C, et al. Pathology of BRCA1- and BRCA2-associated Breast Cancers: Known and Less Known Connections. *Clin Breast Cancer.* 2020 Apr;20(2):152–9.
- Li Y, Zhou X, Liu J, Yin Y, Yuan X, Yang R, et al. Differentially expressed genes and key molecules of BRCA1/2-mutant breast cancer: evidence from bioinformatics analyses. *PeerJ.* 2020;8:e8403.
- Casaubon JT, Kashyap S, Regan J-P. BRCA 1 and 2. In *Treasure Island (FL)*; 2021.
- Yoshida R. Hereditary breast and ovarian cancer (HBOC): review of its molecular characteristics, screening, treatment, and prognosis. *Breast Cancer.* 2020 Aug 29.



Arakelyan A, Melkonyan A, Hakobyan S, Boyarskih U, Simonyan A, Nersisyan L, et al. Transcriptome Patterns of BRCA1- and BRCA2- Mutated Breast and Ovarian Cancers. *Int J Mol Sci.* 2021 Jan;22(3).

Bodily WR, Shirts BH, Walsh T, Gulsuner S, King M-C, Parker A, et al. Effects of germline and somatic events in candidate BRCA-like genes on breast-tumor signatures. *PLoS One.* 2020;15(9):e0239197.

Hatano Y, Tamada M, Matsuo M, Hara A. Molecular Trajectory of BRCA1 and BRCA2 Mutations. *Front Oncol.* 2020;10:361.

Pouptsis A, Swafe L, Patwardhan M, Stavrika C. Surgical and Systemic Treatment of Hereditary Breast Cancer: A Mini-Review With a Focus on BRCA1 and BRCA2 Mutations. *Front Oncol.* 2020;10:553080.



NÓDULOS E CÂNCER DE TIREOIDE NA GRAVIDEZ

Davi Rodrigues de Sousa¹, Max Matias Marinho Júnior¹, Brenda de Souza Ribeiro¹, Kamyla Félix Oliveira dos Santos²

1. Discente do curso de graduação em Medicina do Centro Universitário de João Pessoa (UNIPÊ)
2. Doutora em Enfermagem pela Universidade Federal da Paraíba. Docente do curso de graduação em Medicina do Centro Universitário de João Pessoa (UNIPÊ).

RESUMO

Objetivos: Discutir a avaliação do nódulo de tireoide e o manejo do câncer de tireoide na população grávida. **Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa realizada através dos bancos de dados da Literatura Latino Americana e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (LILACS), da Scientific Electronic Library Online (SciELO), Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) e PubMed. **Resultados:** Nódulos e câncer de tireoide descobertos durante a gravidez podem resultar em ansiedade significativa para as pacientes, podendo representar um desafio. Devido à idade mediana do diagnóstico, esse câncer pode coincidir com a gravidez e afetar seu tratamento. A prevalência de nódulos tireoidianos varia entre 3% e 21%. O exame abrangente inicial para mulheres grávidas é semelhante àquela em mulheres não grávidas, inclui avaliação da função bioquímica e da estrutura da glândula tireoide e, em seguida, biópsia aspirativa por agulha fina de qualquer nódulo suspeito. O manejo diverge após a biópsia e o diagnóstico, pois a gravidez afeta o momento da tireoidectomia e a exposição ao radioiodo. Devido à natureza indolente dos cânceres diferenciados da tireoide, a cirurgia pode ser adiada para o período pós-parto imediato, sem mudança na recorrência ou taxa de mortalidade. **Conclusões:** Para cânceres de tireoide mais agressivos ou se a paciente deseja realizar uma cirurgia durante a gravidez, uma discussão sobre a saúde materna, o risco fetal e o prognóstico da doença são necessários entre o médico e a paciente.

Palavras-chave: Complicações Neoplásicas na Gravidez; Neoplasias da Glândula Tireoide; Nódulo da Glândula Tireoide.

THYROID NODULES AND THYROID CANCER IN PREGNANCY

ABSTRACT

Objectives: To discuss the evaluation of thyroid nodule and the management of thyroid cancer in the pregnant population. **Methods:** This is an integrative review carried out using the Latin American and Caribbean Literature on Health Sciences Information (LILACS), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Virtual Health Library (VHL) and PubMed. **Results:** Thyroid nodules and thyroid cancer discovered during pregnancy can result in significant anxiety for patients and can pose a challenge. Due to the median age of diagnosis, this cancer may coincide with pregnancy and affect its treatment. The prevalence of thyroid nodules ranges from 3% to 21%. The initial comprehensive examination for pregnant women is similar to that in non-pregnant women, it includes evaluation of the



biochemical function and structure of the thyroid gland and then fine needle aspiration biopsy of any suspicious nodule. Management differs after biopsy and diagnosis, as pregnancy affects the timing of thyroidectomy and radioiodine exposure. Due to the indolent nature of differentiated thyroid cancers, surgery can be delayed to the immediate postpartum period with no change in recurrence or mortality rate. **Conclusions:** For more aggressive thyroid cancers or if the patient wishes to have surgery during pregnancy, a discussion of maternal health, fetal risk and disease prognosis is necessary between the physician and the patient.

Keywords: Neoplastic Pregnancy Complications; Thyroid Neoplasms; Thyroid Nodule.

INTRODUÇÃO

Um nódulo da tireoide é definido como uma massa de tecido tireoidiano que cresceu ou um cisto cheio de líquido que se forma dentro da glândula tireoide (1). Nódulos tireoidianos são comuns na população adulta e são encontrados com mais frequência em mulheres, podem ser vistos radiologicamente distinto do tecido tireoidiano circundante (1,2). Embora a presença de nódulos tireoidianos aumente com a idade, a carga da doença em mulheres jovens permanece substancial, e a primeira identificação de um nódulo da tireoide pode ser durante a gravidez (2).

Nódulos e câncer de tireoide descobertos no decorrer da gravidez podem resultar em ansiedade significativa para as pacientes, podendo representar um desafio. Devido à idade mediana do diagnóstico, esse câncer pode coincidir com a gravidez e afetar seu tratamento. A prevalência de nódulos tireoidianos varia entre 3% e 21% (2,3). Nesse sentido, quando a glândula tireoide não funciona corretamente pode trazer sérios problemas durante a gestação. Na gestante, pode contribuir para o aumento de sangramentos, abortos prematuros, além de hipertensão. Já com relação ao bebê, pode causar problemas mentais, déficit cognitivo e aparecimento de bócio (3).

O câncer de tireoide é o segundo tipo de câncer mais comum diagnosticado durante a gravidez. A maioria dos casos é diagnosticado precocemente pelo exame físico, sendo os sintomas, pescoço inchado e/ou linfonodos palpáveis (4). O procedimento a ser seguido com o nódulo da tireoide e o câncer de tireoide na paciente grávida requer considerações especiais (4,5). A abordagem diagnóstica e terapêutica do nódulo tireoidiano é regida pelos critérios usuais em pacientes não grávidas. Por sua vez, o manejo do câncer de tireoide durante a gravidez implica uma série de contratempos para a mãe e para o feto (5).



Tradicionalmente, o sucesso do tratamento de pacientes com câncer tem sido avaliado pelo tempo de sobrevivência e, nesse aspecto, o tratamento pode ser considerado bem sucedido. Entretanto, como o diagnóstico e o tratamento de um câncer determinam um grande efeito na qualidade de vida dos indivíduos, a avaliação e a análise desses parâmetros tornaram-se uma preocupação da área médica (6). Diante do contexto abordado, buscou-se a avaliação do nódulo da tireoide a fim de detectar possível câncer de tireoide e, finalmente, orientar o manejo ideal de pacientes grávidas a fim de minimizar os riscos apresentados pelo câncer, maximizando assim a saúde. Assim, com base no exposto, delimitou-se a seguinte questão norteadora: buscar evidências científicas que respondam sobre como é a avaliação do nódulo de tireoide e o manejo do câncer de tireoide na população grávida.

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010), desenvolvido com a finalidade de reunir e sintetizar resultados de estudos realizados, para contribuir com o aprofundamento do conhecimento relativo ao investigado. A revisão integrativa da literatura foi realizada através dos bancos de dados da Literatura Latino Americana e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (LILACS), da Scientific Electronic Library Online (SciELO), Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) e PubMed. Para viabilizar a coleta de dados foram utilizados como descritores: “thyroid cancer and pregnancy” e “thyroid neoplasms and pregnancy”. Foram incluídos artigos completos, nos idiomas espanhol, inglês e português, com coleta de dados no período de março a abril de 2021 e que responderam à questão norteadora da pesquisa. Foram excluídas teses, dissertações e trabalhos que não envolviam a temática da pesquisa. Dessa forma, a amostra foi composta por dezenove publicações dos últimos vinte anos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na análise da produção científica sobre os nódulos e câncer de tireoide na gravidez, foram selecionados dezenove artigos para a construção desta revisão. Os artigos foram organizados e apresentados no quadro abaixo.

Figura 1 - Distribuição das informações de identificação sobre as produções científicas.



TABELA 1 - CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS.

Estudo, ano	Título	Tipo de estudo	Base de dados	Revista
ANGELL et al., 2019	Thyroid Nodules and Thyroid Cancer in the Pregnant Woman	Revisão sistemática	PubMed	Endocrinology and metabolism clinics of North America
SULLIVAN et al., 2019	Thyroid Nodules and Thyroid Cancer in Pregnancy	Revisão sistemática	PubMed	Clinical Obstetrics & Gynecology
YU et al., 2016	Thyroid Cancer in Pregnancy	Revisão sistemática	Pubmed	Seminars in reproductive medicine
HUANG et al., 2017	A 'silent' skull metastatic follicular thyroid carcinoma mimicking as a benign scalp tumor in a pregnant woman	Relato de caso	Pubmed	Endocrinology, diabetes & case reports
GALOFRE et al., 2014	Guía clínica para el manejo del nódulo tiroideo y cáncer de tiroides durante el embarazo	Revisão sistemática	Pubmed	Endocrinología y Nutrición
MOSTOUFI-MOAB et al., 2012	Quality of life in adolescent patients with differentiated thyroid cancer: moving beyond survival	Revisão sistemática	Pubmed	The Journal of Clinical Endocrinology and metabolism
GLINOER et al., 1997	Thyroid nodule and cancer in pregnant women	Revisão sistemática	Pubmed	Annales d'encocrinologie
VANNUCCI et al., 2010	Clinical and molecular features of differentiated thyroid cancer diagnosed during pregnancy.	Revisão sistemática	Pubmed	European Journal of endocrinology
SORIGUER et al., 2009	Clinical dilemmas arising from the increased intake of iodine in the Spanish population and the recommendation for systematic prescription of potassium iodide in pregnant and lactating women	Revisão sistemática	Pubmed	Journal of endocrinological investigation
CHANG et al., 2011	Thyroid testing during pregnancy at an academic Boston area medical center	Revisão sistemática	Pubmed	The Journal of Clinical Endocrinology and metabolism
DE GROOT et al., 2012	Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an endocrine society clinical practice guideline	Revisão sistemática	Pubmed	The Journal of Clinical Endocrinology and metabolism
EASTMAN et al., 2012	Screening for thyroid disease and iodine deficiency	Revisão sistemática	Pubmed	Pathology
BECKS et al., 1991	Thyroid disease and pregnancy	Revisão sistemática	Pubmed	The Medical Clinics of North America
TAMAKI et al., 1993	Crucial role of serum human chorionic gonadotropin for the aggravation of thyrotoxicosis in early pregnancy in Graves' disease	Revisão sistemática	Pubmed	Official Journal of the American Thyroid Association
LEACHMAN et al., 2006	The Use of Dermatologic Drugs in Pregnancy and Lactation	Revisão sistemática	Pubmed	The Journal of Clinical Endocrinology and metabolism



ANDERSSON et al., 2007	Prevention and control of iodine deficiency in pregnant and lactating women and in children less than 2-years-old: Conclusions and recommendations of the Technical Consultation	Revisão sistemática	Pubmed	Public Health Nutrition
TING et al., 2019	Primary Malignant Thyroid Teratoma: an institutional experience	Revisão sistemática	BVS	Mary Ann Liebert, Inc.
SAGIROGLU et al., 2021	Analytical methods for the determination of polybrominated diphenyl ethers in human milk	Revisão sistemática	Scielo	Journal of the Chilean Chemical Society
FORY et al., 2017	Endocarcinoma gástrico y embarazo reporte de dos casos y revisión de la literatura	Revisão sistemática	Scielo	Rev.fac.med

Após a leitura na íntegra dos estudos selecionados, compreendeu-se que os nódulos tireoidianos são achados frequentes, principalmente, quando métodos de imagem sensíveis são usados. Embora o câncer de tireoide seja relativamente raro, sua incidência está aumentando, sobretudo em termos de pequenos tumores, que têm relevância clínica incerta (7). A maioria dos nódulos tireoidianos descobertos durante a gravidez são benignos (3). O exame abrangente inicial para mulheres grávidas é semelhante àquela em mulheres não grávidas, inclui avaliação da função bioquímica e da estrutura da glândula tireóide e, em seguida, biópsia aspirativa por agulha fina de qualquer nódulo suspeito (1).

O manejo diverge após a biópsia e o diagnóstico, pois a gravidez afeta o momento da tireoidectomia e a exposição ao radioiodo. Devido à natureza indolente dos cânceres diferenciados da tireoide, a cirurgia pode ser adiada para o período pós-parto imediato, sem mudança na recorrência ou taxa de mortalidade (4).

Considerações especiais são garantidas no manejo do nódulo da tireoide e do câncer de tireoide durante a gravidez. Por outro lado, o manejo diferenciado do câncer de tireoide durante a gravidez apresenta uma série de desafios para a mãe e o feto. Os dados disponíveis mostram que a gravidez não é um fator de risco para o desenvolvimento ou recorrência do câncer de tireoide, embora os surtos não possam ser completamente excluídos em mulheres com doença ativa (8). Se houver necessidade de cirurgia, ela deve ser realizada no segundo semestre ou, preferencialmente, após o parto (4,8).

A maioria das pacientes grávidas com doença de baixo risco precisa apenas de ajustes na terapia com levotiroxina. No entanto, as mulheres com níveis séricos aumentados



de tireoglobulina antes da gravidez ou doença estrutural requerem medições regulares da tireoglobulina e ultrassom do pescoço durante a gravidez (7,9). A gravidez é uma contra-indicação absoluta para a administração de iodo radioativo (7).

Diante disso, geralmente é aconselhável adiar a cirurgia até o período pós-parto, pois não há evidências adequadas mostrando que a gravidez piora o prognóstico do câncer (7-9). A tireoidectomia é recomendada no segundo trimestre nos seguintes casos: (a) histologia agressiva ou localmente avançada (por exemplo, carcinoma anaplásico ou pouco diferenciado), (b) linfonodos cervicais metastáticos (diagnosticados por citologia), (c) sintomas compressivos graves (por exemplo, obstrução traqueal), e (d) o crescimento significativo de um nódulo maligno (> 50% em volume ou > 20% em diâmetro em duas dimensões) antes da 24ª semana de gravidez (9).

Apesar da tireoidectomia, pacientes com histórico de câncer de tireoide, como todas as outras mulheres grávidas, devem tomar pelo menos 250µg/dia de iodo durante a gravidez e amamentação (9,10). Nesses casos, suplementos de iodo são administrados à mãe para cobrir as necessidades da tireoide fetal (8). A American Thyroid Association (ATA) e a Endocrine Society (ENDO) publicaram recentemente diretrizes clínicas relatando os principais avanços nos últimos anos no tratamento de doenças da tireoide em mulheres grávidas. Esses documentos, especialmente as diretrizes da ATA, são abrangentes, e suas recomendações se sobrepõem amplamente (11).

Se um nódulo de tireoide for encontrado durante a gravidez, uma história clínica e um exame físico completos devem ser realizados. A história deve incluir: (a) qualquer história familiar de doenças da tireoide (autoimunes e nodulares) e carcinomas (câncer medular da tireoide, neoplasia endócrina múltipla e câncer de cólon); (b) história pessoal, especialmente ingestão de iodo, irradiação cervical anterior e história obstétrica; (c) sinais e sintomas de disfunção tireoidiana, especialmente mudanças ao longo do tempo no nódulo tireoidiano, também devem ser investigados; e (d) exame cuidadoso do pescoço (10-12).

Quanto aos antecedentes familiares importantes, pode-se listar tanto autoimunes, quanto nodulares. O hipotireoidismo é uma condição autoimune incomum na gestação, porém, quando presente, está associado a situações adversas, tanto para gestante quanto para o feto. Esses efeitos podem ser prevenidos com uma terapia adequada com levotiroxina (13).



O hipertireoidismo, principalmente na figura da Doença de Graves, é outra condição que deve ser investigada na gestação. Essa subdivisão engloba 90 a 95% das etiologias de hipertireoidismo na gravidez (14). A fisiopatologia da doença na gestação está relacionada à estimulação da tireoide pela Gonadotrofina Coriônica humana (hCG) placentária. O tratamento poderá ser realizado com tapazol ou propiltiouracil (PTU) (11). A meta proposta é a de controlar o hipertireoidismo materno, normalizando as concentrações de T4 livre tão rapidamente quanto possível, sem causar o hipotireoidismo fetal (15).

É válido ressaltar que, de acordo com a Organização Mundial da Saúde, distúrbios decorrentes da deficiência de iodo afetam 740 milhões de pessoas e 30% do restante da população mundial corre o risco de apresentar esta deficiência (7). Uma ingestão deficiente desse mineral pode levar ao bócio mesmo após o parto, principalmente, nas mulheres que amamentam (16).

A maioria dos estudos de pesquisa sugere que a gravidez aumenta o risco de desenvolver novos nódulos da tireoide e também promove um aumento no tamanho dos nódulos existentes. O tamanho dos nódulos pré-gestacionais pode aumentar em até 50%, e um nódulo de novo ocorre durante gravidez em até 20% das pacientes (17). Esse risco também aumenta com a idade e com um maior número de gestações (a multiparidade está associada a um aumento de 10-15%).

O manejo do nódulo tireoidiano durante a gravidez geralmente se baseia no diagnóstico padrão e nos critérios de tratamento para a doença. As características especiais da gravidez estão associadas a mudanças na prevalência, tamanho e crescimento dos nódulos, e às indicações de tratamento, especialmente cirurgia (18).

Como em mulheres não grávidas, o exame de ultrassom é essencial em qualquer nódulo da tireoide. A ultrassonografia fornece informações valiosas sobre a natureza benigna ou maligna dos nódulos. De acordo com os critérios gerais, a avaliação citológica por punção aspirativa com agulha fina (PAAF) é imprescindível na avaliação de nódulos tireoidianos (19). Obviamente, a gravidez não tem efeito no diagnóstico citológico dos nódulos tireoidianos.

CONCLUSÕES



A identificação de neoplasias da tireoide é altamente prevalente em mulheres de idade reprodutiva e são frequentemente diagnosticadas durante a gravidez. A ultrassonografia juntamente com a avaliação citológica pela PAAF pode ser realizada com segurança durante a gravidez e fornecer informação importante sobre a avaliação global do risco de câncer.

A maioria dos diagnósticos de câncer da tireoide detectados durante a gravidez não representam um risco para a paciente ou o feto durante a gestação. A abordagem cirúrgica, quando indicada, geralmente é conservadora. A escolha da tireoidectomia deve ser individualizada, pesando os riscos e benefícios de qualquer intervenção contra os da monitorização conservadora.

Portanto, é imprescindível que haja uma gestão adequada de doenças que envolvem a glândula durante a gravidez pela sua importância para a mãe e a saúde do feto. Assim, é necessária uma investigação completa que aborda e analisa a história patológica da paciente, incluindo a utilidade do rastreamento universal de mulheres grávidas para disfunção da tireoide e autoimunidade da glândula.

REFERÊNCIAS

1. Angell TE, Alexander EK. Thyroid Nodules and Thyroid Cancer in the Pregnant Woman. *Endocrinology and metabolism clinics of North America, United States*. 2019; 48(3): 557–567. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0889852919300325?via%3Dihub>>.
2. Sullivan SA. Thyroid Nodules and Thyroid Cancer in Pregnancy. *Clinical Obstetrics & Gynecology*. 2019 Jun; 62(2): 365-372. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30925552/>>.
3. Yu SS, Bischoff LA. Thyroid Cancer in Pregnancy. *Semin Reprod Med*. 2016 Nov; 34(6):351-355. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27741551/>>.
4. Huang TC, Cheng YK, Chen TW, Hsu YC, Liu EW, Chen HH. A 'silent' skull metastatic follicular thyroid carcinoma mimicking as a benign scalp tumor in a pregnant woman. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2017; 2017:16-0100. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28203373/>>.
5. Galofré JC, Riesco-Eizaguirre G, Álvarez-escolá C. Guía clínica para el manejo del nódulo tiroideo y cáncer de tiroides durante el embarazo. *Endocrinología y Nutrición*. 2014; 61(3): 130-138. Disponível em: <<https://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-nutricion-12-articulo-guia-clinica-el-manejo-del-S1575092213002714>>.
6. Mostoufi-Moab S, Barakat LP, Bauer AJ. Quality of life in adolescent patients with differentiated thyroid cancer: moving beyond survival. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Oct; 97(10):3453-3456. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23043196/>>.
7. Glinoe D. Thyroid nodule and cancer in pregnant women. *Ann Endocrinol (Paris)*. 1997;58(3):263-267. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9239253/>>.
8. Vannucchi G, Perrino M, Rossi S, Colombo C, Vicentini L, Dazzi D, et al. Clinical and molecular features of differentiated thyroid cancer diagnosed during pregnancy. *Eur J*



Endocrinol. 2010 Jan; 162(1): 145-151. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19828692/>.

9. Soriguer F, Santiago P, Vila L, Arena JM, Delgado E, Diaz FC, et al. Clinical dilemmas arising from the increased intake of iodine in the Spanish population and the recommendation for systematic prescription of potassium iodide in pregnant and lactating women (Consensus of the TDY Working Group of SEEN). *J Endocrinol Invest.* 2009 Feb; 32(2): 184-191. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19411820/>.

10. Chang DL, Leung AM, Braverman LE, Pearce EN. Thyroid testing during pregnancy at an academic Boston area medical center. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Sep;96(9): E1452-6. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21715539/>.

11. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22869843/>.

12. Eastman CJ. Screening for thyroid disease and iodine deficiency. *Pathology.* 2012 Feb;44(2):153-159. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22297907/>.

13. Becks GP, Burrow GN. Thyroid disease and pregnancy. *Med Clin North Am [Internet].* 1991;75(1):121-50. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1987439/>.

14. Tamaki H, Itoh E, Kaneda T, Asahi K, Mitsuda N, Tanizawa O, et al. Crucial role of serum human chorionic gonadotropin for the aggravation of thyrotoxicosis in early pregnancy in Graves' disease. *Thyroid.* 1993;3(3):189-93. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8257857/>

15. Leachman SA, Reed BR. The Use of Dermatologic Drugs in Pregnancy and Lactation. *Dermatol Clin.* 2006;24(2):167-97. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11397822/>

16. Andersson M, De Benoist B, Delange F, Zupan J. Prevention and control of iodine deficiency in pregnant and lactating women and in children less than 2-years-old: Conclusions and recommendations of the Technical Consultation. *Public Health Nutr.* 2007;10(12 A):1606-11. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18053287/>.

17. Ting, J et al. Primary Malignant Thyroid Teratoma: an institutional experience. *Thyroid, [S.L.],* 2019; 29(2): 229-236. Mary Ann Liebert Inc. Disponível em: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/thy.2018.0206> .

18. Sagiroglu, AA et al. Analytical methods for the determination of polybrominated diphenyl ethers in human milk. *J. Chil. Chem. Soc.,* 2020; 65(1):4726-4736. Disponível em: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-97072020000104726&lng=es&nrm=iso .

19. Fory, JA et al. Endocarcinoma gástrico y embarazo reporte de dos casos y revisión de la literatura. *rev.fac.med,* 2017; 25(20): 63-73. Disponível em: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-52562017000200063&lng=en&nrm=iso .



O ABEMACICLIBE COMO TRATAMENTO PROMISSOR PARA CÂNCER DE MAMA METASTÁTICO

Marcele Torres Andriani¹; Thaís Maria Baqueiro Gomes Guimarães²; Lara Oliveira Costa³; Bruna Sampaio Lopes Costa²; Ana Gabriela Santos Lima²; Camile Torres Andriani⁴; Michelle Sales Barros de Aguiar⁵.

1 Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba;

2 Discente do curso de Medicina do Centro Universitário de João Pessoa;

3 Discente do curso de Medicina do Centro Universitário Christus;

4 Universidade de Pernambuco

5 Doutorado em Biotecnologia e Inovação em Saúde, Anhanguera, São Paulo.

RESUMO

Objetivo: Pontuar os benefícios do Abemaciclibe quando comparados com outros inibidores CDK. **Método e materiais:** Realizou-se uma pesquisa bibliográfica na base de dados PubMed em 2021, utilizando os descritores “breast câncer”, “abemaciclib” e “metastasis”, combinados com o operador booleano “AND”. Foram incluídos artigos dos últimos cinco anos nos idiomas inglês ou português. **Resultados:** Foi observada uma melhor resposta antitumoral quando comparamos Abemaciclibe com outros inibidores da CDK, a principal diferença é a possibilidade do esquema de uso contínuo e por ter menor toxicidade. A monoterapia com Abemaciclibe na dose de 200mg duas vezes ao dia, mostrou uma sobrevida global mediana de 17,7 meses e taxa de controle da doença de 42,4%. Os principais eventos adversos foram diarreia e neutropenia. É indispensável citar a capacidade da droga de cruzar a barreira hematoencefálica, demonstrando possível eficácia contra metástases cerebrais. **Conclusão:** A partir das análises dos artigos, conclui-se que o uso do inibidor das enzimas CDK4/6, o Abemaciclibe, quando comparado aos outros inibidores obteve resposta mais favorável ao tratamento de câncer avançado de mama. Os principais fatores responsáveis por essa resposta promissora são: perfil de toxicidade controlável, opção de uso contínuo e menor taxa de neutropenia e eventos adversos.

Palavras-chave: Câncer de mama; Abemaciclibe; Metástase; CDK4,6.

ABEMACICLIB AS A PROMISING TREATMENT FOR METASTATIC BREAST CANCER

ABSTRACT

Objective: Point out the benefits of Abemaciclib when compared to other CDK inhibitors. **Methods:** A bibliographic review was carried out at PubMed database in 2021, using the descriptors “breast cancer”, “abemaciclib” and metastasis”, combined with the boolean operator “AND”. Articles from the last five years in english or portuguese were included. **Results:** A better antitumor response was observed when comparing the Abemaciclib with



other CDK inhibitors, the main difference is the possibility of continuous use and the less toxicity. Abemaciclib monotherapy at a dose of 200mg twice daily showed a median overall survival of 17,7 months and a disease control rate of 42,4%. The main adverse events were diarrhea and neutropenia. It's essential to mention the drug's ability to cross the blood-brain barrier, demonstrating possible efficacy against brain metastasis. **Conclusion:** From the analysis of the article, it is concluded that the use of the enzyme inhibitor CDK4/6, the Abemaciclib, when compared to the other inhibitors, obtained a more favorable response to the treatment of advanced breast cancer. The main factors responsible for this promising response are: profile of controllable toxicity, option of continuous use and the lower rate of neutropenia and adverse events.

Keywords: Breast Cancer; Abemaciclib; Metastasis; CDK4,6.

INTRODUÇÃO

Em todos os países, o câncer de mama é o mais incidente entre as mulheres. Em 2018, ocorreram 2,1 milhões de novos casos, tal valor corresponde a um risco estimado de 55,2 casos a cada 100 mil mulheres¹. Apesar de ser observado uma redução na mortalidade por câncer de mama, o prognóstico ainda é ruim. Para as mulheres diagnosticadas em fase inicial a incidência de metástase é de 10%, já para as pacientes com a doença mais avançada o número pode chegar a 40%, a doença metastática ainda é incurável com uma taxa de sobrevida de aproximadamente 5 anos em torno de 25% dos casos^{2,3}.

Cerca de 70% das pacientes com receptor (HR+/HER2-) e câncer metastático são candidatas à terapia endócrina, porém é observado que em quase todas acontecerá resistência medicamentosa³. Para superar essa resistência medicamentosa são utilizados os inibidores das quinases dependentes de ciclina CDK4 E CDK6⁴.

No Brasil, utiliza-se três inibidores de CDK aprovados pela ANVISA (Palbociclibe, Abemaciclibe e Ribociclibe). Os inibidores das enzimas CDK4 e CDK6 combinados com terapia endócrina são utilizados para tratamento de câncer de mama metastático do subtipo mais comum, receptor hormonal positivo/receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 negativo (HR+/HER2-)⁵.

METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão narrativa da literatura visando a descrever os benefícios do abemaciclibe quando comparados com outros inibidores da CDK.

O levantamento bibliográfico foi realizado durante os meses de fevereiro e março de 2021 obedecendo à metodologia PRISMA. A busca foi feita por meio da base de dados



PubMed, em que os descritores utilizados foram “*breast cancer*”, “*abemaciclib*” e “*metastasis*” combinados com o operador booleano “AND”. Foram incluídos ensaios clínicos; metanálises; ensaios clínicos randomizados; artigos de revisão integrativa ou narrativa e revisões sistemáticas publicados a partir de 2016 e que estivessem disponíveis na íntegra.

Foram adotados como critérios de exclusão resenhas, cartas aos editores, artigos de opinião e estudos que não abordassem o tema central da nossa pesquisa.

Após a aplicação dos filtros de busca da plataforma eletrônica foram encontrados 12 artigos elegíveis, os artigos obtidos passaram por uma avaliação de seus títulos e de seus resumos. Os estudos que, depois desta avaliação, compreendiam o tema do nosso estudo foram lidos na íntegra e por fim foram utilizados 5 artigos.

RESULTADOS

O Abemaciclibe tem aprovação para ser administrado com uma dosagem inicial de 150 mg, duas vezes ao dia, em esquema de dosagem contínua combinada com um inibidor da aromatase ou fulvestrant, como também, para ser utilizado como monoterapia com uma dosagem inicial de 200 mg, duas vezes ao dia, que é a posologia mais empregada atualmente^{2,3}. Esse fármaco tem uma meia vida de 17 a 38 horas e ele consegue atingir sua concentração máxima 8 horas após a ingestão².

O perfil farmacocinético dos três inibidores da CDK 4/6 é semelhante, pois são rapidamente absorvidos e distribuídos e metabolizados, sobretudo, pela CYP3A4². Porém, estudos demonstram que o Abemaciclibe é um inibidor 14 vezes mais potente do complexo CDK4/ciclina D1 do que o CDK6/ciclina D1³. Ademais, estudos pré-clínicos demonstram que a posologia do Abemaciclibe feita duas vezes ao dia melhora a absorção deste medicamento e a sua administração contínua reduz o crescimento do tumor de forma mais efetiva se comparado a um esquema intermitente².

Estudos clínicos mostram que a monoterapia do Abemaciclibe na dose de 200 mg por via oral, duas vezes ao dia, em esquema contínuo, até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável, induz uma sobrevida mediana de 17,7 meses com taxa de controle da doença e de benefício clínico de 42,4%^{3,5}. O estudo MONARCH 1 demonstrou que o uso dessa medicação como agente único em esquema contínuo tem atividade antitumoral e toxicidade controlável em pacientes com HR+ / HER2- mBC que progrediram anteriormente durante ou após a terapia endócrina e receberam outras linhas de quimioterápicos para tratamento de metástases^{3,5}.



Essa medicação é um inibidor 5 vezes mais potente contra o CDK4 do que a CDK6, levando a uma menor toxicidade hematológica e em comparação ao Palbociclibe e ao Ribociclibe, ele demonstrou ser um potente inibidor da CDK9, o que modifica a cascata de efeitos mediados pelo glicogênio sintase quinase 3 que leva a uma toxicidade intestinal².

A diarreia e a neutropenia são os principais efeitos adversos do uso dessa medicação^{2,3,5}.

A diarreia tem tempo médio de início de 6 dias, com duração média limitada de 6 a 8 dias, em que a maior taxa é observada no primeiro ciclo, diminuindo nos ciclos consecutivos^{2,4}. Normalmente, ela é grau 1 e dificilmente ela evolui para o grau 3^{3,4}. Na maioria dos pacientes, esse efeito adverso não resulta na necessidade de descontinuação do tratamento ou modificação da dose^{2,3,5}. Porém, é importante que esse efeito colateral seja prevenido, pois ele pode impactar negativamente na absorção do medicamento². Caso não tenha sinais de infecção, essa diarreia pode ser tratada com modificações dietéticas, hidratação vigorosa e o uso de agentes antidiarreicos, como a loperamida^{2,3,5}.

A neutropenia é outro efeito adverso, em que a maioria teve a de grau 3 e uma minoria, a de grau 4. Outros efeitos adversos incluem: fadiga, náusea, diminuição de apetite e dor abdominal³.

No que tange o ponto de vista biofarmacêutico do Abemaciclibe, em comparação aos outros inibidores da CDK 4/6, ele tem uma maior capacidade de se distribuir de forma regular em vários sistemas, como no líquido cefalorraquidiano, conseguindo atingir concentrações semelhantes às do plasma. Logo, por ser lipofílico e ter a capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica, ele demonstra possível eficácia contra tumores cerebrais primários e secundários, sendo, estes, provenientes de metástases^{2,3}.

DISCUSSÃO / ANÁLISE DOS DADOS

A análise de dados utilizada nesta revisão foi baseada no método PICO, acrônimo em inglês dos termos em inglês: População ou Pacientes, Intervenção, Comparação e Observação. O método PICO é utilizado para revisões sistemáticas, porém, é adequado o uso do método também para revisões de literatura, dado que contribuirá para uma metodologia mais eficaz, fazendo planejamento da busca de dados e elencando os artigos elegíveis ao estudo.

Oito estudos destacaram a forte ligação direta existente entre a via de sinalização do estrogênio e o ciclo celular³. O Abemaciclibe administrado por via oral em um esquema de



12 horas até a evolução da doença ou toxicidade inaceitável, mostrou que 132 pacientes apresentaram atividade clínica promissora⁵.

Paralelamente à sinalização CDK4 / 6-RB1, a sinalização PI3K / AKT / mTOR é uma via que proporciona uma evolução significativa no câncer de mama metastático HR + e HER2-. O conjunto farmacológico permite a fosforilação pRb levando a liberação da fase S independente de CDK4/6⁵.

O impedimento da ativação da ciclina D1 pela inibição de PIK3CA parece ser uma estratégia eficaz para superar a resistência em experimentos com linhagem de células. A sequência e o tempo são essenciais e os biomarcadores são necessários para determinar a sequência ideal e o tempo de tratamento no nível do paciente individual². Tumores de mama com gene Rb negativo são resistentes ao tamoxifeno em modelos de xenoenxerto e no ambiente clínico, provando que a interrupção da via de sinalização de Rb está de fato implicada nos efeitos indutores de câncer dos estrogênios³.

Estudo realizado por pesquisadores de vários países, incluindo o Brasil, mostrou que a combinação do abemaciclib, utilizado para tratamento de câncer de mama, adicionado a um tratamento de bloqueio hormonal pode reduzir o risco de recorrência do câncer de mama em até 25% (vinte e cinco por cento). O tratamento para pacientes metastáticos diminui o risco da doença. De acordo com o estudo, as taxas de sobrevida livre de doença a longo prazo em dois anos foram de 93,6% no tratamento com abemaciclib e 90,3%. A pesquisa utilizou em 5.637 pacientes com câncer de mama precoce com alto risco de novas recorrências de câncer de mama, selecionadas em mais de 600 locais em 38 países, foram tratadas com abemaciclib (150 mg duas vezes ao dia) mais o tratamento de bloqueio hormonal, e a outra metade apenas com o bloqueio hormonal⁴.

Em suma, o Abemaciclib é um inibidor da aromatase não esteroide com eficácia como terapia inicial, com melhora significativa da sobrevida livre de progressão e a taxa de resposta objetiva e demonstrando um perfil de segurança tolerável em mulheres com câncer de mama avançado HR-positivo e HER2-negativo^{4,6}.

CONCLUSÃO / CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os achados principais mostraram que o Abemaciclib administrado por via oral em um esquema de 12 horas até a evolução da doença ou toxicidade inaceitável, mostrou que 132 pacientes apresentaram atividade clínica promissora. O conjunto farmacológico permite a fosforilação pRb levando a liberação da fase S independente de CDK4/6. Adicionado a um



tratamento de bloqueio hormonal pode reduzir o risco de recorrência do câncer de mama em até 25%.

REFERÊNCIAS

- CONCEITO e Magnitude do câncer de mama [internet]. 2021. [Acesso em: 21 abr. 2021]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/controlado-cancer-de-mama/conceito-e-magnitude>.
- Braal C Louwrens, Jongbloed Elisabeth M, Wilting Saskia M, Mathijssen Ron HJ, Koolen Stijn LW, Jager Agnes. Inhibiting CDK4/6 in Breast Cancer with Palbociclib, Ribociclib, and Abemaciclib: Similarities and Differences. *Drugs*. 2021;(81):317-331.
- Corona SP, Generali D. Abemaciclib: a CDK4/6 inhibitor for the treatment of HR+/HER2-advanced breast cancer. *Drug Des Devel Ther*. 2018;(12):321-330. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S137783>
- Goetz MP, Toi M, Campone M, Sohn J, Paluch-Shimon S, Huober J, Park IH, Trédan O, Chen SC, Manso L, Freedman OC, Garnica Jaliffe G, Forrester T, Frenzel M, Barriga S, Smith IC, Bourayou N, Di Leo A. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2017 Nov 10;35(32):3638-3646. doi: 10.1200/JCO.2017.75.6155. Epub 2017 Oct 2. PMID: 28968163.
- Dickler MN, Tolane SM, Rugo HS, Cortés J, Diéras V, Patt D, Wildiers H, Hudis CA, O'Shaughnessy J, Zamora E, Yardley DA, Frenzel M, Koustenis A, Baselga J. MONARCH 1, A Phase II Study of Abemaciclib, a CDK4 and CDK6 Inhibitor, as a Single Agent, in Patients with Refractory HR+/HER2- Metastatic Breast Cancer. *Clin Cancer Res*. 2017 Sep 1;23(17):5218-5224.
- Griggs JJ, Wolff AC. Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitors in the Treatment of Breast Cancer: More Breakthroughs and an Embarrassment of Riches. *J Clin Oncol*. 2017 Sep 1;35(25):2857-2859. doi: 10.1200/JCO.2017.73.9375. Epub 2017 Jun 3. PMID: 28580883.



O MICRO RNA-9 E SUA FUNÇÃO NO CÂNCER DE MAMA: UMA REVISÃO DA LITERATURA

Iara Oliveira Costa¹; Bruna Sampaio Lopes Costa²; Thaís Maria Baqueiro Gomes Guimarães²; Carolina Feitosa de Oliveira²; Ana Gabriela Campos Lima²; Michelle Sales Barros de Aguiar³

1 Discente do curso de Medicina do Centro Universitário Christus;

2 Discente do curso de Medicina do Centro Universitário de João Pessoa;

3 Doutorado em Biotecnologia e Inovação em Saúde, Anhanguera, São Paulo.

RESUMO

Objetivo: Identificar a função do miR-9 no câncer de mama. **Método e materiais:** Foi realizada uma revisão da literatura por meio de uma busca eletrônica nas bases de dados PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) com as palavras-chave “*Breast Cancer*”, “*miR-9*” e “*Oncogenesis*” combinadas com os operadores booleanos “AND”. Foram incluídos artigos publicados nos últimos cinco anos no idioma inglês. Foram excluídas cartas aos editores, artigos de opinião e resenhas. **Resultados:** MicroRNAs exercem grande influência na regulação da expressão gênica e no fenótipo dos tumores mamários, visto que afetam a proliferação celular, ciclo celular, angiogênese e invasão. A menor expressão de miR-9 parece ter um efeito protetor e está associada à maior sobrevida, tumores menores e menor chance de metástase à distância. Seu *up-regulation* promove motilidade celular e invasão via ligação direta à proteína E-caderina supressora de metástases. Entretanto, estudos apontam que o miR-9 pode exercer um papel supressor de tumor na regulação do câncer de mama por meio da inibição da proliferação celular e apoptose. **Conclusão:** Apesar de o miR-9 estar associado a prognósticos reservados no câncer de mama, é necessária a realização de mais estudos sobre seu efeito protetor, o que poderá auxiliar o planejamento de tratamentos oncológicos.

Palavras-chave: MicroRNAs; Neoplasias da Mama; Revisão.

MICRO RNA-9 AND ITS FUNCTION IN BREAST CANCER: A LITERATURE REVIEW

ABSTRACT

Objective: Identify the role of miR-9 in breast cancer. **Methods:** A literature review was carried out by means of an electronic search in PubMed and Virtual Health Library (VHL) databases with the keywords “*Breast Cancer*”, “*miR-9*” and “*Oncogenesis*”, combined with the boolean operators “AND”. Articles published in the last five years in english language were included. Letters to the editors, opinion articles and reviews were excluded. **Results:** MicroRNAs have a great influence on the regulation of gene expression and on the phenotype of breast tumors, since they affect cell proliferation, cell cycle, angiogenesis and invasion. The lower expression of miR-9 seems to have a protective effect and is associated with



longer survival, smaller tumors and less chance of distant metastasis. Its up-regulation promotes cellular motility and invasion via direct binding to the metastasis-suppressing E-cadherin protein. However, studies indicate that miR-9 may play a tumor-suppressing role in the regulation of breast cancer by inhibiting cell proliferation and apoptosis. **Conclusion:** Although miR-9 is associated with reserved prognosis in breast cancer, further studies on its protective effect are needed, which may assist in the planning of cancer treatments.

Keywords: MicroRNAs; Breast Neoplasms, Revision

INTRODUÇÃO

A neoplasia de mama representa a quinta maior causa de morte no mundo e a principal em mulheres, sendo o diagnóstico mais comumente dado entre os tumores malignos¹. Representa aproximadamente 2.26 milhões (11,7%) do total de novos casos encontrados em 2020 mundialmente, entre ambos os sexos e todas as idades, com 66.280 casos novos no Brasil¹⁻³. Sabe-se que o câncer tem influência genética, formado a partir de alterações moleculares nas células somáticas, provocando sua multiplicação ou regressão dependendo do estímulo provocado nas mesmas⁴.

Tem-se como uma das formas de provocar essas alterações através dos MicroRNAs. Os MicroRNAs (miRNA-9 ou miR-9) são pequenos RNAs endógenos não codificantes com capacidade de desestabilizar ou inibir a tradução de RNAs mensageiros (RNAm), regulando a expressão gênica em nível pós-transcricional. São uma classe de genes regulatórios, constando cerca de 30% dos genes codificantes de proteínas no corpo,^{5,6} sendo capazes de regular diversas funções celulares como proliferação e diferenciação celular, angiogênese e apoptose, sendo a sua expressão alterada capaz de provocar a tumorigênese, perceptível com o miR-9, de grande influência no câncer de mama^{7,8}.

Ao ocorrer uma desregulação do miR-9, o gene regulatório pode afetar um gene supressor de tumor ou um oncogene, tendo relação conseguinte com a tumorigênese, caracterizado por desenvolvimento, progressão e metástase da neoplasia de mama, ou com a regressão de tumor⁹. Representando assim, um dos biomarcadores da neoplasia de mama ou um que pode evitar a mesma, dependendo de como e a quantidade alterada expressa pelo miR-9 e demonstrando a importância de identificação de possível neoplasia em estágios iniciais e diminuir riscos de mortalidade⁴.

METODOLOGIA



Trata-se de uma revisão narrativa da literatura com o objetivo de descrever a função do miR-9 no câncer de mama.

Foi realizado um levantamento bibliográfico durante os meses de fevereiro a abril de 2021 utilizando a metodologia PRISMA. Utilizou-se a base de dados eletrônica Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), em que os descritores utilizados foram “*Breast Cancer*”, “*miR-9*” e “*Oncogenesis*” combinados com o operador booleano “*AND*”. Foram incluídos ensaios clínicos; metanálises; ensaios clínicos randomizados; artigos de revisão integrativa ou narrativa e revisões sistemáticas publicados a partir de 2016 e que estivessem disponíveis na íntegra.

Foram adotados como critérios de exclusão cartas aos editores, resenhas, artigos de opinião e estudos que não abordassem o tema central da nossa pesquisa.

Após a aplicação dos filtros de busca da plataforma eletrônica, os artigos obtidos tiveram seus títulos e resumos avaliados. Os estudos que, depois desta avaliação, compreendiam o tema da nossa pesquisa foram lidos na íntegra.

RESULTADOS

Os MicroRNAs exercem influência em processos de regulação gênica e no fenótipo relacionados aos cânceres de mama, por estarem envolvidos em processos que afetam a apoptose, angiogênese, transdução de sinal, proliferação celular, regulação do ciclo celular, sobrevivência, sensibilidade à quimioterapia, evasão imunológica, diferenciação celular, morfogênese, invasão de tecidos vizinhos e nas vias metastáticas^{6,7}. Logo, a expressão dos MicroRNAs está associada à gênese dos tumores malignos da mama⁹.

Estudos demonstram que a expressão diminuída do miR-9 parece ter um efeito protetor e está associada à maior sobrevivência, fazendo com que os tumores malignos da mama fiquem menores e que se tenha uma menor chance de metástase à distância^{6,7,9}.

Além disso, esses trabalhos expõem que o miR-9 tem um papel promotor no desenvolvimento do câncer de mama, o que aumenta a sua capacidade metastática, já que ele pode progredir a partir da diminuição da expressão de um MicroRNA oncosupressor ou do aumento da expressão de um oncogênico^{6,7}. Outrossim, de forma frequente, a expressão desses MicroRNAs é frequentemente desregulada, o que contribui para a progressão do tumor⁹.

O *up-regulation* do miR-9 promove um aumento da motilidade celular e invasão via ligação direta à proteína E-caderina supressora de metástases chave⁶. Porém, a regulação



negativa dessa proteína pode preparar as células para a transição epitelial-mesenquimal, favorecendo a invasão, além de ativar a sinalização da β -catenina e aumentar o crescimento endotelial vascular e angiogênese⁶.

O miR-9 está ligado à capacidade de recorrência do câncer de mama e ao mau prognóstico, sendo, portanto, um fator prognóstico independente para indicar a sobrevida.⁶ Estudos apontam que ele pode ser um biomarcador para o diagnóstico de prognóstico dessa neoplasia maligna, como também na abordagem terapêutica, pois pode servir como alvo no tratamento e pode alterar a resposta aos medicamentos utilizados^{6,7}.

Em contrapartida, estudos apontam que o miR-9 pode exercer um papel semelhante aos genes supressores de tumor na regulação do câncer de mama por meio da inibição da proliferação celular e apoptose, regulando a sua proliferação⁶.

DISCUSSÃO / ANÁLISE DOS DADOS

Foi utilizada a análise de dados de acordo com a visão de literatura usando mapeando o conhecimento sobre uma questão ampla (análise da literatura), através de critério explícito e sistemático para a busca e análise crítica das evidências utilizando o método do acrônimo PICO (Pacientes, Intervenção, Comparação e Observação) como protocolo científico. As fontes utilizadas na pesquisa foram provenientes de bases de dados indexadas e se optou por estudos sem muitos vieses.

Os MicroRNAs exercem influência em processos de regulação gênica e no fenótipo relacionados aos cânceres de mama, por estarem envolvidos em processos que afetam a apoptose, angiogênese, transdução de sinal, proliferação celular, regulação do ciclo celular, sobrevivência, sensibilidade à quimioterapia, evasão imunológica, diferenciação celular, morfogênese, invasão de tecidos vizinhos e nas vias metastáticas^{6,7,10}. Por serem uma família de pequenos RNAs endógenos não-codificadores de proteínas, de nucleotídeos de comprimento, e têm a função de regular a expressão gênica através do processo de tradução na célula ou degradação dos seus mRNAs complementares.

A expressão diminuída do miR-9 parece ter um efeito protetor e está associada à maior sobrevida, fazendo com que os tumores malignos da mama fiquem menores e que se tenha uma menor chance de metástase à distância^{6,7,9,10}. O miR-9 tem um papel promotor no desenvolvimento do câncer de mama, o que aumenta a sua capacidade metastática, já que ele pode progredir a partir da diminuição da expressão de um MicroRNA oncosupressor ou do aumento da expressão de um oncogênico^{6,7}. A expressão desses MicroRNAs é frequentemente desregulada, o que contribui para a progressão do tumor^{9,10}.



As moléculas de MicroRNAs são estruturas precursoras endógenas do tipo *stem-loop* e para regulação de diversos processos dos eucariotos importantes entre vírus e célula hospedeira, metabolismo, catabolismo e anabolismo, mudanças na conformação cromossômica, oncogênese e outros. Estudos revelam que a expressão dos MicroRNAs é tecido e estágio-específica, pois os estes são expressos de forma temporal dependendo do estágio de desenvolvimento celular e/ou tissular, além de serem expressos também de forma bem particular nos mais variados tecidos. O câncer é uma das doenças humanas mostram-se associadas à superexpressão ou à deficiência na expressão de determinados MicroRNAs. O *up-regulation* do miR-9 promove um aumento da motilidade celular e invasão via ligação direta à proteína E-caderina supressora de metástases chave^{6,10}. Porém, a regulação negativa dessa proteína pode preparar as células para a transição epitelial-mesenquimal, favorecendo a invasão, além de ativar a sinalização da β -catenina e aumentar o crescimento endotelial vascular e angiogênese^{6,10}.

É possível que o miR-9 esteja ligado à capacidade de recorrência do câncer de mama e ao mau prognóstico, podendo ser considerado um fator prognóstico independente para indicar a sobrevida.⁶ Outra possibilidade é a atuação da molécula como um biomarcador para o diagnóstico de prognóstico dessa neoplasia maligna, como também na abordagem terapêutica, pois pode servir como alvo no tratamento e pode alterar a resposta aos medicamentos utilizados^{6,7,10}.

A ciência ainda não consegue explicar totalmente sobre a regulação da expressão dessas moléculas, ao passo que, evidências mostram que mecanismos complexos encontram-se envolvidos, de forma que as mesmas enzimas capazes de processar as estruturas primárias em uma ampla variedade de moléculas maduras. Sabe-se, entretanto, que os MicroRNAs são expressos de forma temporal dependendo do estágio de desenvolvimento celular e em níveis muito variados entre os diferentes tecidos. Sabemos, porém, que a expressão dos MicroRNAs se mostra extremamente específica e com um alto nível de regulação¹⁰.

Em contrapartida, estudos apontam que o miR-9 pode exercer um papel semelhante aos genes supressores de tumor na regulação do câncer de mama por meio da inibição da proliferação celular e apoptose, regulando a sua proliferação^{6,10}.

Nos eucariotos, os MicroRNAs encontram-se implicados em diversos processos fisiológicos e patológicos¹⁰. Evidências demonstram que os MicroRNAs exercem funções de oncogenes ou genes supressores tumorais, regulando direta ou indiretamente a expressão de moléculas responsáveis pelo desenvolvimento, diferenciação e proliferação celular. Além



disso, por apresentarem expressão tecido e estágio-específica, parecem correlacionar-se com o estado clinicopatológico do paciente e com o prognóstico da doença¹⁰. Da mesma forma, a superexpressão ou a deficiência na expressão de determinados MicroRNAs, mostram-se associadas a uma grande variedade de patologias¹⁰. Ainda, os relatos implicando os mesmos MicroRNAs nos processos inflamatórios e no câncer, possivelmente demonstram uma estreita ligação entre os dois fenômenos e uma possível ligação entre ambos¹⁰.

Uma elucidação dessa camada de regulação da expressão gênica, apenas recentemente descoberta, e o reconhecimento de MicroRNAs diferencialmente expressos em tecidos normais e patológicos poderão proporcionar o entendimento de como essas moléculas participam no desenvolvimento nas mais variadas patologias, abrindo uma nova e ampla perspectiva nas áreas diagnóstica, prognóstica e terapêutica das doenças a nível molecular¹⁰.

CONCLUSÃO / CONSIDERAÇÕES FINAIS

O miR-9 desempenha importante papel na fisiopatologia do câncer de mama, e, apesar de aquele estar associado a prognósticos reservados da doença, é necessário o desenvolvimento de mais estudos com evidência, uma vez que pesquisa sugerem que o miR-9 exerça efeito protetor e que tal característica possa ser aplicada no desenvolvimento de terapias antineoplásicas.

REFERÊNCIAS

- Fact sheet Breast Cancer. [Internet]. WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. 2020. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/20-Breast-fact-sheet.pdf>
- Câncer de Mama [Internet]. INCA - Instituto Nacional de Câncer. 2018. Available from: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-mama>
- Conceito e Magnitude do câncer de mama [Internet]. INCA - Instituto Nacional de Câncer. 2018. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/controle-do-cancer-de-mama/conceito-e-magnitude#nota1>
- Loh H-Y, Norman BP, Lai K-S, Rahman NMANAbd, Alitheen NBM, Osman MA. The Regulatory Role of MicroRNAs in Breast Cancer. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 2019 Oct 6 [cited 2019 Dec 11];20(19):4940. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/19/4940/htm>
- Hamam R, Hamam D, Alsaleh KA, Kassem M, Zaher W, Alfayez M, et al. Circulating microRNAs in breast cancer: novel diagnostic and prognostic biomarkers. *Cell Death & Disease* [Internet]. 2017 Sep;8(9):e3045–5. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/cddis2017440>



Li X, Zeng Z, Wang J, Wu Y, Chen W, Zheng L, et al. MicroRNA-9 and breast cancer. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2020 Feb;122:109687.

Hemmatzadeh M, Mohammadi H, Jadidi-Niaragh F, Asghari F, Yousefi M. The role of oncomirs in the pathogenesis and treatment of breast cancer. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2016 Mar;78:129–39.

Orangi E, Motovali-Bashi M. Evaluation of miRNA-9 and miRNA-34a as potential biomarkers for diagnosis of breast cancer in Iranian women. *Gene*. 2019 Mar;687:272–9.

Sun G, Sun L, Liu Y, Xing H, Wang K. Her-2 expression regulated by downregulation of miR-9 and which affects chemotherapeutic effect in breast cancer. *Cancer Gene Therapy*. 2017 Mar 31;24(5):194–202.

Costa EBO, Pacheco C. MicroRNAs: current perspectives of gene expression regulation in eukaryotes. *Biosaúde*. 2012; 14 (2):81-93.



O PAPEL DO STAT3 EM CÂNCER DE MAMA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Ianara Fabiana Ramalho Dias Alves¹; Ana Gabriela Campos Lima²; Marcele Torres Andriani¹; Thaís Maria Baqueiro Gomes Guimarães²; Livia Menezes Escorel²; Michelle Sales Barros de Aguiar³

1 Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba;

2 Discente do curso de Medicina do Centro Universitário de João Pessoa;

3 Doutorado em Biotecnologia e Inovação em Saúde, Anhanguera, São Paulo.

RESUMO

Objetivo: Verificar a expressão do STAT3 em câncer de mama. **Método e materiais:** Realizou-se uma pesquisa bibliográfica no PubMed, utilizando os descritores “Breast cancer”, “Transcription” e “STAT3”, combinados com o operador booleano “AND”. Foram incluídos artigos com texto completo gratuitamente, no último ano e excluídos os artigos que não se relacionavam com o tema. **Resultados:** A análise dos artigos demonstram que a expressão elevada de STAT3 foi associada a um mau prognóstico de câncer gástrico, de pulmão, gliomas, osteossarcoma e de próstata, mas melhor prognóstico de câncer de mama. A sinalização através da via IL-6 / JAK / STAT3 iniciada pela ligação da família de citocinas IL-6 e IL-11 aos seus receptores tem sido implicada no desenvolvimento do câncer de mama. Curiosamente, estudos recentes sugerem que STAT3 pode se comportar como um supressor de tumor, ativando a expressão de genes conhecidos por inibir a tumorigênese, o que revela um novo aspecto da função transcricional. **Conclusão:** Concluímos que há necessidade de uma compreensão mais profunda da expressão gênica através do STAT3, com foco no papel oncogênico, em especial na involução do câncer de mama, para que auxilie no desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas e garantir a maior sobrevida de pacientes.

Palavras-chave: Breast cancer; Transcription; STAT3.

THE ROLE OF STAT 3 IN BREAST CANCER: A LITERATURE REVIEW

ABSTRACT

Objective: To verify the expression of STAT3 in breast cancer. **Methods:** A bibliographic search was performed in PubMed, using the descriptors "Breast cancer", "Transcription" and "STAT3", combined with the Boolean operator "AND". Free full-text articles were included in the last year and articles that were not related to the topic were excluded. **Results:** Analysis of the articles shows that the high expression of STAT3 was associated with a poor prognosis for gastric, lung, gliomas, osteosarcoma and prostate cancer, but a better prognosis for breast cancer. Signaling via the IL-6 / JAK / STAT3 pathway initiated by the binding of the IL-6 and IL-11 family of cytokines to their receptors has been implicated in the development of breast cancer. Interestingly, recent studies suggest that STAT3 may behave like a tumor suppressor, activating the expression of genes known to inhibit tumorigenesis, which reveals a new aspect of transcriptional function. **Conclusion:** We conclude that there is a need for a deeper understanding of gene expression through STAT3, with a focus on the



oncogenic role, especially in the involution of breast cancer, in order to assist in the development of new therapeutic strategies and guarantee the greatest survival of patients.

Keywords: Breast cancer; Transcription; STAT3.

INTRODUÇÃO

O câncer de mama é o segundo tumor mais comum entre as mulheres, perdendo apenas para o câncer de pele, segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), podendo também acometer homens. E o Brasil é o país que tem maior incidência de câncer de mama no mundo¹.

O câncer é consequência do crescimento e multiplicação desordenada de células da mama e a evolução desta doença pode ocorrer de formas e velocidades distintas. O transdutor de sinal e ativador da transcrição 3 (STAT3) é um fator de transcrição ativado por tirosinas quinases, citocinas e receptores de fatores de crescimento. Além disso, é responsável por controlar os processos do ciclo celular de multiplicação e duração², sendo evidente uma relação entre ambos .

Essa relação entre o mecanismo de desenvolvimento do câncer e a expressão do transdutor de transcrição 3 pode ser atribuída a bons e maus prognósticos. Em cânceres como gliomas, pulmão, gástricos, próstata e osteossarcoma, a elevada taxa de expressão do STAT3 é preditor de um mau prognóstico³. Em contraponto, no câncer de mama, devido às vias de sinalização multifacetária da oncogênese específica que ativam o mecanismo do STAT3 colaboram para evidenciar um melhor prognóstico neste câncer^{4,2}.

Assim o transdutor de transcrição 3 obtém um papel específico na evolução e prognóstico da oncogênese mamária. Podendo até ser promissor na inovação de estratégias terapêuticas para maior qualidade do tratamento e sobrevida^{4,2}.

METODOLOGIA

Metodologia Realizou-se uma revisão de literatura do tipo narrativa, com teor descritivo e de natureza qualitativa, a qual teve como objetivo analisar referências bibliográficas para o desenvolvimento do estudo sobre o papel do STAT3 no câncer de mama.

Para tanto realizou-se pesquisa na base de dados PubMed entre os meses fevereiro e março de 2021, através dos descritores “Breast Cancer”, “Transcription” e “STAT3”



combinados com o operador booleano “AND”. Foram incluídos ensaios clínicos; metanálises; ensaios clínicos randomizados; artigos de revisão integrativa ou narrativa e revisões sistemáticas publicados nos últimos 5 anos nos idiomas inglês e português e que estivessem disponíveis na íntegra.

Foram adotados como critérios de exclusão resenhas, livros/documentos, cartas aos editores, artigos de opinião e estudos que não se correlacionaram com o tema central da pesquisa. Após a aplicação dos filtros de busca da plataforma eletrônica, os artigos obtidos passaram por uma avaliação de seus títulos e de seus resumos. Os estudos que, depois desta avaliação, compreendiam o tema do nosso estudo foram lidos na íntegra compondo um corpus amostral de 40 artigos.

RESULTADOS

A análise dos artigos demonstram que os parâmetros seminais do transdutor de sinal e ativador da transcrição 3 (STAT3) como um transdutor de sinal e regulador da transcrição, que é mais comumente ativado pela fosforilação de um resíduo de tirosina específico, uma incrível riqueza de pesquisas delineou o papel principal deste fator de transcrição constituindo o STAT3 um regulador crítico da morte celular programada⁴.

O transdutor de sinal e ativador da transcrição 3 (STAT3) é ativado constitutivamente em vários tipos de câncer, incluindo mais de 40% dos cânceres de mama. A regulação rígida de STAT3 como um fator de transcrição latente em células normais, contrasta com a sua sinalização na oncogênese do câncer de mama que é multifacetada, através da via IL6 / JAK / STAT3 iniciada pela ligação da família IL6 de citocinas. Aos seus receptores com atividade quinase intrínseca, como EGFR e VEGFR, induzem direta ou indiretamente a ativação de STAT3 em vários tipos de câncer de mama. Na sinalização de STAT3 alterado promove a progressão do tumor de mama através da desregulação da expressão de genes alvo a jusante que controlam a proliferação (Bcl-2, Bcl-xL, Survivina, Ciclina D1, c-Myc, Mcl-1), angiogênese (Hif1 α , VEGF) e transição epitelial-mesenquimal (Vimentin, TWIST, MMP-9, MMP-7)⁵.

A regulação da expressão gênica, STAT3 demonstrou desempenhar um papel central em muitos processos celulares, incluindo oncogênese, crescimento e progressão tumoral e, curiosamente, estudos recentes sugerem que STAT3 pode se comportar como um supressor de tumor, ativando a expressão de genes conhecidos por inibir a tumorigênese⁶.



Desta forma, o STAT3 é conhecido por interagir com outras proteínas, que podem modular sua função, de modo que a compreensão dessas interações pode fornecer insights sobre novos aspectos da função de STAT3 e também pode sugerir estratégias para ter como alvo terapêutico o grande número de cânceres impulsionados por STAT3 ativada constitutivamente, porém se faz necessário identificar moduladores críticos da função transcricional de STAT3, através de uma triagem baseada em interferência de RNA em um sistema baseado em células que permite a medição quantitativa da atividade de STAT3, então identificamos a proteína 3 associada à subunidade regulatória da cinase CDK5 (CDK5RAP3) como um potenciador da expressão do gene dependente de STAT3⁷.

DISCUSSÃO / ANÁLISE DOS DADOS

O presente estudo utilizou uma análise de dados baseada na revisão literária dos estudos selecionados.

O STAT 3 é um sinal transdutor e ativador de transcrição 3, importante fator de transcrição. O STAT-3 é ativado em várias células cancerígenas humanas e representa um ponto de convergência para várias vias de sinalização ontogênicas. Esse fator facilita a oncogênese através de mecanismos de ativação de genes cruciais para a proliferação e sobrevivência à formação inicial do câncer e sua posterior metástase. A ativação de STAT em células com tumores mostrou aumentar a capacidade dos tumores invadirem o sistema imune, inibindo a maturação de células dendríticas e suprimindo a resposta imune. O transdutor de sinal e ativador da transcrição 3 (STAT3) é ativado constitutivamente em vários tipos de câncer, incluindo mais de 40% dos cânceres de mama³.

Sendo uma proteína transdutora de sinal e ativadoras de transcrição (STAT), faz parte de uma família de sete proteínas: STAT1-4, STAT5 α , STAT5 β e STAT6. Essas proteínas caracterizam-se por apresentarem seis domínios estruturais distintos. Na sinalização de STAT3 alterado promove a progressão do tumor de mama através da desregulação da expressão de genes alvo a jusante que controlam a proliferação (Bcl-2, Bcl-xL, Survivina, Ciclina D1, c-Myc, Mcl-1), angiogênese (Hif1 α , VEGF) e transição epitelial-mesenquimal (Vimentin, TWIST, MMP-9, MMP-7)⁵.

STAT1 e STAT3 possuem um resíduo de serina susceptível à fosforilação, e a atuação da STAT3 é modulada pela fosforilação no resíduo específico de tirosina em resposta a ativação de um receptor na superfície celular, particularmente pela ligação de citocinas¹.



A interação dos ligantes aos seus receptores específicos, ocorre a formação de um complexo e as proteínas cinases JAKs que, promove a fosforilação no resíduo de tirosina 705 de STAT3, a sua dimerização através da interação com o domínio SH2 e a subsequente translocação nuclear¹.

STAT3 pode também ser ativada por uma rota alternativa através de Src, uma cinase envolvida em 6 várias funções celulares. Identificaram STAT3 como uma molécula efetora para a transformação de Src. Uma segunda fosforilação no resíduo de Serina 727 maximiza a atividade de transcrição de STAT1 e STAT3, faz ligações com regiões promotoras de genes-alvos envolvidos no controle da apoptose, proliferação, angiogênese, de proteínas responsáveis pela sua própria regulação e também de reparo ao dano de DNA. A regulação da atividade de STAT3 pode se ser feita em dois pontos principais: o primeiro no início da via, através da proteína SOCS3 que pode inibir a fosforilação de STAT3 no resíduo de tirosina e direcionar a proteína para a degradação via proteossomo^{5,1}.

CONCLUSÃO / CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo concluiu que O STAT 3 é um sinal transdutor e ativador de transcrição 3, importante fator de transcrição. STAT1 e STAT3 possuem um resíduo de serina susceptível à fosforilação, e a atuação da STAT3 é modulada pela fosforilação no resíduo específico de tirosina em resposta à ativação de um receptor na superfície celular. O transdutor de sinal e ativador da transcrição 3 (STAT3) é ativado constitutivamente em vários tipos de câncer, incluindo mais de 40% dos cânceres de mama.

Estudos in vivo constituem em excelente contribuição para temas como este. Revisões de literatura também são bem-vindas, pois considera-se que há necessidade de uma compreensão mais profunda da expressão gênica através do STAT3, com foco no papel oncogênico, principalmente na regressão do câncer de mama, para que auxilie no desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas e garantir a maior sobrevida de pacientes.

REFERÊNCIAS

- Guimarães Tiezzi Daniel. Epidemiologia do câncer de mama. Rev Bras Ginecol Obstet. 2009 Apr 09;31(5):213-5. doi: <https://doi.org/10.1590/S0100-72032009000500001>.
L.A Wong Andrea, L. Hirpa Jayshree, Pervaiz Shazib, Eu Jie-Qing, Sethi Gautam, Goh Boon-Cher. Do STAT3 inhibitors have potential in the future for cancer therapy? Expert



Opinion on Investigational Drugs. 2017 Jul 17;26(8):883-887. doi: <https://doi.org/10.1080/13543784.2017.1351941>.

Qin Jiang-Jiang, Yan Li, Zhang Zia, Zhang Wei-Dong. STAT3 as a potential therapeutic target in triple negative breast cancer: a systematic review. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 2019 May 14;38(1):1-16. doi: <https://doi.org/10.1186/s13046-019-1206-z>.

Hughes Katherine, J Wastson Christine. The Multifaceted Role of STAT3 in Mammary Gland Involution and Breast Cancer. *Int J Mol Sci*. 2018 Jun 07;7(6):1695. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms19061695>.

Banerjee K, Resat H. Constitutive activation of STAT3 in breast cancer cells: A review. *Int J Cancer*. 2016 Jun 01;1(11):2570-8. doi: <https://doi.org/10.1002/ijc.29923>.

L Carpenter Richard, Lo Hui-Wen. STAT3 Target Genes Relevant to Human Cancers. *Cancers (Basel)*. 2014 Apr 16;16(2):897-925. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers6020897>.

P. Egusquiaguirre Susana, Liu Suhu, Tošić Isidora, Jian Kevin, R. Walker Sara, Nicolais Maria, Yih Saw Tzuen, Xiang Michael, Bartel Katarina, A. Nelson Erik, A. Frank David. CDK5RAP3 is a co-factor for the oncogenic transcription factor STAT3. *Neoplasia*. 2020 Jan 01;22(1):47-59. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neo.2019.10.002>.

Roz Rodrigues Bruna. REGULAÇÃO DA ATIVIDADE DE STAT3 E O PAPEL DA PROTEÍNA STI1/HOP SECRETADA EM GLIOBLASTOMA. São Paulo: Fundação Antônio Prudente; 2014. 64 p.



O TRATAMENTO DE NEOADJUVÂNCIA EM ADENOCARCINOMAS DE ESÔFAGO: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Lívia Menezes Escorel¹; Carolina Feitosa de Oliveira¹; Ana Gabriela Campos Lima¹; Bruna Sampaio Lopes Costa¹; Iara Oliveira Costa²; Michelle Sales Barros de Aguiar³

1 Discente do curso de Medicina do Centro Universitário de João Pessoa;

2 Discente do curso de Medicina do Centro Universitário Christus;

3 Doutorado em Biotecnologia e Inovação em Saúde, Anhanguera, São Paulo.

RESUMO

Objetivo: O objetivo do trabalho é descrever o tratamento de neoadjuvância no adenocarcinoma de esôfago. **Métodos e materiais:** Foi realizada uma revisão da literatura integrativa por meio de publicações científicas extraídas nas bases de dados PubMed e SciElo com as palavras-chave "Adenocarcinoma", "Esophagus" e "Neoadjuvant treatment" juntamente com os operadores booleanos "AND". Foram incluídos, por critério de inclusão e exclusão, artigos publicados a partir dos últimos 6 anos, no idioma inglês. **Resultados:** A realização da esofagectomia como monoterapia para o adenocarcinoma de esôfago estabilizou-se como insatisfatória, apresentando média de 8 meses de sobrevida dos pacientes. A união da terapia neoadjuvante, tornou a proporcionar respostas positivas frente a ressecção de focos cancerígenos difusos de tumores com estadiamento de T2 a T4a, sendo possível agregar uma sobrevida maior aos pacientes. Além disso, foi possível o alcance de dissecação de tumores R0 em estadiamento, comprovando resposta patológica eficiente. **Conclusão:** Concluímos que a neoadjuvância possibilita respostas benéficas ao tratamento de adenocarcinomas de esôfago quando prosseguidas de tratamento cirúrgico.

Palavras-chave: Adenocarcinoma; Câncer; Esôfago; Tratamento.

NEOADJUVANT THERAPY FOR ESOPHAGEAL ADENOCARCINOMAS: A LITERARY REVIEW

ABSTRACT

Objective: The aim of the paper is to describe neoadjuvant treatment in esophageal adenocarcinoma. **Methods:** An integrative literature review was carried out by means of scientific publications extracted from the PubMed and SciElo databases with the keywords "Adenocarcinoma", "Esophagus" and "Neoadjuvant treatment" together with the Boolean operators "AND". By inclusion and exclusion criteria, articles published from the last 6 years in the English language were included. **Results:** Esophagectomy as monotherapy for esophageal adenocarcinoma was found to be unsatisfactory, with a mean patient survival of 8 months. The combination of neoadjuvant therapy provided positive responses to the resection of diffuse foci of tumors with staging from T2 to T4a, and it was possible to add a longer survival to patients. Moreover, it was possible to achieve dissection of R0 staged tumors, proving an efficient pathological response. **Conclusion:** We conclude that neoadjuvant therapy allows beneficial responses to the treatment of esophageal adenocarcinomas when followed by surgical treatment.



Keywords: Adenocarcinoma; Cancer; Esophagus; Treatment.

INTRODUÇÃO

O câncer de esôfago representa a terceira neoplasia mais comum do trato digestivo¹ e a oitava mais comum no mundo,²⁻⁴ sendo mais frequente entre homens.^{4,5}

O adenocarcinoma de esôfago vem aumentando sua prevalência nos últimos anos^{4,6}, principalmente em países desenvolvidos,³ o que pode ser devido à frequência dos hábitos que desempenham grande importância no desenvolvimento da neoplasia, como maior consumo de bebidas alcoólicas; exposição ao tabaco; obesidade; doença do refluxo gastroesofágico;^{4,6} consumos de bebidas quentes e o não uso de preservativo nas relações sexuais.^{1,3-5}

Apesar dos avanços nas técnicas diagnósticas, o adenocarcinoma de esôfago ainda é responsável por prognósticos reservados, visto que os pacientes são diagnosticados tardiamente, geralmente, quando passam a apresentar sintomas,¹ como disfagia, dor retroesternal, *globus*, náuseas, vômitos e hiporexia, já em fase tardia da doença.⁴

Modalidades terapêuticas multimodais têm sido destinadas a pacientes com neoplasia maligna avançada, tendo o tumor primário ultrapassando a camada muscular (T2) ou tendo comprometimento de linfonodos.³

As terapias neoadjuvantes, têm sido o tratamento para tumores localmente avançados devido às altas taxas de falha terapêutica após intervenções cirúrgicas realizadas como monoterapia.⁷ A neoadjuvância pode ser entendida como a aplicação de quimioterapia ou radioterapia em pacientes cujo câncer encontra-se ressecável e não metastático antes de uma intervenção cirúrgica,³ a fim de reduzir o tumor e atingir o mais próximo da ressecção total.⁷

O presente estudo tem como objetivo descrever o tratamento de neoadjuvância contra o adenocarcinoma de esôfago.

METODOLOGIA

O presente estudo realizou uma revisão de literatura do tipo narrativa com o intuito de descrever o tratamento da neoadjuvância do adenocarcinoma de esôfago.

Para isso, foi feito um levantamento de estudos bibliográficos a partir da base de dados do PubMed, por meio da utilização dos descritores “Adenocarcinoma”, “Esôfago” e “Tratamento de Neoadjuvância” diante do Descritor em Ciências da Saúde (DeCS/MeSH), juntamente com o operador booleano “AND”. Foram incluídos ensaios clínicos, metanálises, ensaios clínicos randomizados, artigos de revisão integrativa ou narrativa e revisões sistemáticas entre o período de 2018 e 2022, nos idiomas de inglês e português.



Foram adotados critérios de exclusão literaturas que contemplam resenhas, artigos de opinião, cartas aos autores e estudos que não tangiam o tema central do estudo.

Diante da aplicação dos filtros de pesquisa nas bases de dados, os artigos passaram por avaliação diante de seus títulos e resumos. Após avaliação, os artigos contemplados supriram leitura na íntegra a fim da composição do corpus amostral.

RESULTADOS

A realização da esofagectomia como monoterapia por muitos anos foi considerada o tratamento padrão para pacientes com câncer de esôfago ressecável e em estágio inicial.^{2,8} Contudo, a taxa de recorrência local após a cirurgia é cerca de 40-60% e a taxa de sobrevida global em 5 anos é de 30%, com uma média de 8 meses de sobrevida.⁸ Além disso, a maioria dos pacientes ao diagnóstico apresenta doença localmente avançada e, portanto, necessitam de um tratamento multimodal.²

Nesse contexto, estudos recentes mostram que a associação da cirurgia com a terapia neoadjuvante, mostrou ser benéfica em casos de focos cancerígenos difusos localizados no esôfago ou na junção gastroesofágica, pelo fato de aumentar a sobrevida global desses pacientes.^{2,7,8} Esta terapia tem o objetivo de reduzir o tamanho tumoral e maximizar o controle local antes de realizar tratamento cirúrgico, realizando uma ressecção completa e erradicando as células tumorais circulantes.^{7,8}

Estudos demonstram que todos os tumores classificados a partir da classificação T3, em que há envolvimento da serosa, ou N1, por causa da presença de linfadenopatia regional, devem receber a terapia neoadjuvante. Contudo, para tumores que acontecem na camada muscular própria (T2), esse tratamento deve ser discutido com o paciente.⁷

Além disso, estudos que realizaram a análise da ressecção R0, mostraram que foi possível a dissecação adequada do tumor com resposta patológica eficiente utilizando essa terapêutica neoadjuvante.^{2,8}

A terapia neoadjuvante compreende a radioquimioterapia e a quimioterapia, porém, ainda não está claro se qual terapia é superior no tratamento pré operatório desses cânceres esofágicos no aumento da sobrevida em longo prazo.^{2,8} Cada tipo de tratamento tem suas vantagens e desvantagens, já que enquanto a radioquimioterapia tem uma maior vantagem no controle loco-regional que a quimioterapia isolada, ela causa uma mais efeitos adversos. Já a quimioterapia isolada tem um efeito mais sistêmico, combatendo as metástases.^{2,7}



Trabalhos expõem que a quimiorradioterapia neoadjuvante é importante como estratégia padrão na terapêutica pré-operatória para carcinoma de células escamosas do esôfago localmente avançado e, no caso de adenocarcinomas, a quimioterapia isolada se mostrou superior.^{2,8}

DISCUSSÃO / ANÁLISE DOS DADOS

Em estudo inglês, os autores definem a quimiorradiação neoadjuvante como uma combinação de quimioterapia e radioterapia antes da cirurgia, na qual o paciente recebe 5 semanas de radioterapia e 5 ciclos semanais concomitantes de quimioterapia. Os pacientes são irradiados por feixe de radiação externo, através da técnica de radiação 3D formal. A radioterapia com quimioterapia intravenosa foi administrada usando a radioterapia com 41,4Gy administrada em 23 frações de 1,8Gy: dias 1-5, dias 8-12, dias 15-19, dias 22-26 e dias 29 –31 e a Quimioterapia: paclitaxel 50 mg / m² (1 h) dia 1, 8, 15, 22, 29 e carboplatina (2 mg / ml / min AUC) (1 h) dia 1, 8, 15, 22 e 29.

Utilizando ambos os braços, a cirurgia é realizada preferencialmente de 4 a 6 semanas após o término do tratamento neoadjuvante. Técnicas de ressecção aberta, minimamente invasiva ou híbrida foram permitidas nesse estudo. Realizou-se a esofagectomia como monoterapia para o adenocarcinoma de esôfago e estabilizou-se como insatisfatória, apresentando média de 8 meses de sobrevida dos pacientes. A união da terapia neoadjuvante, tornou a proporcionar respostas positivas frente a ressecção de focos cancerígenos difusos de tumores com estadiamento de T2 a T4a, sendo possível agregar uma sobrevida maior aos pacientes. Os pesquisadores concluíram que foi possível o alcance de dissecação de tumores R0 em estadiamento, comprovando resposta patológica eficiente.⁷

Para outros estudiosos, o benefício da quimioterapia e quimiorradioterapia neoadjuvante para o tratamento do câncer de esôfago ou da junção gastroesofágica permanece controverso. Uma meta-análise abrangente para examinar a eficácia dessas duas estratégias de gestão. O estudo explicou que em comparação com a quimioterapia neoadjuvante, a quimiorradioterapia neoadjuvante deve ser recomendada com um benefício significativo de sobrevida em longo prazo em pacientes com câncer de esôfago ou junção gastroesofágica. Em vista da heterogeneidade clínica, se essas conclusões são amplamente aplicáveis deve ser determinado.²

Em um estudo com população de 238 pacientes, 252 (94,4%) foram elegíveis para participar. A mediana de idade dos participantes foi de 66 (36-79) anos no grupo A (n = 51),



63 (28-79) anos no grupo B (n = 60) e 65 (23-83) anos no grupo C (n = 127). Eles encontraram pacientes no grupo B (n = 60) com envolvimento de linfonodos retroperitoneais (27 pacientes [45%]), envolvimento hepático (11 [18,3%]), envolvimento pulmonar (10 [16,7%]), envolvimento peritoneal localizado (4 [6,7%]), ou outros (8 [13,3%]) sites incuráveis. A sobrevida global foi de 22,9 meses (IC de 95%, 16,5 ao nível superior não alcançado) para o grupo B, em comparação com 10,7 meses (IC de 95%, 9,1-12,8) para o grupo C (razão de risco, 0,37; IC de 95%, 0,25- 0,55) (P <0,001). A taxa de resposta para o grupo B foi de 60% (completa, 10%; parcial, 50%), que é maior do que 43,3% para o grupo C. No grupo B, 36 de 60 pacientes (60%) procederam à cirurgia. A sobrevida global mediana foi de 31,3 meses (IC de 95%, nível superior de 18,9 não alcançado) para os pacientes que procederam à cirurgia e 15,9 meses (IC de 95%, 7,1-22,9) para os outros pacientes. Pacientes com doença metastática limitada que receberam quimioterapia neoadjuvante e procederam à cirurgia apresentaram sobrevida superior.⁹

Apesar do estudo ainda demonstrar-se controverso em relação ao tratamento, a ressecção cirúrgica parece ter na maioria dos casos um benefício potencial para pacientes com adenocarcinoma metastático do estômago e junção gastroesofágica.

CONCLUSÃO / CONSIDERAÇÕES FINAIS

Medidas terapêuticas de neoadjuvância utilizadas em tumores locais e avançados, como em casos de câncer referidos neste artigo, pode apresentar resultados com benefício potencial para pacientes. Uma vez que o método da realização da esofagectomia isolada não apresentava resultados satisfatórios na regressão deste câncer, e ao utilizar esta terapia antes do tratamento definitivo, neoadjuvante, potencializamos a efetividade conseguimos chegar ao resultado de ressecção quase total e um número relevante de casos.

REFERÊNCIAS

- Cruz AIBM, Pinto LFR, Thuler LCS, Bergmann A. Perfil dos Pacientes com Câncer de Esôfago Diagnosticados entre 2001 e 2010 no Brasil. *Revista Brasileira de Cancerologia*. 2018 Dec 31;64(4):471–7.
- Deng H-Y, Wang W-P, Wang Y-C, Hu W-P, Ni P-Z, Lin Y-D, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy? A comprehensive systematic review and meta-analysis of the options for neoadjuvant therapy for treating oesophageal cancer. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2016 Oct 2;ezw315.



Salvador De Castro Ribeiro H, Correia De Farias I, Luiz Da Costa W, Landskron Diniz A, Luis De Godoy A, Torres S, et al. Adenocarcinoma De Esôfago E De Transição Esôfago-Gástrica, O Que Mudou Com O Tratamento Multimodal E As Novas Táticas Cirúrgicas? 2019.

Câncer de esôfago. INCA - Instituto Nacional de Câncer. 2018. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-esofago>

Dib Batista Bugiato Faria L, Da Silva Leal F, Santos M, Santos de Castro R, Costa Souza R. Câncer de Esôfago. In: Diretrizes Oncológicas. 2017, p. 167-177. Disponível em: https://diretrizesoncologicas.com.br/wp-content/uploads/2018/10/Diretrizes-oncol%C3%B3gicas-2_Parte10.pdf

Dias Araujo Filho F, Francisco Silva Júnior A, Escobar Ramos R, Araujo Gonçalves Viana T. A Doença do Refluxo Gastroesofágico Relacionado com o Adenocarcinoma De Esôfago. Revista Saúde Multidisciplinar. 6º de outubro de 2020;7(1).

Chevallay M, Bollschweiler E, Chandramohan SM, Schmidt T, Koch O, Demanzoni G, et al. Cancer of the gastroesophageal junction: a diagnosis, classification, and management review. Annals of the New York Academy of Sciences. 2018 Aug 23;1434(1):132–8.

Zhao X, Ren Y, Hu Y, Cui N, Wang X, Cui Y. Neoadjuvant chemotherapy versus neoadjuvant chemoradiotherapy for cancer of the esophagus or the gastroesophageal junction: A meta-analysis based on clinical trials. Wei Q, editor. PLOS ONE. 2018 Aug 23;13(8):e0202185.

Kurtom S, Kaplan BJ. Esophagus and Gastrointestinal Junction Tumors. Surgical Clinics of North America. 2020 Jun;100(3):507–21.



O USO DA CANNABIS EM TERAPIA ANTINEOPLÁSICA

Tiago Marinho Barbalho (tiagobarbalho2018@gmail.com),
Géssica Teixeira da Silva (orientador)

Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande-PB

RESUMO

A fitoterapia é uma prática comum no cotidiano das pessoas, para tratamento e cura de suas doenças e para controle de sintomas associados à doença oncológica, em particular. O uso da planta *Cannabis sativa* tem tomado forma nos últimos anos e ampliado os campos de discussão sobre suas propriedades terapêuticas, indicações clínicas seguras, limites de uso e questões relacionadas a sua legalização em alguns países. A proposta do trabalho foi avaliar as indicações terapêuticas da *Cannabis sativa* em terapia antineoplásica. Trata-se de estudo descritivo de revisão bibliográfica de artigos do banco de dados online PubMed, publicados no período de 2014-2021, utilizando os descritores oncology, fitoterapy e cannabis. Os artigos avaliados demonstraram estudos científicos através de metodologias validadas sobre o uso terapêutico da *Cannabis sativa* em pacientes em tratamento antineoplásico, principalmente no controle de náuseas, vômitos, melhora de sintomas de inapetência e dor associada à doença oncológica avançada. Outros usos da planta estão descritos para controle e tratamento de doenças psíquicas como depressão e ansiedade. Novas pesquisas tratam do efeito antitumoral dos derivados da *Cannabis* em células humanas e demonstraram as propriedades anti-inflamatória e antioxidantes da planta. Ainda são necessárias evidências seguras para comprovar algumas atividades terapêuticas dos canabinoides e demais constituintes químicos da *Cannabis*, mas seu uso como terapia complementar nos pacientes oncológicos demonstrou resultados promissores. A orientação do profissional farmacêutico torna-se essencial para promover o uso racional da planta e seus derivados no controle das reações adversas relacionadas aos tratamentos antineoplásicos e à doença oncológica avançada.

Palavras-chave: Maconha Medicinal; dor do câncer; fitoterapia.

THE USE OF CANNABIS IN ANTINEOPLASTIC THERAPY

ABSTRACT

Phytotherapy is a common practice for the treatment and cure of illnesses and for the control of symptoms associated with cancer, in particular. The use of the *Cannabis sativa* has taken shape in recent years and has broadened the discussion about its therapeutic properties, safe clinical indications, usage limits and issues related to its legalization in some countries. The proposal of the work was to evaluate the therapeutic indications of *Cannabis sativa* in antineoplastic therapy. This is a descriptive study of bibliographic review of articles from the online database PubMed, published in the period 2014-2021, using the descriptors oncology, fitoterapy and cannabis. The evaluated articles demonstrated scientific studies



through validated methodologies on the therapeutic use of Cannabis sativa in patients undergoing antineoplastic treatment, mainly in the control of nausea, vomiting, improvement of symptoms of inappetence and pain associated with advanced cancer disease. Other uses of the plant are described for the control and treatment of mental illnesses such as depression and anxiety. New research addresses the antitumor effect of Cannabis derivatives on human cells and has demonstrated the plant's anti-inflammatory and antioxidant properties. Safe evidence is still needed to prove some therapeutic activities of cannabinoids and other chemical constituents of Cannabis, but its use as a complementary therapy in cancer patients has shown promising results. The guidance of the pharmaceutical professional becomes essential to promote the rational use of the plant and its derivatives in the control of adverse reactions related to antineoplastic treatments and advanced cancer disease.

Keywords: Medicinal Marijuana; cancer pain; Phytotherapy.

INTRODUÇÃO

A Medicina Integrativa é uma abordagem que pondera o equilíbrio entre práticas complementares e a medicina convencional, de maneira segura, individualizada e baseada em evidências¹. Uma estimativa demonstra que 30 a 50% dos pacientes oncológicos buscam a Medicina Complementar ou alternativa durante os tratamentos convencionais. No entanto, as principais fontes de informação acerca dessas práticas são a internet, a imprensa, os amigos ou o profissional alternativo². Os riscos disso são a substituição de terapias comprovadamente efetivas por intervenções não testadas, assim como um maior potencial de obter impacto negativo no desfecho clínico do paciente³.

No contexto brasileiro de saúde, a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares foi lançada em 2006 e define as abordagens destas práticas no SUS, “levando em conta também a crescente legitimação destas por parte da sociedade.” Esta política vem sendo atualizada regularmente, sendo a última atualização em março de 2018. Atualmente contempla 29 modalidades tornando o Brasil o país líder na oferta dessas práticas na atenção básica³.

Alguns estudos relatam uma prevalência de 75% de uso de vitaminas e suplementos pelos pacientes com doenças crônicas, sendo que apenas 1/3 destes relatam o uso aos seus médicos⁴. O fácil acesso a estas substâncias pode colocar o paciente em risco por falta de orientação de uso e de informação sobre toxicidade e interações medicamentosas. Alguns estudos levantam questão sobre a possibilidade dos fitoterápicos usarem rotas metabólicas semelhantes aos dos agentes quimioterápicos, facilitando a ocorrência de interações medicamentosas¹.



O uso da Cannabis como terapia complementar no tratamento oncológico vem tomando cada vez mais forma nos últimos anos, porém sua aplicação na medicina remonta de tempos antigos, tendo sido explorada na medicina chinesa há aproximadamente 5000 anos atrás com longos históricos também em outros países⁵. Com o advento do cultivo da cannabis no Novo Mundo, seu consumo ganhou maior prospecção, chegando hoje a ser considerado o produto ilícito mais conhecido no mundo⁶.

A planta foi registrada na farmacopéia americana como droga ilegal em 1971, porém os anos recentes mostraram que a cannabis e os produtos a base de canabidiol possuíam indicações terapêuticas no tratamento de sintomas associados a diversas doenças crônicas⁵. Então, além do uso recreativo, pode ser utilizada como droga medicinal⁶, embora as discussões em torno de sua legalização ainda sejam cercadas de elementos contraditórios e inconclusivos⁷.

Estudos envolvendo evidências científicas associadas ao uso de fitoterápicos ainda é escasso no campo da oncologia integrativa, mas há relatos de redução dos efeitos adversos associados aos medicamentos quimioterápicos, sobretudo diminuição da dor, náusea e vômitos após uso de canabidiol³.

Em 2015, o ministro da Saúde de Israel adicionou pacientes oncológicos como beneficiários do uso de cannabis licenciada para tratamento da dor relacionada ao câncer na doença avançada e dos efeitos adversos associados ao uso da quimioterapia⁸.

O objetivo desta revisão é apresentar o que há de mais recente em evidências científicas do uso da Cannabis *sativa* e de seus derivados no tratamento da dor oncológica e dos sintomas relacionados ao tratamento antineoplásico, como inapetência, insônia, náuseas e depressão e salientar o papel da orientação profissional farmacêutica no uso racional desse produto.

METODOLOGIA

A proposta dessa revisão é explorar os benefícios associados ao uso da Cannabis *sativa* no controle dos sintomas associados ao câncer e aos tratamentos antineoplásicos indicados para o tratamento da doença. Para levantar e analisar esses dados, a busca pelas informações foi conduzida na base de dados PubMed, com artigos relacionados ao tema e publicados no período de 2014-2021, sem delimitação do país de publicação ou idioma e revisado por pares. A busca foi realizada em abril de 2021 utilizando os seguintes descritores no campo assunto: oncology e fitoterapy e cannabis.



RESULTADOS

A descoberta recente do sistema endocanabinóide no corpo humano têm incitado diversas discussões sobre os estudos que já demonstraram propriedades terapêuticas dessas substâncias como anticrescimento tumoral, analgesia, anti-inflamatória e antimicrobiana. Além disso, se sabe que canabinóides derivados da *Cannabis sativa* e *Cannabis indica*, com pelo menos 68 tipos diferentes já estudados, têm sido usados há milhares de anos para manejo de dor e náusea relacionadas ao câncer⁹.

Etnofarmacologia da *Cannabis sativa*

Cannabis é um gênero de planta com flores que inclui as espécies *sativa*, *indica* e *ruderalis*. Nativa da Ásia Central e da Índia e cultivada nas regiões tropicais e equatoriais, a cannabis pode ser encontrada na forma de maconha (botões de flores secos) e haxixe (blocos de resina). As propriedades da cannabis derivam de três grupos bioativos: flavonóides, terpenóides e canabinóides. As proporções relativas dos canabinóides determinam a potência psicoativa da planta de cannabis, os dois mais conhecidos são o delta9-tetrahydrocannabinol (Δ 9-THC) e o canabidiol (CBD)⁹.

A farmagnosia da planta é representada principalmente pelos fitocanabinóides e terpenóides. As sementes de *C. sativa* são ricas em ácido γ -linoléico¹⁰, recomendado para o tratamento de eczema e psoríase, e seu uso oral para doenças inflamatórias¹¹.

Diferentes partes da planta têm sido utilizadas para fins terapêuticos e recreativos, por exemplo, extração de óleos de sementes com propriedades curativas, ou o uso inadvertido das inflorescências devido seus efeitos psicoativos. O principal constituinte psicoativo em *C. Sativa* é o Δ -9-tetrahydrocannabinol (Δ 9-THC). Os principais receptores endocanabinóides são o receptor canabinóide tipo-1 (CB1) e o receptor canabinóide tipo-2 (CB2). Os fitocanabinóides parecem estar envolvidos em vários mecanismos fisiopatológicos centrais e periféricos, como o controlador da ingestão de alimentos, inflamações, dor, distúrbios do sono, doenças neurológicas e psiquiátricas¹⁰.

Cerca 538 compostos naturais da *C. sativa* foram identificados. Destes, mais de 100 são identificados como fitocanabinóides, devido à estrutura química compartilhada. Os fitocanabinóides possuem estrutura lipídica com e porções monoterpênicas em suas moléculas¹².



Farmacodinâmica dos canabinoides

Os receptores fisiológicos dos canabinoides são do tipo metabotrópicos, acoplados às proteínas G1 e G2 (CB1 e CB2). A ligação da substância às proteínas endógenas correspondentes estimula a produção de endocanabinoides (eCBS), mensageiros lipídicos derivados do ácido araquidônico com ação neuroativa nos centros do cérebro responsáveis pela recompensa, memória, aprendizagem e processamento da dor. Os receptores CB1 e CB2 estão amplamente distribuídos por todo o corpo, logo, a resposta não é limitada apenas ao sistema nervoso central⁸.

O CBD exerce seus efeitos farmacológicos via alvos moleculares específicos, como os receptores de adenosina, receptores de glicina, receptores de opióides, receptores de serotonina, receptores acoplados à proteína G não endocanabinóides e receptores nicotínicos da acetilcolina¹³. Dentro dessas interações, o CBD mostra atividade anticonvulsivante, antiespasmódica, ansiolítica, antináusea, antiinflamatório e também propriedades neuroprotetoras¹⁰.

Recentemente, foi demonstrado que o CBD é um agonista inverso para receptores órfãos acoplados à proteína G, como GPR3, GPR6 e GPR12, sugerindo novos usos terapêuticos de CBD para Alzheimer doença, doença de Parkinson, câncer e infertilidade¹⁴.

As ações farmacológicas do Δ 9-THC baseiam-se em agonismo parcial de ambos receptores de canabinoides: CB1, um modulador de efeitos psicoativos, e CB2, um modulador de efeitos imunológicos e antiinflamatórios. Os efeitos psicoativos do Δ 9-THC incluem ansiedade, paranóia, alterações perceptivas e déficits cognitivos. Todos os efeitos mediados pelo receptor CB1 são causados pela perturbação de GABA, neurotransmissão glutamérgica, liberação de dopamina e geralmente essas ações são aguda, transitória e autolimitadas¹⁰.

Manejo de reações adversas relacionadas a tratamentos antineoplásicos

Náuseas

Os canabinóides são indicados para controle de náuseas, inapetência e anorexia ligadas à síndrome da caquexia, fadiga e dor associada ao câncer. Os receptores endocanabinóides estão presentes nas vias reflexas eméticas e, por isso, envolvidos na



regulação central do vômito através do complexo vagal dorsal, também presente no sistema gastrointestinal, principalmente o subtipo CB1, que quando ativado pelo $\Delta 9$ -THC deflagra as vias envolvidas nos efeitos antieméticos da substância¹⁵. O uso de derivados da cannabis demonstrou em alguns estudos efeito antiemético superior a alguns neurolépticos e quando combinado com essas substâncias apresenta efeito sinérgico no controle da náusea e dos vômitos secundários ao tratamento antineoplásico¹⁶.

Dor oncológica

As propriedades analgésicas da cannabis decorrem da localização dos receptores CB1 no hipocampo, córtex, cerebelo e gânglios da base, sendo notavelmente semelhantes aos receptores opióides quanto a suas características neuroanatômicas, neuroquímicas e farmacológicas. Modulam o processamento nociceptivo no cérebro, de forma independente mas também em sinergismo com opióides exógenos¹⁵⁻¹⁷. Os receptores do subtipo 2 (CB2) também podem ter função analgésica no controle da dor neuropática, devido sua localização que promove a liberação de betaendorfinas analgésicas e reduzem a atividade da fibra C em modelos experimentais de dor neuropática. Receptores canabinoides periféricos foram implicados na antinocicepção pela ativação das vias noradrenérgicas¹⁶⁻¹⁹.

Inapetência e anorexia decorrentes da síndrome da caquexia

A anorexia e caquexia na doença oncológica estão relacionadas a uma série de alterações metabólicas envolvendo desde a ingestão reduzida de calorias a graus variáveis de inflamação que tornam o câncer uma doença consumitiva, catabólica e ligada a baixo desempenho fisiológico e dificuldades de sobrevivência¹². Os estudos conduzidos até então não demonstram melhora significativa no ganho ou manutenção do peso e aumento do apetite com o uso da cannabis em pacientes oncológicos, mas por estar envolvida com as vias de recompensa cerebrais, pode estar associada à melhora da sensação do sabor e cheiro dos alimentos e até mesmo aumentando o prazer alimentar⁵.

Efeitos adversos do uso da Cannabis

Os efeitos adversos da cannabis são principalmente de curto prazo e incluem sonolência, tontura, boca seca e desorientação além de efeitos ligados aos centros



nervosos de euforia, ansiedade, alucinações, problemas de memória e cognição, vício e exacerbação de doenças psiquiátricas pré-existentes como depressão e transtornos de ansiedade²⁰.

As reações adversas são principalmente atribuídas ao $\Delta 9$ -THC, o CBD tem efeitos opostos e por isso consegue aliviar os sintomas desencadeados pelo primeiro, podendo ainda agir facilitando o aprendizado, prevenir psicose e aliviar a ansiedade. Por essas razões, ambos são quase sempre utilizados em associação nos fitoterápicos, que possuem uma proporção individualizada dessas substâncias em sua composição, essas proporções devem ser pensadas para modificar a potência dos efeitos terapêuticos e adversos dos produtos constituintes do remédio ou medicamento a base de Cannabis²¹.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A cannabis não está listada atualmente nas diretrizes de manejo das reações adversas relacionadas aos tratamentos antineoplásicos e no manejo da dor oncológica. Embora não haja um uso oficial, está aprovada em alguns países para uso terapêutico, inclusive no câncer. A escassez de dados comparando cannabis a antieméticos de primeira linha dificultam o reconhecimento de seu potencial terapêutico e limita seu uso clínico.

Apesar dos resultados positivos, a padronização é difícil devido às diferentes preparações de cannabis e doses de seus constituintes THC e CBD, portanto, ensaios maiores são necessários para delinear um uso mais preciso com indicações clínicas corretas.

Existem evidências científicas aprovando o uso da cannabis na depressão, ansiedade, insônia e inclusive na demonstração do potencial antineoplásico dos derivados da planta em células tumorais humanas. Muitas pesquisas sugerem que a cannabis é um potente terapêutico adjunto, com uma tendência para aliviar a dor neuropática.

A orientação do profissional farmacêutico torna-se essencial para promover o uso racional da planta e seus derivados no controle das reações adversas relacionadas aos tratamentos antineoplásicos e à doença oncológica avançada. O farmacêutico pode orientar sobre o uso correto, ajustes posológicos, reconciliação medicamentosa, avaliar a existência de interações com a farmacoterapia já utilizada pelos pacientes e participar das decisões multiprofissionais de emprego das substâncias canabinóides como terapia complementar e segura para os pacientes oncológicos.



REFERÊNCIAS

- Lopez G, Mao JJ, Cohen L. Integrative Oncology. *Medical Clinics of North America*. 2017; 101(5):977-985.
- Lopez G, McQuade J, Cohen L, Williams JT, Spelman AR, Fellman B, et al. Integrative oncology physician consultations at a comprehensive cancer center: Analysis of demographic, clinical and patient reported outcomes. *J Cancer*. 2017; 8(3):395-402.
- Goldstein CF, Stefani NA, Zabka CF. Oncologia integrativa: das práticas complementares aos seus resultados. *Acta Medica*. 2018; 39(2):292-305.
- Ben-Arye E, Attias S, Levy I, Goldstein L, Schiff E. Mind the gap: Disclosure of dietary supplement use to hospital and family physicians. Elsevier Ireland Ltd. 2017; 100(1):98-103.
- Turgeman I, Bar-Sela G. Cannabis Use in Palliative Oncology: A Review of the Evidence for Popular Indications. *The Israel Medical Association journal: IMAJ*. 2017; 19(2):85-88.
- Yayan J, Rasche K. Damaging Effects of Cannabis Use on the Lungs. *Adv Exp Med Biol*. 2016; 952:31-34.
- Hall WD. The burden of disease attributable to cannabis-implications for policy. *Addiction*. 2016; 111(4):663-4.
- Bar-Sela G, Avisar A, Batash R, Schaffer M. Is the clinical use of cannabis by oncology patients advisable? *Curr Med Chem*. 2014; 21(17):1923-30.
- Fulop JA, Grimone A, Victorson D. Restoring Balance for People with Cancer Through Integrative Oncology. *Prim Care - Clin Off Pract*. 2017; 44(2):323-35.
- Boninia SA, Premolia M, Tambarob S, Kumarc A, Maccarinellia G, Memoa M, Mastinua A. *Cannabis sativa*: A comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history. *Journal of Ethnopharmacology*. 2018; 227:300-315.
- Jeong M, Cho J, Shin JI, Jeon YJ, Kim JH, Lee SJ, Kim ES, Lee K. Hempseed oil induces reactive oxygen species- and C/EBP homologous protein-mediated apoptosis in MH7A human rheumatoid arthritis fibroblast-like synovial cells. *Journal of Ethnopharmacol*. 2014; 154:745-752.
- Hanus LO, Meyer SM, Muñoz E, Tagliatela-Scafati O, Appendino G. Phytocannabinoids: a unified critical inventory. *Nat. Prod. Rep*. 2016; 33:1357-1392.
- Bih CI, Chen T, Nunn AV, Bazelot M, Dallas M, Whalley BJ. Molecular targets of cannabidiol in neurological disorders. *Neurotherapeutics*. 2015; 12:699-730.
- Laun AS, Shrader SH, Brown KJ, Song ZH. GPR3, GPR6, and GPR12 as novel molecular targets: their biological functions and interaction with cannabidiol. *Acta Pharmacol Sin*. 2019; 40(3):300-308.
- Whiting P, Wolff RF, Deshpande S, et al. Cannabinoids for medical use [Review and meta-analysis]. *JAMA* 2015; 313(24):2456-73.
- Machado RFC, Stefano SC, Haiek RC, Oliveira LM, Silveira DX. Therapeutic use of *Cannabis sativa* on chemotherapy-induced nausea and vomiting among cancer patients: systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer Care*. 2008; 17(5):431-43.
- Curran HV, Freeman TP, Mokrysz C, Lewis DA, Morgan CJ, Parsons LH. Keep off the grass? Cannabis, cognition and addiction [Review]. *Nat Rev Neurosc*. 2016; 17(5):293-306.
- Velasco G, Hernandez-Tiedra S, Davila D, Lorente, M. The use of cannabinoids as anticancer agents [Review]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2016; 64:259-266.
- Fine PG, Rosenfeld MJ. The endocannabinoid system, cannabinoids, and pain [Review]. *Rambam Maimonides Med J*. 2013; 4(4):100-122.
- Johnson JR, Lossignol D, Burnell-Nugent M, Fallon MT. An open-label extension study to investigate the long-term safety and tolerability of THC/CBD oromucosal spray and



oromucosal THC spray in patients with terminal cancerrelated pain refractory to strong opioid analgesics. *J Pain Symptom Manage.* 2013; 46(2):207-18.
Portenoy RK, Ganae-Motan ED, Allende S, et al. Nabiximols for opioid-treated cancer patients with poorly-controlled chronic pain: a randomized, placebocontrolled, graded-dose trial. *Journal of Pain.* 2012; 13(5):438-49.



O USO DA NANOPARTÍCULAS NO DIAGNÓSTICO DO CÂNCER

Augusto de Souza Silva^{1*}, João Paulo Carvalho de Lima¹, Mysrayn Yargo de Freitas Araújo Reis²

¹Estudante de Farmácia, Faculdade Nova Esperança, João Pessoa, Paraíba, Brasil.

²Mestre em Ciências Farmacêutica, Professor da Faculdade Nova Esperança, João Pessoa, Paraíba, Brasil.

* e-mail: augusto.gustinho04@gmail.com

RESUMO

Introdução: A detecção do câncer na fase inicial tem sido dificultada pelos limites intrínsecos (não distinguir lesões benignas de lesões malignas, etc) dos métodos convencionais de diagnóstico. A nanotecnologia fornece alta sensibilidade, especificidade e capacidade de medição multiplexada e, portanto, foi investigada para a detecção de biomarcadores de câncer extracelulares e células cancerosas. **Objetivo:** Analisar a importância da nanotecnologia no diagnóstico do câncer através de uma revisão de literatura. **Metodologia:** Foi realizada uma revisão de literatura com artigos publicados nos últimos dez anos tendo como bases Pubmed e Periódicos Capes. Com os descritores: “nanotecnologia”, “diagnóstico precoce de câncer” e “biomarcadores tumorais” nos idiomas português e inglês. **Resultados:** Aproximadamente 90% das mortes por tumores sólidos são atribuídas a metástase. A detecção precoce de células cancerosas metastáticas na corrente sanguínea, também conhecidas como células tumorais circulantes (CTCs), pode afetar potencialmente o prognóstico e o diagnóstico do câncer. Apesar da sua importância clínica, as CTC sempre foram um desafio para a medicina por serem de difícil isolamento e permanecerem no sangue circulante em concentrações extremamente baixas. Para driblar essa dificuldade, pesquisadores vem desenvolvendo nanomateriais capazes de identificar as CTC, como nanofios magnéticos multifuncionais, nanopartículas de ouro (AuNPS), nanotubos de carbono, nanopartículas de polímeros, nanopartículas multifuncionais entre outros. Foi demonstrado que esses nanomateriais podem melhorar a sensibilidade e especificidade dos dispositivos de captura CTC e têm o potencial de facilitar o diagnóstico e o prognóstico do câncer. **Conclusão:** Assim, a nanotecnologia oferece grandes oportunidades para melhorar o diagnóstico de neoplasias, o que acabará por levar a uma taxa de sobrevivência melhorada do paciente com câncer e a detecção precoce é um fator chave para o sucesso do tratamento. Apesar do avanço científico no uso de nanopartículas no diagnóstico do câncer, ainda há a necessidade de ensaios clínicos mais apurados. **Palavra-Chave:** Nanotecnologia; Diagnóstico de Neoplasias; Biomarcadores do Câncer.

THE USE OF NANOPARTICLES IN CANCER DIAGNOSIS

ABSTRACT

Introduction: The detection of cancer in the initial phase has been hampered by the intrinsic limits (not distinguishing benign from malignant lesions, etc.) of conventional methods of diagnosis. nanotechnology provides high sensitivity, specificity and multiplexed measurement capability and has therefore been investigated for the detection of extracellular cancer biomarkers and cancer cells. **Objective:** To analyze the importance of nanotechnology in the diagnosis of cancer through a literature review. **Methodology:** A literature review was carried out with articles published in the last ten years based on



Pubmed and Periódicos Capes. With the descriptors: "nanotechnology", "early detection of cancer" and "tumor biomarkers" in portuguese and english. **Results:** Approximately 90% of deaths from solid tumors are attributed to metastasis. Early detection of metastatic cancer cells in the bloodstream, also marked as circulating tumor cells (CTCs), can potentially affect the prognosis and diagnosis of cancer. Despite their clinical importance, as CTCs have always been a challenge for medicine as they are difficult to isolate and remain in the circulating blood in extremely low procedures. To overcome this difficulty, a researcher has been developing nanomaterials capable of identifying as CTC, such as multifunctional magnetic nanowires, gold nanoparticles (AuNPS), carbon nanotubes, polymer nanoparticles, multifunctional nanoparticles, among others. These nanomaterials can improve the sensitivity and specificity of CTC capture devices and have the potential to facilitate the diagnosis and prognosis of cancer. **Conclusion:** Thus, nanotechnology offers great opportunities to improve the diagnosis of neoplasms, which will ultimately lead to an improved survival rate of the cancer patient and early detection is a key factor for successful treatment. Despite scientific advances in the use of nanoparticles in the diagnosis of cancer, there is still a need for more accurate clinical trials.

Keywords: Nanotechnology; Diagnosis of Neoplasms; Cancer Biomarkers.

INTRODUÇÃO

Câncer é um termo que abrange mais de 100 diferentes tipos de doenças malignas que têm em comum o crescimento desordenado de células, que podem invadir tecidos adjacentes ou órgãos a distância se tornando uma das principais causas de morte em todo o mundo. Mais de 11 milhões de pessoas são diagnosticadas com câncer e esta taxa foi estimada em aumentar para 18,1 milhões e o número de mortes relacionadas as neoplasias será de 9,6 milhões. As previsões sugerem que em 2030, 30 milhões de pessoas morrerão de câncer a cada ano ⁶⁻¹⁰.

Na batalha contra o câncer, a chave para o sucesso é o tratamento juntamente com a detecção precoce dessas neoplasias. Por exemplo, o câncer de mama exibe uma taxa de sobrevivência relativa de 5 anos de quase 90% no estágio local, enquanto os pacientes com metástases exibem uma taxa de sobrevivência de 5 anos de apenas 27% ⁵.

Atualmente, técnicas de imagem e análise morfológica de tecidos (histopatologia) ou células (citologia) auxiliam no diagnóstico precoce do câncer. As técnicas de imagem mais amplamente utilizadas, como raio-X, ressonância magnética (MRI), tomografia computadorizada (TC), endoscopia e ultrassom, só podem detectar o câncer quando há uma alteração visível no tecido. Nessa altura, milhares de células cancerosas podem ter proliferado e até metastizado. Além disso, os métodos de imagem atuais não conseguem distinguir lesões benignas de lesões malignas. Por fim, a citologia e a histopatologia não



podem ser aplicadas de forma eficaz e independente para detectar o câncer em um estágio inicial. Portanto, o desenvolvimento de tecnologias para detectar o câncer em estágio inicial, antes da metástase, se tornou um grande desafio ⁵.

Nesse sentido, vem se buscando novos meios de diagnóstico contra o câncer, e a nanotecnologia vem sendo empregada como estratégias a contornar as desvantagens dos diagnósticos atuais. A nanotecnologia está associada à manipulação da matéria em escala nanométrica (correspondente a um bilionésimo do metro). Nesta escala, os átomos revelam características peculiares podendo apresentar tolerância à temperatura, cor, reatividade química, condutividade elétrica, ou mesmo exibir força de intensidade extraordinária, tornando-se assim vantajosos para a constituição de nanopartículas (também chamados de nanocarreadores ou nanossistemas) usadas em métodos de diagnóstico e tratamento de câncer ³.

O crescente interesse na aplicação da nanotecnologia ao câncer é amplamente atribuível a seus recursos atraentes e exclusivos para administração de drogas, diagnóstico e imagem, desenvolvimento de vacinas sintéticas e dispositivos médicos em miniatura, bem como a natureza terapêutica de alguns nanomateriais em si ⁸. Métodos de diagnóstico baseados em nanotecnologia estão sendo desenvolvidos como ferramentas promissoras para diagnóstico e detecção de câncer em tempo real, conveniente e com boa relação custo-benefício.

Durante as últimas décadas, uma infinidade de nanopartículas foi desenvolvida e avaliada e um verdadeiro debate foi criado em torno de sua aplicação potencial como agentes diagnósticos e terapêuticos. A maioria das formulações de nanopartículas atualmente são utilizadas rotineiramente na clínica para fins terapêuticos. Estas nanopartículas visam veicular de forma mais eficiente o fármaco para o sítio patológico, evitando o seu acúmulo em órgãos e tecidos saudáveis. Além disso, com base em sua capacidade de integrar diagnóstico e entidades terapêuticas dentro de uma única formulação, as nanopartículas são uma grande promessa para fins teranósticos e são considerados altamente úteis para personalizar tratamentos baseados em nanomedicina ¹.

Na área biomédica, a nanotecnologia vem contribuindo com avanços importantes em diagnósticos, terapias e bioengenharia. Para tanto, é possível o recobrimento de nanopartículas com materiais biologicamente ativos (íons específicos, nucleotídeos, oligonucleotídeos, peptídeos, vitaminas, antibióticos, substratos análogos ou anticorpos)



para que questões fisiológicas básicas como atravessar barreiras endoteliais e se acumular especificamente em células-alvo, sem danos às células normais fossem solucionadas ³.

Para fins de diagnóstico, as nanopartículas ainda permitem visualizar patologias e melhorar a compreensão de princípios fisiológicos importantes de várias doenças e tratamentos. Clinicamente, os nanodiagnósticos são úteis apenas em um número de situações, devido às demandas complexas sobre suas propriedades farmacocinéticas. Portanto, a maioria das formulações de nanopartículas utilizadas na área clínica são aplicadas para fins terapêuticos⁹. Para contornar esses desvios, estratégias usando princípios da nanotecnologia tem permitido o direcionamento de fármacos para as células tumorais, sem que as células saudáveis sejam alvo de sua ação, propiciando melhora significativa do tratamento e, conseqüentemente sucesso clínico ³.

O presente estudo tem como objetivo analisar a importância da nanotecnologia no diagnóstico do câncer através de uma revisão de literatura.

METODOLOGIA

O presente estudo pode ser classificado como uma pesquisa descritiva utilizando se do método de rastreamento teórico de revisão bibliográfica. Esse tipo de estudo explora integralmente a bibliografia publicada em busca de materiais que serão sistematizados, ordenados e interpretados afim de encontrar o cerne dos pensamentos e fundamentos dos autores.

Para a seleção do material foi realizada análises de artigos científicos de maior relevância publicados no período de 2010 a 2020, utilizando para isso os descritores cadastrados no Descritores em Ciência da Saúde (DeCS), sendo eles: “nanotecnologia”, “diagnóstico precoce de câncer”, “biomarcadores tumorais” nos idiomas português e inglês: "nanotechnology", "early detection of cancer", "tumor biomarkers". Para relacionar os termos da pesquisa, utilizou-se do operador lógico booleano “AND”. A coleta de dados foi realizada no mês de março de 2021.

Para construir esse referencial teórico atualizado e de relevância, foram utilizados para coleta de dados sites científicos e bases de dados, tais como: PubMed e Periódicos Capes. Inicialmente foram encontrados 1.292 artigos que se encaixaram na busca com os descritores selecionados. Posteriormente, foi utilizado o critério de inclusão e exclusão. Para o critério de exclusão, atribuiu-se aos estudos não relacionados com a temática e aqueles fora do período proposto. O critério de inclusão, fez-se de leitura atenta dos escritos, através



de análise de seus resumos e eixos temáticos. Neste momento da pesquisa, levou-se em consideração relevância, metodologia, qualidade dos resultados e argumentos, avaliação e impacto dos resultados e conclusões. A partir desta análise, atingiu-se uma amostra de 13 artigos para o estudo, perfazendo então esta fase da pesquisa.

RESULTADOS

Células Tumorais Circulantes (CTCs)

Aproximadamente 90% das mortes por tumores sólidos são atribuídas a metástase. No curso da disseminação metastática, uma célula cancerosa do tumor primário invade primeiro o tecido circundante e, em seguida, entra na microvasculatura do sangue e nos sistemas linfáticos, seguido por sobrevivência e translocação através da corrente sanguínea para microvasos em tecidos distantes, que apresentam um microambiente estranho adequado para o desenvolvimento de um tumor secundário macroscópico. A detecção precoce de células cancerosas metastáticas na corrente sanguínea, também conhecidas como células tumorais circulantes (CTCs), pode afetar potencialmente o prognóstico e o diagnóstico do câncer ¹².

Apesar da sua importância clínica, as CTC sempre foram um desafio para a medicina por serem de difícil isolamento e permanecerem no sangue circulante em concentrações extremamente baixas. Para driblar essa dificuldade, pesquisadores vem desenvolvendo nanomaterias capazes de identificar as CTC, como nanopartículas magnéticas (MNPs), nanopartículas de ouro (AuNPS), pontos quânticos (QDs), nanofios, nanopulvares, nanopilares de silicone, nanotubos de carbono, dendrímeros, óxido de grafeno, polímeros, entre outros. Foi demonstrado que esses nanomaterias podem melhorar a sensibilidade e especificidade dos dispositivos de captura CTC e têm o potencial de facilitar o diagnóstico e o prognóstico do câncer ³⁻¹².

Nanofios magnéticos multifuncionais

Nanofios, são feixes em escalas nanométricas que podem funcionar como um semicondutor, isolante ou um metal. Esses nanofios, também podem ser utilizados na confecção de um sistema que detecta alguns compostos produzidos especificamente por células tumorais. Amostras biológicas retiradas do paciente em quantidades ínfimas fluem por um canal acoplado a este sistema elétrico. Este sistema permite o monitoramento de



substâncias e marcadores da célula tumoral através de alterações elétricas resultantes da interação seletiva entre as substâncias e um eletrodo ³.

Segundo Hong⁴ nanofios magnéticos multifuncionais são utilizados para o isolamento e detecção eficientes de CTCs do sangue de pacientes, especialmente aqueles com câncer em estágio inicial não metastático. Os nanofios, que são equipados com uma alta densidade de nanopartículas magnéticas e cinco tipos diferentes de anticorpos, oferece uma melhoria significativa na eficiência de isolamento de células, mesmo a partir de pequenas quantidades de sangue. Notavelmente, CTCs foram isolados e identificados em 29 de 29 pacientes (100%) com câncer de mama precoce não metastático, indicando que este procedimento permitiu a detecção de CTCs com maior precisão, sensibilidade e especificidade. Além disso, os autores demonstraram "a olho nu" *in situ* identificação das células cancerosas capturadas por meio de um imunensaio colorimétrico simples. Ao analisar os resultados, pode-se dizer que, os nanofios magnéticos juntamente com anticorpos oferecem grande potencial para uma ampla gama de práticas clínicas, incluindo detecção precoce, diagnóstico e tratamento do câncer.

Nanopartículas de polímeros

As nanopartículas de polímero condutor (Pdots), definida por Wu, et al. ¹¹ como sendo moléculas semicondutoras com o objetivo de promover uma funcionalidade baseada no aprisionamento de cadeias poliméricas heterogêneas em um único ponto, conduzido por interações hidrofóbicas durante a formação de nanopartículas. Uma pequena quantidade de polímeros anfifílicos contendo grupos funcionais é condensada com a maioria dos polímeros semicondutores para modificar a superfície das nanopartículas para subsequente conjugação covalente com biomoléculas, por exemplo, estreptavidina e imunoglobulina G (IgG). Os bioconjugados podem marcar de forma eficaz e específica alvos celulares, tais como marcadores de superfície celular em células de câncer de mama humano.

Nanopartículas de ouro

As partículas de ouro podem ser usadas para melhorar a dispersão de luz para técnicas endoscópicas, como a colonoscopia. Deste modo, estratégias nanotecnológicas podem facilitar e tornar possível a visualização de marcadores moleculares que identificam estágios e tipos de câncer, permitindo que os médicos vejam moléculas e células não



detectadas por técnicas de imagem convencionais³. Pesquisas recentes realizadas por Zhu, et al.¹³ demonstrou que o receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2) e as células de câncer de mama com super expressão de HER2 foram detectados usando um imunossensor eletroquímico combinado com hidrazina e nanopartículas de ouro conjugadas a aptâmero. As células alvo coradas com prata foram visualizadas facilmente a olho nu e em um microscópio óptico, onde as mesmas foram analisadas usando a técnica de voltametria de redissolução. Os parâmetros que afetam a resposta analítica foram otimizados. O sensor proposto foi capaz de diferenciar entre células de câncer de mama HER2-positivas e células HER2-negativas. Este método exibiu um excelente procedimento de diagnóstico para a detecção ultrasensível de células de câncer de mama SK-BR-3 em amostras de soro humano com um limite de detecção de 26 células/mL.

Segundo Shen e colaboradores⁷, os anticorpos monoclonais EGFR conjugados com nanopartículas de ouro com um diâmetro de 71 nm foram aplicados para aumentar o contraste das imagens de Tomografia de Coerência Óptica (OCT) de displasia oral em um modelo de hamster. Enquanto isso, microagulhas e ultrassom foram utilizados para superar o obstáculo para a entrega de nanopartículas de ouro. Esta distribuição multimodal demonstrou ser eficaz na melhoria da profundidade de penetração da OCT e resultou em um nível de contraste aumentado de aproximadamente 150% na carcinogênese oral.

Nanotubos de carbono

A utilização de nanoarquitetura baseada em nanotubos de carbon (CNT) foi proposta por Liu et, al.⁵. Para isso, os CNTs do presente estudo foram desenvolvidos por um impedimento eletroquímico biosensor métrico para a detecção rápida, sensível e de baixo custo de células cancerosas em baixa concentração no sangue, aproveitando da alta seletividade e afinidade de anticorpos, bem como a grande superfície e boa condutividade de carbono em múltiplas paredes de nanotubos. Essa condutividade permite o sensoriamento de impedância elétrica em tempo real. O sensor é construído com CNT multicamadas e anticorpos EpCAM (moléculas de adesão sobre células epiteliais), que são montados em uma superfície de eletrodo de óxido de índio (In_2O_3) e estanho (Sn). A ligação de células tumorais a anticorpos EpCAM causa aumento da resistência de transferência de elétrons. A impedância eletroquímica dos biosensores preparados é linear com o logaritmo da concentração da linha de células de câncer de fígado (HepG2) dentro da faixa de



concentração de 10 a 10 (5) células por mL. O limite de detecção para células HepG2 é de 5 células por mL.

Nanopartículas multifuncionais (MFNPS)

Há uma grande necessidade de desenvolver nanopartículas multifuncionais para detecção baseada em biomarcadores de câncer e tratamento terapêutico altamente seletivo simultaneamente. Dito isto, Shen e colaboradores ⁷ descreveram uma abordagem de MFNPs montadas em camada por camada e conjugadas com um anticorpo monoclonal anti-HER2, evidenciando a detecção específica de células BT474 de câncer de mama (biomarcador HER2 positivo) com um alto sinal-ruído. As nanopartículas multifuncionais contêm uma estrutura de núcleo-casca bem definida, de Fe₃O₄ (Óxido de ferro) e Au (Ouro), revestida por polietilenoglicol (PEG) e p anticorpo anti-HER2, exibindo uma excelente dispersão em várias soluções aquosas. Esta combinação única de nanopartículas e moléculas ligantes permite realizar o tratamento fototérmico (PTT) das células cancerosas, enquanto quantifica simultaneamente a distribuição das MFNPS na superfície de uma célula cancerosa induzida por eventos de ligação antígeno-anticorpo. Um achado importante é que, as células cancerosas adjacentes umas às outras ou em proximidade física dentro de micrômetros podem terminar com destinos diferentes de sobrevivência ou morte no PTT. Esta diferença é determinada pelos eventos de ligação antígeno-anticorpo na interface das MFNPS com as células tumorais, que se dá, pela heterogeneidade das mesmas. Portanto, os experimentos descritos, revelam uma nova escala altamente direcionada pelo efeito fototérmico à nível de uma única célula iluminada por um laser infravermelho próximo de uma onda contínua.

CONCLUSÃO

Embora venha ocorrendo um progresso muito promissor em relação ao diagnóstico do câncer baseado em nanotecnologia, a literatura ainda evidencia poucos estudos que indicam algum avanço para os ensaios clínicos. Para acelerar a eficiência da nanotecnologia em aplicações clínicas, três desafios precisam ser enfrentados.

O primeiro desafio no diagnóstico de câncer baseado em nanotecnologia é a confiabilidade. Para aplicação clínica, é fundamental a obtenção de resultados de detecção quantitativos e confiáveis. Muitos fatores podem afetar os sinais de detecção baseados em



nanopartículas, incluindo ligação não específica de sondas, agregação e condições de detecção inadequadas. O segundo desafio está na produção em larga escala de nanosondas que são altamente sensíveis, altamente reproduzíveis e têm estabilidade de armazenamento de longo prazo a um custo aceitável ¹².

Por fim, o terceiro desafio, seria a possível toxicidade das nanopartículas induzida por sua administração sistêmica. Este desafio está principalmente relacionado à imagem baseada em nanopartículas *in vivo*. Para aplicar novas sondas à imagem *in vivo*, a possível toxicidade dessas nanopartículas deve ser avaliada. As propriedades das nanopartículas (como forma, tamanho, carga, química de superfície, ligantes de direcionamento e composição) podem influenciar sua toxicidade. Além disso, a distribuição, degradabilidade e propriedades farmacocinéticas das nanopartículas devem ser consideradas¹².

Diante disso, na última década, a nanotecnologia para o diagnóstico do câncer, é um campo ainda emergente da ciência, que envolve pesquisadores de diferentes áreas do conhecimento. Atualmente só alguns ensaios baseados em nanopartículas avançaram para ensaios clínicos. O diagnóstico do câncer baseado em nanotecnologia está pronto para entrar na clínica em um futuro próximo. Com sua alta sensibilidade e especificidade, a nanotecnologia oferece grandes oportunidades para aperfeiçoar o diagnóstico do câncer, o que ocasionará por levar a um aumento na taxa de sobrevivência em pacientes que possuem essa enfermidade.

REFERÊNCIAS

- BAETKE, Sarah C.; LAMMERS, T. G. G. M.; KIESSLING, Fabian. Applications of nanoparticles for diagnosis and therapy of cancer. *The British journal of radiology*, 2015, 88.1054: 20150207.
- CHEN, Xiao-Jie, et al. Nanotechnology: a promising method for oral cancer detection and diagnosis. *Journal of nanobiotechnology*, 2018, 16.1: 1-17.
- COSTA, A.L; SILVA, V.V. Estratégias nanotecnológicas para o diagnóstico e tratamento do câncer. *Revista Saúde e Meio Ambiente - RESMA, Três Lagoas*, v, 5, n.2. agosto/dezembro. 2017.
- HONG, Wooyoung, et al. Multifunctional magnetic nanowires: a novel breakthrough for ultrasensitive detection and isolation of rare cancer cells from non-metastatic early breast cancer patients using small volumes of blood. *Biomaterials*, 2016, 106: 78-86.
- LIU, Yang, et al. Construction of carbon nanotube based nanoarchitectures for selective impedimetric detection of cancer cells in whole blood. *Analyst*, 2014, 139.20: 5086-5092.
- Ministério da Saúde, Instituto Nacional do Câncer. *O que é câncer?* Brasil, 2020.



- SHEN, Jianwei, et al. Specific detection and simultaneously localized photothermal treatment of cancer cells using layer-by-layer assembled multifunctional nanoparticles. *ACS applied materials & interfaces*, 2014, 6.9: 6443-6452.
- SHI, Jinjun, et al. Cancer nanomedicine: progress, challenges and opportunities. *Nature reviews cancer*, 2017, 17.1: 20.
- SZTANDERA, Krzysztof; GORZKIEWICZ, Michał; KLAJNERT-MACULEWICZ, Barbara. Gold nanoparticles in cancer treatment. *Molecular pharmaceutics*, 2018, 16.1: 1-23.
- WANG, J. J.; LEI, K. F.; HAN, F. Tumor microenvironment: recent advances in various cancer treatments. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*, 2018, 22.12: 3855-3864.
- WU, Changfeng, et al. Bioconjugation of ultrabright semiconducting polymer dots for specific cellular targeting. *Journal of the American Chemical Society*, 2010, 132.43: 15410-15417.
- ZHANG, Ye, et al. Nanotechnology in cancer diagnosis: Progress, challenges and opportunities. *Journal of hematology & oncology*, 2019, 12.1: 1-13.
- ZHU, Ye; CHANDRA, Pranjal; SHIM, Yoon-Bo. Ultrasensitive and selective electrochemical diagnosis of breast cancer based on a hydrazine–Au nanoparticle–aptamer bioconjugate. *Analytical chemistry*, 2013, 85.2: 1058-1064.



OFERTA DE CUIDADO AO USUÁRIO COM SUSPEITA DE CÂNCER BUCAL PELA ATENÇÃO ODONTOLÓGICA ESPECIALIZADA NO ESTADO DA PARAÍBA

Bruno Albuquerque Dantas¹, Bárbara Rachelli Farias Teixeira¹, Anna Karina Barros de Moraes Ramalho², Túlio Pessoa de Araújo³, Wilton Wilney Nascimento Padilha⁴

¹Graduando em Odontologia, Universidade Federal da Paraíba – UFPB, João Pessoa, PB, Brasil;

²Pós-graduando em Odontologia, Universidade Federal da Paraíba – UFPB, João Pessoa, PB, Brasil;

³Docente do Departamento de Odontologia Restauradora, Universidade Federal da Paraíba – UFPB, João Pessoa, PB, Brasil.

⁴Docente do Departamento de Clínica e Odontologia Social, Universidade Federal da Paraíba – UFPB, João Pessoa, PB, Brasil.

Endereço eletrônico: bruno.dantas@academico.ufpb.br

RESUMO

Introdução: O câncer bucal (CB) possui alta taxa de mortalidade quando diagnosticado em fase tardia. Esse diagnóstico tem sido realizado preferentemente na atenção secundária. **Objetivo:** Analisar a oferta de cuidado aos usuários com suspeita de CB segundo o 1º Ciclo do PMAQ-CEO na Paraíba. **Método e materiais:** Estudo documental e descritivo. O estudo contou com dados de 53 CEO avaliados no 1º Ciclo do PMAQ-CEO em 2014, na Paraíba. As variáveis são: Números de CEO que ofertam atenção em Estomatologia; Perfil e formação dos profissionais; Cotas para atendimento em Estomatologia; Oferta de biópsias; Capacitação de profissionais da Atenção Básica (AB) por profissionais do CEO sobre CB. Utilizou-se análise descritiva de distribuição de frequências e teste de Fisher. **Resultados:** Dos 53 CEO, 56% ofertavam Estomatologia e 32 profissionais atuando na especialidade, onde 50% eram graduados. 11,3% dos CEO, ofereceram capacitação para profissionais da AB sobre CB. Oferecer Estomatologia não aumentou a oferta da capacitação ($p>0,05$). 3,7% dos CEO ofereceram cotas para atendimento em Estomatologia e 73,5% realizaram biópsia. Ofertar Estomatologia influenciou positivamente na realização de biópsias ($p<0,05$). Ausência de material 28,5% e laboratório 37,7%, são os principais motivos para a não oferta de biópsias. 28,3% dos CEO, registraram casos de CB, condição que não é influenciada pela oferta de Estomatologia. **Conclusão:** Foi identificada uma fragilidade na oferta e distribuição dos cuidados em CB na Paraíba em 2014, ausência de profissionais e falhas no processo de trabalho e infraestrutura foram os principais entraves.

Palavras-chave: Câncer Bucal; Estomatologia; Atenção Especializada; Atenção Básica.

CARE OFFER TO USERS WITH SUSPECTED ORAL CANCER THROUGH SPECIALIZED DENTAL ATTENTION IN THE STATE OF PARAÍBA

ABSTRACT



Introduction: Oral cancer (BC) has a high mortality rate when diagnosed at a late stage. This diagnosis has been made preferably in secondary care. **Objective:** To analyze the offer of care to users with suspected CB according to the 1st Cycle of the PMAQ-CEO in Paraíba. **Method and materials:** Documentary and descriptive study. The study had data from 53 CEOs evaluated in the 1st Cycle of the PMAQ-CEO in 2014, in Paraíba. The variables are: CEO numbers that offer attention in Stomatology; Profile and training of professionals; Quotas for care in Stomatology; Offer of biopsies; Training of professionals in Primary Care (AB) by professionals from the CEO on CB. Descriptive analysis of frequency distribution and Fisher's test were used. **Results:** Of the 53 CEOs, 56% offered stomatology and 32 professionals working in the specialty, where 50% were graduates. 11.3% of CEOs offered training for AB professionals on CB. Offering stomatology did not increase the supply of training ($p > 0.05$). 3.7% of CEOs offered quotas for care in Stomatology and 73.5% underwent biopsy. Offering stomatology had a positive influence on biopsies ($p < 0.05$). Absence of material 28.5% and laboratory 37.7%, are the main reasons for not offering biopsies. 28.3% of CEOs registered cases of BC, a condition that is not influenced by the supply of stomatology. **Conclusion:** A weakness in the supply and distribution of care in CB in Paraíba in 2014 was identified, absence of professionals and failures in the work process and infrastructure were the main obstacles.

Keywords: Oral Cancer; Stomatology; Specialized attention; Basic Attention.

INTRODUÇÃO

O câncer bucal é um problema de saúde pública mundial que causa preocupantes taxas de morbimortalidade. Para o Brasil, estimou-se para cada ano, 10,7 novos casos/100 mil homens e 3,7/100 mil mulheres¹. No Nordeste brasileiro, o câncer da cavidade oral, que inclui o câncer de boca e orofaringe, em homens, é o quinto mais frequente e, em mulheres, é o décimo primeiro².

O câncer de boca é diagnosticado tardiamente, aumentando a mortalidade e impactos negativos na qualidade de vida, tem como fatores de risco o tabagismo, o consumo excessivo de álcool, o uso associado destes, a exposição ao sol sem proteção (importante risco para o câncer de lábio) e fatores de exposição ocupacional³. Além destes, obesidade e infecção pelo HPV, também são citados como fatores (relacionada ao câncer de orofaringe)¹. Políticas públicas voltadas para o controle de risco, fatores e vigilância, são indicadas para facilitar o diagnóstico precoce no estado inicial do agravo em busca de desfechos mais positivos⁴.

No Brasil, ações públicas de prevenção e controle do câncer bucal, encontram-se na Política Nacional de Prevenção e Controle do Câncer (PNPCC) e na Política Nacional de Saúde Bucal (PNSB), que promoveram nos três níveis de atenção à saúde, ampliação do financiamento, infraestrutura e recursos humanos e expansão na oferta especializada para o câncer bucal, porém, ainda se verifica a necessidade de acesso mais qualificado para o



diagnóstico e tratamento do agravo. Para uma atenção integral e resolutiva, a cobertura populacional ainda é baixa⁵.

Evidenciam-se déficits na conscientização da população sobre o câncer bucal⁶ e na capacitação dos cirurgiões-dentistas para o manejo e reconhecimento de lesões malignas ou com potencialidade^{7,8}. Fragilidades são apontadas na organização da rede de cuidado, exibindo longos tempos de espera para um atendimento na estomatologia, necessidade de ações gerenciais locais, de apoio regional, vigilância e cuidado ao usuário com suspeita ou caso confirmado de câncer bucal, e fortalecimento de estratégias de educação permanente^{9,10}.

Os Centros de Especialidades Odontológicas (CEO) são uma das estratégias da PNSB, qualificados como ambulatório público de especialidade. Em janeiro de 2021, constava o registro de 1.173 CEO implantados no Brasil¹¹, em que dentre outras atividades especializadas, deve oferecer o diagnóstico bucal, com ênfase na detecção do câncer bucal, conduzida na especialidade da estomatologia como parte da rotina, deste modo, esse diagnóstico tem sido realizado com mais frequência nos CEO¹³.

Uma análise das especialidades oferecidas pelos CEO do Brasil em 2014, comparou a “disponibilidade e carga horária profissional”, e a estomatologia obteve o pior resultado quando comparada às outras especialidades ofertadas¹⁴.

O estado da Paraíba, de acordo com o último censo, possui 3.766.528 habitantes, localiza-se na região nordeste, e possui 223 municípios¹⁵. A sua cobertura na Estratégia de Saúde da Família em saúde bucal é de 88,77%¹⁶ e possui o maior percentual de CEO de referência para as equipes da Atenção Básica, quando comparada ao Brasil e ao Nordeste¹⁷.

No enfrentamento dos desafios da atenção especializada em saúde bucal, o Ministério da Saúde em 2013 propôs a abordagem dos CEO no âmbito do Programa Nacional de Melhoria do Acesso e da Qualidade (PMAQ-CEO), com diretrizes pautadas no SUS e na PNSB vigente, e atuando também como base de dados pública sobre os serviços em funcionamento no país¹⁸. O objetivo geral do programa é a melhoria do acesso e qualidade destes serviços, promover maior equidade na atenção, e cultivar a cultura de vigilância em saúde bucal.

O objetivo deste estudo foi de analisar a oferta de cuidado aos usuários com suspeita de CB segundo o 1º Ciclo do PMAQ-CEO na Paraíba.

METODOLOGIA



Trata-se de um estudo observacional, do tipo transversal²⁰, com procedimento descritivo e com técnica documentação indireta²¹. O local da pesquisa foi o estado da Paraíba, Brasil.

Os dados foram obtidos no site da Secretaria de Atenção Primária à Saúde (SAPS)/Ministério da Saúde: <http://aps.saude.gov.br/ape/pmaq/ciclo1ceo/>, por meio do banco Microdados da Avaliação Externa (AVE) do PMAQ-CEO de livre acesso público, em que constam os resultados do primeiro Ciclo do programa, ocorrido em 2014. Foram analisados dados de 53 CEO, correspondente ao número de CEO existentes em 49 (21,9%) municípios paraibanos, em 2014, constituindo uma amostra de n=53.

Foram eixos de análise, as questões do Módulo VIII, referente a respostas dos gestores e/ou cirurgiões-dentistas que atuam nos CEO: Números de CEO que ofertam atenção em estomatologia; Perfil e formação do profissional atuante na referida especialidade; Cotas para atendimento em estomatologia; Oferta de biópsias; Capacitação de profissionais do CEO sobre Câncer Bucal na Atenção Básica e Controle de usuários com suspeita do Câncer Bucal¹⁸, que foram analisadas descritivamente por frequências relativas e absolutas, teste de associação com o Teste Exato de Fisher, com uma significância estatística para p<0,05.

RESULTADOS

Tabela 1. Distribuição de frequências dos CEO que participaram do PMAQ-CEO ciclo 1, quanto à oferta da especialidade estomatologia, existência de cotas de encaminhamentos, realização de capacitação para profissionais da AB, biópsia e registros de casos de Câncer de boca. Paraíba, Brasil, 2014.

	n	%
<i>VIII.17.3.5 – O CEO possui profissionais atuando na Estomatologia?</i>		
Sim	30	56,6
Não	23	43,3
<i>VIII.10.3.5 – Existem cotas pré-definidas por equipe de saúde bucal para o encaminhamento dos usuários para Estomatologia no CEO?</i>		
Sim	2	3,7
Não	51	96,2
<i>VIII.7.6.3 – Os profissionais do CEO realizam capacitação com os profissionais da AB para a detecção de câncer de boca?</i>		
Sim	6	11,3
Não	18	33,9
Oferta outros temas	28	54,7



VIII.12.1 – O CEO realiza biópsia?

Sim	39	73,3
Não	14	26,4

VIII.12.1 – Justificativa dos CEO que não realizam biópsias (n=14)

Não possuir material ou instrumental disponível no serviço	4	28,5
Não possuir laboratório para encaminhar	5	37,5
Outros motivos	5	37,5

VIII.13.1 – O CEO possui registro de usuários com diagnóstico de câncer de boca?

Sim	15	28,3
Não	38	71,6

Total de CEO participantes e avaliados no primeiro ciclo do PMAQ-CEO-PB **53** **100**

Fonte: Microdados da avaliação Externa (AVE) do PMAQ-CEO/ Secretária da Atenção Primária à Saúde (SAPS), MS, Brasil.

Tabela 2. Distribuição de frequências dos CEO que ofertam Estomatologia quanto à existência de cotas de encaminhamentos, número de profissionais, realização de capacitação para profissionais da AB, biópsia, registros de casos de Câncer de boca, e formação dos profissionais que atuam na especialidade. Paraíba, Brasil, 2014.

	n	%
VIII.10.3.5 – Existem cotas pré-definidas por equipe de saúde bucal para o encaminhamento dos usuários para Estomatologia no CEO?		
Sim	2	6,67
Não	28	93,3
VIII.7.6.3 – Os profissionais do CEO realizam capacitação com os profissionais da AB para a detecção de câncer de boca?		
Sim	5	16,6
Não	14	46,6
Não se aplica	11	36,6
VIII.12.1 – O CEO realiza biópsia?		
Sim	27	90,0
Não	3	10,0
VIII.13.1 – O CEO possui registro de usuários com diagnóstico de câncer de boca?		
Sim	6	20,0
Não	24	80,0
Número de CD atuantes nos CEO que ofertam Estomatologia		
	32	100
VIII.3.2 – Qual a formação dos CD na área de Estomatologia no CEO?		
	32	100
VIII.3.2.3/1 – Apenas graduação em odontologia	16	50,0
VIII.3.2.3/2 – Atualização/Aperfeiçoamento em Estomatologia	5	15,6
VIII.3.2.3/3 – Especialização/Mestrado/Doutorado em Estomatologia	11	34,3
Total de CEO que ofertam estomatologia		
	30	100

Fonte: Microdados da avaliação Externa (AVE) do PMAQ-CEO/ Secretária da Atenção Primária à Saúde (SAPS), MS, Brasil.



Tabela 3. Distribuição de frequências dos CEO que não ofertam Estomatologia quanto a existência de cotas de encaminhamentos, capacitação para profissionais da AB Paraíba, realização de biópsia e registros de casos suspeitos de Câncer Bucal, Brasil, 2014.

	n	%
VIII.10.3.5 – Existem cotas pré-definidas por equipe de saúde bucal para o encaminhamento dos usuários para Estomatologia no CEO?		
Sim	0	0,00
Não	23	100
VIII.7.6.3 – Os profissionais do CEO realizam capacitação com os profissionais da AB para a detecção de câncer de boca?		
Sim	1	4,35
Não	4	17,3
Não se aplica	18	78,2
VIII.12.1 – O CEO realiza biópsia?		
Sim	12	52,1
Não	11	47,8
VIII.13.1 – O CEO possui registro de usuários com diagnóstico de câncer de boca?		
Sim	9	39,1
Não	14	60,8
Total de CEO participantes e avaliados no primeiro ciclo do PMAQ-CEO-PB que não ofertam Estomatologia.		
	23	100

Fonte: Microdados da avaliação Externa (AVE) do PMAQ-CEO/ Secretária da Atenção Primária à Saúde (SAPS), MS, Brasil.

Tabela 4. Distribuição das frequências para a capacitação dos profissionais da atenção básica para a detecção de câncer de boca, ocorrência de biópsias e ocorrência de registro de usuários de câncer.

	Sim n (%)	Não n (%)	Não se aplica n (%)	p- val or*
VIII.7.6.3 – Capacitação para profissionais da atenção básica para a detecção de câncer de boca				
CEO que oferta estomatologia	5 (16,67)	14 (46,67)	11 (36,67)	0,7 7
CEO que não oferta estomatologia	1 (4,35)	4 (17,39)	18 (78,26)	
VIII.12.1 – O CEO realiza biópsia?				
CEO que oferta estomatologia	27 (90,00)	3 (10,00)		0,0 05
CEO que não oferta estomatologia	12 (52,17)	11 (47,83)		
VIII.13.1 – Ocorrência de registro de usuários de câncer				
CEO que oferta estomatologia	6 (20,00)	24 (80,00)		0,2 207
	9	14		



CEO que não oferta estomatologia (39,13) (60,87)

Fonte: Microdados da avaliação Externa (AVE) do PMAQ-CEO/ Secretária da Atenção Primária à Saúde (SAPS), MS, Brasil.

*Teste exato de Fisher $p < 0,05$

Realizado o teste de Fisher, observou-se que ofertar Estomatologia influenciou positivamente na oferta de biópsias ($p=0,005$), que a ocorrência de registros dos usuários com câncer bucal em CEO é uma condição não influenciada pela oferta de Estomatologia ($p=0,22$) e que oferecer estomatologia não aumentou a oferta da capacitação ($p=0,77$) (Figura 4).

DISCUSSÃO

Nos CEO do estado paraibano, no ano de 2014, pouco mais que a metade dos serviços possuíam profissionais atuando na Estomatologia (Tabela 1). Este resultado é insatisfatório visto que, a oferta da especialidade é umas das cinco atividades especializadas mínimas necessárias para o credenciamento do CEO¹². O mesmo resultado ocorreu nos demais CEO do Brasil¹⁴.

Em relação a formação dos cirurgiões-dentistas que atuavam na Estomatologia ($n=32$), metade possuía apenas a graduação em odontologia, e a outra metade ($n=16$), maioria ($n=11$) com pós-graduação em Estomatologia por especialização/mestrado/doutorado, e o restante ($n=5$) atualização/aperfeiçoamento (Figura 2.). Para o funcionamento do CEO não é pré-requisito ser especialista, e sim, o profissional deter conhecimento, habilidades e competências na área específica da especialidade em que atua, não exige desempenho exclusivo de especialista¹².

Entre os 53 CEO, foi pouca a oferta capacitação para a detecção do câncer de boca para profissionais da Atenção Básica, 11,3% ($n=6$) (Tabela 1), resultados neste sentido, podem vir a ser um dos fatores que apontam deficiência no conhecimento em equipes de saúde bucal na atenção primária, em relação ao diagnóstico e manejo referente ao câncer bucal^{6,7,8} e ainda reforçam que o câncer de boca não tem sido alvo de discussão²².

A oferta de educação permanente para atenção básica em saúde bucal, é função do CEO, a ausência desta pode contribuir para a fragilização dos pontos da rede. O desenvolvimento nas competências no campo relacional e de aprendizagem é potencializador da continuidade do cuidado, o fortalecimento, centralidade na construção de uma linha de cuidado colaborativa¹⁰. Investir na formação das equipes da ESF potencializa o



cuidado, diagnóstico precoce do câncer de boca, supera a fragmentação das ações e a descontinuidade da atenção à saúde, organizando uma rede de atenção coordenada²³.

No grupo de CEO que oferecia estomatologia não aumentou a oferta da capacitação (Tabela 4) confirmando a fragilidade nas ações e sobre as responsabilidades dos serviços em estudo.

Os CEO que ofertavam Estomatologia (n=30), 93% (n=28) não tinham cota pré-definida de usuários para especialidade (Tabela 2), podendo configurar falta de articulação com a atenção primária sobre o fluxo de encaminhamentos e demandas contrariando assim, as perspectivas da PNSB, em relação ao CEO, ao preconizar que os municípios devam conhecer a demanda de cada especialidade.

Quanto aos registros de usuários com diagnóstico de câncer de boca, tanto no grupo que ofertava Estomatologia e que não ofertavam (Tabela 2 e 3), maior parte não fazem o registro, e o teste de associação apontou que a ocorrência de registros dos usuários com câncer bucal em CEO é uma condição não influenciada pela oferta de Estomatologia ($p=0,22$) (Tabela 4), revelando fragilidades nos serviços que ofertam Estomatologia, pois mesmo possuindo a especialidade, ficam a desejar nas ações de registro, assemelhando-se aos que não ofertam a especialidade.

O CEO ofertar Estomatologia influenciou a oferta de biópsias ($p=0,005$) (Tabela 4). A utilização da biópsia indica boa qualificação no exame de diagnóstico, pois é considerada padrão ouro entre os outros métodos diagnósticos²⁴, e por esse motivo tem-se estimulado, que seja ofertada também na atenção básica ampliando seu acesso¹³.

Necessário reforçar que, principalmente no âmbito público, são necessários maiores investimentos na formação de profissionais tornando-se essencial o incentivo à realização de biópsias na atenção primária, permitindo agir nos estágios iniciais da doença e contribuir efetivamente para diminuição da mortalidade por câncer oral qualidade e tempo de sobrevivência, facilitar o acesso, diminuindo a evasão de pacientes, e ainda diminuir os custos para o sistema de saúde público^{13,22}.

De acordo com o período estudado, a oferta de Estomatologia nos CEO da Paraíba, precisa ser reorganizada. É preciso implementações mais efetivas nos itens processo de trabalho, monitoramento da coordenação no cuidado, com efetuação dos registros de casos confirmados e suspeitos de câncer bucal, cotas de atendimento e educação permanente para equipes da atenção básica. Atentar-se que, os gestores são os responsáveis em garantir a oferta e manutenção das estruturas físicas, insumos, instrumentais e acesso a laboratórios para execução ou encaminhamento de exames de diagnósticos necessários e



profissionais devem promover a continuidade do cuidado na compreensão da integralidade e da atuação em rede de atenção à saúde.

É possível que o caráter avaliativo da fase de coleta de dados do PMAQ-CEO seja visto com possibilidade de fonte de viés de informação, todavia, acredita-se que o efeito deste tenha ocorrido aleatoriamente¹⁴.

Demonstra-se a importância de estudos desta natureza, e o quanto o PMAQ-CEO, pode contribuir como banco de dados acessível e abrangente, contou com todos CEO paraibanos ativos na época da AVE, consistindo em um censo, e contempla informações pertinentes para o processo de avaliação em saúde, o que é importante na tentativa de superar as iniquidades em saúde bucal, respeitar os investimentos financeiros e de recursos humanos aplicados até então, pelas políticas de saúde vigentes, em busca de garantir o que se é direito, a saúde, universal e equânime.

CONCLUSÃO

Aponta-se fragilidade na oferta e distribuição dos cuidados em CB na Paraíba em 2014. Ausência de profissionais e falhas no processo de trabalho e infraestrutura foram os principais entraves.

REFERÊNCIAS

- Sakamoto AJ, Brizon VSC, Bulgareli JV, Ambrosano GMB, Hebling E. Influência dos índices socioeconômicos municipais nas taxas de mortalidade por câncer de boca e orofaringe em idosos no estado de São Paulo. *Rev Bras Epidemiol* 2019; 22(E190013):1-10. Available from: <https://doi.org/10.1590/1980-549720190013>
- INCA - INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Boca 2018. Available from: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/boca/definição>. [acessado 2021 jan 5].
- Andrade JOM, Santos CAST, Oliveira MC. Fatores associados ao câncer de boca: um estudo de caso-controle em uma população do Nordeste do Brasil. *Revista Brasileira de Epidemiologia*. 2015; 18(4):894-905. Available from: <https://doi.org/10.1590/1980-5497201500040017>.
- Bezerra NVF, Leite KLF, Medeiros MMD, Martins ML, Cardoso AMR, Nonaka CFW, et al. Advanced-stage tongue and mouth floor cancer is related to tobacco and alcohol abuse. *J Public Health* 2018; 26:151–156. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10389-017-0859-3>.
- Lima FLT, O'Dwyer G. Políticas de Prevenção e Controle do Câncer Bucal à luz da Teoria da Estruturação de Giddens. *Ciência & Saúde Coletiva* 2020; 25(8):3201-3213. Available from: <https://doi.org/10.1590/1413-81232020258>
- Prado NS, Bonan RF, Leonel ACLS, Castro JFL, Carvalho EJA, Silveira FMM, et al. Awareness on oral cancer among patients attending dental school clinics in Brazil. *Med Oral*



Patol Oral Cir Bucal 2020; 25 (1):89-95. Available from: <http://dx.doi.org/doi:10.4317/medoral.23207>

Araújo MVA, Correa MO, Miranda MSL, Pinheiro HHC, Emmi DT, Barroso RFF. Avaliação dos serviços odontológicos na Atenção Básica na Região do Baixo Amazonas - Pará. RDAPO: Revista Digital da Academia Paraense de Odontologia 2017; 1(2):12-22. Available from: <https://doi.org/10.5935/2526-8155.20170009>

Furtado LSFA, Sales JLAM, Fontes NM, Batista MIHM, Carvalho AAT, Paulino MR. Câncer bucal, distúrbios potencialmente malignos e prevenção: uma revisão integrativa. REFACS (online) 2019; 7(4):479-490. Available from: <https://doi.org/10.18554/refacs.v7i4.3590>

Casotti E, Monteiro ABF, Filho ELC, Santos MP. Organização dos serviços públicos de saúde bucal para diagnóstico precoce de distúrbios com potencial de malignização do estado do Rio de Janeiro, Brasil. Ciênc. saúde coletiva 2016; 21(5):1573-1582. Available from: <https://doi.org/10.1590/1413-81232015215.10742>.

Casotti E. Rede de cuidado ao paciente com câncer de boca na Cidade do Rio de Janeiro. Diversitates Int J 2019; 11(2):33-48. Available from: <https://diversitates.uff.br/index.php/1diversitates-uff1/article/view/301/161>.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, SAGE - Sala de Apoio à Gestão Estratégica. Disponível em: <<https://sage.saude.gov.br/>>. Acesso em: 14 de jan.2021.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. A saúde bucal no Sistema Único de Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2018. 350 p.

Noro LRA, Landim JR, Martins MCA, Lima YCP. The challenge of the approach to oral cancer in primary health care. Ciênc Saúde Coletiva [Internet]. 2017 [cited 2018 Apr 12]; 22(5):1579-1587. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/csc/v22n5/1413-8123-csc-22-05-1579.pdf>

Galvão MHR, Roncalli AG. Desempenho dos municípios brasileiros quanto à oferta de serviços especializados em saúde bucal. Cadernos de Saúde Pública [online]. 2021; 37(1):e00184119. Available from: <<https://doi.org/10.1590/0102-311X00184119>>

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Sinopse do Censo Demográfico 2010: População nos Censos Demográficos, segundo as Grandes Regiões e as Unidades da Federação - 1872/2010. [acessado 2021 jan 3].

<https://egestorab.saude.gov.br/paginas/acesoPublico/relatorios/relHistoricoCoberturaSB.xhtml>. [acessado 2021 maio 1].

Limão NP, Protasio APL, Machado LS, Gomes LB, Valença AMG. Oferta de assistência odontológica especializada em la Atención Primaria de Brasil, Noreste y Paraíba. Revista Família, Ciclos de Vida e Saúde no Contexto Social 2017; 5:131-138; Available from: <http://dx.doi.org/10.18554/refacs.v5i0.1987>

Brasil. Ministério da Saúde. Saúde Mais Perto de Você: acesso e qualidade. Programa Nacional de Melhoria do Acesso e da Qualidade dos Centros de Especialidades Odontológicas (PMAQ-CEO): manual instrutivo. Brasília, 2013. Available from: http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/publicacoes/manual_instrutivo_PMAQ_CEO.pdf. [acessado 2021 jan 3].

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO. Relatório do 1º ciclo da avaliação externa do Programa de Melhoria do Acesso e da Qualidade dos Centros de Especialidades Odontológicas (AVE-PMAQ/CEO): resultados principais [recurso eletrônico] / organizadores: Nilcema Figueiredo, Paulo Sávio Angeiras de Goes, Petrônio José de Lima Martelli. – Recife: Editora UFPE, 2016. 100p.

Pereira MG. Epidemiologia: Teoria e Prática. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S.A; 2001.

Lakatos, EM. Marconi, MA. Fundamentos da Metodologia Científica. 8. Ed. São Paulo: Atlas, 2017.



Barros GIS, Casotti E, Gouvêa MV. Câncer de boca: o desafio da abordagem por dentistas. Rev. Enf. UFPE online, 2017; 11(11):4273-81. Available from: 10.5205/reuol.23542-49901-1-ED.111120170

Santos IV, Alves TDB, Falcão MML, Freitas VS. O papel do cirurgião-dentista em relação ao câncer de boca. Odontol. clín.-cient. 2011; 10(3):207-10. Available from: <http://revodonto.bvsalud.org/pdf/occ/v10n3/a03v10n3.pdf>

Torras CC, Escoda CG. Techniques for early diagnosis of oral squamous cell carcinoma: Systematic review. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2015; 20(3):305-15. Available from: <http://dx.doi.org/doi:10.4317/medoral.20347>



OSTEONECROSE EM PACIENTES ONCOLÓGICOS USUÁRIOS DE BISFOSFONATOS

Heliza Gomes Silva¹, Elisabete Martins da Silva¹, Jonildo Suéilton Santos de Melo¹, Dra. Maria Denise Leite Ferreira²

1 Discente da Faculdade Nova Esperança, João Pessoa - PB

2 Docente da Faculdade Nova Esperança, João Pessoa - PB

RESUMO

Introdução: Os disfosfonatos são uma classe de medicamentos que inibem a reabsorção óssea mediada por osteoclastos, ligando-se fortemente aos cristais de hidroxiapatita inibindo a formação e a dissolução desses cristais. Eles possuem efeitos colaterais mínimos, porém, casos de osteonecrose de mandíbula têm sido relatados na literatura como um efeito adverso grave em pacientes com câncer tratados com bisfosfonatos. **Objetivo:** Analisar a osteonecrose em pacientes usuários do ácido zoledrônico e pamidronato dissódico para tratamento de neoplasias malignas. **Método e materiais:** Foi realizada uma pesquisa bibliográfica utilizando as seguintes bases de dados: PubMed, Scielo, Lilacs e Web of Science, na qual foi selecionados artigos dos últimos 5 anos em português, inglês e espanhol, utilizando os termos de pesquisa: disfosfonatos, osteonecrose e carcinoma. **Resultados:** Foi analisado que pacientes que fazem uso endovenoso, por longo período de tempo, do ácido zoledrônico e pamidronato dissódico têm maior risco de osteonecrose nas regiões de mandíbula, seguida da maxila. São utilizadas no tratamento das lesões ósseas metastáticas do câncer de mama e próstata, mieloma múltiplo, hipercalemia maligna e doença de Paget do osso. Na maioria dos casos, a lesão é precedida por algum tipo de trauma ou infecção antecedente. O seu diagnóstico é principalmente clínico e o tratamento é medicamentoso e cirúrgico, mas novas terapêuticas vêm sendo utilizadas, como o uso de laser e ozonioterapia. **Conclusão:** O estudo mostrou que pacientes usuários desse medicamento precisam ter acompanhamento médico- odontológico com foco em prevenir a osteonecrose e que é necessário maiores pesquisas das novas formas de tratamento dessa doença.

Palavras-chave: Osteonecrose; Disfosfonatos; Carcinoma.

OSTEONECROSIS IN ONCOLOGICAL PATIENTS USING BISPHOSPHONATES

ABSTRACT

Introduction: Dysphosphonates are a class of drugs that inhibit osteoclast-mediated bone resorption, binding strongly to hydroxyapatite crystals, inhibiting the formation and dissolution of these crystals. They have minimal side effects, however, cases of osteonecrosis of the jaw have been reported in the literature as a serious adverse effect in cancer patients treated with bisphosphonates. **Objective:** To analyze osteonecrosis in patients using zoledronic acid



and disodium pamidronate for the treatment of malignant neoplasms. Method and materials: A bibliographic search was carried out using the following databases: PubMed, Scielo, Lilacs and Web of Science, in which articles from the last 5 years were selected in Portuguese, English and Spanish, using the search terms: diphosphonates, osteonecrosis and carcinoma. Results: It was analyzed that patients who use intravenous, for a long period of time, zoledronic acid and disodium pamidronate have a higher risk of osteonecrosis in the mandible regions, followed by the maxilla. They are used in the treatment of metastatic bone lesions of breast and prostate cancer, multiple myeloma, malignant hypercalcemia and Paget's disease of the bone. In most cases, the injury is preceded by some form of trauma or a previous infection. Its diagnosis is mainly clinical and the treatment is drug and surgical, but new therapies are being used, such as the use of laser and ozone therapy. Conclusion: The study showed that patients who use this medication need to have medical and dental care with a focus on preventing osteonecrosis and that further research is needed on new forms of treatment for this disease.

Keywords: Osteonecrosis; Diphosphonates; Carcinoma.

INTRODUÇÃO

Os bisfosfonatos são uma classe de medicamentos anti reabsortivos, análogos do pirofosfato, os quais se ligam à hidroxiapatita encontrada no osso. A partir da década de 60 houve o reconhecimento do uso desses medicamentos para tratamento de doenças como osteoporose, doença de Paget, osteogênese imperfeita, lesões ósseas metastáticas de câncer de mama e próstata, mielomas múltiplo, hipercalcemia maligna. Dentre os inúmeros benefícios, um efeito adverso grave foi reconhecido no ano de 2003 quando 36 casos de pacientes com osteonecrose foram descobertos após o uso de pamidronato dissódico ou ácido zoledrônico.^{1,2,6,8,9}

Seu mecanismo de ação consiste basicamente na redução do mecanismo de mineralização óssea de forma dose-dependente, inibindo a função dos osteoclastos através de células precursoras, resultando na morte celular. Os bisfosfonatos podem reduzir o número de vasos sanguíneos e inibem a função das células endoteliais. Essas ações colaboram para o desenvolvimento da osteonecrose por um conjunto de isquemias e depois por infecção secundária.^{1,8}

A osteonecrose acontece devido à redução da vascularização, assim o tecido ósseo perde a capacidade de remodelação e acaba resultando em uma área necrótica. Os sintomas geralmente são exposição do osso e secreção purulenta, podendo haver queixa de dor e dificuldade ao mastigar.⁹ Sendo assim, o artigo tem como objetivo analisar a osteonecrose em pacientes usuários do ácido zoledrônico e pamidronato dissódico para tratamento de neoplasias malignas.



METODOLOGIA

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica utilizando as seguintes bases de dados: PubMed, Scielo, Lilacs e Web of Science, na qual foram selecionados artigos dos últimos 5 anos em português, inglês e espanhol. Os critérios de inclusão foram: artigos clínicos e de revisão, que abordavam o tema proposto – Osteonecrose em pacientes usuários de bisfosfonatos para tratamento oncológico. Os descritores e keywords utilizados, foram: disfosfonatos, osteonecrose e carcinoma. Os dados foram analisados, cruzados e debatidos para a realização da redação.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os bisfosfonatos têm uma baixa lipofilicidade, são mal absorvidos, cerca de 50% da dose absorvida liga-se ao osso e o resto é eliminado pelos rins sem metabolização. É bem distribuído pelo plasma, o seu período de vida é de algumas horas, porém no osso é cerca de anos⁸.

Eles se ligam a hidroxiapatita no osso, durante a reabsorção óssea e são liberados da superfície óssea podendo re-incorporar ao osso recém formado ou aos osteoclastos, onde se ligam por meio de cadeias R2 e R1, atuando como análogos estruturais, impedindo o recrutamento dos osteoclastos, gerando apoptose dos osteoclastos consequentemente prejudicando o dinamismo natural do osso⁸.

O mecanismo no qual ocorre a osteonecrose é incerto, porém, a sua capacidade anti-angiogênica diminui o suprimento vascular, prejudica a recuperação tecidual levando a necrose avascular, e com o déficit de remodelação óssea, pode explicar uma maior prevalência da osteonecrose após traumas na região^{2,3,9}. Os usuários de ácido zoledrônico e pamidronato dissódico intravenoso, que tiveram um longo período de uso, apresentaram maior incidência de osteonecrose da mandíbula, seguida da maxila^{1,5,4,10}. Os bifosfonatos se acumulam preferencialmente dentro da mandíbula por causa da rápida renovação óssea neste local, bem como um rico suprimento vascular¹.

O trauma é um dos principais fatores para o desenvolvimento da osteonecrose nos usuários de bisfosfonatos, sendo a cirurgia dentoalveolar a principal causa desses traumas (extrações, colocação de implantes e apicectomias). Pela mandíbula ser um local onde geralmente é alvo de cirurgias, além de que, a osteonecrose pode ser iniciada por pequenos traumas, microdanos e microfissuras, que ocorrem nas atividades diárias como a mastigação, e também, como a mandíbula é um osso articulável, ela pode apresentar mais



microfissuras e microdanos que a maxila, conseqüentemente a mandíbula apresentaria maior incidência da osteonecrose por manifestação espontânea, e por traumas provenientes de cirurgias ^{1,2,4,8}.

O seu diagnóstico é feito por identificação clínica, observa-se paciente com tratamento anterior ou atual de bisfosfonatos, ulcerações na mucosa com exposição óssea que persistiu por mais de 8 semanas, secreção purulenta e sem histórico de radioterapia. radiograficamente pode ser apresentar aumento da densidade trabecular, formação de sequestros ósseos, cicatrização deficiente de alvéolos de extração, alargamento do canal mandibular e/ou do assoalho do seio maxilar e neoformação óssea periosteal, histologicamente, apresenta osso necrótico, vasto infiltrado inflamatório e presença de *Actinomyces sp* ^{1,3,4,8,10,12}.

Inicialmente ela pode se apresentar assintomática, em alguns casos permanece assintomática, mas quando há sintomas estão associados a inflamação ou infecção dos tecidos adjacentes. Os sinais e sintomas mais relatados são dor, edema, mobilidade dentária, ulceração, eritemas, parestesias e dificuldades mastigatórias ^{2,3,5,9}.

A prevenção é considerada o tratamento chave para lidar com a osteonecrose associada a bisfosfonatos. A consulta ao dentista para eliminação de infecções, anterior ao tratamento, como também, procedimentos dentários que poderiam desencadear a osteonecrose e o acompanhamento do paciente na manutenção da higiene oral evitando possíveis infecções é um meio eficiente de prevenção ^{1,2,8}.

Mas há outros procedimentos que podem ser conservadores ou mais radicais, que são utilizados de acordo com o estado da lesão, como: câmara hiperbárica, ozonioterapia, ressecção, debridamento cirúrgico local, antibioticoterapia, sequestrectomia e laserterapia. A utilização de laserterapia junto ao procedimento cirúrgico apresentou bons resultados ^{1,8,11}.

CONCLUSÃO / CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo mostrou que pacientes usuários desse medicamento precisam ter acompanhamento médico-odontológico, o que enfatiza a necessidade do cirurgião dentista compor a equipe multidisciplinar do hospital, pois a osteonecrose induzida é de difícil diagnóstico e de tratamento complexo. O manejo do paciente tem como foco a prevenção, já que apenas o uso do bifosfonatos sem fatores coadjuvantes, como acúmulo de placa e traumas dentários e nas mucosas, não se demonstrou suficiente para desenvolver a osteonecrose.



É necessário mais estudos sobre o mecanismo de ação dos BFs nos ossos da maxila e mandíbula, a fim de compreender a sua atuação e qual o tratamento pode ser mais adequado, além de ser de grande relevância maiores pesquisas das novas formas de tratamento que tem demonstrado serem eficazes para essa doença.

REFERÊNCIAS

- de Jesus A, Sousa Filho F, Cardoso J, Câncio A, Simões C, de Farias, J. Tratamento cirúrgico para osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos: relatos de casos. *Revista Da Faculdade De Odontologia - UPF*, 2019. Acesso em 17 de março de 2021. <https://doi.org/10.5335/rfo.v24i1.8790>. Disponível em: <http://seer.upf.br/index.php/rfo/article/view/8790/114114481>.
- Duque M, Ribeiro A, Burzlaff J, Silveira V, Tonietto L, Calcagnotto T. Osteonecrose mandibular associada ao uso de bisfosfonatos tratada com plasma rico em fibrina leucocitária: relato de caso. *Revista Da Faculdade De Odontologia - UPF*, Passo Fundo-RS, v. 22, n. 3, p. 368-373, set./dez. 2017. <https://doi.org/10.5335/rfo.v22i3.7612>. Acesso em 17 de março de 2021. <https://doi.org/10.5335/rfo.v24i1.8790>. Disponível em: <http://seer.upf.br/index.php/rfo/article/view/7612/114114145>.
- Fonca C, et al. Osteonecrose dos maxilares associada a medicamentos: revisão da literatura e proposta de prevenção e tratamento. *Rev. medic. Chile*, Santiago, v. 148, n. 7, pág. 983-991, julho de 2020. Disponível em <https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872020000700983&lng=es&nrm=iso>. Acessado em 17 de março de 2021. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872020000700983>.
- Lacerda JCT, Junior AACP, Macedo LM, Moreira LIR, Alves JFCS. Osteonecrose dos Maxilares Associada ao uso de Bisfosfonatos. *Rev. Cir. Traumatol. Buco-Maxilo-Fac., Camaragibe* v.17, n.1, p. 40-45, jan./mar. 2017 *Brazilian Journal of Oral and Maxillofacial Surgery - BrJOMS*. ISSN 1808-5210. Acesso em 17 de março de 2021. <https://doi.org/10.5335/rfo.v24i1.8790>. Disponível em: <http://www.revistacirurgiabmf.com/2017/01/Artigos/08ArtigosoclinicoOsteonecrose.pdf>.
- Maciel AP, et al. Perfil clínico de indivíduos com osteonecrose da mandíbula relacionada a bisfosfonatos: uma revisão integrativa. *São Paulo Med. J.*, São Paulo, v. 138, n. 4, pág. 326-335, agosto de 2020. <https://doi.org/10.1590/1516-3180.2019.0352.r2.15052020>. Acesso em 17 de março de 2021. <https://doi.org/10.1590/1516-3180.2019.0352.r2.15052020>. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-31802020000400326&lng=en&nrm=iso>.
- Mattis F, Gomes F V, Mayer L. Perda tardia de implante dentário devido a osteonecrose associada ao uso de bisfosfonatos: relato de caso clínico. *Revista da AcBO*, n. 1 (2016)-ISSN 2316-7262. Acesso em 17 de março de 2021. <https://doi.org/10.5335/rfo.v24i1.8790>. Disponível em: <http://www.rvacbo.com.br/ojs/index.php/ojs/article/view/293/358>.
- Moraes, M.B, et al. Use of ozone therapy together to low power laser in osteonecrosis induced bisphosphonates - Clinical case. *Braz Dent Sci*, Instituto de Ciência e Tecnologia Campus de São José dos Campos, Vol. 19, No 1, p. 129-134, Jan/Mar, 2016.
- Sales KO, Conceição LS. A Atuação do cirurgião-dentista frente à osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos: uma revisão de literatura. *J Business Techn*. 2020. Acesso em 17 de março de 2021. <https://doi.org/10.5335/rfo.v24i1.8790>. Disponível em: <https://jnt1.websiteseuro.com/index.php/JNT/article/view/562/433>.



Santos WB, et al. Osteonecrose dos Maxilares associada ao uso crônico de bisfosfonatos: relato de caso. Revista Eletrônica Acervo Saúde / Electronic Journal Collection Health, ISSN 2178-2091. Vol.12, Feb 15, 2020. DOI:<https://doi.org/10.25248/reas.e2398.2020>. Acesso em 17 de março de 2021. <https://doi.org/10.5335/rfo.v24i1.8790>. Disponível em: <https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/2398/1348>.

Souza T. Osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos intravenosos. Revista Cathedral, Fevereiro de 2020. Acesso em 17 de março de 2021. <https://doi.org/10.5335/rfo.v24i1.8790>. Disponível em: <http://cathedral.ojs.galoa.com.br/index.php/cathedral/article/view/46>.

Spezzia S. Implicações odontológicas do emprego dos bisfosfonatos: osteonecrose no complexo ósseo maxilo-mandibular. Revista ciências e odontologia, v. 3, n. 2, 2019. Acesso em 17 de março de 2021. <https://doi.org/10.5335/rfo.v24i1.8790>. Disponível em: <http://revistas.icesp.br/index.php/RCO/article/view/502>.

Zago PMW. Perfil microbiológico bucal dos pacientes portadores de osteonecrose maxilar induzida por bisfosfonatos. Rev. Investig, Bioméd. São Luís, 9(2): 187-97, 2017.



PERFIL DOS ÓBITOS POR CÂNCER DE TRAQUEIA, BRÔNQUIOS E PULMÕES NO ESTADO DE PERNAMBUCO NOS ANOS DE 2014-2019

Allanna Stephany Cordeiro de Oliveira (allannastephanny@gmail.com),
Ruth Araújo de Almeida,
Jéssica Beatriz Pachêco Cavalcante,
Maria Eduarda Bezerra Lopes,
Allan Batista Silva (orientador)

Faculdade UniNassau - João Pessoa, PB

RESUMO

Introdução: Do ponto de vista da morbimortalidade, o câncer de pulmão é a principal causa de morte por tumores malignos em todo o mundo, desde 1985, o tipo de câncer ocupa o primeiro lugar. A identificação dos grupos mais vulneráveis se torna fundamental para que possam ser desenvolvidas ações com efetividade de controle voltada a esse agravo de saúde. **Objetivo:** Analisar o perfil dos óbitos por câncer de traqueia, brônquios e pulmão em Pernambuco, entre os anos de 2014 e 2019. **Método e materiais:** Trata-se de um estudo ecológico com abordagem quantitativa. Os dados foram coletados na base de dados do INCA - Instituto Nacional de Câncer, com os anos de 2014 a 2019. **Resultados:** Diante da análise é visto que ocorreram ao todo 5840 mortes dentre os anos estudados, sendo o ano com maior quantitativo o de 2019 com 1042, nos quais 3134 óbitos foram de homens e 2705 de mulheres. Quando analisado as mortes por faixa etária, é observado que a idade com menor índice de falecimento está entre 0 a 39 anos, com 109 óbitos. A faixa etária com maior índice se encontra entre 60 a 79 anos, com 3.356 mortes. **Conclusão:** Dessa maneira, os homens com idade entre 60 a 79 anos são os mais atingidos com esta fatalidade, podendo ser explicado pelo fato que os homens procuram menos as unidades de saúde. Assim os serviços de saúde necessitam elaborar mais projetos voltados a saúde do homem para maior captação, desenvolvendo uma maior rede de prevenção.

Palavras-chave: neoplasias pulmonares; neoplasias da traqueia; neoplasias dos brônquios; mortalidade.

PROFILE OF DEATHS FROM TRACHE CANCER, BRONCHES AND LUNGS IN THE STATE OF PERNAMBUCO IN THE YEARS 2014-2019

ABSTRACT

Introduction: From the point of view of morbidity and mortality, lung cancer is the main cause of death from malignant tumors worldwide, since 1985, the type of cancer occupies the first place. The identification of the most vulnerable groups becomes essential so that actions can be developed with effective control aimed at this health problem. **Objective:** To analyze the profile of deaths from tracheal, bronchial and lung cancer in Pernambuco, between 2014 and 2019. **Method and materials:** This is an ecological study with a quantitative approach. The data were collected in the database of INCA - National Cancer Institute, from 2014 to 2019. **Results:** In view of the analysis, it is seen that there were a total of 5840 deaths among the years studied, the year with the highest number being that of 2019 with 1042, in which 3134 deaths were men and 2705 women. When analyzing deaths by age group, it is observed that the age with the lowest death rate is between 0 and 39 years, with



109 deaths. The age group with the highest rate is between 60 and 79 years old, with 3,356 deaths. **Conclusion:** In this way, men aged 60 to 79 years are the most affected with this fatality, which can be explained by the fact that men seek less health facilities. Thus, health services need to develop more projects aimed at men's health for greater uptake, developing a greater prevention network.

Keywords: lung neoplasms; tracheal neoplasms; bronchial neoplasms; mortality.

INTRODUÇÃO

O termo câncer se refere a tumores malignos, que são lesões dilatadas e células formadas a partir do aumento desordenado das células, elas geralmente crescem rapidamente, e muitas células causam graves distúrbios da homeostase, eventualmente levando à morte do indivíduo¹.

A prevalência do câncer é relevante em todo o mundo. Em 2018, uma em cada seis mortes no mundo estava relacionada a esse tipo de doença. Em países de baixa e média renda, os tumores malignos também causam cerca de 70% das mortes². Devido ao aumento da incidência e prevalência no Brasil, tem causado graves problemas de saúde pública, o que se reflete na alta incidência dessa doença. O tumor é considerado a segunda causa de morte no mundo e, em alguns países desenvolvidos, já é a principal causa³.

No Brasil, em 2020, houveram 309.750 novos casos de câncer, sendo que 30.200 foram apenas de câncer de traqueia, brônquios e pulmões, no qual os homens tiveram o maior quantitativo desses casos, com 17.760. Além disso, os dados mostram que este tipo de câncer possui maiores números de mortes, onde em 2019, esteve em primeiro lugar no quantitativo de óbitos de homens, com 16.733 e em segundo no de mulheres, 12.621 mortes⁴.

Desse modo, estudiosos⁵ apontam que haverá um aumento das taxas de mortalidade por câncer tanto no sexo masculino quanto no feminino até o ano de 2030, sendo mais notório para as regiões Norte e Nordeste em comparação com as demais regiões do Brasil. As diferenças regionais e de sexo continuaram acentuadas. É possível observar também que os idosos ocupam a maior quantidade de óbitos fazendo com que a estimativa de vida dessa faixa etária diminua.

O câncer de pulmão é uma doença crônica não transmissível que pode ser desencadeada por fatores internos como alterações genéticas ou predisposição hereditária e externos como é o caso do estilo de vida e fatores ambientais⁶.



O tabagismo é a principal causa dos cânceres de pulmão, traqueia e brônquios. Essas neoplasias possuem uma alta taxa de mortalidade, o que se caracteriza pela sua causa, é o hábito de fumar, contudo pode acontecer um papel preventivo específico que possua um bom efeito, ou seja, cesse o tabagismo. Outras causas incluem infecção pulmonar, poluição do ar, doença pulmonar obstrutiva crônica, fatores genéticos, idade avançada, exposição ocupacional a agentes químicos ou físicos⁷.

Dessa maneira a eliminação do tabagismo será o fator mais influente na redução da incidência do câncer de pulmão e, para promover a saúde no país, o Ministério da Saúde vem esclarecendo isso no INCA desde o final da década de 1980. Assim, como o tabagismo é um dos principais fatores de risco modificáveis para o câncer de pulmão, e o Brasil é referência em política de prevenção e controle do seu uso, é muito importante avaliar se esses esforços governamentais têm impacto na prevalência do uso⁶.

Dessa forma, é visto que para a diminuição dos índices de cânceres de pulmão, traqueia e brônquios, no qual se considera um câncer evitável, necessita-se de medidas preventivas por meio dos profissionais da saúde, aumentando a conscientização dos públicos alvos e com a análise dos perfis de mortalidade o sistema de saúde poderá aderir programas voltados para cada população.

Sendo assim, o presente trabalho tem como objetivo analisar o perfil dos óbitos por câncer de traqueia, brônquios e pulmão em Pernambuco, entre os anos de 2014 e 2019.

METODOLOGIA

O presente trabalho trata-se de um estudo ecológico do tipo descritivo e exploratório, com abordagem quantitativa. Reunidos no mês de fevereiro de 2021, os dados referentes ao número de óbitos de câncer de traqueia, brônquios e pulmões foram coletados na base de dados do Atlas On-Line de Mortalidade por Câncer, disponibilizados pelo INCA - Instituto Nacional de Câncer⁸. Na referida base de dados foram coletadas as seguintes variáveis: ano de notificação, sexo e faixa etária. Ressalta-se que os dados obtidos são pertencentes aos casos registrados no Estado de Pernambuco entre anos de 2014 e 2019.

Os dados foram tabulados e analisados através do programa *Microsoft Office Excel 2013*. Ressalta-se ainda que, por se tratar de um banco de dados de livre

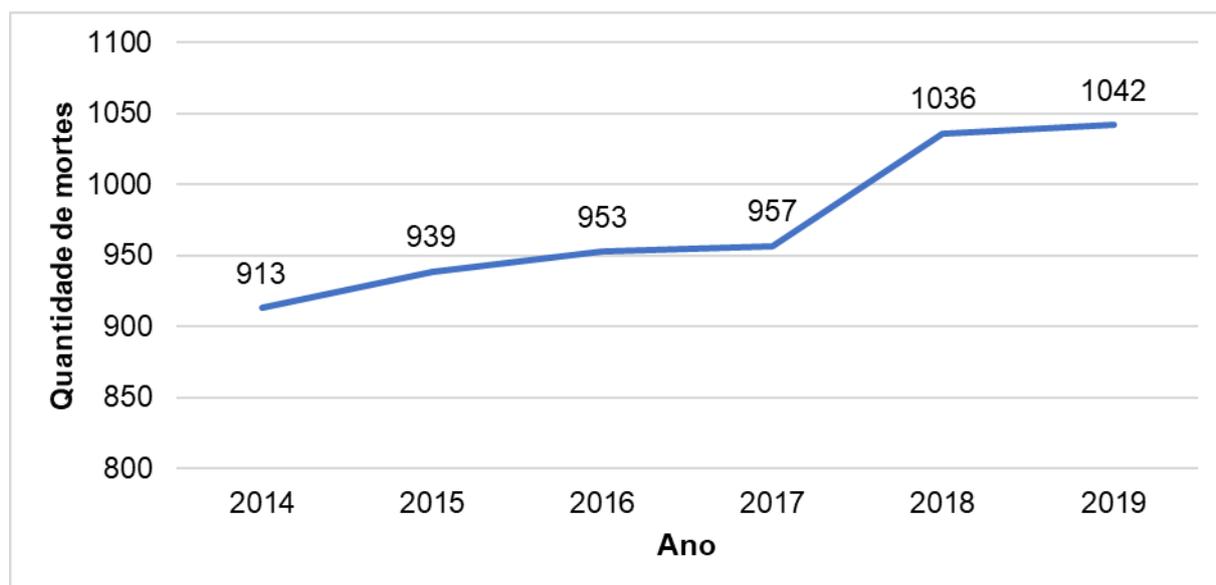


acesso, não se fez necessário submeter o projeto ao Comitê de Ética em Pesquisa, de acordo com a Resolução 466/2012.

RESULTADOS

Os dados revelaram que entre 2014 a 2019 foram registradas 5.840 mortes por câncer de traqueia, brônquios e pulmão no estado de Pernambuco, com uma média anual de 1.168 mortes. Ao longo do período analisado, conforme apresentado na Figura 1, observa-se um aumento no número de óbitos. Em 2014 foram registrados 913 óbitos, enquanto que em 2019 foram 1.042.

Figura 1. Distribuição do número de óbitos por câncer de traqueia, brônquios e pulmão no Pernambuco ao longo dos anos, 2014-2019.

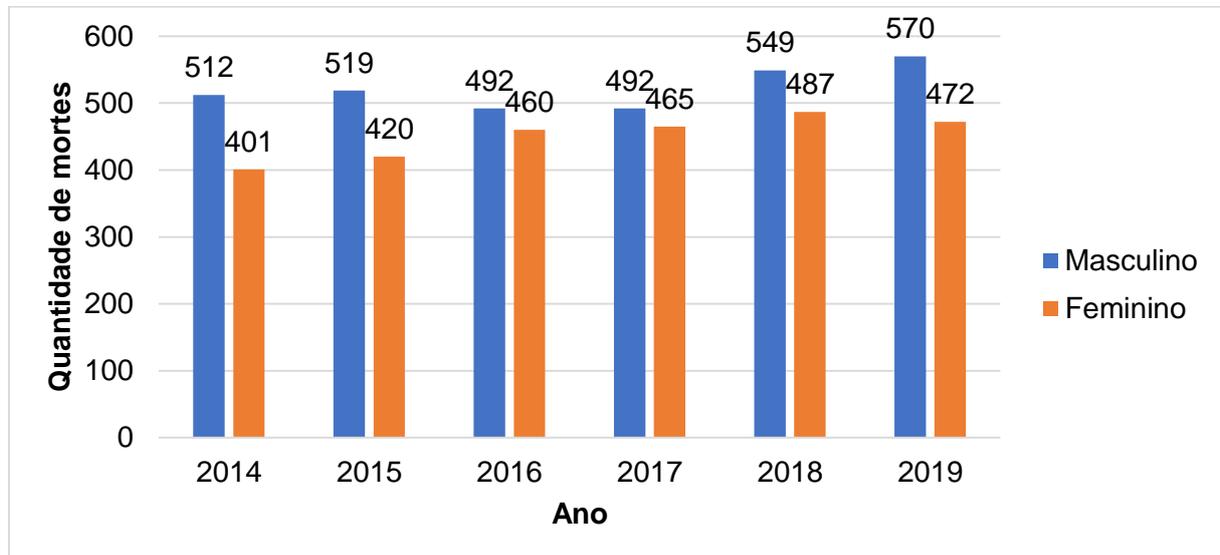


Fonte: INCA, 2021.

Da totalidade de mortes, verificou-se que 54% foram do sexo masculino e 46% do sexo feminino. O sexo masculino apresentou uma média anual de 627 mortes e o sexo feminino de 541 mortes ao ano. Em todos os anos analisados o número de óbitos do sexo masculino se manteve mais elevado em relação ao sexo feminino, como pode ser visto na Figura 2.



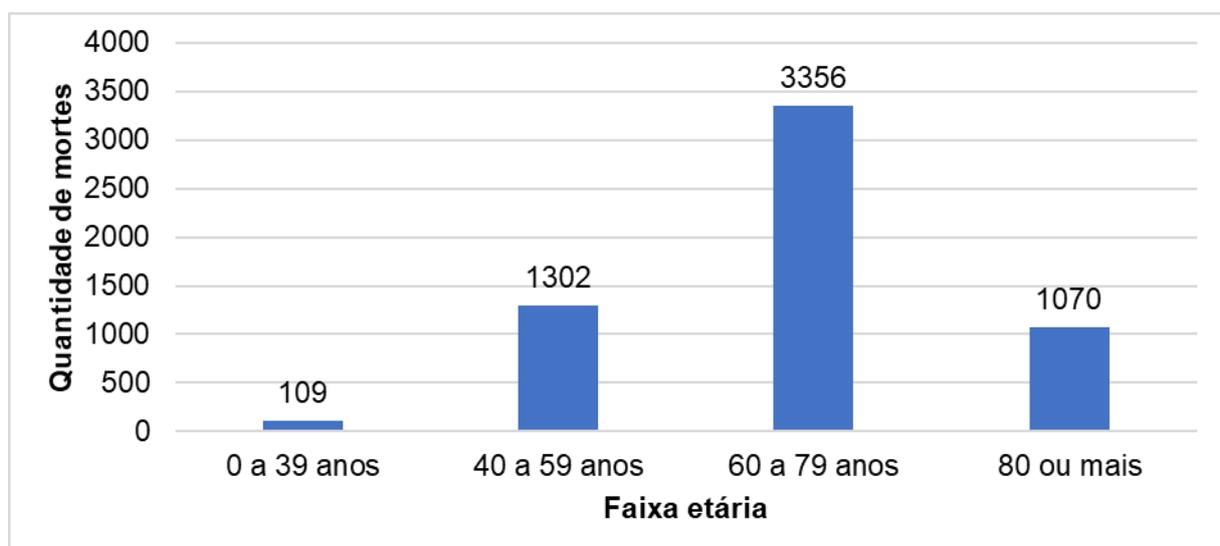
Figura 2. Distribuição de mortes por câncer de traqueia, brônquios e pulmão no estado, Pernambuco, 2014-2019, por sexo.



Fonte: INCA, 2021.

Quando analisada as mortes por faixa etária, verificou-se que a idade com menor índice de falecimento está entre 0 a 39 anos, com 109 óbitos, totalizando 2% das mortes e a faixa etária com maior índice se encontra entre 60 a 79 anos, com 3.356 mortes, correspondendo 57% do total de óbitos, como pode ser verificado na Figura 3.

Figura 3. Relação das mortes de câncer de traqueia, brônquios e pulmão no estado, Pernambuco, 2014-2019, por faixa etária.



Fonte: INCA, 2021.



DISCUSSÃO

No presente estudo o estado de Pernambuco apresentou um aumento entre 2014 e 2019 no número de casos por câncer de traqueia, brônquios e pulmão, crescimento este que foi de 913 mortes em 2014 para 1042 mortes em 2019, representando um aumento de 12,4% nos óbitos ao comparar estes dois anos. Nesse período, os homens protagonizaram 56,1% e 54,7% dos óbitos em 2014 e 2019, respectivamente.

Estudiosos apontam que o atual cenário global é expresso por uma reorganização demográfica que evidencia o envelhecimento populacional, fator que predispõe uma mudança significativa no perfil epidemiológico e na distribuição de agravos à saúde, principalmente no que diz respeito às neoplasias. A urbanização e industrialização, ao passo que apresenta a sociedade a contextos inovadores, expõem os indivíduos a fatores carcinogênicos que se expressam na alimentação e outros hábitos cotidianos. Paralelo a isto, ações que evidenciem a importância de um estilo de vida equilibrado, que enfoquem a promoção à saúde, e ainda, que informem os fatores de risco para o desenvolvimento do câncer, ainda são escassas³.

Além disso, dados como o do presente estudo corroboram com outros pesquisadores que evidenciam que, ao longo dos anos, as neoplasias que acometem as vias aéreas foram se tonando mais ascendentes em todo mundo, dando destaque aos casos de morbimortalidade por malignidades de pulmão e brônquios. No ano de 2002, esta já era a principal causa de morte na América do Norte e Europa, e hodiernamente, continua liderando os índices de prevalência de tumores malignos em todo o mundo, com um aumento de 2% em sua incidência anualmente⁹.

No Brasil este achado se torna ainda mais preocupante, pois as tendências de mortalidade por câncer, principalmente para as regiões Norte e Nordeste, são crescentes para homens e mulheres até 2030. Para este mesmo ano, prediz-se também que as regiões Norte e Nordeste apresentarão a maior taxa de mortalidade por câncer de todo o país. Até o ano de 2010, o Nordeste contemplou um total de 3.403 óbitos evidenciados por câncer somente em idosos, onde os cânceres de traqueia, brônquios e pulmão expressaram 15,6% dos óbitos em homens e 12,7% de mortes em mulheres. Ao analisar a incidência entre os estados, observou-se o Ceará, Pernambuco e o Rio Grande do Norte contemplaram o maior número de casos¹⁰.



Além disso, pesquisadores¹¹ corroboram com os resultados do presente estudo, que põe em evidência para o estado de Pernambuco, uma maior prevalência de óbitos nos indivíduos entre 60 e 79 anos de idade, tendo este grupo, protagonizado 57% do total de 5.840 mortes registradas entre 2014 e 2019. Em paralelo, os indivíduos com idade igual ou superior a 39 anos foram responsáveis por apenas 2% das mortes. Cabe ressaltar, que os casos de acometimento e falecimento por câncer de traqueia, brônquios e pulmão estão presentes em todas as faixas etárias, entretanto, o potencial de morte aumenta com o passar da idade.

O grande número de casos de neoplasias de vias aéreas é comumente associado ao contato com o tabaco ou hábito de fumar, ademais, observa-se um aumento do tabagismo entre as mulheres, fator que corrobora com o aumento das taxas de mortalidade para esse grupo com o passar dos anos. Em consonância, a mortalidade observada na população idosa pode ser entendida e associada a uma possível experiência com o tabaco no passado, uma vez que, esse agravo pode permanecer latente por até 30 anos¹².

Ao analisar os resultados do presente trabalho é possível observar o crescimento de mortes anuais por câncer de traqueia, brônquios e pulmão em mulheres entre 2014 e 2019. Este achado entra em consonância com uma revisão crítica¹², que associou o aumento das taxas de mortalidade para este grupo de neoplasias a uma possível prática tabagista.

Além disso, há evidências que o uso do tabaco será refletido em agravos à saúde e mortalidade cerca de 30 anos depois, fator que pode explicar o maior índice de acometimento por câncer no trato respiratório em indivíduos de idade mais elevada. Ademais, o aumento da tendência desta carcinogênese no sexo feminino pode ser explicado pelo fato de que as mulheres iniciaram o hábito de fumar mais tardiamente em função da influência midiática. Vale salientar, que apesar do tabagismo ter participação em 90% dos casos, outros fatores endógenos e ambientais também influenciam o desenvolvimento neoplásico¹³.

A disparidade geográfica e padrão irregular de mortes por este tipo de câncer evidenciam a necessidade de uma maior vigilância, como também, a importância da criação de programas que objetivem a promoção em saúde e a conscientização a cerca dos fatores de risco evitáveis. Ademais, a ampliação do acesso aos serviços de saúde para diagnóstico e tratamento precoce é crucial e deve ser feita de maneira igualitária dentre as regiões do país, visto que, áreas socioeconomicamente menos desenvolvidas, muitas vezes possuem menos acesso as políticas públicas de saúde¹⁴.



CONSIDERAÇÕES FINAIS

No estado de Pernambuco, entre os anos 2014 e 2019, observou-se um aumento quantitativo de mortes registradas por câncer de traqueia, brônquios e pulmão. Diante do exposto, notou-se uma maior prevalência da patologia em indivíduos do sexo masculino, como também, observou-se uma maior incidência de mortes no grupo que possuía faixa etária entre 60 a 79 anos de idade, corroborando com os achados na literatura, que relatam o aumento da incidência do câncer de traqueia, brônquios e pulmões em indivíduos do sexo e com o passar da idade.

O cenário global atual evidencia o envelhecimento populacional, e este fator pode explicar a maior prevalência de casos de câncer neste grupo mais senil. Ademais, observa-se uma relação com o consumo do tabaco e os casos de câncer, visto que, as consequências do tabagismo se dão após um grande período de uso e também está mais associado aos homens, caracterizando assim o perfil deste tipo de câncer.

Dada a relevância desta problemática para a saúde pública, torna-se imprescindível o reforço e criação de políticas públicas relacionadas ao controle desta patologia, e que as mesmas, venham a incentivar a prevenção, diagnóstico, e o tratamento para este agravo. Ressalta-se ainda que é de grande importância que os gestores de Pernambuco reorganizem suas campanhas e programas de prevenção para este tipo de câncer, com ações voltadas principalmente para a população masculina, além do mais, também se faz necessário promover um rastreamento mais incisivo naqueles com faixa etária entre 60 a 79 anos de idade.

REFERÊNCIAS

- Filho GB. Patologia. 9ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2016.
- Martins SM. Morte por câncer e doença cardiovascular entre dois brasis. *Arq Bras Cardiol.* 2020;114(2):207-208.
- Dallouf FA, Pinheiro PF, Oliveira CHO, Melo DBD, Possebon L, Girol AP. Epidemiologia do câncer no sistema de saúde pública de Catanduva, São Paulo, Brasil. *Cuid Enferm.* 2020;14(1):28-34.
- Instituto Nacional de Câncer [homepage na internet]. Incidência e mortalidade estimada conforme a localização primária do tumor e sexo [acesso em 16 abr 2021]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>.
- Barbosa IR, Souza DLB, Bernal MM, Costa ICC. Cancer mortality in Brazil: Temporal Trends and Predictions for the Year 2030. *Medicine.* 2015; 94(16): e746.
- Novo CPD, Zanin L, Perin V, Fonseca MRCC. Mortalidade por câncer de pulmão: perfil e tendências após a vigência da Lei Antifumo. *REFACS.* 2021; 9:252-263.



- Bergamin LP, Silveira K, Oliveira JK, Zanine EO. Perfil epidemiológico do câncer de pulmão e brônquios em relação ao tipo histológico: um estudo epidemiológico na cidade de Cascavel-PR em comparação com o Paraná. *FAG J Health*. 2020;2(1):142-148.
- Instituto Nacional de Câncer [homepage na internet]. Atlas On-Line de Mortalidade [acesso em 20 abr 2021]. Disponível em: <https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/>.
- Junior CJS, Torres FBO, Bezerra IA, Silva DP, Sousa MNF, Misael JR. Incidência de neoplasias do trato respiratório em idosos de um estado do nordeste: análise das taxas de morbimortalidade. In: Anais do 70º Reunião Anual da Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência [Internet]. 2018 Jun 22-28; Maceió, AL. Maceió: Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência; 2018 [acesso em 21 abr 2021] Disponível em: http://www.sbpcnet.org.br/livro/70ra/trabalhos/resumos/1435_1f1c02d530afb6ad1bb061cd1e3f90bf5.pdf
- Carvalho JB, Paes NA. Taxas de mortalidade por câncer corrigido para os idosos dos estados do Nordeste brasileiro. *Cien Saude Colet*. 2019; 24(10):3857-3866.
- Cunha CS, Sousa IM, Carvalho DNR, Dergan MRA, Sousa SML, Silva TF, et al. O perfil clínico epidemiológico do idoso com câncer de brônquio e pulmão no Pará entre os anos de 2014-2018. *Res Soc Dev*. 2021; 10(04):1-11.
- Panis C, Kawasaki ACB, Pascotto CR, Justina EYD, Vicentini GE, Lucio LC, et al. Revisão crítica da mortalidade por câncer usando registros hospitalares e anos potenciais de vida perdidos. *Einstein*. 2018; 16(1);1-7.
- Malta DC, Abreu DMX, Moura L, Lana GC, Azevedo G, França E. Tendência das taxas de mortalidade de câncer de pulmão corrigidas no Brasil e regiões. *Rev Saude Pública* 2016;50(33):1-10.
- Souza GS, Junger WL, Silva GA. Tendência de mortalidade por câncer de pulmão em diferentes contextos urbanos do Brasil, 2000-2015. *Epidemiol Serv Saude*. 2019, 28(3):1-14.



PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM CÂNCER ATENDIDOS PELO HOSPITAL NAPOLEÃO LAUREANO

*Stéphanie Araújo de Andrade¹; Thais Andrade de Araújo²; Ana Paula Moraes Ventura³; Vanessa Messias Muniz⁴

¹Graduanda do curso de Nutrição, Universidade Federal da Paraíba

²Graduanda do curso de Nutrição, Universidade Federal da Paraíba

³Docente do curso de Nutrição, Universidade Federal da Paraíba

⁴Docente do curso de Nutrição, Universidade Federal da Paraíba

*stephaniehawkinsgrohl@gmail.com

RESUMO

Introdução: O câncer pediátrico representa de 1% a 4,6% dos tumores diagnosticados no Brasil, sendo mais prevalente o grupo das leucemias. Sua incidência varia conforme idade, sexo, etnia, genética, dentre outros, afetando aspectos clínicos, sociais, econômicos e familiares, mudando a rotina das famílias significativamente. O Hospital Napoleão Laureano, localizado em João Pessoa, PB, é uma Instituição de referência para o tratamento das diversas neoplasias, atendendo toda a Paraíba e estados adjacentes. **Objetivo:** Analisar o perfil sociodemográfico de crianças e adolescentes admitidos no hospital entre janeiro de 2017 a março de 2020. **Materiais e métodos:** Estudo do tipo exploratório, de corte transversal, com análise quantitativa dos resultados obtidos, mediante consulta ao banco de dados do hospital referente ao período mencionado. Foram investigadas as variáveis: sexo, cor, idade, procedência, unidade federativa e escolaridade. Ao todo foram estudadas 834 crianças portadoras de neoplasias malignas. Após a categorização das variáveis, estas foram analisadas no programa estatístico SPSS versão 17.0. **Resultados:** 53,5% do público-alvo pertencia ao sexo masculino, com média de idade de 14 anos. Quanto à escolaridade, 14,1% apresentou ensino fundamental incompleto. Concernente às demais variáveis, 66% dos responsáveis referiu à cor branca para as crianças. 74,6% dos indivíduos procediam da Paraíba, sendo 40% destes residentes na Zona da Mata. **Conclusão:** Conhecer o perfil sociodemográfico de crianças com câncer é importante, uma vez que fatores sociais, quando bem controlados, influenciam diretamente no sucesso da terapêutica, além de permitir que os profissionais se sensibilizem, oferecendo um cuidado mais humanizado e olhando globalmente para o paciente.

Palavras-chave: Câncer pediátrico; Hospital Napoleão Laureano; Perfil socioepidemiológico.

SOCIODEMOGRAPHIC PROFILE OF CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH CANCER SERVED BY NAPOLEÃO LAUREANO HOSPITAL

ABSTRACT

Introduction: Pediatric cancer accounts for 1% to 4.6% of tumors diagnosed in Brazil, with leukemia group being more prevalent. Its incidence varies according to age, sex, ethnicity,



genetics, among others, affecting clinical, social, economic and family aspects, changing the families' routine significantly. The Napoleão Laureano Hospital, located in João Pessoa, PB, is a reference institution for the treatment of various neoplasms, serving all of Paraíba and adjacent states. Objective: To analyze the sociodemographic profile of children and adolescents admitted to the hospital between January 2017 and March 2020. Materials and methods: Exploratory, cross-sectional study, with quantitative analysis of the results obtained, by consulting the hospital's database referring to the period mentioned. The variables were investigated: sex, color, age, origin, federative unit and education level. In total, 834 children with malignant neoplasms were studied. After categorizing the variables, they were analyzed using the SPSS statistical program, version 17.0. Results: 53.5% of the target audience was male, with an average age of 14 years. As for education, 14.1% had incomplete primary education. Concerning the other variables, 66% of the guardians referred to the color white for children. 74.6% of the individuals came from Paraíba, with 40% of them residing in the Zona da Mata. Conclusion: Knowing the sociodemographic profile of children with cancer is important, since social factors, when well controlled, directly influence the success of the therapy, in addition to allowing professionals to be sensitized, offering more humanized care and looking globally at the patient.

Keywords: Pediatric cancer; Napoleão Laureano Hospital; Profile socioepidemiological.

INTRODUÇÃO

Os processos de transição demográfica, epidemiológica e nutricional trouxeram grandes mudanças para a população mundial, que vivencia uma maior predominância das chamadas Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT) e uma considerável diminuição de enfermidades infectocontagiosas, modificando o perfil de morbimortalidade. Nesse contexto, inclui-se o câncer, que é caracterizado por um crescimento desordenado de células, podendo acometer diferentes locais, atingindo tecidos vizinhos e possibilitando até mesmo a ocorrência de metástases em regiões mais distantes via corrente sanguínea ⁽¹⁾.

Vale ressaltar que as questões sociais e demográficas estão intimamente associadas com esse processo, pois a incidência e mortalidade do câncer podem divergir de acordo com idade e o tempo do diagnóstico, por exemplo ⁽²⁾. Este último, caso seja tardio, traz prejuízos ao tratamento, ainda mais se for levada em consideração a origem dos pacientes, tendo em vista muitos residirem distante da cidade na qual recebem assistência médica. Nesse sentido, aqueles que se encontram num raio de 100 km do local de tratamento possuem grande facilidade para prosseguir com a terapêutica necessária, o que não ocorre com os indivíduos que necessitam percorrer grandes distâncias ⁽³⁾.

Ademais, para a maioria das neoplasias malignas detectadas, dois aspectos merecem destaque, influenciando o seu desenvolvimento: o próprio indivíduo, incluindo os fatores de ordem genética ligados a ele; e o ambiente em que este se encontra inserido, colocando as



questões de estilo de vida, como os hábitos alimentares, em um patamar muito importante quando o assunto é o desenvolvimento do câncer infantil ⁽²⁾.

O câncer pediátrico acomete indivíduos entre 0 e 19 anos, sendo mais predominante no sistema sanguíneo e tecidos de sustentação. São tumores de natureza embrionária, em sua maioria, compostos por células indiferenciadas, o que leva a respostas mais eficientes nos tratamentos. Vale ressaltar que os tipos mais frequentes de câncer nessa faixa etária incluem leucemias, linfomas e tumores do Sistema Nervoso Central ⁽⁴⁾.

Os carcinomas infantis correspondem ao percentual de 1 a 4 % do total de tumores malignos na maioria das populações, atingindo, principalmente, pré-escolares com cinco anos de idade em média, sendo os meninos mais acometidos do que as meninas ⁽⁵⁾. Nesse sentido, a estimativa de novos casos abrange 4.310 para o sexo masculino e 4.150 para o feminino ⁽⁴⁾. Em países em desenvolvimento, como o Brasil, o câncer pediátrico representa de 3 % a 10 % do total de neoplasias ⁽⁵⁾.

Esse tipo de doença traz mudanças profundas na rotina das famílias, sensibilizando-as de maneira a interferir nos relacionamentos entre seus membros, gerando dúvidas constantes, problemas no trabalho e de ordem financeira, privações, crises conjugais etc. Além disso, a criança muitas vezes precisa abandonar a escola, se afastar dos amigos e colegas, o que prejudica seu rendimento escolar e saúde emocional. Com isso, não restam dúvidas de que o câncer infantil impõe vários desafios a todos os envolvidos ⁽⁶⁾.

Outrossim, por tratar-se de uma doença crônica, com grande possibilidade de cura para muitas crianças diagnosticadas precocemente e recebendo toda a assistência adequada por parte da equipe, a perspectiva da terapêutica deve se voltar para tentar oferecer ao máximo uma melhor qualidade de vida a esses pacientes ⁽²⁾.

Diante desse contexto, o Hospital Napoleão Laureano, localizado na cidade de João Pessoa, PB, é uma Instituição filantrópica de referência para o tratamento oncológico no Estado, atendendo 72,2% de todos os pacientes portadores de câncer na Paraíba e estados circunvizinhos. Nesse contexto, crianças e adolescentes, tanto de convênios particulares quanto do SUS, recebem a terapêutica adequada para as diversas neoplasias existentes ⁽⁷⁾.

De acordo com o exposto, é fundamental conhecer o perfil sociodemográfico dos pacientes em tratamento oncológico admitidos na pediatria do Hospital Napoleão Laureano, uma vez que esses dados serão disponibilizados a referida unidade hospitalar, e, dessa forma, qualquer intervenção a ser feita com esses pacientes, até mesmo ações de prevenção, podem ser mais efetivas, abordando os grupos de risco prevalentes. E ainda, as



informações obtidas podem ser de grande contribuição para demais pesquisas na área da oncologia pediátrica, gerando um impacto positivo na qualidade de vida desses indivíduos.

Portanto, esse estudo tem como objetivo traçar o perfil sociodemográfico das crianças e adolescentes em tratamento no ambulatório pediátrico do Hospital Napoleão Laureano, investigando suas características individuais, tais como: idade, cor, sexo, escolaridade, e regiões e cidades das quais provêm.

METODOLOGIA

O presente estudo caracteriza-se como exploratório, transversal, com análise quantitativa dos resultados obtidos. Foi realizado no Hospital Napoleão Laureano, localizado em João Pessoa-PB, que é referência para o tratamento oncológico no estado.

A população é composta por pacientes que realizaram tratamento no ambulatório pediátrico do Hospital Napoleão Laureano, tendo sido incluídas 834 crianças e adolescentes portadoras de neoplasias malignas, que foram atendidos no período de janeiro de 2017 a março de 2020.

Referente ao procedimento para a coleta de dados, a referida unidade hospitalar disponibilizou duas planilhas contemplando informações sobre as crianças admitidas no hospital no período supracitado. Por conseguinte, utilizando o programa Excel, foram compilados os dados de interesse ao desenvolvimento da pesquisa, formando uma planilha única. Dessa maneira, foi possível conhecer o perfil sociodemográfico do público-alvo, organizando as variáveis do estudo, a saber: sexo, cor, idade, procedência, unidade federativa e grau de instrução.

Os dados coletados foram analisados através do programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versão 17.0. As variáveis foram categorizadas, atribuindo-se numeração a cada uma, sendo elas: sexo (feminino=1 e masculino=2); cor (branca=1, negra=2, parda=3 e sem informação=4); idade (\leq a 5 anos=1, $>$ que 5 e \leq a 10=2, $>$ que 10 e \leq a 15=3, $>$ que 15=4 e sem informação=5); procedência (Agreste=1, Sertão=2, Mata=3, Borborema=4, sem informação=5 e outro estado=6); unidade federativa (Paraíba=1, Rio Grande do Norte=2, Pernambuco=3 e sem informação=4); grau de instrução (analfabeto=1, educação infantil=2, fundamental incompleto=3, fundamental completo=4, médio incompleto=5, médio completo=6 e sem informação=7).



A designação “sem informação” foi atribuída para crianças que não possuíam dados em relação às variáveis trabalhadas, uma vez que foi facultativo ao responsável pelo paciente preencher ou não todas as informações contidas na ficha.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Paraíba, de acordo com a resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (número do processo: 67282417.000.5188). A carta de anuência para a realização da pesquisa foi fornecida pela direção do Hospital Napoleão Laureano.

RESULTADOS

Entre janeiro de 2017 e março de 2020, 834 crianças e adolescentes portadoras de neoplasias malignas foram atendidas no Ambulatório Pediátrico do Hospital Napoleão Laureano. Foi constatado que mais da metade pertencia ao sexo masculino (53,5%), com média de idade de 14 anos.

Com relação à cor, foi visto que aproximadamente 66% dos responsáveis pelos pacientes atendidos referiram à cor branca para as crianças, seguida dos negros (7,6%). E ainda, 1,2% do público-alvo se encaixou no grupo dos pardos, de acordo com as famílias desses indivíduos.

No que se refere ao grau de instrução ou escolaridade, foi encontrado que os pacientes apresentavam ensino fundamental incompleto (14,1%), porém, a maioria não possuía essa informação para análise (79,1%).

Por fim, concernente à procedência, foi evidenciado que a maioria das crianças (74,6%) eram oriundas do Estado da Paraíba, sendo que 40% residiam na mesorregião da Zona da Mata, a qual engloba a cidade de João Pessoa e área metropolitana, além de outros municípios, como Sapé, Mari e Marcação⁽⁸⁾. No entanto, 11,9% eram do Agreste, 20,9% do Sertão e 1,8% da Borborema.

DISCUSSÃO / ANÁLISE DOS DADOS

A partir da análise das variáveis estudadas, foi possível constatar que pouco mais da metade da amostra era composta por indivíduos do sexo masculino, corroborando com outros estudos disponíveis na literatura, que também revelaram que a maioria dos indivíduos pertencia ao sexo masculino, tendo sido este fato atribuído a aspectos genéticos de predisposição associados ao cromossomo Y⁽⁹⁻¹¹⁾.



No Brasil, pesquisas atuais revelam que o câncer pediátrico está acometendo cada vez mais indivíduos menores de 5 anos⁽¹²⁾, englobando uma série de malignidades diferentes, que variam conforme o tipo histológico, localização primária do tumor, etnia, sexo e idade⁽¹³⁾. Concernente ao exposto, a Leucemia Mielóide Aguda (LMA), por exemplo, apesar de ter a possibilidade de ocorrência em qualquer idade, possui uma maior incidência na população de adolescentes⁽¹⁴⁾, o que vai de encontro com os resultados deste estudo, uma vez que o Hospital Napoleão Laureano, no período estudado, atendeu pacientes com uma média de 14 anos de idade. A LMA é a mais prevalente das leucemias caracterizadas como agudas (80%), mas vale ressaltar que 20% dos casos acometem o público infantil e 80% os adultos⁽⁹⁾.

É importante mencionar que determinados tipos de câncer acometem mais especificamente uma dada faixa etária. Nesse sentido, de acordo com a média de idade encontrada nesta pesquisa, estudos mostram que os linfomas não-Hodgkin (LNH), por exemplo, são mais frequentes em pacientes entre 5 e 14 anos, ainda que sua incidência esteja aumentando para aqueles entre 15 e 19 anos⁽¹³⁾. E ainda, o neuroblastoma, que é um tumor do sistema nervoso simpático, é mais comum nas crianças menores de 15 anos de idade, juntamente com o grupo das leucemias, que acometem esse público em grande parte do mundo, inclusive no Brasil⁽¹³⁾.

Referente ao osteossarcoma, que é um tipo de câncer mais prevalente entre negros americanos, italianos, brasileiros, alemães e espanhóis, atinge mais indivíduos entre 10 e 14 anos aqui no Brasil⁽¹³⁾, tendo esta neoplasia maligna estado presente entre os pacientes atendidos pelo Hospital Napoleão Laureano no período do estudo nesta mesma faixa de idade.

A incidência do tipo de câncer em todo o mundo é diferente, o que pode indicar que esse processo se relaciona à exposição a diversos fatores de risco, que divergem de local para local, bem como à genética, ligada às questões de raça⁽¹⁵⁾. Dentro deste contexto, esta pesquisa constatou uma maior prevalência de crianças brancas, o que está em concordância com alguns estudos descritos na literatura⁽⁹⁾. Contudo, pardos e pretos foram os indivíduos mais acometidos pelo câncer infantil, seja ele associado ao sistema hematopoiético, SNC ou linfonodos, em pesquisa feita com crianças e adolescentes portadores de câncer tratados em Minas Gerais, entre os anos de 2007 e 2016⁽¹⁶⁾. É sabido que a raça é uma das características que estão relacionadas aos tipos de neoplasia. Nesse sentido, a incidência do tumor de Wilms e do sarcoma de Ewing apresenta grande variação



de acordo com a etnia. Esses tipos de câncer podem advir de células embrionárias que persistem após o nascimento ou de eventos oncogênicos ocorridos no útero ⁽¹⁵⁾.

Ao ser traçado o perfil de pacientes com câncer infanto-juvenil, em 2017, na Unidade de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON), localizada em Rio Branco – Acre foi detectada uma maior prevalência de pardos (70%), com apenas 30% de brancos. Com isso, esses achados vão de encontro com os resultados do presente estudo, o qual mostrou que 1,2% do público-alvo se encaixou no grupo dos pardos, de acordo com seus responsáveis ⁽¹⁷⁾. Contudo, reforça-se que a etnia está entre as variáveis que influenciam o câncer pediátrico, uma vez que algumas raças estão mais protegidas contra certos tipos de câncer. Sabe-se que a leucemia linfocítica é rara nos orientais e o Sarcoma de Ewing (uma forma de tumor ósseo) é muito raro na população negra. Logo, pode-se afirmar que esses fatos devem estar ligados à própria genética do indivíduo e ao meio no qual este se encontra inserido, com estilos de vida variados, bem como diferentes exposições ambientais ⁽¹⁸⁾.

Referente ao grau de instrução foi evidenciado neste estudo que os pacientes apresentavam ensino fundamental incompleto. Nesse sentido, é importante salientar que a frequência escolar é algo bastante delicado para os portadores de neoplasias, haja vista que muitos não conseguem acompanhar as aulas, dependem da autorização dos médicos para retomar os estudos, além do tratamento, que também contribui para essa situação, trazendo uma queda significativa no rendimento escolar desses indivíduos ⁽¹⁹⁾. Esses dados corroboram com achados referentes as possibilidades e limites no diagnóstico precoce do câncer na criança e adolescente. Identificou-se que, ao passar por um tratamento prolongado, o paciente oncológico deixa de ir à escola, ausenta-se do convívio social com amigos e até familiares, o que ocasiona mudanças significativas na vida ⁽²⁰⁾.

Estudo relacionado à frequência escolar de sobreviventes de câncer infantil e seus irmãos, demonstrou que esses indivíduos perderam, significativamente, mais dias letivos em relação ao grupo controle populacional ⁽²¹⁾. Já outra pesquisa, referente ao desempenho escolar de 241 crianças sobreviventes de câncer infantil na Coreia, verificou que os pacientes diagnosticados com neoplasia cerebral faltaram às aulas por mais de 4 dias em um mês, sendo esse número superior em relação aos outros tipos de câncer.²² Nesse sentido, evidencia-se que o caráter invasivo do tratamento e as privações de estímulos podem influenciar o desenvolvimento cognitivo de crianças e adolescentes com câncer, o que afeta diretamente o processo de ensino aprendizagem ⁽²³⁾.

Relacionado à procedência, foi encontrado no presente estudo que a maioria dos pacientes advinha do Estado da Paraíba, mais precisamente da capital e municípios



circunvizinhos. Entretanto, muitos indivíduos precisam se deslocar por longos caminhos para chegar ao hospital por residirem no Sertão do Estado.

Esta realidade é comum e em um estudo que analisou o perfil clínico e epidemiológico de crianças e adolescentes em um serviço de oncologia no estado de Tocantins também ficou explícita. Todavia, na pesquisa citada, apenas 24,4% dos pacientes residiam na mesma cidade da unidade de saúde, além de que, em alguns casos, provinham dos estados do Pará e Maranhão, necessitando percorrer mais de mil quilômetros para chegar ao destino ⁽²⁴⁾.

Em análise sobre o fluxo de viagens de crianças e adolescentes com câncer entre locais de residência e os serviços de saúde, pode ser demonstrado que grandes distâncias precisavam ser percorridas por pacientes da região Norte do País ⁽³⁾. Dessa forma, é importante pontuar que o acesso a esses centros em termos de tempo, distância e custos de transporte tem impacto relevante na qualidade de vida dos pacientes e de seus familiares.

Nesse contexto, sabendo que o tratamento oncológico requer muitas viagens ao hospital para a realização de consultas ambulatoriais, procedimentos terapêuticos e exames, as casas de apoio prestam suporte às famílias de baixa renda que residem a grandes distâncias do local de realização do tratamento ⁽³⁾. Na Paraíba, podemos destacar a Associação Donos do Amanhã, que não possui fins lucrativos e é focada no atendimento de crianças e adolescentes vindos de todo o estado, a fim de, receber tratamento médico em João Pessoa. A assistência realizada inclui o fornecimento de cestas básicas e suplementos alimentares, disponibilização de locais voltados ao descanso e aguardo dos atendimentos, direcionamento para a obtenção de documentações, além do suporte emocional prestado pela equipe de voluntários e atendentes. Cabe salientar que a associação está localizada em frente ao Hospital Napoleão Laureano, o que possibilita uma melhor acessibilidade e rapidez em situações de emergência ⁽²⁵⁾.

Outra instituição que recebe esses pacientes é a Casa da Criança com Câncer, resultado da iniciativa de um hematologista que presenciou, por vários anos, a angústia e o sofrimento de crianças e mães que não possuíam um local adequado para descansar após o tratamento oncológico realizado na capital paraibana. Atualmente, além desse acolhimento, a Casa da Criança também proporciona assistência psicológica, odontológica, atividades pedagógicas e recreativas. E, para os acompanhantes, oferta vários cursos através do centro de capacitação. Certamente, essas casas contribuem para a desmistificação da ideia de que um lugar que abriga pacientes oncológicos é triste e



sombrio. Na realidade, esses espaços são alegres, coloridos e calorosos, o que, com certeza, traz um pouco mais de alívio e segurança à pacientes e familiares ⁽²⁶⁾.

CONCLUSÃO / CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir do desenvolvimento do presente estudo, podemos destacar que o paciente oncológico possui uma rotina intensa de consultas periódicas, exames e procedimentos terapêuticos que aumentam as idas e vindas até à unidade hospitalar. Assim, crianças e adolescentes acabam sendo privados de vivências inerentes à infância, o que abala ainda mais o estado físico e psicológico desses pacientes. Aliado a isso, as famílias também enfrentam um grande desgaste emocional e a preocupação social de conseguir proporcionar boas condições de vida e tratamento.

Desta forma, o conhecimento sobre o perfil sociodemográfico de crianças e adolescentes com câncer é imensamente importante, uma vez que fatores sociais, quando bem controlados, exercem influência direta na terapêutica, além de possibilitar a sensibilização dos profissionais envolvidos, para que forneçam um cuidado mais humanizado e holístico.

Assim, os achados da pesquisa contribuem para que município e hospital fortaleçam o suporte emocional e socioeconômico a esse público-alvo e seus familiares, proporcionando um pouco de conforto e alívio nesse momento tão doloroso da vida. Para tanto, é imprescindível que se tenha uma equipe multiprofissional especializada, assim como um olhar mais cuidadoso por parte da sociedade em geral.

Frente ao exposto, é importante pontuar que o Hospital Napoleão Laureano, tendo consciência dessas necessidades, fornece suporte psicológico e financeiro, proporcionando alimentação adequada, além de ambientes confortáveis para descanso e desenvolvimento de atividades lúdicas. Ademais, as informações apresentadas no presente trabalho serão de grande relevância para o aprimoramento desse cuidado e no desenvolvimento de ações preventivas e de promoção à saúde direcionadas ao público infanto-juvenil oncológico.

REFERÊNCIAS

Silva e Sousa ADR, Silva LF, Paiva ED. Intervenções de enfermagem nos cuidados paliativos em oncologia pediátrica: revisão integrativa. *Revista Brasileira de Enfermagem*. 2019; 72(2):556-66.



2. Cagnin ERG, Liston NM, Dupas G. Representação social da criança sobre o câncer. *Rev Esc Enferm USP*. 2004; 38(1):51-60.
3. Grabois MF, Oliveira EXG, Carvalho MS. Assistência ao câncer entre crianças e adolescentes: mapeamento dos fluxos origem-destino no Brasil. *Rev. Saúde Pública*. 2013; 47(2):368-78.
4. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Câncer infantojuvenil. Rio de Janeiro: INCA, 2020.
5. Sposito AMP, Garcia-Schinzariet NR, Mitre RMA, Pfeifer LI, Lima RAG, Nascimento LC. O melhor da hospitalização: contribuições do brincar para o enfrentamento da quimioterapia. *Av Enfermagem*. 2018; 36(3):328-37.
6. Mendes-Castilo AMC, Bousso RS. A experiência das avós de crianças com câncer. *Rev. Bras. Enferm*. 2016; 69(3):559-65.
7. Texto dados estatísticos do HNL 2014/2015. Hospital Napoleão Laureano [Internet]. João Pessoa: 2020 [citado 2020 jul 06]. Disponível em: <http://hlaureano.org.br/>.
8. Instituto de Desenvolvimento Municipal e Estadual. Mapas temáticos [Internet]. Paraíba: IDEME; 2016 [citado 2020 jul 06]. Disponível em: <https://ideme.pb.gov.br/servicos/mapas-tematicos>.
9. Silva DF. Leucemia Mielóide Aguda. [Trabalho de Conclusão de Curso]. São José do Rio Preto: Especialização em Hematologia Avançada, Instituto De Pesquisas Hematológicas E De Cursos De Pós-Graduação Lato-Sensu, São José do Rio Preto; 2012.
10. Hintz LG, Castro Junior CG, Lukrafka JL. Perfil clínico-epidemiológico de crianças e adolescentes em tratamento oncológico. *Revista Ciência e Saúde*. [Internet]. 2019 Mar [citado 2020 jul]; 12:1:31421; Disponível em: <http://revistaseletronicas.pucrs.br/ojs/index.php/faenfi/about/>.
11. Diniz AB, Regis CA, Brito NP, Conceição LS, Moreira LMA. Perfil epidemiológico do câncer infantil em população atendida por uma unidade de oncologia em Salvador-Bahia. *R. Ci. med. Biol*. 2015; 4(2):31-139.
12. Teixeira AB, Oliveira MC, Costa BM, Andrade MC. Avaliação do perfil epidemiológico das crianças internadas no setor de oncologia pediátrica do Hospital da Criança em Feira de Santana. *In: Anais do XXI Seminário de Iniciação Científica* [Internet]; 2017 jul; Bahia, BA. Seminário de Iniciação Científica; 2017 [citado 2020 jul 13]. Disponível em: <http://periodicos.uefs.br/index.php/semic/article/view/2492/1964>.
13. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Câncer da criança e adolescente no Brasil: dados dos registros de base populacional e de mortalidade. Rio de Janeiro: INCA; 2008.
14. Seth R, Singh A. Leukemias in Children. *Indian J Pediatr*. 2015; 82(9): 817-24.
15. Feliciano SVM, Santos MO, Pombo-de-Oliveira MS. Incidência e Mortalidade por Câncer entre Crianças e Adolescentes: uma Revisão Narrativa. *Revista Brasileira de Cancerologia*. 2018; 64(3): 389-96.
16. Nascimento MC. Atendimentos a Crianças e Adolescentes com Câncer em Minas Gerais: Retrato de uma Década. *Revista Brasileira de Cancerologia*. 2018; 64 (3):365-72.



17. Nascimento ASM. Câncer infantojuvenil: perfil dos pacientes atendidos na Unidade de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) em Rio Branco – Acre, Brasil, no ano de 2017. *Arq. Ciênc. Saúde UNIPAR*. 2020; 24(1): 35-9.
18. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes Da Silva. ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer. 4^a ed. Rio de Janeiro: INCA; 2018.
19. Cicogna EC, Nascimento LC, LIMA RAG. Crianças e adolescentes com câncer: experiências com a quimioterapia. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*. 2010; 18(5):864-72.
20. Lourençatto GN, Medeiros TS, Fermo VC. O diagnóstico precoce do câncer na criança e no adolescente: possibilidades e limites. [Trabalho de Conclusão de Curso]. Santa Catarina: Graduação em Enfermagem, Universidade Federal de Santa Catarina; 2010.
21. French AE, Tsangaris E, Barrera M, Guger S, Brown R, Urbach S, Stephens D, Nathan PC. School attendance in childhood cancer survivors and their siblings. *J Pediatr*. 2013; 162(1):160-5.
22. Park M, Park HJ, Lee JM, Ju HY, Park BK, Yu ES, Yang HK, Kim JY, Park SK, Lee YH, Shim YJ, Kim HS, Lee JA, Lim YJ, Cheuh HW, Park JK, Lee MJ, Kim SK, Choi HS, Hah JO, Park KD, Kang HJ, Shin HY. School performance of childhood cancer survivors in Korea: A multi-institutional study on behalf of the Korean Society of Pediatric Hematology and Oncology. *Psychooncology*. 2018; 27(9):2257-2264.
23. Santos MZ, Júnior Sardá JJ, Menezes M, Thieme AL. Avaliação do desenvolvimento cognitivo de crianças com câncer por meio do DFH III. *Aval. psicol.* [Internet]. 2013 Dez [citado 2021 Abr 30]; 12(3):325-332. Disponível em: http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1677-04712013000300007&lng=pt.
24. Mutti CF, Cruz VG, Santos LF, Araujo D, Cogo SB, Neves ET. Perfil clínico e epidemiológico de crianças e adolescentes com câncer em um serviço de oncologia. *Revista Brasileira de Cancerologia*. 2018; 64(3):293-300.
25. Associação donos do amanhã. [Internet]. João Pessoa: 2021 [citado 2021 abr 17]. Disponível em: <https://donosdoamanha.org.br/>.
26. Carvalho WF. Contribuições da Pedagogia na casa da criança com câncer da Paraíba: de mãos dadas pela vida. [Trabalho de Conclusão de Curso]. João Pessoa: Graduação em Pedagogia, Universidade Federal da Paraíba; 2016.



PREVALÊNCIA DE PACIENTES COM CÂNCER QUE DESENVOLVEM INFECÇÃO POR COVID-19: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Filipe Eduardo Aguiar Costa Filho¹, Camila Araújo Novais Lima¹, Eduardo Franco Correia Cruz Filho¹, Myrella Siqueira Souza Souto¹, Bruno Araújo Novais Lima²

1 Graduando em Medicina pelo Centro Universitário de João Pessoa (UNIPÊ), João Pessoa-PB.

2 Graduado em Medicina pela Faculdade de Medicina Nova Esperança (FAMENE), João Pessoa-PB.

RESUMO

A prevalência de câncer em pacientes com SARS-CoV-2 é de aproximadamente 2,0%, sugerindo que pacientes e sobreviventes de câncer são uma importante população de risco para o Covid-19. Com isso, pacientes com câncer apresentam pior prognóstico do que aqueles sem câncer. Dessa maneira, o objetivo do estudo foi analisar a prevalência do Covid-19 em pacientes com câncer e entender como isso impactará no desenvolvimento e no prognóstico da doença. Tal estudo, trata-se de revisão da literatura, construída a partir das seguintes etapas: desenvolvimento da questão norteadora; busca dos estudos nas bases de dados; extração de dados dos estudos; avaliação dos estudos; análise dos resultados e apresentação da revisão. Pacientes com câncer são considerados um grupo altamente de risco para o Covid-19. Com isso apresentam risco mais elevado do que a população geral de desenvolver o Covid-19, evoluindo com elevadas taxas de letalidade. Entretanto, são inúmeros os desafios à respeito da prevenção e controle da SARS-CoV-2, havendo ainda muitas questões a serem respondidas pela ciência.

Palavras-chave: Covid-19; Câncer; Prevalência.

PREVALENCE OF CANCER PATIENTS DEVELOPING COVID-19 INFECTION: A SYSTEMATIC REVIEW

ABSTRACT

The prevalence of cancer in patients with SARS-CoV-2 is close to 2.0%, suggesting that cancer patients and survivors are an important population at risk for Covid-19. As a result, cancer patients have a worse prognosis than those without cancer. Thus, the aim of the study was to smooth out the prevalence of Covid-19 in cancer patients and understand how this will impact the development and prognosis of the disease. This study, trata a review of the literature, constructed from the following stages: development of the fundamental question; search of studies in the databases; extraction of data from the studies; evaluation of the studies; analysis of the results and presentation of the review. Cancer patients are considered a highly risk group for Covid-19. With this, they are at higher risk than the general population of developing Covid-19, evolving with high lethality rates. However, there are numerous challenges regarding the prevention and control of SARS-CoV-2, and there are still many questions to be answered by science.

Keywords: Covid-19; Cancer; Prevalence.



INTRODUÇÃO

A pandemia do “Novel Coronavirus Disease”, também chamado de COVID-19, mostrou-se um importante problema de saúde ao longo dos anos. Com foco inicial na cidade de Wuhan, uma cidade pertencente à província de Hubei, na China, teve seus primeiros casos reportados no ano de 2019, seguido por uma disseminação galopante por todo o mundo. Sua origem aponta para um grande mercado de animais vivos e frutos do mar na cidade de Wuhan, onde surgiram os primeiros relatos da doença, sendo identificado, posteriormente, uma grande semelhança entre o genoma do vírus humano com outro vírus comum em morcegos e também pertencente à família dos coronavírus ^(1,2,3)

O vírus responsável por causar a síndrome relacionada ao COVID-19, o “Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)”, leva a uma grande diversidade fenotípica quando infecta o organismo humano ^(2,4,5). Isso porque, em alguns pacientes, os sintomas podem ser muito leves ou até inexistentes, enquanto outros experienciam sintomas graves, como insuficiência respiratória, aparecimento de uma cascata de citocinas e falha em diversos órgãos ^(4,5). Nesse sentido, é possível identificar subgrupos de pacientes que apresentam maiores riscos de contrair a doença e de apresentarem piores desfechos clínicos. São eles: pacientes idosos, do sexo masculino e que apresentem alguma comorbidade, como hipertensão, diabetes e câncer ^(1,4,5).

Dito isso, o presente artigo tem como objetivo analisar a prevalência do COVID-19 em pacientes com câncer e entender como isso impactará no desenvolvimento e no prognóstico da doença. Como dito anteriormente, esse grupo tem maior risco de contrair a doença, em relação à população geral, com prevalência de 2,0% ⁽⁶⁾. Vale ainda ressaltar que, dentre esses pacientes infectados, é esperado um pior prognóstico da doença devido a diversos fatores, com enfoque na imunossupressão desencadeada pela terapia antineoplásica ⁽⁷⁾. Além disso, os pacientes oncológicos geralmente possuem uma idade mais avançada e outras comorbidades relacionadas, o que explica, em parte, o mau prognóstico do caso.

METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão de literatura integrativa do tipo descritiva, com análise qualitativa sobre a prevalência de pacientes com câncer que desenvolvem infecção por covid-19.



A revisão foi construída a partir das seguintes etapas: desenvolvimento da questão norteadora; busca dos estudos nas bases de dados; extração de dados dos estudos; avaliação dos estudos; análise dos resultados e apresentação da revisão.

Para a seleção dos artigos foram consultadas as bases de dados Pubmed, Scielo e Google Acadêmico. A busca foi realizada cruzando os seguintes descritores provenientes dos Descritores em Ciência da Saúde (DeCS) “Câncer”, “Covid-19” e “Prevalência”, bem como seus correspondentes em inglês, também foram utilizados os operadores booleanos AND e OR.

A seleção de artigos obedeceu aos seguintes critérios de inclusão: artigos online, na língua inglesa ou portuguesa, disponíveis na íntegra que abordassem o tema, publicados nos últimos dois anos (compreendendo o período de 2020 e 2021). Como critérios de exclusão, foram descartados estudos que não abordassem o tema, artigos duplicados, indisponíveis na íntegra ou fora do período pré-estabelecido.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram encontrados, pelas palavras-chave, 60 artigos. Depois da leitura dos resumos, 11 foram eliminados por causa do idioma, como o alemão, japonês, chinês e indiano, e 9 por não abordarem especificamente sobre cânceres relacionados ao estudo. Dessa forma, encaminharam-se 40 artigos para a leitura completa. Assim sendo, 26 foram descartados por dualidade, restando 14 artigos para a revisão. A grande maioria dos artigos foi classificada como artigo original (51%). Incluso nos estudos selecionados, 2 (14%) são de coorte, 1 (7%) metanálise, 1 (7%) revisão de escopo, 1 (7%) série de casos retrospectivo e 2 (14%) artigos de revisão. Conforme mostra a tabela a seguir:

Tabela 1. Estudos analisados na revisão.

Estudo	Ano	Local	Desenho
ABDIHAMID, Omar et al.	2020	China	Artigo de revisão
CURIGLIANO, G. et al	2020	Itália	Artigo original
DESAI, Aakash et al	2020	EUA	Metanálise
FILLMORE, Nathanael R. et al	2020	Itália	Artigo original
KAWAHARA, Lucas Tokio et al	2020	Brasil	Artigo de revisão
KUDERER, Nicole M. et al	2020	EUA	Coorte
LEE, Lennard YW et al	2020	Reino Unido	Coorte
LI, Qun et al	2020	China	Artigo original
MOSS, Charlotte et al	2020	Reino Unido	Artigo original
NEGRI, Eva et al	2020	Itália	Artigo original
NEMETH, Kristof et al	2020	Reino Unido	Revisão de escopo



PEIXOTO e LOPES	2020	Brasil	Artigo original
THULER e DE MELO	2020	Brasil	Artigo original
ZHANG, L. et al	2020	China	Série de casos retrospectivos

Fonte: Autores, 2021.

Na crise do COVID-19, os pacientes com câncer são considerados um grupo altamente vulnerável. Uma investigação recente de 18 pacientes previamente diagnosticados com câncer, de uma coorte nacional de 2007 COVID-19, descobriu que pacientes com câncer apresentavam maior risco de eventos clínicos graves do que aqueles sem câncer. A taxa de letalidade por casos atingiu 5,6% entre os pacientes com câncer em comparação com 2,3% na população geral ^(2,4). No entanto, com um espaço amostral relativamente pequeno, informações clínicas limitadas e alta heterogeneidade do curso da doença, muitas questões críticas relativas aos princípios de tratamento de pacientes com câncer infectados pelo COVID-19 permanecem incertas. É urgente responder às seguintes perguntas, incluindo se pacientes com câncer infectados pelo COVID-19 terão cursos clínicos distintos e desfechos piores, como morte por infecção ou pneumonia grave, e se os pacientes com câncer devem receber tratamentos antitumorais como de costume em áreas epidêmicas. Por isso, buscamos explorar essas questões realizando um estudo urgente sobre a correlação entre pacientes críticos de câncer com o COVID-19 ⁽⁷⁻⁹⁾.

Um estudo de coorte, incluindo 1099 pacientes com COVID-19 confirmado laboratorialmente de 552 hospitais na China, avaliou a taxa de internação em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), uso de Ventilação Mecânica (VM) ou morte como desfecho primário. Os pacientes com câncer constituíram apenas 0,9% de todos os pacientes, sendo 30% considerados graves ⁽⁷⁾.

As taxas de morbidade e mortalidade por casos de COVID-19 em pacientes com câncer que frequentam o hospital são relativamente altas, particularmente em pacientes mais velhos e com malignidades hematológicas, mas nem todos os pacientes com câncer são afetados igualmente. Esse importante achado poderia permitir aos médicos alguma capacidade de se arriscarem a estratificar seus pacientes e tomar decisões informadas sobre níveis apropriados de isolamento social e blindagem ^(10,11).

Além disso, não há uma diretriz clara atual sobre o cuidado de pacientes com câncer sobre seus tipos de câncer, de terapia, ou subpopulação de pacientes com câncer, por exemplo: crianças e idosos. Devido à iminente escassez de recursos de saúde, juntamente com o aumento do risco de tratamento de câncer durante esta pandemia, decisões informadas sobre como e quando fornecer tratamento contra o câncer, é primordial. O



Colégio Americano de Cirurgiões recomenda um atraso das cirurgias oncológicas que salvam vidas e o cancelamento de cirurgias eletivas para transferir recursos para pacientes com COVID-19. Isso afeta enormemente os pacientes e pode levar à perda de oportunidades vitais em muitos cânceres ressecáveis.

Como uma doença infecciosa respiratória aguda emergente, o COVID-19 se espalha principalmente pelo trato respiratório por gotículas, secreções respiratórias e contato direto. No entanto, há relatos de que o SARS-CoV-2 foi isolado de cotonetes fecais e sangue, indicando a possibilidade de transmissão por múltiplas rotas. A doença é altamente transmissível entre os seres humanos. Os pacientes apresentaram sintomas como febre, mal-estar e tosse ^(3,13). Embora o sinal clínico inicial do COVID-19, que permitiu detectar os casos tenha sido pneumonia, surgiram relatos recentes de sintomas gastrointestinais e infecções assintomáticas principalmente em crianças. Os fatores de risco para evolução com condição clínica grave e morte por infecções por COVID-19 incluem idade avançada e comorbidades, características comuns em pacientes com câncer. Além disso, o câncer em si, e seu tratamento torna os pacientes com neoplasias mais suscetíveis a pneumonias devido à resposta imune enfraquecida a bactérias respiratórias e vírus. Assim, a disseminação epidêmica do SARS-CoV-2 representa grandes desafios para a prática clínica de oncologia. Apesar de mais de 3.000 artigos científicos (em 7 de abril de 2020) sobre SARS-CoV-2/COVID-19 disponíveis no PubMed, ainda há poucos estudos consistentes sobre o aumento do risco de infecção em pacientes com câncer e seu impacto no prognóstico. Em outro estudo, identificaram retrospectivamente 28 pacientes com câncer entre 1.276 pacientes com COVID-19, sendo a prevalência de 2,2%, internados em três hospitais em Wuhan, entre janeiro e fevereiro de 2020. Com base nesses relatos pioneiros, é possível concluir que, aparentemente, pacientes com câncer têm maior risco do que a população geral de desenvolver COVID-19, evoluindo com altas taxas de mortalidade. No entanto, inúmeros são os desafios relacionados à prevenção e controle do SARS-CoV-2/COVID-19, e muitas perguntas permanecem sem resposta pela ciência ^(12,14).

O grupo de maior risco de transmissão do COVID-19 são os profissionais de saúde. Em 2002, os profissionais de saúde representavam 21% dos atingidos pelo surto de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS). Em fevereiro de 2020, 4,4% dos casos notificados na China eram profissionais de saúde e, até abril de 2020, um total de 23 profissionais de saúde estavam entre os 3.387 óbitos por COVID-19 ^(2,6).

Em resposta à pandemia COVID-19, muitos grandes centros de câncer implementaram políticas como triagem de todos os pacientes, funcionários e provedores



para sintomas e histórico de viagens, minimização de visitas e internações, treinamento de pessoal no uso de equipamentos de proteção individual, engajamento em reuniões de telessaúde, fornecendo equipes de linha direta e resposta do COVID-19 e colocando restrições nas viagens de negócios dos funcionários. A American Society of Clinical Oncology (ASCO) lançou recentemente um documento de oncologia clínica sobre o COVID-19, que aborda algumas questões.

Além das medidas acima, a ASCO recomenda ainda a coleta domiciliar de amostras de laboratório de rotina e a infusão domiciliar de medicamentos quimioterápicos sempre que possível. À medida que as evidências continuam a subir, devemos nos esforçar para responder às perguntas clínicas sem resposta. Esperamos que dados adicionais da China e Itália forneçam informações sobre as características de pacientes com câncer em risco, tipo de cânceres que conferem maior risco e regimes sistêmicos que podem aumentar as complicações da infecção do COVID-19 ^(4,6,11).

Em resumo, estudos de pacientes com câncer e COVID-19 reforçam várias considerações importantes para o cuidado clínico, e enfatiza a necessidade urgente de mais dados. Acompanhamento a longo prazo e espaços amostrais maiores são necessários para entender melhor o efeito do SARS-CoV-2 nos resultados em pacientes com câncer ⁽¹²⁾.

CONCLUSÃO

Em suma, a pandemia do COVID-19 é um assunto de extrema relevância para o contexto atual o qual o mundo está vivendo, especialmente como isso pode afetar pacientes de elevado risco de contaminação, como são os pacientes oncológicos. Claro, outros grupos, como os trabalhadores da linha de frente nas unidades de saúde, apresentam maior risco comprovado de adoecer. Contudo, por tratar-se de pacientes em quadros imunossupressivos, muitas vezes idosos e com possíveis outras comorbidades relacionadas, esse grupo merece todo o destaque possível quanto aos cuidados a esse grupo, principalmente no período atual.

Deve-se ficar claro que esse grupo, além de mais vulnerável, apresenta maior risco de desenvolver as formas mais graves da doença. Somado a isso, é recomendado, se possível, a suspensão de cirurgias oncológicas como forma de zelo a esses pacientes, contudo, privar-lhes de tais procedimentos também constitui um fator negativo ao desenvolvimento do câncer, de maneira que a situação é bastante delicada.

Assim, a disseminação epidêmica do SARS-CoV-2 representa grandes desafios para a prática clínica de oncologia. Apesar de mais de 3.000 artigos científicos (em 7 de abril de



2020) sobre SARS-CoV-2/COVID-19 disponíveis no PubMed, ainda há poucos estudos consistentes sobre o aumento do risco de infecção em pacientes com câncer e seu impacto no prognóstico.

Portanto, o manejo desses pacientes na situação atual não se constitui em uma tarefa fácil. A necessidade é urgente de mais dados, em especial, com acompanhamento a longo prazo e espaços amostrais maiores para o melhor entendimento do efeito do SARS-CoV-2 em pacientes com câncer, como entender melhor os riscos e como proceder diante do quadro.

REFERÊNCIAS

1. ABDIHAMID, Omar et al. The landscape of COVID-19 in cancer patients: Prevalence, impacts, and recommendations. *Cancer Management and Research*, 2020, v. 12, p. 8923.
2. ZHANG, L. et al. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: a retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. *Annals of oncology*, 2020, v. 31, n. 7, p. 894-901.
3. PEIXOTO, Renata D.; LOPES, Moises de Sousa Martins. COVID-19 among cancer patients. What we know so far?. *Brazilian Journal of Oncology*, 2020, v. 16, p. 1-3.
4. LEE, Lennard YW et al. COVID-19 prevalence and mortality in patients with cancer and the effect of primary tumour subtype and patient demographics: a prospective cohort study. *The lancet oncology*, 2020, v. 21, n. 10, p. 1309-1316.
5. CURIGLIANO, G. et al. Managing cancer patients during the COVID-19 pandemic: an ESMO multidisciplinary expert consensus. *Annals of Oncology*, 2020, v. 31, n. 10, p. 1320-1335.
6. THULER, Luiz Claudio Santos; DE MELO, Andreia Cristina. Sars-CoV-2/Covid-19 em pacientes com câncer. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 2020, v. 66, n. 2.
7. KUDERER, Nicole M. et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *The Lancet*, 2020, v. 395, n. 10241, p. 1907-1918.
8. FILLMORE, Nathanael R. et al. Prevalence and outcome of COVID-19 infection in cancer patients: a national Veterans Affairs study. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 2020.
9. KAWAHARA, Lucas Tokio et al. Câncer e Doenças Cardiovasculares na Pandemia de COVID-19. *Arq. Bras. Cardiol.*, 2020, v. 115, n. 3, p. 547-557.
10. LI, Qun et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus–infected pneumonia. *New England journal of medicine*, 2020.
11. MOSS, Charlotte et al. One piece of the jigsaw for the cancer recovery strategy: prevalence of COVID-19 in patients with cancer. *Cancer Control*, 2020, v. 27, n. 3, p. 1073274820950844.
12. NEMETH, Kristof; NIKOLOPOULOS, Ioannis; MANI, Ali Reza. Scoping review on the prevalence of cancer in COVID-19 patients. *The British journal of surgery*, 2020.
13. NEGRI, Eva; SCARPINO, Vilma; LA VECCHIA, Carlo. Prevalence of COVID-19-like symptoms in Italy and Lombardy, March–April 2020, and their implications on cancer prevention, diagnosis and management. *European Journal of Cancer Prevention*, 2020.
14. DESAI, Aakash et al. COVID-19 and cancer: lessons from a pooled meta-analysis. *JCO global oncology*, 2020, v. 6, p. 557-559.



REVISÃO DE LITERATURA: NEOPLASIA DE MAMA DE EXPRESSÃO LUMINAL

A e B

*Beatriz Cavalcanti Dubourcq (beatrizdubourcq@gmail.com);
Gabriella Esteves Galindo Maciel de Moraes;
Maria Eduarda Cavalcanti de Siqueira;
Amanda Soares Prazeres Silva (orientadora)*

RESUMO

Introdução: A neoplasia de mama doença é heterogênea clínica, assim como, histologicamente. As diferentes expressões gênicas caracterizam-se com associação da anatomopatologia da doença, possibilitando a identificação dos diferentes subtipos com seus respectivos prognósticos e terapias específicas. Os receptores estrógeno-positivos do câncer de mama identificam-se pela expressão genética. **Objetivo:** Através de uma revisão de literatura, o objetivo é analisar os tipos moleculares luminal A e luminal B em mulheres com câncer de mama e perceber sua incidência, morbidade, assim como perceber apresentações. **Metodologia:** Foram utilizadas as bases de dados bibliográficas durante 2018 e 2020. Selecionaram-se artigos publicados entre 2012 e 2020, em inglês e português. Adequaram-se nos critérios de inclusão aqueles que apresentaram relação do câncer de mama com a classificação imuno-histoquímica e características clínicas. **Resultados:** O subtipo luminal A apresenta melhor prognóstico, possui receptor de estrógeno positivo e um baixo grau histológico, enquanto os tumores luminais B apresentam maior proliferação, risco de recorrência, alto grau histológico e menor sobrevida livre da doença com tratamento adjuvante sistêmico. Também apresentam maior possibilidade de resistência ao Tamoxifeno, demonstrando se beneficiar mais do que o subtipo luminal A de quimioterapia associada a anti-estrogênicos. **Conclusão:** O câncer da mama possui subtipos tumorais categorizados de acordo com a expressão do receptor. Os tumores luminal A possuem baixo grau histológico e apresentam resposta inferior à quimioterapia, já tumores luminais B apresentam maior proliferação e alto grau histológico. A terapia para cada paciente depende do subtipo de tumor e do estágio anatômico da neoplasia.

Palavras-chave: Neoplasias da Mama; Imuno-histoquímica; Prognóstico; Epidemiologia;

LITERATURE REVIEW: LUMINAL A AND B EXPRESSION IN MAMA NEOPLASIA

ABSTRACT

Introduction: Breast neoplasia is clinically and morphologically heterogeneous. The different gene expressions are characterized with association of the anatomopathology of the disease, allowing the identification of different subtypes with their respective prognoses and specific therapies. Estrogen-positive receptors in breast cancer are identified by gene



expression. Objective: Through a literature review, the main goal is to analyze luminal A and luminal B molecular types in women with breast cancer and understand their incidence, morbidity and presentations. Methodology: Bibliographic databases were used during 2018 and 2020. Articles published between 2012 and 2020 in English and Portuguese were selected. Adequate in the inclusion criteria were those that presented a relation of breast cancer with immunohistochemical classification and clinical characteristics. Results: The luminal A subtype presents better prognosis, has positive estrogen receptor and a low histological grade, whereas luminal B tumors present higher proliferation, risk of recurrence, high histological grade and lower disease-free survival with systemic adjuvant treatment. They also present a higher possibility of resistance to Tamoxifen, showing to benefit more than the luminal A subtype from chemotherapy associated with anti-estrogens. Conclusion: Breast cancer has tumor subtypes categorized according to receptor expression. Luminal A tumors have low histological grade and show inferior response to chemotherapy, whereas luminal B tumors have greater proliferation and high histological grade. The therapy for each patient depends on the tumor subtype and the anatomical stage of the neoplasia.

Keywords: Breast cancer; Immunohistochemistry; Prognosis; Epidemiology;

INTRODUÇÃO

O câncer é uma patologia com localizações e aspectos clínico-patológicos múltiplos e não possui sintomas ou sinais patognomônicos, podendo ser detectado em vários estágios de evolução histopatológica e clínica. O câncer de mama é o segundo tipo mais comum de câncer nas mulheres, ficando atrás apenas do câncer de pele do tipo não melanoma, sendo a principal causa de morte de câncer nas mulheres, e a quinta causa de morte mais comum entre todos os cânceres. Estima-se que sessenta e seis mil, duzentos e oitenta casos de câncer de mama sejam diagnosticados no Brasil no ano de 2020, com mortalidade de 16.927, sendo 16.724 mulheres e 203 homens.

A neoplasia de mama é uma patologia heterogênea, que acomete em maior frequência a população feminina acima de 45 anos e apresenta diversas manifestações clínicas, morfológicas e biológicas. Os diferentes perfis de expressão gênica foram caracterizados com associação da anatomia patológica da doença, possibilitando a identificação de subtipos moleculares distintos, com fatores prognósticos e alvos terapêuticos específicos. Os receptores estrógeno-positivos do câncer de mama foram identificados pelo perfil de expressão genética deste câncer:



o luminal A e o luminal B. Os tumores luminais B apresentam uma maior taxa de proliferação de células tumorais e um pior prognóstico.

O exame da imuno-histoquímica e a análise da anatomia patológica são fundamentais para a definição da abordagem da doença e para o prognóstico da paciente. A imuno-histoquímica é importante pois define as características biológicas de diversos tipos de tumores, atualmente, incluindo os de mama. É um exame fundamental, atualmente, para a definição do câncer de mama. Essa tecnologia identifica os diferentes subtipos que, conseqüentemente, apresentam comportamentos variados. Os biomarcadores são utilizados na definição de qual a melhor terapia e condutas do tratamento, incluindo a confirmação de metástases.

A imuno-histoquímica é fundamental para a definição da conduta a ser tomada para o tratamento da doença. Estatisticamente, cerca de 50% dos pacientes têm a classificação molecular luminal A e 30% são luminal B. A classificação luminal A é a que apresenta os melhores prognósticos.

METODOLOGIA

Foi realizado um levantamento bibliográfico visando uma atualização sobre câncer de mama e os tipos moleculares luminal A e luminal B. Foram efetuadas consultas nas bases de dados da pesquisa múltipla como a MEDLINE, SciELO, LILACS, PubMed, Scopus e Web of Science. As palavras-chave utilizadas foram: Neoplasias da Mama; Classificação; Imuno-histoquímica; Prognóstico; Epidemiologia. As palavras-chave também foram pesquisadas em língua inglesa, sendo estas: Breast cancer; Immunohistochemistry; Prognosis; Epidemiology. As buscas foram realizadas durante o segundo semestre de 2018 até o primeiro semestre de 2020. Foram selecionados artigos publicados entre 2012 e 2020, em inglês e português. Os critérios de inclusão, foram todos aqueles que apresentaram relação do câncer de mama com a classificação imuno-histoquímica e características clínicas da patologia.

RESULTADOS



Os biomarcadores mais utilizados no câncer de mama são os receptores hormonais de estrogênio e progesterona. Tais receptores são utilizados nas definições de tratamento, assim como no prognóstico do câncer de mama. Os tumores com esses receptores são os luminais, que são subdivididos em luminal A e B.

O subtipo luminal A corresponde a cerca de 40% dos casos e apresenta o melhor prognóstico. Na sua maioria, são tumores com origem em células epiteliais diferenciadas dos lúmens ducto-lobulares, que apresentam receptor de estrógeno positivo sem amplificação HER2, e Ki-67 menor que 15%, sendo, desta forma, de baixo grau histológico. Os luminais A são tumores sensíveis à hormonioterapia, no entanto, apresentam baixa resposta à quimioterapia e, por isso, é necessária uma avaliação individual de cada caso.

Já os tumores do subtipo luminal B, correspondem a cerca de 30% dos carcinomas de mama e se originam de células epiteliais luminais ricas em receptores de estrógenos. Os receptores de progesterona podem estar presentes tanto em alta como baixa proporção de células. A proteína do oncogene HER-2 pode ser detectada e o ritmo de proliferação avaliado pelo Ki-67 é mais elevado, sendo igual ou superior a 14%. Apresentam maior proliferação celular e são, muitas vezes, de alto grau histológico, possuindo, conseqüentemente, maior agressividade e demonstrando um pior prognóstico quando comparado ao luminal A. O luminal B possui uma taxa de proliferação celular mais elevada e, por isso, possui melhor resposta à quimioterapia. O tumor também é sensível à hormonioterapia e ao Trastuzumab, que pode ser empregado com sucesso em caso de HER-2 positivo. Além disso, o subtipo Luminal B foi significativamente associado a um maior risco de recorrência e a uma menor sobrevida livre da doença específica em todas as categorias de tratamento adjuvante sistêmico.

Juntos, os tumores Luminal A e B representam cerca de 60% dos casos de câncer de mama. Apesar do melhor prognóstico, os tumores luminais apresentam baixa taxa de resposta patológica completa após o tratamento com quimioterapia neoadjuvante. No entanto, os resultados se mostram melhores quando analisada a



sobrevida global das pacientes. A sobrevida global em 5 anos das pacientes com receptores de estrogênio e progesterona positivo foi de 83 e 84,9% respectivamente.

CONCLUSÃO / CONSIDERAÇÕES FINAIS

O câncer de mama prevalece entre as mulheres, sendo apenas 1% dos casos diagnosticados no sexo masculino. Em relação a imuno-histoquímica, são mais comuns os subtipos luminal A e luminal B, que são os tipos histológicos menos agressivos, mais comuns e de melhor prognóstico. Além disso, também apresentam melhor resposta aos tratamentos, e são relacionados a uma menor incidência de metástases a distância.

Esses subtipos tumorais principais do câncer de mama são categorizados de acordo com a expressão do receptor de estrógeno ou progesterona. Os tumores do subtipo luminal A possuem baixo grau histológico e apresentam resposta inferior à quimioterapia, enquanto os tumores luminais B apresentam maior proliferação e são, muitas vezes, de alto grau histológico. Os subtipos têm perfis de risco e estratégias de tratamento distintas. A terapia para cada paciente depende do subtipo de tumor, do estágio anatômico da neoplasia e das preferências do paciente.

REFERÊNCIAS

- INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Estatísticas de câncer. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>. Acesso em: 18 fev. 2020.
- TIEZZ, Daniel Guimarães. Epidemiologia do câncer de mama. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, São Paulo, v. 31, n. 213, p. 213-215, dez./2005
- BRODY, H. et al. BREAST CANCER: subtítulo do artigo. Nature: Outlook, Inglaterra, v. 527, Número, p. 1-1, dez./2005.
- Adrienne G. Waks, MD; Eric P. Winer, MD. Breast Cancer Treatment A Review. JAMA | Review; 2019, Volume 321: Pagina 289-300
- Nadia Howlader, Sean F. Altekruze ,Christopher I. Li et al. US Incidence of Breast Cancer Subtypes Defined by Joint Hormone Receptor and HER2 Status JNCI: Journal of the National Cancer Institute, Volume 106, Issue 5, 1 May 2014.
- Cheang MCU, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, et al. Ki67 Index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast Cancer. J Natl Cancer Inst 2009;101:736e50.
- Prat Aleix, et al. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. The Breast [Internet]. 2015 Apr 14 [cited 2020 Jul 1]; DOI 10.1016/j.breast.2015.07.008. Available from: [https://www.thebreastonline.com/article/S0960-9776\(15\)00146-0/fulltext](https://www.thebreastonline.com/article/S0960-9776(15)00146-0/fulltext)



- Ferreira Ducatti Diogo. Principais fatores prognósticos e preditivos imuno-histoquímicos no cancer de mama: um estudo de coorte retrospectivo [Programa de Pós-Graduação]. [place unknown]: Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre; 2019. 53 p.
- Cintra Jane Rocha Duarte, Teixeira Maria Teresa Bustamante, Diniz Roberta Wolp, Gonçalves Junior Homero, Florentino Thiago Marinho, Freitas Guilherme Fialho De et al . Perfil imuno-histoquímico e variáveis clinicopatológicas no câncer de mama. Rev. Assoc. Med. Bras. [Internet]. 2012 Apr [cited 2021 Apr 04] ; 58(2): 178-187. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302012000200013&lng=en. <https://doi.org/10.1590/S0104-42302012000200013>.
- Raffo CC, Hubie DP, Zanini GL, Aldul-Hak LP, Botogoski SH. Perfil histológico e imuno-histoquímico das pacientes com câncer de mama operadas no Hospital Santa Casa de Curitiba no período de 2014 e 2015. Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Paulo. 2017;62(3):139-45.
- Kraby MR, Valla M, Opdahl S, Haugen OA, Sawicka JE, Engstrom MJ, et al. The prognostic value of androgen receptors in breast cancer subtypes. British Journal of Cancer. 2018, 172(2): 283–296.
- Freitas Junior R, Nunes RD, Martins E, Curado MP, Freitas NAMA, Soares LR, et al. Fatores prognósticos do câncer de mama e sobrevida global em cinco e dez anos na cidade de Goiânia, Brasil: estudo de base populacional. Rev Col Bras Cir. 2017, 44(5): 435-443.



SÍNDROME DE COWDEN: RELATO DE UM CASO CLÍNICO

Johana Lara Pinto de Carvalho¹, Brendha Cordeiro Sousa Pimentel Rodrigues¹, Mariana Cartaxo Alves²

Discentes do curso de Medicina do Centro Universitário de João Pessoa (UNIPÊ)

Professora mestre. UNIPÊ. João Pessoa – PB.

RESUMO

A Síndrome de Cowden é uma desordem de herança autossômica dominante relacionada à presença de mutações na linhagem germinativa do PTEN, um gene supressor tumoral. Diante disso, os portadores da síndrome possuem um risco aumentado de neoplasias malignas e benignas em órgãos como endométrio, cólon, tireoide, mama, pele, entre outros. Assim sendo, tais pacientes, diagnosticados pelos critérios clínicos ou por teste genético comprovativo da mutação, devem seguir protocolos especiais de rastreamento para determinadas neoplasias. Ademais, também devem ser avaliados os familiares destes pacientes, a fim de detectar a necessidade de pesquisa genética da mutação nestes últimos, com o intuito de também rastreá-los de forma adequada. A seguir é apresentado um caso clínico de um paciente com polipose gastrointestinal e diagnóstico de Síndrome de Cowden. Portanto, é importante o conhecimento da síndrome por parte dos profissionais de saúde para que a clínica seja evidenciada e notada de forma mais precoce, no objetivo de garantir um cuidado qualificado para estes pacientes.

Palavras-chave: Síndrome do Hamartoma Múltiplo; Polipose Intestinal; PTEN Fosfo-Hidrolase.

COWDEN'S SYNDROME: A CASE REPORT

ABSTRACT

Cowden's Syndrome is a dominant autosomal inheritance disorder related to the presence of mutations in the PTEN germline, a tumor suppressor gene. That said, patients with the syndrome have a increased risk of malignant and benign neoplasms in organs as endometrium, colon, thyroid, breast, skin, among others. Therefore, such patients diagnosed by clinical criteria or by genetic test proving the mutation, should follow screening special protocols to determinant neoplasms. In addition, also should be evaluated this patients family members, in order to detect the need for the mutation genetic research, with a view to also do the properly screening. The following case is about a patient with gastrointestinal polyposis and a diagnosis of Cowden's Syndrome. Consequently, it's importante that health professional knows about the syndrome so that the clinic is noticed and evidenced in a earlier way, ir order to guarantee qualified care for these patients.

Keywords: Hamartoma Syndrome, Multiple; Intestinal Polyposis, PTEN Phosphohydrolase.



INTRODUÇÃO

A síndrome do tumor hamartomatoso associado ao PTEN (PHTS) é um termo utilizado para se referir a um espectro de condições clínicas que inclui a Síndrome de Cowden, a Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba, a doença de Lhermitte-Duclos do adulto e desordens do espectro autista associadas à macrocefalia, sendo todas estas ligadas a mutações na linhagem germinativa do gene PTEN (phosphatase and tensin homolog).¹ A Síndrome de Cowden, doença de herança autossômica dominante, corresponde a uma desordem multissistêmica que aumenta o risco de surgimento de neoplasias malignas em órgãos como mama, tireoide e endométrio, além de neoplasias benignas em tecidos como a pele, cólon, tireoide, entre outros.² É uma síndrome rara, a qual foi descrita pela primeira vez no ano de 1963, em membros de uma família.³

O caso clínico a seguir refere-se a um paciente do sexo masculino portador de Síndrome de Cowden, com múltiplos pólipos colônicos, papilomatose de mucosa oral e triquilemomas.

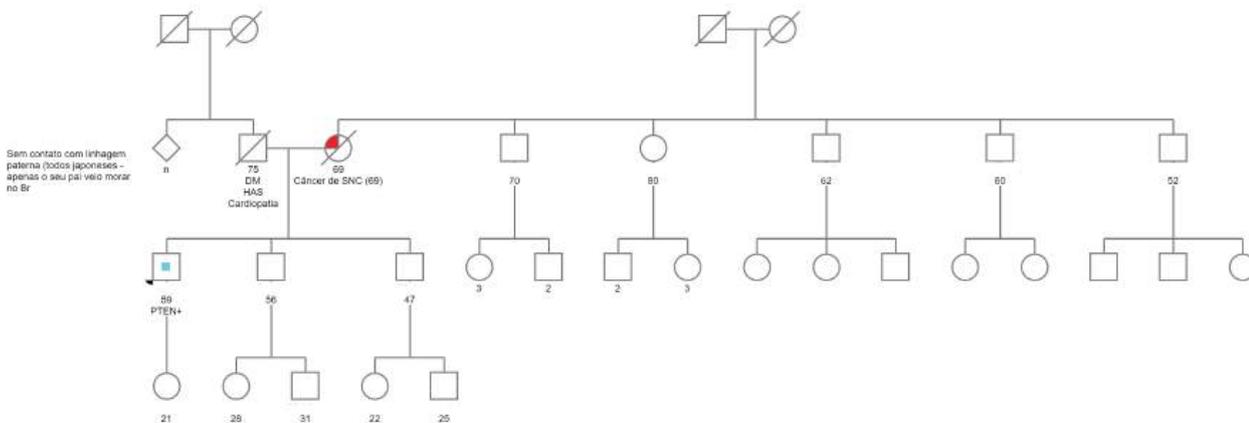
RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino, G.I., 59 anos, de ascendência negra por parte de mãe e japonesa por parte de pai, natural de São Paulo. Possui antecedentes pessoais de hipertensão arterial sistêmica (HAS), hipotireoidismo e diabetes mellitus (DM). Histórico familiar apresentando uma estrutura familiar paterna limitada, devido pai possuir descendência japonesa e ter vindo sozinho para o Brasil, não mantendo contato com tios/primos/avós. Já a linhagem materna apresenta mãe com histórico de tumor de sistema nervoso central (SNC) aos 69 anos.

Figura 1. Heredograma



■ Tumor SNC ■ Scl Cowden



Fonte: autoria própria

Paciente apresenta-se à consulta com oncogeneticista devido diagnóstico de Síndrome de Cowden. Refere história de múltiplos pólipos colônicos diagnosticados em 2011 e, sendo assim, indicada colectomia. Em 2015 realizou sequenciamento genético por Sequenciamento de Nova Geração (NSG), com pesquisa dos genes APC, BMPR1A, PTEN, SMAD4, STK11, MUTYH. Tal sequenciamento apresentou resultado de variante provavelmente patogênica no gene PTEN c.756del (p.Asp252Glufs*4). Desde então, não realizava acompanhamento genético.

Ao exame físico, foram constatadas lesões em mãos, compatíveis com triquilemomas, além de pápulas orais em gengiva e lábios.

O paciente apresentava Endoscopia Digestiva Alta (EDA) de 31/08/2020 mostrando incontáveis pólipos sésseis em corpo, antro e duodeno, sendo realizada, em seguida, polipectomia.

Figura 2. Múltiplos pólipos



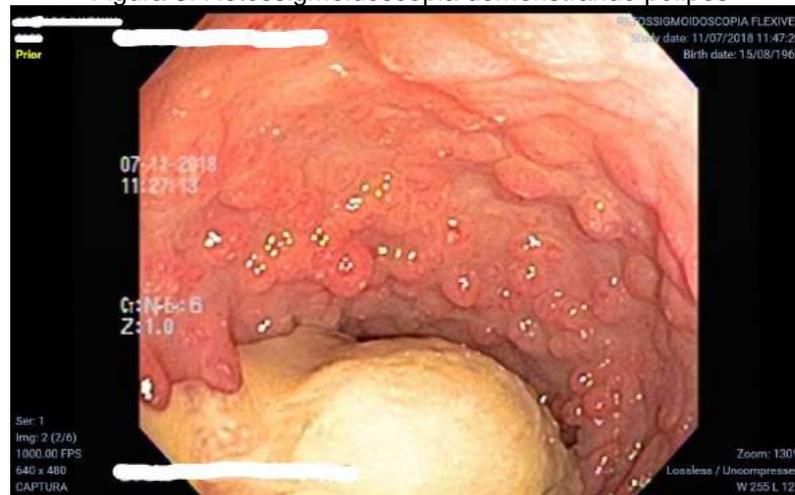
Fonte: autoria própria



Uma Enterorressonância Magnética de 08/09/2020 mostrava sinais de hemicolectomia esquerda, com preservação de coto retal e confecção de ostomia na fossa ilíaca direita, compatíveis com a cirurgia realizada em 2011. Ainda, mostrava múltiplas imagens nodulares parietais esparsas pelo intestino delgado, notadamente nos segmentos jejunais, medindo até 1,0 cm, sugestivas de pólipos.

Ainda, o paciente possuía uma Retossigmoidoscopia de 11/07/2018, demonstrando numerosos pólipos.

Figura 3. Retossigmoidoscopia demonstrando pólipos



Fonte: autoria própria

Ademais, o paciente apresentava uma Tomografia Computadorizada (TC) de Abdome e Pelve de 04/11/2020 evidenciando espessamento bilateral de ambas as adrenais, parcialmente substituídas por conteúdo de gordura macroscópica, aspectos que podem estar relacionados a mielolipomas. Porém, sem outras alterações compatíveis com as esperadas pela patologia.

Foram solicitados ultrassonografia (USG) de tireoide, além de pesquisa de mutação pontual para a filha do paciente.

O último exame conhecido do paciente é de 05/01/2021, sendo este uma nova EDA mostrando, novamente, múltiplos pólipos sésseis no estômago, variando de 2 a 9mm. Foram realizadas polipectomias dos maiores pólipos.



Figura 4. Múltiplos pólipos sésseis em mucosa



Fonte: autoria própria

DISCUSSÃO / ANÁLISE DOS DADOS

A Síndrome de Cowden é considerada rara, com uma incidência de 1 em 200.000, porém parece ser subestimada devido às dificuldades de um diagnóstico clínico. Está intimamente relacionada à presença de mutações na linhagem do gene PTEN.⁴ O gene PTEN, localizado no cromossomo 10q23, possui função supressora tumoral, a partir da metabolização da PIP₃, um produto lipídico da PI 3-Kinase, convertendo-a de volta ao seu precursor e funcionando como um antagonista da via da PI 3-Kinase. A via de sinalização da PI 3-Kinase/PTEN é conhecida como um regulador do crescimento, da proliferação e da sobrevivência de células e a perda de controle dessa sinalização, a partir da ativação da própria PI 3-Kinase ou da perda da função do PTEN, são eventos comumente observados em doenças. Assim sendo, perdas parciais da função do PTEN podem impactar na gênese tumoral e na progressão do câncer. Predominantemente, foi vista relação com mutações pontuais em glioblastoma, câncer endometrial, câncer de próstata, tumores de mama, cólon e pulmão.^{5,6}

Em 1996, com base em casos publicados de Síndrome de Cowden, o Consórcio Internacional de Cowden publicou os critérios diagnósticos para a doença. No ano de 2013, esses critérios foram revisados e atualmente são compostos em critérios maiores e menores. Dentre os critérios maiores, estão câncer de mama, câncer de endométrio, câncer folicular de tireoide, múltiplos hamartomas gastrointestinais ou ganglioneuromas (excluindo pólipos hiperplásicos), doença de Lhermitte-Duclos, macrocefalia, pigmentação macular na glândula peniana, além de múltiplas lesões mucocutâneas, podendo estas últimas serem



qualquer uma das seguintes: múltiplos triquilemomas (≥ 3 , pelo menos 1 biópsia), queratoses palmoplantares múltiplas, neuromas mucocutâneos (≥ 3), múltiplos papilomas orais (≥ 3) ou biópsia comprovada ou diagnóstico dermatológico. Já dentre os critérios menores, temos transtorno do espectro autista, câncer de cólon, acantoses glicogênicas esofágicas, lipomas (≥ 3), deficiência intelectual, carcinoma de células renais, lipomatose testicular, câncer de tireoide (papilífero ou variante folicular), lesões estruturais de tireoide (adenoma, bócio multinodular) e anomalias vasculares (incluindo desenvolvimento múltiplo intracraniano de anomalias venosas). Diante desses critérios, o diagnóstico operacional é feito em um indivíduo se presente qualquer um dos seguintes: três ou mais critérios maiores, com um deles devendo ser macrocefalia, doença de Lhermitte-Duclos ou hamartomas gastrointestinais; OU dois critérios maiores e três critérios menores. Já o diagnóstico operacional é feito em uma família na qual um dos indivíduos se encaixa nos critérios clínicos descritos acima OU possui mutação do PTEN se: dois critérios maiores qualquer com ou sem critérios menores; OU um critério maior e dois critérios menores; OU três critérios menores.¹

Alguns estudos demonstraram evidências de riscos para malignidade em portadores de mutações na linhagem germinativa do PTEN. Um estudo realizado evidenciou um risco para uma variedade de neoplasias em tecidos como colorreto, rins e pele, sobretudo, nesta última, o melanoma. Além disso, também mostrou significância em carcinomas de mama e endométrio. O risco estimado para câncer de mama nesse estudo foi de 87%.⁷ Já outro estudo prospectivo demonstrou que o risco para uma segunda lesão primária de mama nos próximos 10 anos chega a 29%. Nos casos com comprometimento tireoidiano, alguns pacientes podem apresentar uma combinação de bócio tireoidiano e tireoidite de Hashimoto. Ainda, o risco para câncer renal também está presente, inclusive com doença bilateral. No entanto, não há conhecimento de risco para doença metastática nesses casos. Existe um risco, ademais, para câncer colorretal, porém é mais comum de ocorrer polipose gastrointestinal e o número e o tipo de pólipos varia entre os pacientes.⁸

Algumas medidas específicas de rastreamento devem ser seguidas nos pacientes portadores de Síndrome de Cowden. Aos 18 anos de idade ou 5 anos antes do surgimento de algum componente cancerígeno na família (o mais jovem), deve-se iniciar exame físico anualmente, com atenção particular ao exame de tireoide. A partir dos 7 anos deve ser realizada ultrassonografia (USG) anual de tireoide. Realizações de colonoscopia devem ser iniciadas aos 35 anos a não ser que o paciente esteja sintomático em idade inferior a esta ou se houver relação próxima com câncer de cólon antes dos 40 anos. Nesse último caso, o



rastreio deve iniciar de 5-10 anos antes da idade conhecida do surgimento do câncer na família. Tal exame deve ser repetido a cada 5 anos ou de forma mais frequente se o paciente estiver sintomático ou se pólipos forem diagnosticados. Ademais, deve ser considerada ultrassonografia renal com início aos 40 anos e, em seguida, a cada 1-2 anos. Devido ao risco de melanoma, o acompanhamento dermatológico com exames anuais é recomendado.⁴

Para as mulheres, o rastreio também possui suas particularidades. É recomendado que a atenção às mamas deve iniciar aos 18 anos de idade. O exame clínico da mama deve iniciar aos 25 anos ou 5-10 anos antes da idade de surgimento de neoplasia maligna da mama em algum familiar, e este deve ser repetido a cada 6-12 meses. A mamografia anual deve ser considerada, com início aos 30-35 anos, além da ressonância magnética. Também deve ser discutida com o paciente a possibilidade de mastectomia. Já em relação ao rastreio de câncer endometrial, as mulheres devem ser orientadas a perceberem possíveis sintomas. A ultrassonografia transvaginal para mulheres pós-menopausa também pode ser considerada pelos médicos. A possibilidade de histerectomia pode ser discutida com o paciente.⁴

Em relação aos familiares do paciente portador de Síndrome de Cowden, estes devem ser advertidos no que diz respeito ao risco existente de câncer e deve ser recomendado aconselhamento genético, além de teste genético. Ainda assim, uma grande preocupação dos pacientes diz respeito à reprodução. Neste quesito, para aqueles pacientes em idade reprodutiva, estes devem ser aconselhados sobre o diagnóstico pré-natal e reprodução assistida incluindo pré-implantação.⁴

CONCLUSÃO / CONSIDERAÇÕES FINAIS

À vista do exposto, percebe-se que existe um grande valor no reconhecimento da clínica da Síndrome de Cowden, devendo-se atentar para as lesões características, como os triquilemomas e a papilomatose oral apresentados pelo paciente. Sendo assim, pode-se realizar o rastreamento adequado nos pacientes portadores dessa desordem, de forma a detectar precocemente lesões iniciais que podem, em seguidas, serem tratadas de forma que não traga grandes prejuízos para o paciente e, conseqüentemente, para toda a família. Dessa forma, percebe-se a importância de discutir um caso referente à Síndrome de Cowden.



REFERÊNCIAS

- Pilarski R, Burt R, Kohlman W, Pho L, Shannon KM, Swisher E. Cowden Syndrome and the PTEN Hamartoma Tumor Syndrome: Systematic Review and Revised Diagnostic Criteria. *JNCI Journal of the National Cancer Institute* [Internet]. 2013 Sep 06 [cited 2021 Jan 22];105(21):1607-1616. DOI 10.1093/jnci/djt277. Available from: <http://insight-group.mixed.co.uk/content/uploads/2016/08/JNCI-J-Natl-Cancer-Inst-2013-Pilarski-1607-16.pdf>
- Pilarski R. PTEN Hamartoma Tumor Syndrome: A Clinical Overview. *Cancers* [Internet]. 2019 May 09 [cited 2021 Jan 20];11(6). DOI 10.3390/cancers11060844. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31216739/>.
- LLOYD KM, DENNIS M. Cowden's disease. A possible new symptom complex with multiple system involvement. *Annals of Internal Medicine* [Internet]. 1963 [cited 2021 Jan 20];58:136-142. DOI 10.7326/0003-4819-58-1-136. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13931122/>.
- DALY MB, et al. Genetic/familial high-risk assessment: Breast, ovarian, and pancreatic, version 2.2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* [Internet]. 2021 [cited 2021 Jan 21];19:77–102. DOI 10.6004/jnccn.2021.0001. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33406487/>
- GARCIA VA, et al. Mechanisms of PTEN loss in cancer: It's all about diversity. *Seminars in Cancer Biology* [Internet]. 2019 [cited 2021 Jan 20];59:66-79. DOI <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2019.02.001>. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1044579X18300592?via%3Dihub>
- KRIPLANI N, HERMIDA MA, BROWN ER, LESLIE NR. Class I PI 3-Kinases: function and evolution. *Advances in Biological Regulation* [Internet]. 2015 [cited 2021 Jan 20];59:53-64. DOI 10.1016/j.jbior.2015.05.002. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26159297/>.
- Tan M, Mester JL, Ngeow J, Rybicki LA, Orloff MS, Eng C. Lifetime Cancer Risks in Individuals with Germline PTEN Mutations. *Clinical Cancer Research* [Internet]. 2012 Feb 15 [cited 2021 Jan 22];18(2):400-40. DOI <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-11-2283>. Available from: <https://clincancerres.aacrjournals.org/content/18/2/400>
- NGEOW J, STANUCH K, MESTER JL, BARNHOLTZ-SLOAN JS, ENG C. Second Malignant Neoplasms in Patients With Cowden Syndrome With Underlying Germline PTEN Mutations. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2014 [cited 2021 Jan 19];32:1818-1824. DOI 10.1200/JCO.2013.53.6656. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2013.53.6656>



TUMOR ODONTOGÊNICO: AMELOBLASTOMA EM MANDÍBULA REVISÃO DE LITERATURA

Gabrielly Soares Martins Duarte Guimarães¹, Rodrigo Feliciano de Macedo², Ilky Pollansky Silva e Farias³, Joelmir Deivity Silva Martins⁴, Bruna Silva de Almeida⁵

1. Discente do Curso de Graduação em Odontologia na União de Ensino Superior de Campina Grande
2. Cirurgião-Dentista. Docente na União de ensino Superior de Campina Grande
3. Cirurgião-Dentista. Especialista em Cirurgia e Traumatologia Bucocomaxilofacial pela FOP/PE. Docente e Coordenador do Curso de Odontologia na União de ensino Superior de Campina Grande
4. Discente do Curso de Graduação em Odontologia na Universidade Estadual da Paraíba
5. Discente do Curso de Graduação em Odontologia na Faculdade Integrada de Patos

RESUMO

Introdução: Os ameloblastomas são tumores odontogênicos benignos de origem epitelial, que acometem predominantemente a mandíbula (80 a 85%), podendo atingir proporções variadas e tendem a ser infiltrativos e persistentes. Representam cerca de 1% de todas as neoplasias orais. **Objetivo:** O presente estudo tem como objetivo realizar uma revisão de literatura sobre ameloblastoma em região de mandíbula, e verificar os protocolos preferíveis de tratamento. **Método e materiais:** Realizou-se uma pesquisa bibliográfica com artigos pesquisados nas bases de dados SciELO, BVS, LILACS e PUBMED, escritos em inglês e português no período entre 2016 e 2021, a partir dos seguintes descritores: Ameloblastoma, Odontogenic Tumors, Jaw Neoplasms. Foram encontrados 94 artigos, destes, foram excluídos aqueles sem relevância clínica e não pertinentes às diretrizes básicas da temática, totalizando ao final 16 casos clínicos. Após a seleção, os artigos foram revisados e analisados detalhadamente. **Resultados:** Na literatura não se encontram relatos de predileção quanto ao gênero ou etnia, mas sabe-se que a região anatômica mais acometida é a mandíbula. Dos casos clínicos revisados, os tratamentos escolhidos foram ressecção parcial (18,8%), ressecção segmentar (12,5%), ressecção marginal (31,3%), enucleação + curetagem (18,8%), marsupialização + curetagem (6,3%), marsupialização seguido de ressecção parcial (6,3%) e apenas enucleação (6,3%). **Conclusão:** É extremamente importante que o diagnóstico e tratamento sejam feitos rapidamente, visto que, pela sua característica infiltrativa, o tumor pode se expandir através dos trabéculos ósseos, tomando grandes proporções, comprometendo não só a qualidade de vida do paciente, mas também seu prognóstico.

Palavras-chave: Ameloblastoma; Tumores Odontogênicos; Neoplasias Mandibulares;

ODONTOGENIC TUMOR: MANDIBLE AMELOBLASTOMA LITERATURE REVIEW

ABSTRACT



Introduction: Ameloblastomas are benign odontogenic tumors of epithelial origin, which predominantly affect the mandible (80 to 85%), can reach varying proportions and tend to be infiltrative and persistent. They represent about 1% of all oral neoplasms. **Objective:** The present study aims to conduct a literature review on ameloblastoma in the mandible region, and to verify the preferable treatment protocols. **Method and materials:** A bibliographic search was performed with articles searched in the SciELO, BVS, LILACS and PUBMED databases, written in English and Portuguese in the period between 2016 and 2021, based on the following descriptors: Ameloblastoma, Odontogenic Tumors, Mandibular neoplasms. 94 articles were found, of these, were excluded without clinic and not relevant to the basic guidelines of the theme, totaling at the end of the 16 clinical cases. After selection, the articles were reviewed and detailed. **Results:** There are no reports of predilection in the literature regarding gender or ethnicity, but it is known that the most affected anatomical region is the mandible. Of the reviewed clinical cases, the treatments chosen were partial resection (18.8%), segmental resection (12.5%), marginal resection (31.3%), enucleation + curettage (18.8%), marsupialization + curettage (6.3%), marsupialization followed by partial resection (6.3%) and only enucleation (6.3%). **Conclusion:** It is extremely important that the diagnosis and treatment are made quickly, since, due to its infiltrative characteristic, the tumor can expand through bone trabeculae, taking on large proportions, compromising not only the patient's quality of life, but also his prognosis.

Keywords: Ameloblastoma; Odontogenic Tumors; Mandibular neoplasms;

INTRODUÇÃO

Os ameloblastomas são tumores odontogênicos benignos de origem epitelial que acometem predominantemente a mandíbula (80 a 85%)¹⁻², representando também em sua totalidade cerca de 1% das neoplasias orais. Embora existam controvérsias, na literatura, eles podem surgir dos remanescentes celulares do órgão do esmalte, do revestimento epitelial de um cisto odontogênico, ou até das células basais da mucosa oral³.

Uma característica marcante do ameloblastoma é seu crescimento lento que tende a se infiltrar rapidamente através dos trabéculos ósseos, e possui capacidade de atingir grandes proporções³. Além disso, esse tipo de neoplasia pode ocorrer em três diferentes situações clínico-radiográficas⁴, são elas: sólido convencional ou multicístico, unicístico, periférico e desmoplásico, sendo, respectivamente 43,8%, 43,8%, 6,3% e 6,3% dos casos analisados.

Em razão de sua incidência e do seu comportamento clínico, o ameloblastoma vem despertando interesse nos pesquisadores e clínicos da saúde⁵, um ponto que chama bastante atenção e consiste no foco principal deste trabalho é em relação aos tipos de intervenções cirúrgicas escolhidas pelo profissional.

Existem algumas divergências quando se trata de uma intervenção mais radical, como a ressecção marginal, segmentar ou parcial, ou da mais conservadora, como a curetagem e a



enucleação, pois deve-se levar em consideração a extensão da lesão e o grau de benignidade ou malignidade da mesma durante o planejamento do tratamento, a fim de evitar recidivas ⁶.

Dessa forma, este estudo visou realizar uma revisão sobre ameloblastoma em região de mandíbula, e verificar os protocolos preferíveis de tratamento cirúrgico a partir da análise dos dados coletados de relatos de casos clínicos.

METODOLOGIA

Realizou-se uma pesquisa bibliográfica com artigos pesquisados nas bases de dados SciELO, BVS, LILACS e PUBMED, escritos na língua inglesa e portuguesa, no período entre 2016 e 2021, a partir dos seguintes descritores: Ameloblastoma, Odontogenic Tumors, Jaw Neoplasms. Os critérios de exclusão foram os artigos que não estavam nas bases de dados pré-definidas, artigos que não possuíam textos disponibilizados na íntegra, revisões de literatura e artigos em outras línguas diferentes da definida anteriormente.

O quantitativo de artigos de cada base de dados foi extraído para o programa WebEndNote, onde foi possível realizar a triagem dos estudos. Foram encontrados ao todo 94 artigos, destes, foram excluídos aqueles sem relevância clínica e não pertinentes às diretrizes básicas da temática, totalizando ao final 16 casos clínicos. Após a seleção, os artigos foram revisados e analisados detalhadamente.

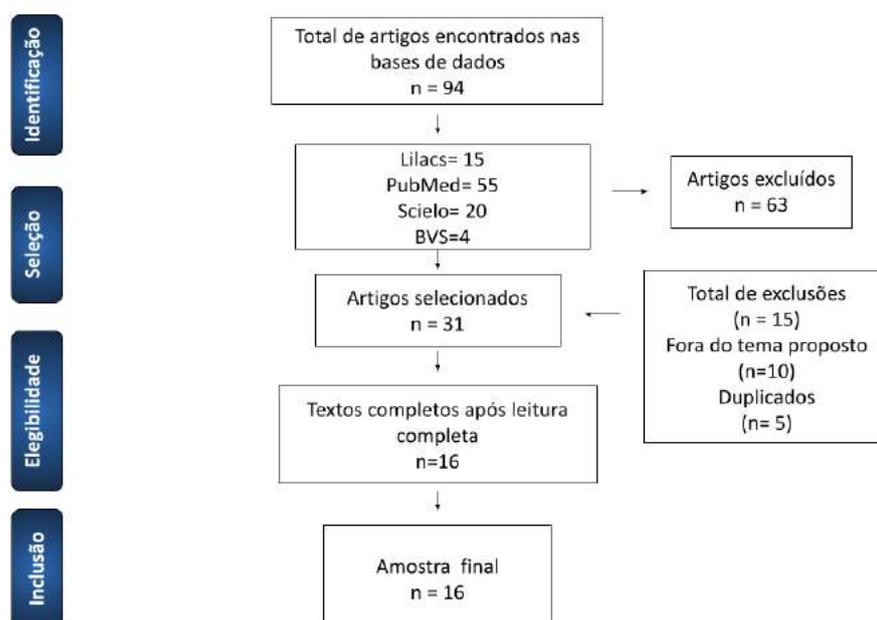
A seleção iniciou-se através da aplicação dos critérios de inclusão e exclusão na leitura do título e resumo. Após a seleção inicial, os artigos incluídos foram lidos na íntegra e os dados foram extraídos e tabelados para posteriormente realizar uma análise quantitativa dos tratamentos escolhidos em cada caso clínico.

RESULTADOS



Um total de 94 artigos foram encontrados em todas as bases de dados, sendo 63 LILACS e 20 PUBMED 3 SciELO, 8 BVS, 5 foram removidos por estarem duplicados. Após a leitura do título e resumo, foram excluídos 63 artigos, restando para a leitura na íntegra 34 artigos. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram excluídos 18. O resultado final coletado para revisão foram 16 publicações sendo todas classificadas como relato de caso clínico (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma de seleção dos artigos.
Fonte: Autora, 2021.



From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097 (Adapted)

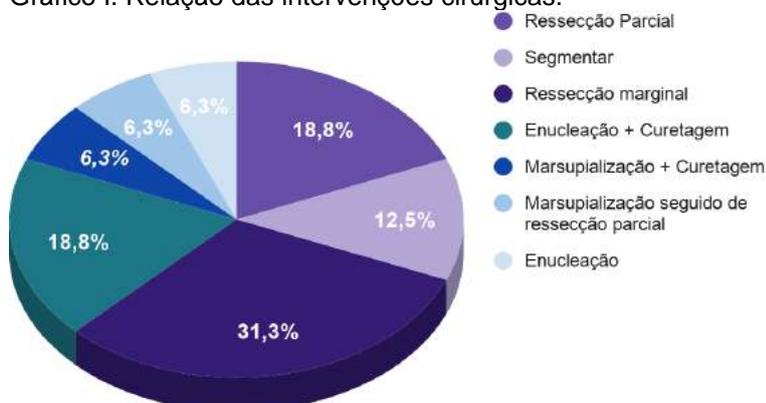
For more information, visit www.prisma-statement.org.

Observa-se (Gráfico I) que o procedimento cirúrgico de ressecção parcial (hemimandibulectomia) é o mais predominante chegando a 31,3%, e as intervenções classificadas como conservadoras ou menos radicais sendo a enucleação ou marsupialização seguido curetagem ou apenas a enucleação isolada, ambos indicando 6,3%.

Foi coletado também dados a respeito da classificação dos ameloblastomas em cada estudo analisado, a fim de associar o grau de agressividade com a intervenção escolhida (Gráfico II).

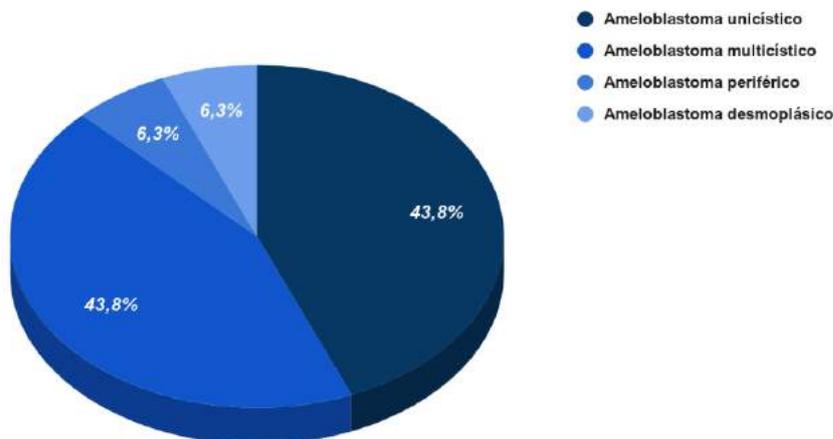


Gráfico I. Relação das intervenções cirúrgicas.



Fonte: Autora, 2021.

Gráfico II. Classificação dos ameloblastomas encontrados.



Fonte: Autora, 2021.

DISCUSSÃO / ANÁLISE DOS DADOS

Em análise da literatura é possível observar que os ameloblastomas apresentam um curso benigno na maior parte dos casos, sendo mais predominante em região de mandíbula mas também pode acometer maxila⁷, e, embora não exista um consenso sobre qual intervenção cirúrgica seja mais adequada a fim de evitar recidivas, a intervenção cirúrgica mais radical vem sendo a escolha de muitos profissionais ⁸.

A grande discordância em relação à intervenção radical ou conservadora se dá principalmente por se tratar de uma lesão com alto poder infiltrativo. O ameloblastoma tende



a se infiltrar nas trabéculas ósseas do osso esponjoso no contorno da lesão, assim, a margem real pode se estender além da margem aparente em exame clínico ou radiográfico, fazendo com que os procedimentos menos radicais possuam um risco considerável de permitir a permanência de pequenas ilhas do tumor no osso, que resultaria em recidiva^{9,10,11}.

Um dos casos analisados relata a escolha de uma intervenção menos radical¹², a marsupialização, que tem por objetivo reduzir a pressão interna da lesão com o intuito da redução progressiva do tumor, para posteriormente ser realizado a enucleação¹³. Porém, no andamento do tratamento ocorre a recidiva, e diante disso, tornou-se necessário realizar a ressecção parcial. Relatos assim fortalecem a construção da ideia de intervenção mais radical sendo a mais efetiva¹⁴, visto que assim, o paciente não teria que passar por mais um procedimento a fim de debelar a neoplasia.

Entretanto, na literatura também pode-se encontrar autores que defendem que a abordagem conservadora é mais aconselhável quando se trata de uma lesão onde não haja cisto⁸. Ainda pode-se afirmar, que diferentes taxas de recidiva são relatadas a depender da técnica cirúrgica empregada¹⁵. Quando se trata dos intervenções conservadoras, a recidiva se mostra evidente, chegando a 33,3%, já após uma intervenção mais radical, observa-se uma redução, chegando a 7,1%¹⁶.

Portanto, o monitoramento por meio de checagem clínica e radiográfica da lesão é necessário e recomenda-se o acompanhamento de mais de 10 anos com intervalos regulares após tratamento cirúrgico apropriado, a fim de detectar precocemente qualquer sinal de recidiva¹⁷.

CONCLUSÃO / CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com o intuito de realizar um planejamento cirúrgico adequado, existem diversos fatores que devem ser considerados, como as dimensões e localização da lesão, o tipo histológico e seu crescimento em relação a outras estruturas, além de sempre considerar as condições gerais de saúde e a idade do paciente⁸.

É de extrema importância que o diagnóstico e tratamento do ameloblastoma sejam feitos em tempo hábil, visto que, pela sua característica infiltrativa, o tumor pode se expandir através dos trabéculas ósseas, tomando grandes proporções, comprometendo não só a qualidade de vida do paciente, mas também seu prognóstico. Cabe ao profissional analisar todos os



fatores acima citados e decidir a partir de embasamento científico qual intervenção será a mais adequada, considerando a individualidade do paciente.

REFERÊNCIAS

- Costa C, Pereira FM, Mailart D, Panella J. Aspectos radiográficos de um caso de ameloblastoma. *RPG rev. pos-grad* ; 1(2): 28-30, abr.-jun. 1994. ilus
- Vered M, Muller S, Heikinheimo K. Ameloblastoma. In: El-Naggar A, Chan J, Grandis J, Takata T, Slootweg P, editors. *WHO classification of head and neck tumours*. Lyon: IARC Press; 2017.p. 215-17.
- Neville BW, Douglas DD, Carl MA, Jerry EB. *Patologia oral e maxilofacial*. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016. p 703-711.
- Gomes CA, Silva EDO, Albert DGMA, Lira MFC, Andrade ESS. Conceito Atual no Tratamento dos Ameloblastomas. *Rev. Cir. Traumatol. Buco-Maxilo-Fac., Camaragibe* v.6, n.3, p. 9 - 16
- Martins MAT, Rosa OA, Fernandes KPSF, Bussadori S. Ameloblastoma: revisão de literatura. *ConScientiae Saúde*; 2007. São Paulo, v.6, n.2, p. 269-278
- Nascimento MA, Cavalcante WRJ. AMELOBLASTOMA UNICÍSTICO EM CRIANÇA: ,RELATO DE CASO. *Rev Odontol Bras Central* 2017; 26(77): 53-56
- Chong Sánchez MM, Arias Delgado LA, Mero Vélez RG, Llor García KL. Reconstrucción de Mandíbula en Pacientes con Ameloblastoma mediante Injerto de Peroné Cutáneo. *RECIMUNDO*. 30 ene.2019;3(1):175-84.
- López JSAN, Lafuente AC, Fálcon DE, Sandoval MGS, Zaputovich BMV Ameloblastoma: caso clínico patológico en pediatría / Ameloblastoma: a pathological clinical case in pediatrics. *Rev. Ateneo Argent. Odontol* ; 61(2): 8-12, nov. 2019. ilus
- Montoro José Raphael de Moura Campos, Tavares Marconi Gonzaga, Melo Daniel Hardy, Franco Rosemeire de Lordo, Mello-Filho Francisco Veríssimo de, Xavier Samuel Porfírio et al . Ameloblastoma mandibular tratado por ressecção óssea e reconstrução imediata. *Rev. Bras. Otorrinolaringol.* [Internet]. 2008 Feb [cited 2021 Apr 28] ; 74(1): 155-157. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-72992008000100026&lng=en.
- Júnior CPS. Relatos de casos ameloblastoma: existe consenso entre suas formas de tratamento. 2014. 36f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia)- Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, 2014.
- Chapelle KA, Stoelinga PJ, de Wilde, PC, Brouns JJ, & Voorsmit RA. (2004). Rational approach to diagnosis and treatment of ameloblastomas and odontogenic keratocysts. *The British journal of oral & maxillofacial surgery*, 42(5), 381–390.
- Santana KM; Sila, RP; Horiuchi, NCF. Ameloblastoma e suas características clínicas e radiográficas: relato de caso clínico / Ameloblastoma and its clinical and radiographic characteristics: clinical case report. *Rev. Odontol. Araçatuba (Impr.)* ; 40(2): 48-53, maio/ago. 2019. ilus
- Claudio PSJ. Relato de casos ameloblastoma: Existe consenso entre suas formas de tratamento. 2014. 36f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia)- Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, 2014.
- Rezende ABM. Faber PA. Pino DS. Dias FJN. Tratamento cirúrgico de ameloblastoma multicístico de mandíbula. *Rev Cient FHO| UNIARARAS*, v. 2, n. 1, p. 33-40, 2014.
- Bataineh AB. Effect of Preservation of the inferior and posterior borders on recurrence of ameloblastoma of the mandible. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol., St. Louis*, v.90, p. 155-163, 2000.



Nakamura N, Higuchi Y, Mitsuyasu T, Sandra F, Ohishi M et al. Comparison of long-term results between different approaches to ameloblastoma. . *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2002 Jan;93(1):13-20.

Silva LF, Bezerra GLJ, Sales PHH, Vasconcelos RB, Ribeiro NRB, Parente JLC. Extenso ameloblastoma em mandíbula: relato de caso. *Rev. odontol. Univ. Cid. São Paulo (Online)* ; 29(3): [300-304], set-dez. 2017. ilus.