

ISSN: 1984-7688

**ANAIS DA I JORNADA DE ONCOLOGIA: UMA
ABORDAGEM MULTIDISCIPLINAR**

DIGITAL – PLATAFORMA EVEN 3



**BELO HORIZONTE, 30 DE AGOSTO E 01 DE SETEMBRO DE
2022**

ISSN: 1984-7688

ANAIS DA I JORNADA DE ONCOLOGIA: UMA ABORDAGEM MULTIDISCIPLINAR

COMISSÃO ORGANIZADORA

ACADÊMICOS

ANA ROSA REIS VASCONCELOS

BARBARA CALDEIRA REIS

ELIZA LOMMEZ DE OLIVEIRA

IAGO HENRIQUE SAPORI SOARES

ISABELLA ABDALLA DO CARMO

JÉSSICA ANGELINA TEIXEIRA

JOICE RIBEIRO LOPES

LARISSA ROCHA ALÍPIO DUARTE

LETÍCIA FREITAS DE CASTRO ALVES

LUIZA GOMES MOTA

MARCELLY CAROLINE SENRA RODRIGUES

MARIA LUIZA COSTA

MARIANE DE CARVALHO RASUCK

RAFAELA TONHOLLI PINHO

SOPHIA MOURÃO GONTIJO DE CASTRO

TÚLIO ALVES JEANGREGÓRIO RODRIGUES

ISSN: 1984-7688

ANAIS DA I JORNADA DE ONCOLOGIA: UMA ABORDAGEM MULTIDISCIPLINAR

COMISSÃO ORGANIZADORA

PROFISSIONAIS DE SAÚDE

MONICA DUARTE PIMENTEL

LAURA ÁLVARES PEREIRA VAZ XAVIER

COMISSÃO DE AVALIAÇÃO

CAMILA RIBEIRO MONTEIRO DE ANDRADE

LAURA ÁLVARES PEREIRA VAZ XAVIER

LEON CARNEIRO VIEIRA

ANAIS DA I JORNADA DE ONCOLOGIA: UMA ABORDAGEM MULTIDISCIPLINAR

SUMÁRIO

RESUMO EXPANDIDO	PÁGINA
1. A Importância Da Normatização Dos Cuidados Paliativos Aos Pacientes Em Tratamento Oncológico.	1
2. A importância do diagnóstico precoce da síndrome de lifraumeni em pacientes com história familiar significativa de câncer: uma revisão integrativa da literatura.	8
3. Análise das repercussões da abordagem laparoscópica com morcelação no prognóstico de leiomiossarcomas uterinos.	15
4. Impacto da covid-19 em pacientes oncológicos	22
5. Neoplasias prostáticas: prostatectomia radical aberta versus prostatectomia laparoscópica assistida por robô - Revisão integrativa	27
6 Neutropenia febril: complicação preocupante nos pacientes oncológicos	31
7. O aumento do uso de cigarros eletrônicos e sua relação como fator de risco para câncer bucal	36
8. O Impacto da Pandemia de Covid-19 na Redução dos Exames Preventivos de Tumores de Colo Uterino e Sua Influência no Prognóstico da Doença.	43

9. Rastreio do câncer de próstata e prevenção quaternária: eficácia e utilidade do PSA 49
10. Uso do palbociclibe associado ao letrozol no tratamento de pacientes com cancer de mama HR+/HER2- 54

ISSN: 1984-7688

ANAIS DA I JORNADA DE ONCOLOGIA: UMA ABORDAGEM MULTIDISCIPLINAR

RESUMO EXPANDIDO

A IMPORTÂNCIA DA NORMATIZAÇÃO DOS CUIDADOS PALIATIVOS AOS PACIENTES EM TRATAMENTO ONCOLÓGICO

THE IMPORTANCE OF NORMATIZATION OF THE PALLIATIVE CARE TO ONCOLOGIC PATIENTS

Heitor De Moraes Henrique^{1*}; Izabela Letícia Simões Salvador² Karolina Danielle Dornelas De Souza E Silva³ Letícia Fadda Melo Oliveira⁴ Carolina De Almeida Umbelino⁵

1. Acadêmico de Medicina. Faculdade de Minas (FAMINAS - campus BH), 2021. Belo Horizonte, Minas Gerais. heitormhenrique@gmail.com.
2. Acadêmica de Medicina. Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais (PUC - campus Betim), 2019. Belo Horizonte, Minas Gerais. ilssalvador@sga.pucminas.br.
3. Acadêmica de Medicina. Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e do Mucuri (campus Teófilo Otoni), 2018. Teófilo Otoni, Minas Gerais. karolinadaniellesilva@gmail.com
4. Acadêmica de Medicina. Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais (PUC - campus Contagem), 2022. Contagem, Minas Gerais. leticia.fadda@sga.pucminas.br
5. Advogada formada em 2019 pela Universidade FUMEC (Fundação Mineira de Educação e Cultura), inscrita na OAB/MG sob o registro nº 197.512. Especialista em Processo Civil pela Faculdade CEDIN (2021). MBA em Gestão de negócios e inovação na ESA/FUMEC e pós-graduação em andamento em Direito médico e bioética pela instituição EBRADI. Membro da Comissão de Direito Médico da OAB/MG.
* autor para correspondência: Heitor de Moraes Henrique. heitormhenrique@gmail.com

RESUMO: Introdução: A presente revisão integrativa tem como objetivo discutir os desafios da regulamentação legal frente ao cuidado paliativo (CP) do paciente oncológico. Assim, discute-se: a importância de resguardar a qualidade de vida do paciente no perecimento de sua saúde e o respeito aos princípios éticos e à dignidade da pessoa humana. Não obstante, os direitos que emergem desse cuidado desafiam a prática médica na relação firmada com o paciente versus tratamento proposto. **Metodologia:** Realizou-se uma revisão integrativa com base em uma busca de artigos científicos indexados na base de dados PubMed entre os anos 2018 e 2022. Os descritores utilizados foram: neoplasias, oncologia, cuidados paliativos e direito dos pacientes e seus correspondentes em inglês. Os critérios de inclusão foram: artigos publicados nos últimos 5 anos, textos completos e gratuitos. Incluiu-se também valorosos artigos de 2005 e 2011. Somando-se 19 no total. **Resultados:** Foi possível perceber que o Brasil tem dado passos positivos ao instituir o CP em normativas vigentes, mas ainda há um longo caminho a ser trilhado. É necessário criar uma legislação específica que solucione questões relativas à má comunicação entre os profissionais da saúde e o despreparo técnico, a relação médico-paciente/família e a importância do incentivo financeiro. **Desenvolvimento:** O paciente com câncer pode, a qualquer momento, se deparar com doença em estado avançado, qual seja, sem tratamento modificador. Contudo, o conhecimento das diretrizes que regem a palição se torna necessária - tais como os princípios éticos, bioéticos e legislações -, tanto para a proteção a dignidade da pessoa humana do paciente quanto para a orientação da equipe multidisciplinar. Os

ISSN: 1984-7688

*desafios à implementação do CP se esbarram na pouca abordagem nos cursos de saúde; na ideia errônea de que o CP é instituído apenas quando há diagnóstico terminal, e não durante todo o tratamento; o não respeito à autonomia do paciente; o pouco conhecimento dos direitos do paciente e dos conflitos bioéticos. **Conclusão:** O CP deve ser implementado através de dispositivo legal e particular sobre o tema, qual seja, através de normativa Federal e/ou Estadual juntamente com norma infralegal atualizada - Resolução do CFM. Desta forma, assegurará o direito do paciente ao tratar “sintomas de ordem física, psicossocial e espiritual” e instituirá o direito à morte digna com participação ativa nos processos de decisão, minimizando os conflitos existentes.*

PALAVRAS-CHAVE: câncer (neoplasias); “cuidados paliativos”; “direitos do paciente”; oncologia.

1. INTRODUÇÃO

A Constituição Federal, nos artigos 196 a 200, institui a vida e saúde como um direito inalienável do cidadão, através de seu acesso de forma descentralizada e equitativa. Há ainda impasses na concretização de políticas públicas voltadas à medicina paliativa, principalmente quanto a: Disponibilidade de recursos, capacitação técnica e humanizada da equipe médica para o cuidado de pacientes oncológicos, a *hospice* e os cuidados domiciliares, que, por sua vez, dependem da condição clínica e do desejo do paciente (CHAVES, 2011).

O Estado sem dúvida, por ser garantidor destes direitos, deve se preocupar em promover e preservar sua promessa constitucional (ALENCAR, Lucena, ALBUQUERQUE, Aline, 2021), contudo, quando se fala em cuidado paliativo, é possível dizer que este se encontra precariamente provido de regulamentação, por leis federais e estaduais.

Neste prisma, as Resoluções do Conselho Federal de Medicina, de nº 1931/09 e nº 1.805/2006 e a nº 1.995/2012, bem como a Resolução do CREMESP n 355/2022 e os artigos dispostos no Código de Ética Médica (2018), se configuram normas infralegais e foram criadas para atuar como um importante

instrumento a coadjuvar as políticas públicas de saúde, por meio, de dois mecanismos integrados: limitar e coordenar a prática médica e, simultaneamente, elucidar para o usuário os seus direitos.

Com o objetivo de propiciar a discussão e a compreensão dos desafios da regulamentação, e da institucionalização legal efetiva dos CPs associados ao paciente oncológico, a presente revisão integrativa é proposta pelos autores de modo a avaliar referências documentadas na literatura sobre o tema dos CPs e das legislações atuais. Estão dispostos neste texto os tópicos voltados aos princípios éticos e bioéticos da medicina paliativista, a importância dos direitos que emergem desse cuidado, e o papel do profissional de saúde nas relações estabelecidas com o paciente, na tentativa de fazer jus aos direitos constitucionais e a proteção à dignidade do cidadão.

2. METODOLOGIA

Realizou-se uma revisão integrativa por meio de pesquisa de artigos científicos indexados nas bases de dados Latindex e MEDLINE/PubMed entre os anos de 2018 e 2022. Os descritores utilizados, de acordo com os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), foram: *neoplasias, oncologia, cuidados paliativos e direito dos pacientes* e seus correspondentes em inglês *neoplasias, medical oncology, palliative care e patient*

ISSN: 1984-7688

rights. Os critérios de inclusão foram: Artigos publicados nos últimos 5 anos, textos completos e gratuitos. Incluiu-se também um artigo de 2005, e um de 2011, que foram de suma importância para elucidação de informações. O processo de coleta do material foi realizado de forma não sistemática durante os meses de julho e agosto de 2022, selecionando 19 artigos no total.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir da leitura dos textos, viu-se que os avanços tecnológicos que viabilizam novos tratamentos permitem um aumento da sobrevivência dos pacientes e, traz um impacto positivo sobre o perfil da morbimortalidade (Lucena M de A, Albuquerque A, 2021). Esse aumento da sobrevivência, deve ser acompanhado de cuidados para que não haja prolongamento do sofrimento e da dor (Lucena M de A, Albuquerque A, 2021).

A decisão desses cuidados devem ser feitos de maneira compartilhada com o paciente, deixando-o ciente de seu prognóstico e das vantagens e desvantagens dos tratamentos, como destaca GODWASSER, F., et.al (2018). Contudo, todos os estudos analisados discorrem acerca da falta de preparo dos profissionais da saúde e do serviço de saúde em se entender os CPs como um direito do paciente, o que resulta na dificuldade de propô-lo e também de concretizá-lo.

Um estudo de MO, L., et al, (2020) pontuou que nas 53 diretrizes da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), o tópico de CPs estava ausente em quase metade das disposições acerca do tratamento do câncer. Além disso, chegou-se à conclusão que, aliado às falhas normativas, outro fator que prejudica diretamente a aplicação dos CP é a falta de

fiscalização, de regulação, e de verba destinada para tal.

Trata-se de uma situação de preocupação em nível mundial e, desse modo, é necessário trazer à baila a discussão para que os CPs sejam implementados no dia a dia médico e do paciente de forma digna e com a efetiva fiscalização.

Com a análise dos resultados, foi possível estabelecer o panorama da situação dos CPs no Brasil e no mundo. A partir disso, foram analisados quatro pontos: Os CPs no mundo e a dignidade do paciente; A palição e a oncologia; Os direitos éticos e legais dos pacientes e; Os desafios que afligem o direito dos pacientes em cuidado paliativo.

3.1. O CUIDADO PALIATIVO NO MUNDO E A DIGNIDADE DO PACIENTE

Inicialmente, é válido observar que a palição surge no século XX, em meio a uma série de mudanças no que diz respeito a abordagem médica, que passa do modelo Biomédico para o modelo Biopsicossocial, e por sua vez tem a atenção segmentada nas demais faces da vida do indivíduo, e não só na doença. Contudo, é na segunda metade desse período que a progressão de doenças com possibilidade de terapia modificadora reduzida, como a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) e o câncer, por exemplo, fez surgir a necessidade de estruturação desse modelo de cuidado que visa a proteção da dignidade do indivíduo, em vista da amenização do seu sofrimento (LUCENA e ALBUQUERQUE, 2021).

Porém, com o avanço dos movimentos civis, representados pela luta antirracista e pela igualdade de gênero também na segunda metade do século, que a Declaração Universal dos Direitos Humanos - na qual

ISSN: 1984-7688

se destaca o direito à vida, à liberdade e à saúde, dentre outros - passa a ser referência no cenário mundial no pós-guerra, em 1948. No contexto da saúde, o cuidado paliativo ganha força, e atribui-se a urgência de ser estabelecido um regimento de cuidados no fim da vida de modo a evitar os casos de abuso de autoridade médica e de diminuição do ser humano por detrás do paciente, devido a aplicação de tratamento desproporcionais quanto à baixa eficácia e alto impacto negativo na vida dessa pessoa (LUCENA e ALBUQUERQUE, 2021).

Cabe ressaltar que a dignidade dos seres humanos deve ser objeto de consideração quanto a escolha do tratamento e da abordagem multidisciplinar das equipes em saúde. Isto, portanto, requer o profundo conhecimento das diretrizes que regem a palição, e dos direitos do paciente, de modo a proteger, ainda que no fim da vida, a vontade de viver e a perspectiva de adesão aos CPs pelo paciente. A frase de Lucena e Albuquerque (2021) se verbera: “ a dignidade por si só justifica a procura da qualidade de vida.”(LUCENA e ALBUQUERQUE, 2021).

3.2. A PALIAÇÃO E A ONCOLOGIA

Segundo dados coletados na ferramenta Informações de Saúde “TABNET” do DATASUS, do período de 2018 a julho de 2022, houveram 3.065.582 diagnósticos de câncer no Brasil dos quais maior parte destes diagnósticos foram realizados em pacientes com faixa etária de 61 a 66 anos. (DATASUS, 2022). Isso reitera que o envelhecimento é considerado um fator de risco para o processo cancerígeno (SILVA, SILVA, 2005). Portanto, com a observação do fenômeno do envelhecimento populacional no Brasil, deve-se atentar à questão dos cuidados oncológicos, que muitas das vezes envolve a palição.

3.3. O DIREITO DOS PACIENTES

Os CPs possuem princípios éticos, bioéticos e legislações que regem a sua aplicação. Vê-se nessas diretrizes a influência dos Direitos Humanos previsto na Constituição Federal, com o destaque no respeito a vida do ser humano, ainda que em seu fim.

São estes os princípios bioéticos:

- Da Autonomia: a indispensabilidade da escolha do paciente frente ao seu tratamento e às suas escolhas de vida.
- Da Não-Maleficência: Indica à equipe o dever de se abster da causa de qualquer mal àquele paciente.
- Da Beneficência: Indica à equipe o dever de aplicar ao paciente a prática do bem, que vise a melhor qualidade de vida deste.
- Da Justiça: Se refere a aplicação devida dos deveres e dos benefícios sociais do paciente.
- Da Equidade: Prevê a necessidade de distribuição de cuidados, de medicamentos e do instrumentário aos pacientes, na medida de suas necessidades.

Ademais, são estes os princípios éticos:

- Da proporcionalidade: aplicação de tratamento à medida que se sabe ou que se observa a sua resposta. Levando em conta sua agressividade e sua atividade terapêutica.
- Do Duplo-efeito: impacto advindo de determinadas escolhas terapêuticas e possíveis efeitos dolorosos e degradantes dessas escolhas.
- Da Prevenção: Requer a atenção da equipe voltada aos possíveis efeitos colaterais de medidas terapêuticas, como por exemplo dores e vômitos, e alerta para a importância de amenizá-los, de informar ao paciente sobre as possíveis consequências e à família para se preparar física e emocionalmente.

ISSN: 1984-7688

➤ Do não abandono: destaca a gravidade do desamparo médico (negligência) em meio à recusa terapêutica do paciente e reitera a importância da manutenção do vínculo entre o paciente e a equipe.

Quanto à legislação que rege os CPs no Brasil, pode-se destacar: a Lei Federal nº 12.732, de 22 de novembro de 2012, *que dispõe sobre o primeiro tratamento de paciente com neoplasia maligna comprovada e estabelece prazo para seu início*; a Portaria nº 874, do Ministério da Saúde, de 16 de maio de 2013, *que institui a Política Nacional para a Prevenção e Controle do Câncer na Rede de Atenção à Saúde das Pessoas com Doenças Crônicas no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS)*; a Resolução nº 41, do Ministério da Saúde, de 31 de outubro de 2018, *que Dispõe sobre as diretrizes para a organização dos cuidados paliativos, à luz dos cuidados continuados integrados, no âmbito Sistema Único de Saúde (SUS)* e; a Lei Federal nº 14.238, de 19 de novembro de 2021, *que institui o Estatuto da Pessoa com Câncer; e dá outras providências*.

Além disso, vê-se as normativas do Conselho Federal de Medicina, que não exercem poder imperioso, mas são de importância visto que respaldam e que norteiam o trabalho do médico, como: Resolução CFM Nº 1.805/2006, a Resolução CFM nº 1.995/2012 e a Resolução do CREMESP nº 355/2022.

Sem dúvida, a assistência paliativista somente é colocada em prática devido a regulamentação existente, contudo, estas muitas das vezes são consideradas como “obsoletas” por não acompanhar o desenvolvimento tecnológico e as descobertas da área. Por isso, é necessário ter a consciência de que quanto maior a discussão do tema e a demonstração de sua relevância para legisladores, maior será a chance de serem criadas leis específicas para instituir os

instrumentos para a aplicação do CP de forma inequívoca.

3.4.A PALIAÇÃO NO BRASIL E OS DESAFIOS ENFRENTADOS

Desde os anos 70 se discute sobre os CPs, mas foi apenas nos anos 90 que surgiram serviços paliativistas de forma experimental. Em 1998, foi criada na Escola Paulista de Medicina, a disciplina eletiva de CPs. Também neste ano foi inaugurado o Hospital Unidade IV do Instituto Nacional de Câncer (INCA) do Ministério da Saúde. Em 2005, foi criada a Academia Nacional de Cuidados Paliativos (ANCP), que regularizou os paliativistas como profissionais e criou diretrizes para os CPs. Por fim, na atualização de 2009, o CFM incluiu os CPs nos princípios fundamentais do Código de Ética Médica (CEM) (ANCP, 2022).

Apesar de todos os desafios enfrentados, a cada dia são reconhecidos como uma forma de aliviar a dor do paciente e respeitar seus direitos e sua autonomia. Ainda que existam leis, resoluções e portarias que abordem sobre neoplasias, não existe ainda, lei federal específica sobre os CPs, embora haja política pública como: A cada ano, no segundo sábado de Outubro, é comemorado o “dia mundial dos cuidados paliativos”, colocando assuntos relacionados ao tema em discussão, ampliando o conhecimento e apoiando essa forma de cuidado com os pacientes. (MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO, 2021).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O modelo biomédico, prevalente no século XX, visou a centralidade da doença, sendo seu foco apenas a cura e o papel do médico como agente curativo. No entanto, esses princípios têm sido ultrapassados, haja vista a sedimentação dos pensamentos e das práticas

ISSN: 1984-7688

médicas que visam ao atendimento humanizado e integral, que vão de encontro ao surgimento de diretivas que permeiam os CPs, definidos pela OMS, em 1990, como “cuidado ativo e total para pacientes que não possuem alternativas terapêuticas eficazes para a cura da doença, colocando o paciente como sujeito merecedor de atenção integral voltada à sua dignidade e ao respeito no âmbito da terminalidade da vida na prevenção, detecção precoce e tratamento de doenças”.

Conclui-se, por fim, com essa revisão, que o CP deve ser implementado de forma objetiva e explícita em leis federais e estaduais, com o fito de contemplarem-se as suas garantias éticas a partir de normativas regulamentadas e estabelecidas, minimizando-se, assim, os desafios existentes e instituindo-se o direito à morte digna, com participação ativa do paciente nos processos de decisão.

REFERÊNCIAS

ANCP. Academia Nacional de Cuidados Paliativos. **O que são cuidados paliativos**. São Paulo, 2022. Disponível em: <https://paliativo.org.br/>. Acesso em: 28 jun. 2022.

BRASIL. Atos do Poder Legislativo. **Lei nº 14.238, de 19 de novembro de 2021. Institui o Estatuto da Pessoa com Câncer; e dá outras providências**. Diário Oficial [da] União, Brasília, DF, 22 nov 2021, seção: 1, p. 2. Acesso em: 09/08/2022. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/lei-n-14.238-de-19-de-novembro-de-2021-360895776>.

BRASIL. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos. **Lei nº 12.732, de 22 de novembro de 2012**. Dispõe sobre o primeiro tratamento de paciente com

neoplasia maligna comprovada e estabelece prazo para seu início. Diário Oficial da União, 23 de Novembro de 2012. Acesso em: 09 ago 2022. Disponível em: <https://legislacao.presidencia.gov.br/atos/?tipo=LEI&numero=12732&ano=2012&ato=276cXUq1kMVpWT8c5>.

BRASIL. **Constituição (1988)**. Artigo nº 196 a 200. Brasília, DF, 1988. Seção II da Saúde. Disponível em: http://conselho.saude.gov.br/web_sus20anos/20anossus/legislacao/constituicaoofederal.pdf. Acesso em: 21 jun. 2022.

Brasil. Ministério da Saúde. **Portaria nº 874, de 16 de Maio de 2013**. Institui a Política Nacional para a Prevenção e Controle do Câncer na Rede de Atenção à Saúde das Pessoas com Doenças Crônicas no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Diário Oficial [da] União, Brasília, DF, 17 maio 2013, Seção 1, p.129-132. Acesso em: 09/08/2022. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2013/prt0874_16_05_2013.html

BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Comissão Intergestores Tripartite. **Resolução nº 41, de 31 de outubro de 2018**. Dispõe sobre as diretrizes para a organização dos cuidados paliativos, à luz dos cuidados continuados integrados, no âmbito Sistema Único de Saúde (SUS). Diário Oficial [da] União, Brasília, DF, 23 nov 2018, seção: 1, p. 276. Acesso em: 09/08/2022 Disponível em: https://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/51520746/do1-2018-11-23-resolucao-n-41-de-31-de-outubro-de-2018-51520710.

BRASIL. CREMESP- Conselho Regional de Medicina do estado de São Paulo. **Resolução nº 355, de 2022**. São Paulo, 23 ago. 2022.

ISSN: 1984-7688

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. **Código de Ética Médica**: Resolução CFM no 2.217, de 27 de setembro de 2018, modificada pelas Resoluções no 2.222/2018 e 2.226/2019.

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. **Resolução do Conselho Federal de Medicina de nº 1.805/2006**. Brasília, 9 de novembro de 2006. Disponível em: <https://sistemas.cfm.org.br/normas/visualizar/resolucoes/BR/2006/1805>. Acesso em: 15 nov. 2022.

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. **Resolução do Conselho Federal de Medicina de nº 1931/09, de 24 de setembro de 2009**. Aprova o Código de Ética Médica. Brasília, 17 de setembro de 2009. Disponível em: <https://portal.cfm.org.br/etica-medica/codigo-2010/resolucao-cfm-no-1931-2009/>. Acesso em: 15 nov. 2022.

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. **Resolução do Conselho Federal de Medicina de nº 1.995/2012**. Dispõe sobre as diretivas antecipadas de vontade dos pacientes. Brasília, 9 de agosto de 2012. Disponível em: <https://sistemas.cfm.org.br/normas/visualizar/resolucoes/BR/2012/1995>. Acesso em: 15 nov. 2022.

Da Silva, M. M., & da Silva, V. H. (2005). **Envelhecimento: importante fator de risco para o câncer**. Arquivos médicos do ABC, 30(1). Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-429517>. Acesso em: 04 ago. 2022.

GOLDWASSER, François et al. **Timing of palliative care needs reporting and aggressiveness of care near the end of life in metastatic lung cancer: A national registry-based study**. Cancer, v. 124, n. 14, p. 3044-3051, 2018.

CHAVES, José Humberto Belmino, et al. **Cuidados paliativos na prática médica: contexto bioético**.

Revista dor, 2011, 12: 250-255. Acesso em: 13/08/2022. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rdor/a/dJb7GGqhQVbVtkFqFJ8PXTw/?lang=pt#>.

LUCENA, Monique de Alencar; ALBUQUERQUE, Aline. **Qualidade de vida em pacientes sob cuidados paliativos no prisma dos Direitos Humanos dos Pacientes**. Cadernos Ibero-Americanos de Direito Sanitário, [S.L.], v. 10, n. 1, p. 165-185, 18 mar. 2021. Cadernos Ibero-Americanos de Direito Sanitário. <http://dx.doi.org/10.17566/ciads.v10i1.620.10.1>: 165-185. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1151023>.

MO, Li; URBAUER, Diana L; BRUERA, Eduardo; HUI, David. **Recommendations for Palliative and Hospice Care in NCCN Guidelines for Treatment of Cancer**. The Oncologist, [S.L.], v. 26, n. 1, p. 77-83, 23 set. 2020. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1002/onco.13515>.

WATTS, Nick; AMANN, Markus; ARNELL, Nigel; AYEB-KARLSSON, Sonja; BELESOVA, Kristine; BERRY, Helen; BOULEY, Timothy; BOYKOFF, Maxwell; BYASS, Peter; CAI, Wenjia. **The 2018 report of the Lancet Countdown on health and climate change: shaping the health of nations for centuries to come**. The Lancet, [S.L.], v. 392, n. 10163, p. 2479-2514, dez. 2018. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)32594-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(18)32594-7).

ANAIS DA I JORNADA DE ONCOLOGIA: UMA ABORDAGEM MULTIDISCIPLINAR

RESUMO EXPANDIDO

A IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO PRECOCE DA SÍNDROME DE LIFRAUMENI EM PACIENTES COM HISTÓRIA FAMILIAR SIGNIFICATIVA DE CÂNCER: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

THE IMPORTANCE OF EARLY DIAGNOSIS OF LI-FRAUMENI SYNDROME IN PATIENTS WITH SIGNIFICANT CANCER FAMILY HISTORY: AN INTEGRATIVE LITERATURE REVIEW

Laura Falci Nahim^{1*}; Julia Resende Silva¹; João Vitor Fernandes¹; Luara

¹ Acadêmicos do curso de medicina da faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais;

² Luara Isabela dos Santos, Coordenadora e professora das disciplinas de Imunologia aplicada à medicina e de Genética aplicada à Medicina na Faculdade Ciências Médicas de MG (FCM-MG)

* autor para correspondência: Laura Falci Nahim laurafalci2001@gmail.com

RESUMO: INTRODUÇÃO: A síndrome de Li Fraumeni é caracterizada pela predisposição ao desenvolvimento de múltiplos cânceres primários. Decorre em sua grande maioria de uma mutação no gene supressor de tumor TP53, o qual possui função importante na regulação do ciclo celular. Os portadores da síndrome de Li Fraumeni apresentam alto risco de desenvolverem câncer, como sarcoma, leucemia, câncer de mama e tumores do sistema nervoso central. **Objetivo:** Avaliar a importância do diagnóstico precoce da síndrome de Li-Fraumeni em pacientes com histórico familiar de câncer. **MÉTODO:** Foi realizado um levantamento nas bases de dados PubMed, SciELO e Google acadêmico, usando as expressões-chaves: 'síndrome de Li-Fraumeni' e 'diagnóstico precoce', em português e inglês. Os dados utilizados foram coletados a partir de casos clínicos, relatos de casos e estudos qualitativos e quantitativos que abordam o diagnóstico prévio da síndrome de Li-Fraumeni e a sua relevância, com data de publicação entre 2001 e 2019. **RESULTADOS:** A análise dos estudos selecionados evidenciou resultados positivos na sobrevida dos pacientes com o diagnóstico precoce e o acompanhamento médico. Diante disso, o seguimento dos pacientes a longo prazo faz-se essencial no tratamento, ao passo que as medidas preventivas e exames são ferramentas que auxiliam na identificação precoce de tumores em estágio inicial. **CONCLUSÃO:** O diagnóstico precoce através do teste genético é de suma importância para a garantia de uma maior longevidade e qualidade de vida para os portadores, por meio do acompanhamento médico e medidas de rastreamento.

PALAVRAS-CHAVE: Síndrome de Li-Fraumeni; Câncer; Genes p53; Diagnóstico precoce.

1. INTRODUÇÃO

A síndrome de Li Fraumeni é caracterizada pela predisposição ao desenvolvimento de múltiplos cânceres primários. Transmitida de forma autossômica dominante, é decorrente em sua grande maioria de uma mutação no gene supressor de tumor TP53 localizado no éxon do braço curto do cromossomo 17, o qual possui função importante na regulação do ciclo celular e no controle da apoptose. As mutações herdadas em tal gene resultam em uma divisão celular descontrolada e, conseqüentemente, em múltiplas neoplasias primárias. Os portadores da síndrome de Li Fraumeni apresentam alto risco de desenvolverem câncer, possuindo relação com diversos tumores malignos, como sarcoma, leucemia, câncer de mama e tumores do sistema nervoso central.

Tumores hereditários ocorrem a partir de uma predisposição herdada, que tem como origem alterações germinativas as quais conferem a seu portador um risco de câncer significativamente maior que o da população. Mutações germinativas ocorridas em genes de reparo e genes supressores de tumor são a causa principal destes tumores. Existem três grupos de genes que possuem maior tendência a serem afetados, sendo eles os promotores do crescimento (proto-oncogenes), os inibidores do crescimento celular (genes supressores de tumor) e os genes que regulam o programa de morte celular (apoptose). A mutação do gene p53 (supressor de tumor) é, entretanto, a principal alteração genética encontrada no câncer humano, tendo uma incidência de 50% dos tumores (PINTO, *et al*, 2002).

O gene TP53 localiza-se no éxon do braço curto do cromossomo 17, e é responsável por codificar a síntese de uma fosfoproteína nuclear expressa em todas as células. Quando a reparação dos danos do DNA não tiver sucesso, a proteína p53 pode estimular a apoptose (morte celular programada).

Mutações germinativas em genes diretamente ligados ao controle celular, os genes supressores de tumor, genes de reparo e oncogenes, levam a maior predisposição para o desenvolvimento de tumores hereditários. É importante ressaltar que a maioria dessas síndromes tem penetrância incompleta, ou seja, indivíduos podem ser portadores da mutação patogênica e nunca desenvolverem câncer. Na maioria das mutações ocorre a inativação de ambos os alelos do gene p53 de modo aleatório, sendo fundamental, dessa forma, dois acontecimentos distintos na célula somática para a formação de tumores. Entretanto, com menor ocorrência, algumas pessoas herdam um alelo p53 mutante, necessitando apenas uma ocorrência que comprometa a única cópia normal existente deste gene. Nesse caso, essas pessoas são portadoras de uma síndrome autossômica dominante rara, a Síndrome de Li-Fraumeni, e apresentam uma probabilidade vinte e cinco vezes maior de desenvolverem tumores malignos, tais como sarcomas, tumores de mama, linfomas e leucemias (PINTO, *et al*, 2002).

A predisposição ao câncer característica da síndrome de Li Fraumeni decorre de mutações herdadas no gene supressor de tumor p53, o que resulta em uma divisão celular

descontrolada e, conseqüentemente, em múltiplas neoplasias primárias. Em alguns casos, mutações em outros genes podem desencadear a Síndrome de Li-Fraumeni. Todavia, a maioria dos portadores da síndrome apresentam mutações germinativas do TP53. Ademais, existem famílias que não expressam completamente o fenótipo clássico da síndrome, sendo classificadas como LiFraumeni like ou Li-Fraumeni variante (INCA, 2009).

O diagnóstico clínico da síndrome de Li-Fraumeni apresenta critérios, os quais incluem a presença de sarcoma no probando durante a infância ou em idade jovem (antes dos 45 anos) associado a família de primeiro grau com qualquer câncer antes dos 45 anos além de outro parente de primeiro ou segundo graus com diagnóstico de câncer antes dos 45 anos ou sarcoma em qualquer idade. Nesse contexto, o teste genético realizado através do sequenciamento do gene TP53 é indicado para os pacientes cujo quadro correspondem aos critérios diagnósticos clínicos. Desse modo, caso a mutação seja detectada, o acompanhamento das famílias afetadas faz-se essencial.

2 . METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa elaborada para analisar a importância do diagnóstico precoce da síndrome de Li-Fraumeni e o risco de desenvolvimento de câncer. Para a elaboração do trabalho foram contemplados arquivos científicos, criteriosamente selecionados, de modo a garantir maior embasamento e coesão à revisão. Foi realizado um levantamento nas bases de dados PubMed, SciELO e Google acadêmico, usando as expressões-chaves: 'síndrome de Li-Fraumeni' e 'diagnóstico precoce', em português e inglês. Os dados utilizados foram coletados a partir de casos clínicos, relatos de casos e estudos qualitativos e quantitativos que abordam o diagnóstico prévio da síndrome de Li-Fraumeni e a sua relevância, com data de publicação entre 2001 e 2019. Após a leitura de algumas referências sobre o assunto, houve a exclusão daqueles artigos que não atendiam o objetivo da pesquisa e não apresentavam resultados relevantes para o trabalho. Sendo assim, ao final da investigação foram escolhidos 8 artigos julgados adequados para dar continuidade aos trabalho

3 . RESULTADOS E DISCUSSÃO

A tabela a seguir demonstra uma exposição dos principais objetivos e resultados dos 8 artigos originais analisados para o desenvolvimento dessa de revisão integrativa acerca do tema proposto.

Autor/ ano de publicação	Título do artigo	Objetivo do artigo	Principais resultados
TAK, Casey R, et al./2018. ⁶	Cost-effectiveness of early cancer surveillance for patients with Li-Fraumeni syndrome	Utilizar um modelo analítico de decisão de Markov que foi desenvolvido a partir de uma perspectiva de pagador terceirizado para estimar a relação custo-benefício da vigilância rotineira do câncer ao longo da vida de um paciente com síndrome de Li-Fraumeni.	Os modelos mostrados custam US \$ 46,496 e US \$ 117,102 e renderam de 23 a 27 anos de vida para as estratégias de não vigilância e vigilância, respectivamente. O ICER para a vigilância precoce do câncer versus nenhuma vigilância foi de US \$ 17 125 por ano de vida adicional ganho.
Pinto FN, Prudente FVB, Gonçalves MS, Silva PDV, Giglio A./2002. ¹	Mutação do gene p53 induzindo predisposição hereditária ao câncer: relato de um caso da síndrome de Li-Fraumeni	Relatar o caso de uma paciente feminina de 37 anos, que apresenta uma significativa história familiar de câncer, bem como história pessoal de seis diferentes tumores primários (um de cólon, um nevus displásico, um de ovário e três de mama).	Foi contemplada a pesquisa da mutação do p53 para os familiares da paciente com história de câncer e para os filhos, a fim de investigar a presença da mutação. Tal recomendação, entretanto, não foi seguida pela paciente.
VILLANI, Anita, et al./2011. ³	Biochemical and imaging surveillance in germline TP53 mutation carriers with Li-Fraumeni syndrome: a prospective observational study	Mostrar a viabilidade e os potenciais benefícios clínicos de um protocolo de vigilância prático que utiliza modalidades bioquímicas e de imagem não invasivas para o tratamento de pacientes com tumores esporádicos da síndrome de Li-Fraumeni.	O estudo mostra a viabilidade do uso de modalidades bioquímicas e de imagem não invasivas em um programa de vigilância estruturado e abrangente para detectar cânceres assintomáticos entre portadores da mutação da linha germinativa TP53 em famílias com síndrome de Li-Fraumeni e indica uma potencial vantagem de sobrevivência com essa abordagem.
BALLINGER, Mandy L., BEST Ana, MAI, Phuong L., et al./2017. ⁴	Baseline Surveillance in Li-Fraumeni Syndrome Using Whole-Body Magnetic Resonance Imaging A Meta analysis	Avaliar a utilidade clínica da ressonância magnética de corpo inteiro na linha de base na detecção de cânceres assintomáticos em um estágio curável em portadores de mutação da linha germinativa TP53.	A ressonância magnética de corpo inteiro aumenta significativamente o armamento disponível para os médicos que buscam aumentar a probabilidade de detecção precoce de tumores e subsequente melhora dos resultados na população portadora de mutação no gene TP53 e altamente propensa a câncer

MAI, Phuong L, et al./2016. ⁷	Risks of First and Subsequent Cancers Among TP53 Mutation Carriers in the National Cancer Institute Li-Fraumeni Syndrome Cohort	Estimar o risco cumulativo e os riscos anuais para o primeiro e o segundo câncer entre portadores da mutação TP53 (TP53: positivo [TP531]) usando o software estatístico MATLAB.	O estudo concluiu que o risco de câncer foi alto e variou em relação ao sexo, idade e tipos de tumores. É necessário personalizar o tratamento, com isso, os resultados poderão contribuir pra estimações mais verdadeiras do risco de câncer e ajudar a complementar guias de rastreamento.
ZHOU, Ruoji, et al/2017. ⁸	Li-Fraumeni Syndrome Disease Model: A Platform to Develop Precision Cancer Therapy Targeting Oncogenic p53	Discutir como as metodologias desenvolvidas recentemente podem ser integradas à plataforma de células-tronco pluripotentes induzidas por LFS (iPSC) para desenvolver terapia de câncer de precisão.	Os modelos de doença de LFS oferecem plataformas únicas para estudar e modelar cânceres associados a p53 mutantes (consulte Questões pendentes). A integração de LFS/iPSCs e PSCs mutantes p53 projetadas na modelagem de câncer oferece uma fonte valiosa para estudo mecanístico e descoberta de medicamentos.
JHAVERI, Ami P., BALE, Allen, LOVICK, Niki, et al./2015. ⁹	The Benefit and Burden of Cancer Screening in Li-Fraumeni Syndrome: A Case Report	Relatar um caso de uma jovem com síndrome de Li-Fraumeni que inicialmente apresentava sarcoma aos 11 anos de idade e desenvolveu um total de cinco neoplasias malignas aos 28 anos de idade.	Concluiu m objetivo importante no reconhecimento e no diagnóstico imediato de uma síndrome hereditária do câncer é proporcionar a oportunidade para pacientes e famílias de buscar estratégias de prevenção do câncer, de modo que o impacto de um diagnóstico de câncer possa ser minimizado ou evitado por completo.
NICHOLS, Kim E., MALKIN, David, GARBER, July E., et al./2001. ¹⁰	Germ-line p53 Mutations Predispose to a Wide Spectrum of Early-onset Cancers	Entendimento mais completo das manifestações neoplásicas das mutações de linha germinativa p53 e sua utilidade para aconselhamento genético, vigilância do câncer e intervenções precoces em portadores.	Embora a triagem para o câncer seja dificultada pela diversidade de cânceres em portadores de mutações na p53 e pela baixa sensibilidade da maioria dos testes de triagem, as experiências de sobrevivência dos membros da família com LFS devem melhorar com os avanços na quimioprevenção e outras intervenções.

Tabela 1 - Compilação dos artigos usados para construção desta revisão integrativa.

Diante dos estudos realizados sobre o tema, pode-se inferir que, apesar de não haver tratamento para a síndrome em questão, o diagnóstico precoce é de suma importância para a garantia de uma maior longevidade e qualidade de vida para os portadores. Os critérios diagnósticos clínicos da síndrome de Li-Fraumeni incluem a presença de sarcoma no probando durante a infância ou em idade jovem (antes dos 45 anos). Dessa forma, o teste genético pode ser realizado em adultos, jovens ou crianças em caso de suspeita da síndrome e, caso a mutação esteja presente, o acompanhamento clínico da família afetada pode detectar tumores em estágio inicial e aumentar a sobrevida.

O espectro tumoral da síndrome de Li-Fraumeni é extenso e diverso, o que dificulta seu rastreamento. Dessa forma, exames periódicos devem ser realizados em famílias diagnosticadas com a síndrome como medida preventiva para a detecção de possíveis tumores. O acompanhamento deve incluir exames de imagens para investigação de recidivas e possíveis novos tumores com um programa personalizado de

rastreamento em familiares de primeiro e segundo grau. Ademais, faz-se importante a elaboração de um heredograma a partir das informações coletadas, com informações sobre todos os familiares, afetados com câncer ou não, grau de parentesco, tipo de tumor e idade ao diagnóstico.

De acordo com o estudo observacional realizado por Villani et al (2011), um acompanhamento clínico com o objetivo de supervisão e rastreamento do desenvolvimento de novos tumores em pacientes diagnosticados com a síndrome de Li Fraumeni, apresenta resultados positivos para a sobrevivência dos probandos devido ao diagnóstico precoce e ao acompanhamento médico. Foi mostrado neste estudo que, em muitos pacientes, a detecção precoce de um tumor permite a possibilidade de um tratamento localizado, impedindo a exposição de um tratamento sistemático. No estudo, todos os pacientes diagnosticados com tumor no grupo de vigilância estavam vivos no final do acompanhamento, enquanto apenas 21% dos pacientes que não estavam sob supervisão e rastreamento através de exames periódicos como ressonâncias magnéticas sobreviveram até o final do estudo. Esses resultados apresentam implicações para o uso de práticas de triagem genética preditiva e estratégias de vigilância clínica, as quais são desencorajadas para pacientes com síndrome de Li-Fraumeni devido à falta de evidências dos benefícios de um diagnóstico precoce de malignidades nesses indivíduos. A detecção da mutação no gene TP53 através do teste genético permite que os indivíduos afetados tenham conhecimento sobre a predisposição genética ao câncer, além de identificar familiares portadores mesmo que assintomáticos. Dessa forma, com o acompanhamento médico, pode-se reduzir o risco envolvido na síndrome através de protocolos de

conduta e rastreamento. Além disso, segundo Hartmann et al 2001, medidas de intervenções preventivas (cirurgias profiláticas e quimioprofilaxia) apresentam eficiência na redução do risco de câncer em portadores de mutação em diferentes genes, sendo portanto vantajoso o conhecimento precoce do indivíduo sobre sua condição patológica.

Diante disso, o diagnóstico precoce apresenta benefícios às famílias portadoras da síndrome de Li Fraumeni, possibilitando um acompanhamento a longo prazo, com a realização de exames de rastreamento como ressonâncias magnéticas, na frequência necessária, a fim de que possíveis lesões e tumores sejam detectados em estágio inicial, facilitando o tratamento. De acordo com Ballinger et al 2017, a ressonância magnética de corpo inteiro pode ser importante na detecção precoce de tumores em estágio inicial em portadores da mutação no gene TP53, apresentando utilidade clínica em relação ao risco de câncer dos indivíduos diagnosticados com a síndrome. Nesse contexto, faz-se necessário ressaltar que o câncer de mama ocorre com frequência significativamente maior do que outros tumores na síndrome de Li-Fraumeni, atingindo até 30% de todas as mulheres portadoras da síndrome. Nessa perspectiva, o rastreamento de pacientes portadores deve ser realizado com foco principal no diagnóstico precoce de tumores de mama.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir da revisão bibliográfica realizada para a execução deste trabalho, conclui-se a importância do diagnóstico precoce da síndrome de Li-Fraumeni na prevenção e no tratamento de cânceres associados à doença. A partir do diagnóstico prévio da LFS, é possível prevenir contra o aparecimento de tumores através de medidas intervencionais (cirurgias

ISSN: 1984-7688

profiláticas e quimioprofilaxia), além de possibilitar a adoção de um tratamento localizado ao invés de expor o paciente a um tratamento sistemático (reduz a agressividade dos tratamentos) e o aumento da longevidade e da qualidade de vida dos indivíduos portadores da síndrome.

Ademais, é importante ressaltar que os arquivos mostram a eficácia da vigilância da síndrome a partir de exames periódicos tais como modalidades bioquímicas e de imagem, sendo ambas utilizadas na detecção de tumores assintomáticos em pacientes portadores da mutação do gene TP53. O acompanhamento médico a longo prazo é importante para que possíveis tumores sejam detectados em estágio inicial, o que facilita o tratamento

REFERÊNCIAS

1. AP, Jhaveri; A, Bale; N, Lovick; *et al.* The benefit and burden of cancer screening in Li-Fraumeni syndrome: a case report. *The Yale journal of biology and medicine*, v. 88, n. 2, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26029016/>. Acesso em: 14 out. 2022.
2. BALLINGER, Mandy L.; BEST, Ana; MAI, Phuong L.; *et al.* Baseline Surveillance in Li-Fraumeni Syndrome Using Whole-Body Magnetic Resonance Imaging. *JAMA Oncology*, v. 3, n. 12, p. 1634, 2017. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/article-abstract/2646798>. Acesso em: 14 out. 2022.
3. DITCHI, Yoan; BROUDIN, Chloé; EL DAKDOUKI, Yolla; *et al.* Low risk of invasive lobular carcinoma of the breast in carriers of BRCA1 (hereditary breast and ovarian cancer) and TP53 (Li-Fraumeni syndrome) germline mutations. *The Breast Journal*, v. 25, n. 1, p. 16–19, 2018.
4. HARTMANN, L. C.; SELLERS, T. A.; SCHAID, D. J.; *et al.* Efficacy of Bilateral Prophylactic Mastectomy in BRCA1 and BRCA2 Gene Mutation Carriers. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*, v. 93, n. 21, p. 1633–1637, 2001.
5. MAI, Phuong L.; BEST, Ana F.; PETERS, June A.; *et al.* Risks of first and subsequent cancers among TP53 mutation-carriers in the NCI LFS cohort. *Cancer*, v. 122, n. 23, p. 3673–3681, 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5115949/>.
6. NICHOLS, K. E.; MALKIN, D.; GARBER, J. E.; *et al.* Germ-line p53 mutations predispose to a wide spectrum of early-onset cancers. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, v. 10, n. 2, p. 83–87, 2001. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11219776/>. Acesso em: 14 out. 2022.
7. PINTO, Fernanda Nunes; PRUDENTE, Fernanda Vilas Boas; GONÇALVES, Marina Sahade; *et al.* Mutação do Gene p53 induzindo predisposição hereditária ao câncer: relato de um caso da síndrome de Li-Fraumeni. *Revista de Medicina*, v. 81, n. 1-4, p. 42, 2002.
8. TAK, Casey R.; BILTAJI, Eman; KOHLMANN, Wendy; *et al.* Cost-effectiveness of early cancer

e-Scientia, Belo Horizonte, v. 15, n. 2 (2022).

Anais da I Jornada da Oncologia: uma abordagem multidisciplinar Editora UniBH.
Disponível em: www.unibh.br/revistas/escientia/

ISSN: 1984-7688

surveillance for patients with Li–Fraumeni syndrome. *Pediatric Blood & Cancer*, v. 66, n. 5, p. e27629, 2019.

9. VILLANI, Anita; TABORI, Uri; SCHIFFMAN, Joshua; *et al.* Biochemical and imaging surveillance in germline TP53 mutation carriers with Li-Fraumeni syndrome: a prospective observational study. *The Lancet Oncology*, v. 12, n. 6, p. 559–567, 2011. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S147020451170119X>
10. ZHOU, Ruoji; XU, An; GINGOLD, Julian; *et al.* Li–Fraumeni Syndrome Disease Model: A Platform to Develop Precision Cancer Therapy Targeting Oncogenic p53. *Trends in Pharmacological Sciences*, v. 38, n. 10, p. 908–927, 2017.
11. Rede Nacional de Câncer Familiar. INCA - Instituto Nacional de Câncer. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/manuais/ede-nacional-de-cancer-familial>. Acesso em: 14 out. 2022.

ANAIS DA I JORNADA DE ONCOLOGIA: UMA ABORDAGEM MULTIDISCIPLINAR

RESUMO EXPANDIDO

ANÁLISE DAS REPERCUSSÕES DA ABORDAGEM LAPAROSCÓPICA COM MORCELAÇÃO NO PROGNÓSTICO DE LEIOMIOSSARCOMAS

UTERINOS

ANALYSIS OF THE REPERCUSSIONS OF THE LAPAROSCOPIC APPROACH WITH MORCELLATION ON THE PROGNOSIS OF UTERINE LEIOMYOSARCOMAS

Letícia Amorim Soares^{1*}; João Francisco Leão Dos Santos¹; Lucas Moreira Cunha¹; Mariane Fortunato Mendes¹; Hugo Drumond Ribeiro²

1. Graduação em Medicina. Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais, 2020 a 2025. Acadêmicos autores. Belo Horizonte, Minas Gerais. Email: 20101.00194@cienciasmedicasmg.edu.br; joaochicols@gmail.com; lucasmou201@gmail.com; marifimendes@terra.com.br.

2. Título de Especialista em Ginecologia e Obstetrícia. Faculdade de Medicina de Barbacena, 2011. Professor orientador da Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais. Belo Horizonte, Minas Gerais. E-mail: drhugodrumond@gmail.com.

* autor para correspondência: Letícia Amorim Soares: 20101.00194@cienciasmedicasmg.edu.br.

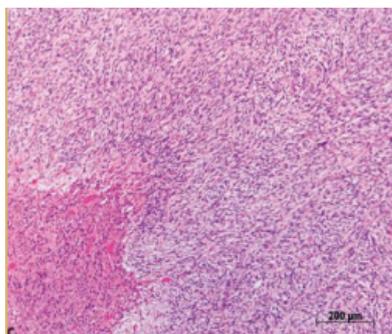
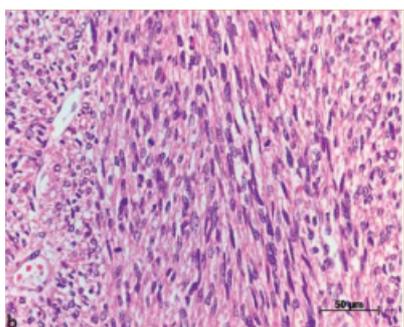
RESUMO: **INTRODUÇÃO:** Os leiomiossarcomas uterinos (uLMS), neoplasias raras originadas no miométrio, apresentam elevado número de células musculares lisas, atípicas nucleares, índice mitótico, necrose e hemorragia. Atingem 1 em 25000 mulheres após os 50 anos, tendo prognóstico desfavorável. Logo, recomenda-se histerectomia total, abordagem prejudicada pela dificuldade de diferenciação pré-operatória entre miomatoses benignas e malignas. Assim, operam-se uLMS como miomas, em cirurgias laparoscópicas com morcelação, a fragmentação do tecido para facilitar sua retirada, que possui potencial fatal sobre a neoplasia, segundo alerta da Food and Drug Administration em 2014. **METODOLOGIA:** Realizada revisão integrativa, em agosto de 2022, por pesquisa nas bases Pubmed, BVS e Google Acadêmico, usando os descritores “leiomiossarcoma”, “morcelação” e “prognóstico”. Encontrou-se 131 artigos, excluindo-se os pagos, incompletos, incompatíveis e duplicados. Após leitura dos resumos, incluíram-se 10 trabalhos publicados em português e inglês desde 2017. **RESULTADOS:** Há 1 uLMS oculto a cada 1200 mulheres submetidas a histerectomias e/ou miomectomias. Também, após morcelação indevida, há 3,5 vezes mais carcinomatose peritoneal, estadiamento avançado em 28% dos casos reabordados e tumor residual em 50% das pacientes, com sobrevida de 30% quando eletromorcelação. **DISCUSSÃO:** A morcelação provoca disseminação celular neoplásica abdominal e retirada incompleta da lesão. Logo, desde 2014, aumentou-se em 11% a realização de laparotomias para tratar tumores suspeitos. Entretanto, tal técnica implica morbidade importante, devendo ser reservada para pacientes com maior risco para uLMS, como aquelas acima de 45 anos, portadoras de massas abdominais dolorosas de crescimento rápido e sangramentos. **CONCLUSÃO:** Confirmam-se danos da morcelação sobre uLMS, sendo necessária melhora do diagnóstico pré-operatório.

PALAVRAS-CHAVE: Leiomiossarcoma; Morcelação; Prognóstico.

1. INTRODUÇÃO

O leiomiossarcoma uterino (uLMS) constitui-se como um tumor maligno raro originado das células do miométrio ou do tecido estromal endometrial. Tem histologia caracterizada por hiper celularidade de células musculares lisas fusiformes, com alto grau de atipias nucleares, elevado número de figuras de mitose (mais de 10 por 10 campos) e diversas áreas com necrose e hemorragia, como ilustrado pela figura 1. Também, é relevante dizer que essa neoplasia não tem surgimento a partir de leiomiomas, salvo em raros relatos da literatura, estando relacionada predominantemente com mutações nos genes supressores de tumor e oncogenes RB1, TP53 e PTEN. Além disso, de 40 a 70% dos uLMS possuem receptores para estrogênio e progesterona, podendo sofrer influência hormonal (George, 2018; Juhasz-Böss, 2018).

Figura 1 - Histologia de leiomiossarcoma uterino / b-100x / c-400x / HE



Fonte: Juhasz-Böss *et al.*, 2018.

A incidência dessa neoplasia é de 1 em cada 25.000 mulheres, configurando o subtipo histológico de sarcomas uterinos mais frequente, equivalente a 1-2% de todas as malignidades uterinas. Possui caráter agressivo, prognóstico desfavorável e metastização hematogênica (70%) para pulmão, fígado, ossos e cérebro, com menor associação à disseminação peritoneal direta (18%) e/ou linfática, afetando mulheres na perimenopausa, após a quinta década de vida. Ademais, a sobrevida média das pacientes é de 52 meses, sendo que, em 5 anos, esse fator decresce de 75,8% para 28,7%, a partir da piora dos estádios do câncer, que englobam desde o paciente com tumor único, contido ao útero, com menos de 5 cm até aqueles com tumores com mais de 10cm e metástases pélvicas, abdominais e disseminadas para órgãos distantes (Yasukawa, 2021; Nascimento, 2019; George, 2018).

Logo, o tratamento dos uLMS engloba a resseção total da lesão, com retirada intacta do tumor, não sendo usualmente realizadas linfadenectomia e salpingooforectomia em razão do padrão de metástase hematogênica. Entretanto, tal neoplasia apresenta difícil diagnóstico pré-operatório, havendo confusão com tumores fibroides benignos em até 65% dos casos. Desse modo, uLMS acabam sendo operados inadequadamente por meio da abordagem minimamente invasiva destinada a miomatoses simples: a técnica laparoscópica com morcelação, baseada na fragmentação do tecido por instrumentos manuais e/ou eletromorceladores a fim de facilitar a retirada das lesões pelos portais. Assim, após publicação de alerta pela Food and Drug Administration

ISSN: 1984-7688

(FDA) em abril de 2014, concretizou-se o debate acerca da morcelação no contexto da abordagem cirúrgica de tumores fibroides do útero, sob risco de impactos negativos na evolução dos uLMS e na sobrevida livre de intercorrência das pacientes (Yasukawa, 2021; Odejimi, 2019).

Portanto, o presente trabalho tem como objetivo analisar as repercussões prognósticas e de estadiamento da realização de morcelação laparoscópica em uLMS, bem como discutir os riscos e benefícios das diferentes abordagens cirúrgicas disponíveis para tratamento de leiomiomas e lesões com suspeita de malignidade.

2. METODOLOGIA

Construção de Revisão Integrativa após pesquisa, em agosto de 2022, nas bases de dados Pubmed, BVS e Google Acadêmico, utilizando-se os descritores “leiomiossarcoma”, “morcelação” e “prognóstico”. Foram encontrados 131 artigos, sendo critérios de exclusão a existência de textos pagos, incompletos, incompatíveis com o tema e duplicados entre as bases de dados. Já os critérios de inclusão englobaram trabalhos relevantes publicados nos últimos cinco anos em inglês, português e espanhol. Logo, após a leitura cuidadosa dos resumos, foram selecionados 10 artigos para compor o referencial teórico da revisão: 5 revisões sistemáticas, 3 estudos de coorte retrospectivo, 1 estudo de caso-controle e 1 ensaio clínico.

3. RESULTADOS

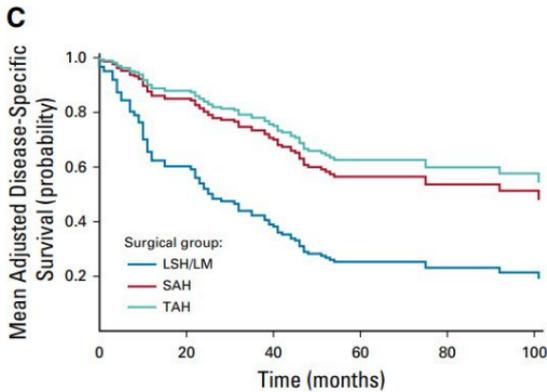
Descobriu-se que há existência de 1 leiomiossarcoma oculto a cada 498 a 1200 mulheres submetidas a miomectomias ou

histerectomias, tornando pouco previsível a suspeita de malignidade. Também, após morcelação inadvertida, é visto tumor residual em até 50% das pacientes, diminuindo pela metade os índices de sobrevida geral e de sobrevida livre de progressão da doença, além da ocorrência de avanço do estadiamento tumoral em 15% a 28% das pacientes reabordadas cirurgicamente. Ademais, Nobre et al. (2021) encontrou carcinomatose peritoneal em 63,2% das pacientes que sofreram morcelação, em comparação com apenas 18,1% quando não houve tal intervenção, que acarreta acometimento 3,5 vezes maior de disseminação peritoneal direta. Além disso, há sobrevida aproximada de 59% e 30% após morcelação manual e eletromorcelação respectivamente, em contraposição à sobrevida de 60% em pacientes não morceladas (Nascimento, 2019; Santiago, 2017; Yasukawa, 2021; Nobre, 2021).

Paralelamente, encontrou-se uma sobrevida livre de progressão da doença de 16,1 meses pós morcelação por via vaginal, em comparação à sobrevida de apenas 5 meses quando a via de realização do procedimento foi intraperitoneal, implicando pior prognóstico. Já em relação ao uso de sacos endoscópicos, o mesmo estudo achou diferença moderada entre as pacientes, com sobrevida livre de progressão da doença de 11,2 meses quando o saco de contenção foi usado e de 8,7 meses quando a morcelação não foi contida (Xu X, 2019; Nobre, 2021).

Por último, quando comparadas diferentes modalidades de cirurgia, a sobrevida geral em 5 anos foi de 62,6% e 56,5% para as pacientes submetidas à histerectomia abdominal total e supracervical, respectivamente. Ao passo que a sobrevida foi de apenas 23,5% para aquelas pacientes submetidas a laparoscopias com morcelação, como na figura 2 (Xu X, 2019; Nobre, 2021).

Figura 2 – Gráfico de tendência de sobrevivência geral da doença de acordo com a modalidade cirúrgica



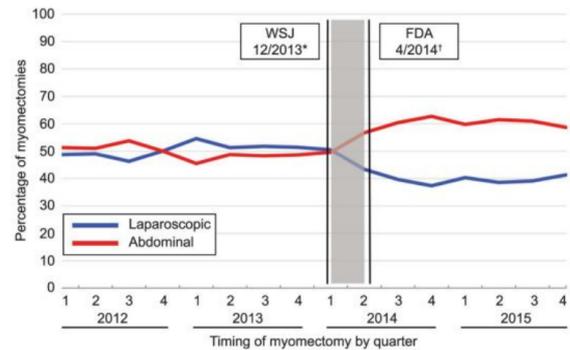
Fonte: Xu X *et al.*, 2019.

4. DISCUSSÃO

Considerando-se o contexto operatório, a laparoscopia com morcelação, foi iniciada na década de 1970, com morceladores mecânicos e manuais, que englobavam bisturis, tesouras, fórceps, ganchos serrilhados, dentre outros, para retirar as lesões benignas de forma pouco invasiva. Já na década de 90, evoluiu-se para a introdução de morceladores elétricos, instrumentos com lâminas cortantes giratórias que fragmentam os tumores, cuja retirada ocorre em pequenas porções. Desse modo, pode-se constatar que os principais impactos da morcelação de uLMS se devem à fragmentação tecidual com elevada disseminação das células neoplásicas na cavidade abdominal. Isso resulta na retirada incompleta do tumor, com atraso do diagnóstico anatomopatológico definitivo, por risco de coleta de amostra insuficiente e não representativa da lesão como um todo (Stentz, 2017; Santiago, 2017).

Logo, em meio aos questionamentos sobre a segurança da morcelação, após o comunicado da FDA, houve um aumento de 11% na realização de laparotomias como abordagem preferencial para os tumores fibroides suspeitos do útero, como mostra a figura 3. Desse modo, a modalidade cirúrgica abdominal passou a ocorrer em 60% dos casos, sendo a laparoscópica escolhida em apenas 40% (Stentz, 2017; Santiago, 2017).

Figura 3 – Identificação do percentual da realização de miomectomias pelas vias laparoscópica e abdominal antes e depois do comunicado da FDA



Fonte: Stentz *et al.*, 2017.

Entretanto, a abordagem de laparotomia acarreta índices de morbidade até 3 vezes maiores do que a via laparoscópica, envolvendo complicações como infecções de sítio operatório, hemorragias, necessidade de transfusões sanguíneas, eventos tromboembólicos, aderências, reinternações dentro de 30 dias, pior resultado estético e demora geral para retorno às atividades de vida diária, com repuração prolongada. Assim, a fim de evitar que as pacientes com uLMS sejam submetidas à morcelação, bem como evitar que as pacientes com miomas benignos, cujo tratamento convencional e indicado pelas sociedades ginecológicas é a técnica minimamente

invasiva, sejam submetidas a laparotomias mais arriscadas, deve haver melhora no diagnóstico pré-operatório das neoplasias (Santiago, 2017; Juhasz-Böss, 2018; George, 2018).

Então, deve-se selecionar cuidadosamente as pacientes sob maior risco de desenvolvimento de uLMS para que recebam tratamento adequado. Nesse sentido, alguns fatores que auxiliam na suspeição e diagnóstico desse tumor, ainda que não estabelecidos com precisão, englobam a história clínica das pacientes, como queixas de sangramento na pós-menopausa, sangramento anormal durante menacme, massas abdominais dolorosas de crescimento progressivo, idade maior que 45 anos, histórico de radiação pélvica ou uso de Tamoxifeno por mais de 5 anos e histórico familiar de neoplasias relacionadas aos genes precursores dos uLMS, a exemplo de retinoblastomas, cânceres renais e síndrome de Li-Fraumeni. Paralelamente a isso, existem evidências imagiológicas indicativas de malignidade nos exames de ultrassom, tomografia computadorizada, ressonância magnética e PET-scan, como mostra o quadro 1, a exemplo de achados como lesão única com mais de 8cm, infiltrativa, com bordas irregulares e aumento de vascularização periférica e central, além de alterações nos estudos de difusão por presença de áreas necróticas e da identificação de lesões metastáticas pelo corpo. Adicionalmente, a realização de biópsia endometrial e curetagem podem auxiliar no diagnóstico de uLMS, porém, já em estado de invasão tardia do endométrio (Santiago, 2017; Juhasz-Böss, 2018; George, 2018).

Quadro 1 – Sinais sugestivos de malignidade nos exames de imagem

Métodos de avaliação pré-operatória	Indicação	Sinais sugestivos de malignidade
História clínica	Sim	Crescimento rápido não é preditor de leiomiossarcoma
USTV	Sim	Lesão grande, única e de crescimento progressivo com degeneração cística e vascularização periférica e central
USTV com doppler	Sim	Distribuição irregular de vasos, baixa impedância ao fluxo e pico de velocidade sistólica elevado
RM	Sim	Lesão única, grande volume, de crescimento rápido, infiltrando o miométrio, com bordas irregulares, de hipointensidade heterogênea para imagens avaliadas em T1 e intensidade intermediária a alta para as avaliadas em T2, associada a focos de necrose e hemorragia.
TC	Apenas nos casos com suspeita de leiomiossarcoma	Identificação de lesões metastáticas
PET	Não	Valor de captação padrão intralésional parece ser mais alto nos tumores malignos que os benignos

Fonte: Santiago *et al.*, 2017.

Além das informações já abordadas, é relevante dizer que, após estudos, constatou-se que apenas 12% das pacientes possuíam conhecimentos acerca da morcelação e seus perigos, sendo que apenas 4% delas escolheriam a laparotomia, mesmo elucidadas dos riscos de morcelação. Logo, a temática do consentimento informado na escolha das operações dos tumores fibroides uterinos vem sendo debatida, de forma a conscientizar as pacientes a respeito de suas alternativas de tratamento e a prezar pela escolha informada e autônoma dos métodos terapêuticos (Odejimi, 2019).

Finalmente, o manejo de uLMS morcelados configura obstáculo de difícil solução, com necessidade de mais pesquisa. Há estudos emergentes acerca do emprego da cirurgia citoredutora associada às técnicas de quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC) e de quimioterapia no pós-operatório precoce (EPIC) em pacientes como alternativa de tratamento. Tais métodos terapêuticos envolvem a cirurgia com retirada completa das metástases visíveis dentro do campo operatório, além da administração de quimioterápicos em altas temperaturas (42,5°C) diretamente na cavidade abdominal duramente mínimo de 90 no momento da operação e da administração precoce de quimioterápicos do 1º ao 5º dia de pós-operatórios, sendo os agentes farmacológicos mais comuns Cisplatina, Doxorubicina e Paclitaxel. Essas abordagens já são usadas em neoplasias de ovário e câncer colorretal de difícil controle, estando ainda sob teste para uLMS pós morcelação (Yasukawa, 2021).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudos concordam a respeito dos impactos nocivos da realização de laparoscopia com morcelação na disseminação tumoral e piora de prognóstico de leiomiomas uterinos, bem como acerca da necessidade de instrumentos diagnósticos pré-operatórios mais precisos na discriminação entre lesões fibroides benignas e malignas do útero. Contudo, não é possível ou aconselhável abolir por completo a morcelação laparoscópica, tendo em vista que cirurgias por laparotomia apresentam índices de complicações com maior relevância estatística e que a

abordagem minimamente invasiva no tratamento de miomatoses simples ainda deve ser oferecida às pacientes que possam se beneficiar de tal técnica. Portanto, com a melhoria de métodos diagnósticos, haverá a possibilidade de garantir a abordagem adequada para todas as pacientes.

REFERÊNCIAS

1. GEORGE S, SERRANO C, HENSLEY ML, RAY-COQUARD I. Soft Tissue and Uterine Leiomyosarcoma. **J Clin Oncol**, v. 36, n. 2, p.144-150, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29220301/>. Acesso em: 14 ago 2022.
2. JUHASZ-BÖSS I, GABRIEL L, BOHLE RM, HORN LC, SOLOMAYER EF, BREITBACH GP. Uterine Leiomyosarcoma. **Oncol Res Treat**, v. 41, n. 11, p. 680-686, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30321869/>. Acesso em: 14 ago 2022.
3. NASCIMENTO S, REIS J. Morcelação uterina: atualização e proposta de consentimento informado. **Acta Obstet Ginecol Port**, v. 13, n. 2, p.106-122, 2019. Disponível em: http://www.fspog.com/fotos/editor2/08-ar_18-00038.pdf. Acesso em: 14 ago 2022.
4. . NOBRE SP, HENSLEY ML, SO M, ZHOU QC, IASONOS A, DUCIE J, et al. The impact of tumor fragmentation in patients with stage I uterine leiomyosarcoma on patterns of recurrence and oncologic outcomes. **Gynecol Oncol**, v. 160, n. 1, p. 99-105, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33158511/>. Acesso em: 14 ago 2022.
5. . ODEJINMI F, AREF-ADIB M, LIOU N, SIDERIS

M, MALLICK R. Rethinking the Issue of Power Morcellation of Uterine Fibroids: Is Morcellation the Real Problem or Is this Another Symptom of Disparity in Healthcare Provision. **In Vivo**, v. 33, n. 5, p. 1343-1401, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6754994/>. Acesso em: 14 ago 2022.

6. PETERS A, SADECKY AM, WINGER DG, GUIDO RS, LEE TTM, MANSURIA SM, et al. Characterization and Preoperative Risk Analysis of Leiomyosarcomas at a High-Volume Tertiary Care Center. **Int J Gynecol Cancer**, v. 27, n. 6, p. 1183-1190, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28463949/>. Acesso em: 14 ago 2022.

7. SANTIAGO AE, NABUT N, PITORRI A, CELANI MFS, CÂNDIDO EB, SILVA-FILHO AL. Morcelamento elétrico de tecido uterino: qual o risco potencial de disseminação de neoplasias malignas. **Femina**, v. 45, n. 1, p. 56-62, 2017. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/02/1050705/femina-2017-451-56-62.pdf>. Acesso em: 14 ago 2022.

8. STENTZ NC, COONEY LG, SAMMEL M, SHAH DK. Changes in Myomectomy Practice After the U.S. Food and Drug Administration Safety Communication on Power Morcellation. **Obstet Gynecol**, v. 129, n. 6, p. 1007-1013, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6592421/pdf/nihms-1026201.pdf>.

9. XU X, LIN H, WRIGHT JD, GROSS CP, BOSCOE FP, HUTCHISON LM. Association Between Power Morcellation and Mortality in

Women With Unexpected Uterine Cancer Undergoing Hysterectomy or Myomectomy. **J Clin Oncol**, v. 37, n. 35, p. 3412-3424, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31518176/>. Acesso em: 14 ago 2022.

10. YASUKAWA M, DAINY LA, SUGARBAKER PH. Long-term outcomes after cytoreductive surgery and HIPEC for morcellated uterine leiomyosarcoma: a case series. **Gynecol Oncol Rep**, v. 36, p. 1-6, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33748383/>. Acesso em: 14 ago 2022.

ANAI DA I JORNADA DE ONCOLOGIA: UMA ABORDAGEM MULTIDISCIPLINAR

RESUMO EXPANDIDO

IMPACTO DA COVID-19 EM PACIENTES ONCOLÓGICOS

IMPACT OF COVID-19 ON CANCER PATIENTS

Clara Gomes Francisco^{1*}; Carolina Marques Miranda De Albuquerque Maranhão¹; Márcia Cristina De Paula Gomes²

1. Acadêmicas da Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais, 2020. Belo Horizonte, Minas Gerais.

2. Médica Otorrinolaringologista. Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais, 1995. Preceptora do Núcleo de Otorrino BH. Belo Horizonte, Minas Gerais. mcp@unibh.br

* autor para correspondência: Clara Gomes Francisco, claragomessf@gmail.com.

RESUMO: *Introdução: Desde 2020, milhões de pessoas em todo o mundo foram infectadas com o novo coronavírus, causando síndrome respiratória aguda grave pelo coronavírus 2 (SARS-CoV-2). Os pacientes oncológicos apresentam mais risco de apresentar COVID-19 e possuem pior prognóstico do que a população geral, evoluindo com maiores taxas de letalidade. Metodologia: Foi realizada uma revisão bibliográfica integrativa a partir de quatorze artigos retirados nas bases de dados (PubMed, Google Acadêmico e Scielo), tendo como descritores os termos “Pacientes oncológicos”, “COVID-19”, “Câncer”, “SARS-CoV-2” combinados, em português e inglês. Resultados: O câncer e seus tratamentos, como quimioterapia, radioterapia e cirurgia, são imunossupressores, elevando o risco de evolução para quadro grave e óbito. Evidências indicam que inflamação avassaladora e lesão pulmonar associada a citocinas podem ser importantes para instigar esses eventos graves em pacientes com COVID-19. Os pacientes oncológicos costumam ter idade avançada e outros fatores de risco, como hipertensão e diabetes, e podem ir ao hospital frequentemente, o que aumenta o risco de contaminação viral. Outros efeitos prejudiciais da pandemia para os pacientes com câncer foram a redução das atividades clínicas e o isolamento social, diminuindo o índice de diagnóstico de tumores em estágios iniciais, e a interrupção de pesquisas científicas relacionadas ao câncer. Desenvolvimento: Os sinais e sintomas e os achados radiológicos geralmente associados à COVID-19 podem ser apresentados pelos pacientes oncológicos em virtude do tumor ou de seu tratamento. A neoplasia de pulmão e a hematológica são as principais preditoras para a infecção viral. A doença pulmonar já instalada acomete a função do órgão, favorecendo hipóxia e rápida evolução da COVID-19. A maioria dos pacientes com câncer de pulmão é tabagista e apresenta Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica e/ou Hipertensão Arterial Sistêmica, contribuindo para um pior prognóstico. Os pacientes com câncer hematológico apresentam redução das células responsáveis pelo combate à infecção e costumam fazer uso de corticosteroides, impactando no resultado clínico após a contaminação pelo SARS-CoV-2. Conclusão: O diagnóstico, a apresentação clínica e o suporte terapêutico de pacientes oncológicos com COVID-19 são mais desafiadores para os médicos, fato que indica necessidade de diretrizes clínicas para nortear os profissionais no manejo desses pacientes.*

PALAVRAS-CHAVE: “Câncer”. “COVID-19”. “SARS-CoV-2”..

1. INTRODUÇÃO

Desde 2020, milhões de pessoas em todo o mundo foram infectadas com o novo coronavírus, causando síndrome respiratória aguda grave pelo coronavírus 2 (SARS-CoV-2). (GUO YR, et al. 2020.) Os principais sintomas que podem sugerir COVID-19 são tosse, falta de ar ou dificuldade para respirar, febre, calafrios, dor muscular, dor de garganta e perda de olfato ou paladar, em uma fração significativa de pacientes com COVID-19. (HUANG C, et al. 2020.) Os pacientes oncológicos por si só já são mais desafiadores. Tanto o câncer quanto seu tratamento podem promover alterações fisiológicas que comprometem a imunidade e alteram a homeostase, prejudicando o combate do corpo às outras doenças, como a COVID-19. (LI, et al. 2020.) Ademais, pacientes oncológicos frequentemente apresentam sintomas em virtude do tumor e de seu tratamento, como náuseas, vômitos, diarreia, constipação, fadiga, dispneia e dor, o que dificulta o diagnóstico da contaminação por SARS-CoV-2. Dessa forma, pacientes com câncer apresentam maior risco de manifestar COVID-19 e possuem pior prognóstico do que a população geral, evoluindo com maiores taxas de letalidade. (DA SILVIA T., 2020.) Esta revisão integrativa visa apresentar o impacto da COVID-19 em pacientes oncológicos, elucidando sobre os mecanismos fisiopatológicos da doença em indivíduos com câncer, o diagnóstico, a apresentação clínica e o suporte terapêutico desses pacientes pela comunidade médica, demonstrando também a necessidade de mais estudos sobre essa temática.

2. METODOLOGIA

Foi realizado uma revisão bibliográfica integrativa, método que consiste na sistematização de pesquisas disponíveis sobre determinada temática, auxiliando no direcionamento da prática médica. A revisão integrativa foi realizada a partir de quatorze artigos que relacionavam os pacientes oncológicos e a COVID-19 retirados das bases de dados PubMed, Google Acadêmico e Scielo, tendo como descritores os termos “Pacientes oncológicos”, “COVID-19”, “Câncer”, “SARS-CoV-2” combinados, tanto em português quanto em inglês. O conhecimento científico pesquisado foi sistematizado de forma sistemática, ordenada e abrangente.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Diretriz Brasileira para Diagnóstico e Tratamento da COVID-19 definiu que os fatores de risco para complicações clínicas são: idade igual ou superior a 65 anos, presença de comorbidades (Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), Diabetes Mellitus (DM), doenças pulmonares preexistentes, doenças cardiovasculares, imunossupressão e câncer) e uso de terapia com corticoides e imunossupressores. (ALCÂNTARA, et al. 2021.) Os pacientes oncológicos costumam ter idade avançada e comorbidades adjacentes, como HAS e DM. Além disso, estudos indicam que o câncer e seus tratamentos (quimioterapia, radioterapia e cirurgia) são imunossupressores. Ocorre também inflamação avassaladora e lesão pulmonar associada à descarga de citocinas provocada pela contaminação por SARS-CoV-2. (THULER, et al. 2020.) Todos esses fatores

somados provocam risco elevado de evolução para quadro grave e, até mesmo, óbito pela COVID-19 dos pacientes oncológicos. Adicionalmente, os pacientes com câncer são mais susceptíveis ao desenvolvimento da COVID-19 em sua forma mais grave pela alteração das funções fisiológicas e homeostáticas do organismo, provocadas pelo tumor, o que indica necessidade de detecção precoce e medidas de prevenção e tratamento eficazes. (DESAI, et al. 2020) Para complementar, muitos desses pacientes comparecem ao hospital frequentemente para tratamento e monitoramento do tumor, aumentando o risco de contaminação viral. Os indivíduos com câncer, ademais, são mais susceptíveis a pneumonias bacterianas e virais, provocada por exemplo pelo SARS-CoV-2, devido à resposta imunológica enfraquecida. A pandemia do COVID-19 foi prejudicial aos pacientes oncológicos também pela diminuição das atividades clínicas, uma vez que os centros de saúde direcionaram seus esforços para combater a pandemia, e pelo isolamento social instituído, reduzindo a ida dos pacientes com câncer aos hospitais. (XIA, et al. 2020.) Conseqüentemente, houve redução nos diagnósticos de tumores em estágios iniciais, interrupção de estudos acadêmicos relacionados ao câncer, fechamento de laboratórios, interrupção de testes envolvendo pesquisas sobre o câncer, tendo em vista que o foco era o combate ao vírus SARS-CoV-2. Em muitos hospitais as cirurgias eletivas para remoção de tumor foram adiadas ou canceladas e a aplicação de quimio e radioterapia foi reduzida, prejudicando ainda mais os pacientes oncológicos. Outrossim, muitos tumores não diagnosticados precocemente possivelmente continuarão se desenvolvendo, apresentando sinais somente em estágios mais avançados, levando a piores prognósticos e maiores índices de morbimortalidade futuros. (YANG, et al. 2020.) Quanto

aos tipos de câncer mais preditores para a infecção viral, o de pulmão e o hematológico foram os mais citados nas pesquisas. A doença pulmonar já instalada em casos de tumores pulmonares compromete a função do órgão, aumentando consideravelmente a chances de hipóxia, anóxia e rápida evolução da COVID-19. Ademais, pacientes com câncer de pulmão costumam apresentar outras comorbidades associadas, como Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) e HAS, além de muitos serem tabagistas ou ex-tabagistas, aumentando o risco de desenvolvimento de complicações graves da COVID-19. Portanto, a presença desses fatores de risco associados ao tumor no pulmão pode fazer com que uma pneumonia causada pelo SARS-CoV-2 seja muito grave e fatal. (ZHANG, et al. 2020) Em relação ao câncer hematológico, é certo que o paciente apresenta diminuição das células responsáveis pelo combate às infecções, o que é agravado em caso de infecção viral. Adicionalmente, o uso de corticosteroides é comum nesses pacientes, maximizando ainda mais a imunossupressão e impactando no resultado clínico deles. (ZHANG, et al. 2020.) Em relação aos achados radiográficos em pacientes oncológicos, muitas vezes características típicas de COVID-19 podem não significar a presença da doença, tendo em vista que estudos já demonstraram que há incompatibilidade entres exames de imagem e testes de reação em cadeia de polimerase (PCR) com resultados negativos. Pesquisas científicas evidenciaram também que podem ser encontradas semelhanças entre as mudanças radiológicas provocadas pela COVID-19 e as alterações radiológicas causadas pela presença e atividade do tumor, em especial o pulmonar. (RUTHRICH, et al. 2020.) Semelhanças podem ser encontradas também com os sinais e sintomas, principalmente os relacionados ao sistema respiratório

ISSN: 1984-7688

e febre. Diferenciar a causa das queixas apresentadas pelos pacientes oncológicos com COVID-19 é um desafio adicional para os profissionais da saúde. (MIASKOWSKI, et al. 2021.)

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudos publicados até o final de 2020 ainda não traziam informações com muitos detalhes sobre o adequado manejo dos pacientes oncológicos que apresentavam COVID-19. Havia também uma carência de pesquisas sobre a forma de diagnóstico da infecção por SARS-CoV-2, bem como dos padrões encontrados nos exames laboratoriais e de imagem em pacientes oncológicos com COVID-19. É certo que pesquisas como essa podem auxiliar e embasar o desenvolvimento de protocolos melhores estruturados para guiar os profissionais de saúde no diagnóstico, na apresentação clínica, no tratamento e na prevenção da COVID-19 nos indivíduos com câncer. Portanto, a conduta médica diante dos pacientes oncológicos ainda é desafiadora, fato que indica a necessidade de diretrizes clínicas para nortear melhor os profissionais da saúde e minimizar os danos e riscos dos pacientes com câncer que apresentem COVID-19. (OH, W.K. 2020)

REFERÊNCIAS

1. ALCÂNTARA, Rafaela *et al.* Covid-19 em Pacientes Oncológicos: uma Revisão do Perfil Clínico-Epidemiológico. **Revista Brasileira de Cancerologia**, [s. l.], 1 jun. 2020. Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/1046>. Acesso em: 21 set. 20
2. DESAI, Aakash *et al.* COVID-19 and Cancer: Lessons From a Pooled Meta-Analysis. **JCO Global Oncology**, [s. l.], 6 abr. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32250659/>. Acesso em: 21 set. 2022.
3. GUO, Yan-Rong *et al.* The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak: an update on the status. **Military Medical Research**, [s. l.], 13 mar. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32169119/>. Acesso em: 20 set. 2022.
4. HUANG, Chaolin *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **The Lancet**, [s. l.], 24 jan. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7159299/>. Acesso em: 21 set. 2022.
5. LI, Qun *et al.* Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. **The New England Journal of Medicine**, [s. l.], 29 jan. 2020. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2001316>. Acesso em: 20 set. 2022.
6. MIASKOWSKI, Christine *et al.* Oncology patient's perceptions of and experiences with COVID-19. **Supportive Care in Cancer**, [s. l.], 29 abr. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32809060/>. Acesso em: 20 set. 2022.
7. OH, W.K. COVID-19 infection in cancer patients: early observations and unanswered questions. **Annals of Oncology**, [s. l.], 31 jul. 2020. Disponível em:

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7270512/>. Acesso em: 21 set. 2022.
8. RÜTHRICH, Maria Madeleine *et al.* COVID-19 in cancer patients: clinical characteristics and outcome-an analysis of the LEOSS registry. **Annals of Hematology**, [s. l.], 7 nov. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33159569/>. Acesso em: 21 set. 2022.
 9. DA SILVA, Tâmara Taynah Medeiros *et al.* Impacto da COVID-19 em pacientes oncológicos: scoping review. **Texto & Contexto Enfermagem**, [s. l.], 2021. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/tce/a/Lt3cm9DW8jGWsZ3w4JswBSj/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 21 set. 2022.
 10. THULER, Luiz Claudio Santos; DE MELO, Andreia Cristina. Sars-CoV-2/Covid-19 em Pacientes com Câncer. **Revista Brasileira de Cancerologia**, [s. l.], 9 abr. 2020. Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/970>. Acesso em: 21 set. 2022.
 11. XIA, Yang *et al.* Risk of COVID-19 for patients with cancer. **The Lancet Oncology**, [s. l.], 21 abr. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32142622/>. Acesso em: 21 set. 2022.
 12. YANG, Fan *et al.* Clinical characteristics and outcomes of cancer patients with COVID-19. **Journal of Medical Virology**, [s. l.], out. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32369209/>. Acesso em: 20 set. 2022.
 13. 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**, [s. l.], 26 mar. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32224151/>. Acesso em: 20 set. 2022.
 14. ZHANG, Hua *et al.* Clinical Characteristics and Outcomes of COVID-19-Infected Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Journal of the National Cancer Institute**, [s. l.], 6 abr. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33136163/>. Acesso em: 21 set. 2022.

ANAIS DA I JORNADA DE ONCOLOGIA: UMA ABORDAGEM MULTIDISCIPLINAR

RESUMO EXPANDIDO

NEOPLASIAS PROSTÁTICAS: PROSTATECTOMIA RADICAL ABERTA VERSUS PROSTATECTOMIA LAPAROSCÓPICA ASSISTIDA POR ROBÔ - REVISÃO INTEGRATIVA

PROSTATIC NEOPLASMS: OPEN RADICAL PROSTATECTOMY VERSUS ROBOT- ASSISTED LAPAROSCOPIC PROSTATECTOMY - INTEGRATIVE REVIEW

**Isadora Prates de Almeida Lopes Abelha^{1*}, Eliza Lommez de Oliveira², Letícia
Fonseca Salazar², David Lopes Abelha Júnior³**

¹Acadêmica de Medicina. Centro Universitário de Belo Horizonte, 2024/1. Belo Horizonte, MG. Isadora.abelha7@gmail.com

²Acadêmica de Medicina pelo Centro Universitário de Belo Horizonte, 2024/1; 2025/2; Belo Horizonte, MG. lommeliz@hotmail.com;
leticiafsalazar@gmail.com

³Médico Urologista. Universidade Federal de Minas Gerais, 1968; Urologista no Hospital Urológica;

Residência em Urologia pela PUC-RJ; Residência em Cirurgia Geral pela Santa Casa do Rio de Janeiro. Dlabelha@terra.com.br

* autor para correspondência: Isadora Prates de Almeida Lopes Abelha. Isadora.abelha7@gmail.com

RESUMO: Os procedimentos cirúrgicos para o tratamento de neoplasias prostáticas podem ser executados por técnicas minimamente invasivas ou por cirurgia aberta, a depender de alguns fatores como o PSA do paciente, grau de estadiamento da doença, ISUP, score de Gleason e fatores de risco. **Objetivos:** comparar os resultados da prostatectomia radical aberta e por videolaparoscopia assistida por robô, quanto ao tempo de internação, técnica de realização do procedimento e eficácia. **Metodologia:** Foi realizada uma busca nas bases de dados Medline, Colaboração Cochrane, Lilacs, Embase, Google Acadêmico, Scielo e literatura complementar entre 2014 e 2022. **Resultados:** A taxa de margem cirúrgica positiva em cirurgia aberta é de 20-35% versus 15-17% em cirurgia robótica. As técnicas minimamente invasivas apresentam melhor controle hemostático e visualização das estruturas durante a cirurgia, mas ainda sim a abordagem convencional para o tratamento de

e-Scientia, Belo Horizonte, v. 15, n. 2 (2022).

Anais da I Jornada da Oncologia: uma abordagem multidisciplinar Editora UniBH.

Disponível em: www.unibh.br/revistas/escientia/

neoplasias prostáticas é a prostatectomia radical aberta, porém a técnica por robô tem vantagens sobre a em comparação, em termos de dor, perda de sangue e tempo de recuperação. **Conclusão:** Não há evidências a longo prazo de que a cirurgia assistida por robô é superior em eficácia comparada a cirurgia aberta em neoplasias da próstata. Entretanto, observou-se discrepância maior quando avaliado o tempo de internação hospitalar, sendo menor nas técnicas minimamente invasivas, e a mesma possui custo superior à cirurgia aberta.

Palavras-chave: prostatectomia radical; neoplasias da próstata; prostatectomia; procedimentos cirúrgicos robóticos; laparoscopia

1. INTRODUÇÃO

Os procedimentos cirúrgicos para o tratamento de neoplasias prostáticas podem ser executados por técnicas minimamente invasivas ou por cirurgia aberta. A escolha da técnica cirúrgica depende de valores do Antígeno Prostático Específico (PSA), grau de estadiamento da doença (TNM), (International Society of Urological Pathology (ISUP)), Escore de Gleason e fatores de risco. (DUARTE ABREU, *et al.*, 2014).

O objetivo do trabalho é comparar os resultados da prostatectomia radical aberta e por videolaparoscopia assistida por robô, quanto ao tempo de internação, técnica de realização do procedimento e eficácia.

2. METODOLOGIA

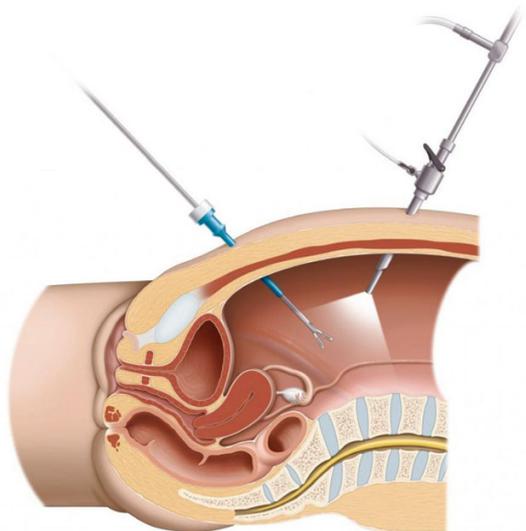
Foi realizada uma busca nas bases de dados Medline, Colaboração Cochrane, Lilacs, Embase, Google Acadêmico, Scielo e literatura complementar entre 2014 e 2022. Os descritores utilizados na base de dados foram: cirurgia de próstata, cirurgia laparoscópica assistida, neoplasias prostáticas.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

De acordo com Sanches, R. de S., Sanches, B. C. F., *et al.* (2019), a positividade da margem cirúrgica é preditor

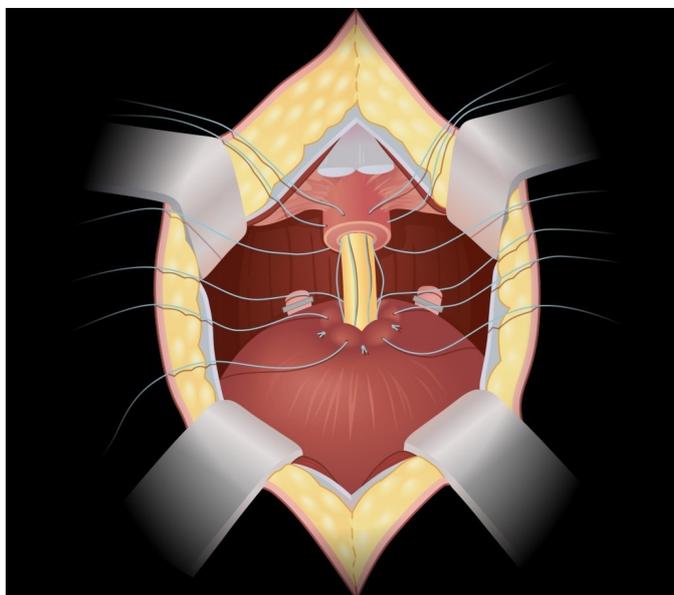
relevante para avaliar resultados do tratamento do câncer prostático. A taxa de margem cirúrgica positiva em cirurgia aberta é de 20-35% versus 15-17% em cirurgia robótica. As técnicas minimamente invasivas apresentam melhor controle hemostático e visualização das estruturas durante a cirurgia. Na videolaparoscopia assistida por robô, que pode ser observada na figura 1, perde-se em média 250 ml de sangue, comparado com a prostatectomia radical aberta - média 800 ml - com diminuição de 68 casos de transfusão sanguínea, a cada 1000 cirurgias robóticas realizadas. A abordagem convencional para o tratamento de neoplasias prostáticas é a prostatectomia radical aberta, que pode ser observada na figura 2, na qual o cirurgião, por meio de uma única incisão, remove a próstata e os tecidos adjacentes. Já a prostatectomia laparoscópica assistida por robô, é realizada a partir de uma mesa de operações, onde o cirurgião em separo pelo console, controla os braços robóticos para realizar o procedimento através de pequenas incisões no abdome do paciente. Essa técnica tem vantagens sobre a prostatectomia radical aberta, em termos de dor, perda de sangue e tempo de recuperação.

Figura 1 - Prostatectomia laparoscópica assistida por robô



Fonte: LEÃO, 2022.

Figura 2 - Prostatectomia radical aberta



Fonte: ROSSOL, 2016.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Não há evidências a longo prazo de que a cirurgia assistida por robô é superior em eficácia comparada a cirurgia aberta em neoplasias da próstata. Porém, estudos apontam que os índices de incontinência urinária e impotência sexual são menores em cirurgias por robô. Ademais, observou-se discrepância maior quando avaliado o tempo de internação hospitalar, sendo menor nas técnicas minimamente invasivas, e a mesma possui custo superior à cirurgia aberta. Logo, a abordagem cirúrgica mais indicada em tumores prostáticos de risco baixo e intermediário, é a prostatectomia laparoscópica por robô.

REFERÊNCIAS

1. AZEVEDO, A. S. **Eficácia da vigilância ativa comparada com a prostatectomia radical em pacientes idosos com câncer de próstata localizado e de baixo risco: Revisão Sistemática.** 20.108.73, 2018. Disponível em: <<http://200.20.108.73:8080/xmlui/handle/374/88>>. Acesso em: 5 out. 2022.
2. BRANCO A, W; KONDO W. **Linfadenectomia por Vídeo-Laparoscopia no Câncer de Próstata.** Rev bras videocir, v. 5, n. 3, p. 121–127, 2007. Disponível em: <https://www.sobracil.org.br/revista/rv050503/rbvc050503_121.pdf>.
3. CASTILLO, O.; CABELLO, R; KERKEBE, M; *et al.* **Prostatectomia radical laparoscópica: experiencia inicial.** Rev. chil. urol, p. 237–242, 2022. Disponível em:

<<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-430723>>. Acesso em: 5 out. 2022.

4. DUARTE ABREU, R.; BARGÃO, P.; GRAÇA, B.; *et al.* **Prostatectomia radical laparoscópica versus aberta: margens cirúrgicas.** Acta Urológica Portuguesa, v. 31, n. 3, p. 57–62, 2014. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2341402214500511>>. Acesso em: 5 out. 2022.
5. JULIO, A. D., *et al.* **Robotic assisted radical prostatectomy: a different treatment for prostate cancer?** Einstein (São Paulo), v. 8, n. 3, p. 381–382, 2010. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/eins/a/dGNhtPpkHdHtZYDnPkJNBDw/abstract/?lang=pt>>. Acesso em: 5 out. 2022.
6. LEÃO, F. **Cirurgia Laparoscópica para o Câncer da Próstata** | Dr. Fernando Leão. drfernandoleao.com.br. Disponível em: <[https://drfernandoleao.com.br/cirurgia-](https://drfernandoleao.com.br/cirurgia-laparoscopica-para-o-cancer-da-prostata/)
- laparoscopica-para-o-cancer-da-prostata/>. Acesso em: 5 out. 2022.
7. ROSSOL, A. **Dr. Prostatectomia Radical** - Dr. Alessandro Rossol. Disponível em: <<https://alessandrorossol.com.br/prostatectomia-radical/>>. Acesso em: 5 out. 2022.
8. SANCHES, R. S., *et al.* **Técnicas de prostatectomia radical – aberta versus videolaparoscópica versus robótica assistida: resultados oncológicos e funcionais.** Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba, v. 21, n. 2, p. 52–54, 2019. Disponível em: <<https://revistas.pucsp.br/RFCMS/article/view/40586>>. Acesso em: 5 out. 2022.

ANAIS DA I JORNADA DE ONCOLOGIA: UMA ABORDAGEM MULTIDISCIPLINAR

RESUMO EXPANDIDO

NEUTROPENIA FEBRIL: COMPLICAÇÃO PREOCUPANTE NOS PACIENTES ONCOLÓGICOS

FEBRILE NEUTROPENIA: A WORRYING COMPLICATION IN CANCER PATIENTS

Fernanda Caetano Solano Oliveira¹; Alexandre de Castro Brommonschenkel¹; Ana Clara Martins Quirino²; Maria Luiza Silveira Lopes³; Gustavo Reis Folgado⁴

1. Graduandos em Medicina pelo Centro Universitário de Belo Horizonte (UNIBH), 2022. fernanda-solanes@hotmail.com; alebrommo@hotmail.com.

2. Graduanda em Medicina pela Faculdade de Medicina de Barbacena (FUNJOB), 2022. anaclaraquirino00@gmail.com;

3. Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário FIPMoc (UNIFIPMoc), 2022. marialuizasilveiralopes@hotmail.com.

4. Médico formado pelo Centro Universitário de Belo Horizonte (UNIBH). rf.gustavo@yahoo.com.

RESUMO: Introdução: A neutropenia febril (NF) é uma complicação crítica responsável pela mortalidade de muitos pacientes oncológicos e exige atendimento médico em caráter de urgência. Ela ocorre em 10-50% de todos os pacientes com neoplasias sólidas e em mais de 80% de pacientes com neoplasias hematológicas. O tratamento deve ser iniciado precocemente, em razão da gravidade do quadro e risco de desfecho desfavorável. **Objetivos:** Abordar o quadro de neutropenia febril em pacientes oncológicos, com ênfase em diagnóstico e terapêutica. **Metodologia:** Foram realizadas buscas nas bases de dados LILACS, PubMed, SciELO e UpToDate de 12 artigos nos idiomas português, inglês e espanhol, datados de 2001 a 2022, utilizando os descritores DeCS/MeSH “Febre Neutropenia” e “Medical Oncology”. **Discussão:** A neutropenia é definida como a contagem de neutrófilos menor que 500 cel/mm³ ou menor que 1000 cel/mm³ com tendência à redução. Todos os pacientes oncológicos com suspeita de NF, devem ser submetidos à coleta de duas hemoculturas, uma de sangue de veia periférica e outra de cateter venoso central, e terapia antibacteriana empírica. O tratamento empírico é realizado com antibióticos com cobertura de amplo espectro dentro de 60 minutos após a apresentação. Pacientes considerados de alto risco requerem internação hospitalar para antibióticos intravenosos e pacientes de baixo risco podem receber antibióticos orais com acompanhamento e monitoramento ambulatorial. **Conclusão:** O diagnóstico precoce direciona o tratamento com desfecho clínico mais favorável, tendo em vista que esta é uma condição potencialmente fatal e deve ser tratada imediatamente.

PALAVRAS-CHAVE: Neutropenia febril; Complicação; Pacientes oncológicos.

1. INTRODUÇÃO

A neutropenia febril (NF) é uma complicação crítica responsável pela mortalidade de muitos pacientes oncológicos e exige atendimento médico em caráter de urgência. Pode ser definida pela contagem absoluta de neutrófilos <1500 células/uL, sendo considerada grave quando <500 células/uL ou quando é esperada uma diminuição para <500 células/uL nas próximas 48 horas. A febre é definida pela ocorrência de dois picos de temperatura axilar igual ou superior a 37,8°C em 24 horas (h), ou um pico de temperatura axilar igual a 38°C, mantido por um período de uma hora, ou ainda dois episódios de temperatura axilar entre 37,5°C - 37,8°C em um intervalo de 12h (SÀNCHEZ; SIERRA; CRUZ, 2020).

Nesse contexto, é válido ressaltar que a NF ocorre em 10-50% de todos os pacientes com neoplasias sólidas e em mais de 80% de pacientes com neoplasias hematológicas (GARCIA, et al., 2018). Em sua grande maioria, configura-se como Febre de Origem Indeterminada (FOI), entretanto, os sítios mais comuns de infecção são no pulmão, trato gastrointestinal e corrente sanguínea (associado a dispositivos invasivos).

Desse modo, o manejo abrangente da neutropenia febril inclui não apenas uma avaliação clínica e humoral detalhada, mas também a aplicação de ferramentas prognósticas para estratificação de risco em cada paciente (SÀNCHEZ; SIERRA; CRUZ, 2020). Assim, o tratamento do paciente oncológico deve ser iniciado imediatamente após o início da febre, visto que as infecções podem ser extremamente agressivas e desencadear sérias complicações. Dentre elas, destacam-se sepse, instabilidade hemodinâmica,

falência de órgãos e podem levar a óbito se não tratadas.

Portanto, essa revisão integrativa de literatura tem como finalidade abordar o quadro de neutropenia febril em pacientes oncológicos, com ênfase em diagnóstico e terapêutica.

2. METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura sobre as complicações desencadeadas devido a neutropenia febril em pacientes oncológicos. Foram realizadas buscas nas bases de dados LILACS, PubMed, SciELO e UpToDate de 12 artigos nos idiomas português, inglês e espanhol, datados de 2001 a 2022, utilizando os descritores DeCS/MeSH “Febre Neutropenia” e “Medical Oncology”.

3. DISCUSSÃO

Segundo o Guia de Tratamento de Neutropenia Febril da Sociedade Americana de Doenças Infecciosas (2010), a neutropenia é definida como a contagem de neutrófilos menor que 500 cel/mm³ ou menor que 1000 cel/mm³ com tendência à redução. Esse quadro é uma complicação frequente em pacientes submetidos a tratamentos quimioterápicos e deve ser suspeitado nos pacientes oncológicos apresentando febre e/ou indícios de infecção (BELLESO, 2010).

Além disso, a sua apresentação clínica é diversa, desde febre isolada de intensidade variável a quadros de sepse por graves infecções bacterianas ou fúngicas (MENICHETTI, 2010). Por isso, a NF deve ser abordada como urgência médica, visto que sua

abordagem correta e precoce impacta diretamente no melhor prognóstico e menor mortalidade dos pacientes.

O principal fator que interfere na frequência da NF, segundo Lima e Pereira (2017) é o tipo de câncer, sendo mais comum nas neoplasias hematológicas. Ademais, o número de comorbidades médicas e complicações infecciosas *major* do paciente interferem proporcionalmente na taxa de mortalidade associada à NF, sendo atualmente na ordem de 5 a 20%, conforme relatado por Kuderer *et al.* (2006). Entretanto, são reportadas mortalidades superiores aos 50%, apesar da terapêutica antibiótica adequada, em casos de choque séptico, pneumonia e bacteremia (MALIK; HUSSAIN; YOUSUF, 2001).

Observou-se que as bactérias gram-positivas são os agentes causadores mais prevalentes na neutropenia febril, em que se destacam *Staphylococcus aureus* e ECNs. Por outro lado, os microrganismos relacionados à maior taxa de mortalidade, conforme García *et al.* 2005, são as bactérias anaeróbicas, como *Clostridium difficile* e *Bacteroides spp*; as gram-negativas, como *E. coli*, *Klesbiella spp* e *Pseudomonas aeruginosa*; e os fungos *Candida spp* e *Aspergillus spp*.

Todos os pacientes oncológicos com suspeita de NF, após uma anamnese cuidadosa e exame físico detalhado com ênfase em pele, cavidade oral, orofaringe, pulmões, abdômen e região perianal, devem ser submetidos à coleta de duas hemoculturas (uma de sangue de veia periférica e outra de cateter venoso central) e terapia antibacteriana empírica. Hemograma completo, creatinina, testes de função hepática, eletrólitos e testes microbiológicos de locais suspeitos de infecção também devem ser solicitados (WINGARD, 2020). Investigação adicional com radiografia ou tomografia de tórax e lavado bronco-alveolar podem ter indicação se o paciente apresentar sinais e sintomas respiratórios (VÊNANCIO, 2013).

O tratamento empírico é realizado com antibióticos com cobertura de amplo espectro dentro de 60 minutos após a apresentação. Pacientes considerados de alto risco requerem internação hospitalar para antibióticos intravenosos e pacientes de baixo risco podem receber antibióticos orais com acompanhamento e monitoramento ambulatorial. O esquema inicial para pacientes de baixo risco que não recebem profilaxia à base de fluoroquinolona é a combinação de uma fluoroquinolona (ciprofloxacina ou levofloxacina) e um agente beta-lactâmico, por exemplo, amoxicilina/ácido-clavulânico. Em pacientes de alto risco, é recomendado o uso empírico de um agente beta-lactâmico antipseudomonas, como cefepima, meropenem, imipenem ou piperacilina-tazobactam (WINGARD, 2022).

A duração depende da resposta ao tratamento, definida pela defervescência (período afebril de quatro a cinco dias em pacientes de alto risco e 48 a 72 horas em pacientes de baixo risco) e reconstituição mielóide (contagem absoluta de neutrófilos ≥ 500 células/microl). Ademais, é importante gerenciar os fluidos e eletrólitos devido aos efeitos desidratantes da febre, vômitos e diarreia. A suspensão temporária da quimioterapia deve ser considerada até que o paciente se estabilize (WINGARD, 2022).

4. CONCLUSÃO

A NF é um quadro comum em pacientes oncológicos que são submetidos a tratamento quimioterápico, apresentando curso variável. O diagnóstico precoce direciona o tratamento com desfecho clínico mais favorável, tendo em vista que esta é uma condição potencialmente fatal e deve ser tratada imediatamente.

REFERÊNCIAS

BARROSO SÁNCHEZ, G.; QUINTERO SIERRA, Y.; RIVAS CRUZ, Y. C. **Diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril en el paciente oncohematológico.** Disponível em:

<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1289413> Acesso em: 03 de agosto de 2022.

BELLESSO, M. et al. **Triagem para o tratamento ambulatorial da neutropenia febril.** Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/rbhh/a/JwdPfQh9MgjmpxdHfQNJY3p/?lang=pt> Acesso em: 03 de agosto de 2022.

E, V. C. C. **Treatment of febrile neutropenia: what is new?** Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12130933/> Acesso em: 03 de agosto de 2022.

F, M. **Infectious complications in neutropenic cancer patients.** Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20865470/>. Acesso em: 03 de agosto de 2022.

FREIFELD AG; BOW EJ; SEPKOWITZ KA; BOECKH MJ; ITO JI; MULLEN CA; RAAD II; ROLSTON KV; YOUNG JA; WINGARD JR; ; **Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america.** Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21258094/>. Acesso em: 03 de agosto de 2022.

GARCIA, R. C. L. et al. **Neutropenia febril: abordagem diagnóstica e terapêutica.** Disponível em:

<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-995843>. Acesso em: 03 de agosto de 2022.

H, M. I. H. M. Y. **Clinical characteristics and therapeutic outcome of patients with febrile neutropenia who present in shock: need for better**

strategies. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11531318/>. Acesso em: 03 de agosto de 2022.

KUDERER NM; DALE DC; CRAWFORD J; COSLER LE; LYMAN GH; **Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients.** Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16575919/>. Acesso em: 03 de agosto de 2022.

NAOUM, F. A. et al. **Perfil microbiológico dos pacientes nos primeiros trinta dias pós transplante de medula óssea do Serviço de Transplantes da Santa Casa de São Paulo.** Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbhh/a/D8VZ7f3zPyKfm4rGcdhn79S/?lang=pt> Acesso em: 03 de agosto de 2022.

WINGARD, JR. Diagnostic approach to the adult cancer patient with neutropenic fever. **UpToDate.** 2022. Disponível em:

https://www.uptodate.com/contents/diagnostic-approach-to-the-adult-cancer-patient-with-neutropenic-fever?search=NEUTROPENIA%20FEBRIL&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3. Acesso em: 03 de agosto de 2022.

WINGARD, JR. Treatment of neutropenic fever syndromes in adults with hematologic malignancies and hematopoietic cell transplant recipients (high-risk patients). **UpToDate.** 2018. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-neutropenic-fever-syndromes-in-adults-with-hematologic-malignancies-and-hematopoietic-cell-transplant-recipients-high-risk-patients?sectionName=Initial%20regimen&search=NEUTROPENIA%20FEBRIL&topicRef=13951&anchor=H154974278&source=see_link#H154974278. Acesso em: 3 de agosto de 2022.

ISSN: 1984-7688

WINGARD, JR. Treatment and prevention of neutropenic fever syndromes in adult cancer patients at low risk for complications. **UpToDate**. 2022. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prevention-of-neutropenic-fever-syndromes-in-adult->

[cancer-patients-at-low-risk-for-complications?search=NEUTROPENIA%20FEBRIL&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4#H1169494839](https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prevention-of-neutropenic-fever-syndromes-in-adult-cancer-patients-at-low-risk-for-complications?search=NEUTROPENIA%20FEBRIL&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4#H1169494839). Acesso em: 3 de agosto de 2022

ANAIS DA I JORNADA DE ONCOLOGIA: UMA ABORDAGEM MULTIDISCIPLINAR

RESUMO EXPANDIDO

O AUMENTO DO USO DE CIGARROS ELETRÔNICOS E SUA RELAÇÃO COMO FATOR DE RISCO PARA CÂNCER BUCAL

THE INCREASED USE OF ELECTRONIC CIGARETTES AND THEIR RELATIONSHIP AS A RISK FACTOR FOR ORAL CANCER

Laura Galvão Tavares¹; Gabriela Silveira Anatólio Lima²; Júlia França Da Silveira³; Laura Vasconcelos Rodrigues De Oliveira Tonello⁴; Henrique Valladão Pires Gama⁵

1. Ensino Médio Completo. Colégio Bernoulli, 2019. Acadêmico do curso de Medicina da Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais. Belo Horizonte, Minas Gerais. lgt2001@hotmail.com
2. Ensino Médio Completo. Colégio Santo Agostinho de Nova Lima, 2019. Acadêmico do curso de Medicina da Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais. Belo Horizonte, Minas Gerais. gabrielaanatoliolima@gmail.com.
3. Ensino Médio Completo. Colégio Loyola, 2019. Acadêmico do curso de Medicina da Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais. Belo Horizonte, Minas Gerais juliafsilveira@gmail.com.
4. Ensino Médio Completo. Centro Estadual de Educação Continuada, 2019. Acadêmico do curso de Medicina da Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais. Belo Horizonte, Minas Gerais. lauravasconcelos20@gmail.com.
5. Mestrado em Patologia. Faculdade de Medicina da UFMG, 2019. Docente da Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais e Médico Patologista do Centro Especializado em Anatomia Patológica. Belo Horizonte, Minas Gerais. henrique.gama@cienciasmedicasmg.edu.br.

* autor para correspondência: Laura Galvão Tavares lgt2001@hotmail.com.

RESUMO: INTRODUÇÃO: Os Sistemas Eletrônicos de Liberação de Nicotina (ENDS) são uma classe de produtos que usam o aquecimento elétrico que aerossoliza um líquido no qual contém uma mistura de propilenoglicol e glicerina vegetal, aromatizantes e, muitas vezes, nicotina. Tais dispositivos estão sendo amplamente disseminados na classe de adolescentes e adultos jovens, aumentando de 1,5% em 2011 para 20,8% em 2018. Destarte, existem estudos concluídos e outros em desenvolvimento que corroboram a associação entre o câncer bucal e os ENDS. **OBJETIVO:** Relacionar o aumento do uso de cigarros eletrônicos como fator de risco para câncer bucal, tendo em vista o aumento do uso desses dispositivos pela população. **METODOLOGIA:** Foram combinados os descritores "Electronic Cigarette" AND "Mouth Cancer" nas bases de dados Pubmed e Portal da BVS, entre os anos de 2017 e 2022, totalizando 54 artigos. Após a exclusão dos artigos em duplicidade, dos que não eram pertinentes ao tema e dos que eram artigos de revisão, restaram as 15 publicações selecionadas para a elaboração de uma Revisão Integrativa. **RESULTADOS:** O uso de cigarros eletrônicos ao longo da

e-Scientia, Belo Horizonte, v. 15, n. 2 (2022).

última década aumentou, instigando pesquisadores a entenderem melhor seus possíveis efeitos no organismo. Estudos experimentais mostraram que os ENDS são desencadeadores de processos carcinogênicos, alguns deles relacionados ao câncer bucal. DISCUSSÃO: A cavidade oral é o primeiro local de contato do vapor do cigarro eletrônico. Múltiplos adultos de DNA foram detectados em tecidos orais de fumantes, e seus níveis são mais altos do que em outros tecidos humanos. Dessa forma, os cigarros eletrônicos provocam aumento do estresse oxidativo; da liberação de citocinas inflamatórias; do receptor para a expressão avançada de produtos finais de glicação; e da apoptose em células gengivais. A evidência de estudo in vitro de quebras de fita de DNA e desregulação de genes envolvidos na carcinogênese promove a associação necessária para considerar o cigarro eletrônico como um potencial fator de risco carcinogênico oral. CONCLUSÃO: Ainda é necessário ampliar os estudos que apoiam a hipótese de que os cigarros eletrônicos são potenciais desencadeadores do câncer bucal, uma vez que induzem mutações às células do epitélio oral, considerando a composição dos ENDS por componentes potencialmente cancerígenos. Mesmo com estudos preliminares, alguns malefícios dos cigarros eletrônicos já são conhecidos e a conscientização das pessoas é fundamental para minimizar os danos decorrentes do uso destes produtos..

1. INTRODUÇÃO

Os cigarros eletrônicos são produtos não combustíveis que geram um aerossol inalável contendo líquidos à base de nicotina e outras substâncias⁸. Em primeiro lugar, o uso de cigarros eletrônicos nos últimos anos vem aumentando significativamente, o que provocou aos usuários um crescente risco de desenvolver doenças sistêmicas, incluindo câncer, doenças cardiovasculares e pulmonares⁴. Além disso, o tabagismo também é prejudicial à saúde bucal, pois aumenta a incidência e a gravidade do câncer bucal, doenças periodontais e periimplantite, além de impactar negativamente a resposta dos pacientes odontológicos à terapia².

Em segundo lugar, dado o crescente uso global de cigarros eletrônicos, os pesquisadores se concentraram em entender seus efeitos a curto e longo prazo e os resultados têm sido alarmantes, com relatos que variam de níveis reduzidos de antioxidantes, desregulações gênicas a quebras de fita de DNA¹².

Houve um número crescente de riscos à saúde bucal associados aos cigarros eletrônicos, com possíveis

ligações com o câncer bucal. Entretanto, acreditava-se que a nicotina era a principal causa de toxicidade e, portanto, um cigarro eletrônico livre de nicotina poderia potencialmente ser inerte. No entanto, resultados mostraram que, independentemente da presença ou ausência de nicotina, os vapores dos cigarros eletrônicos induziram a morte celular por apoptose ou necrose e causam quebras na fita de DNA¹³.

Ademais, há poucos estudos acerca do efeito da nicotina nos tecidos moles orais, apesar do aumento do uso de produtos de tabaco combustíveis e sem fumaça contendo nicotina¹⁵. Os ENDS (sistemas eletrônicos de entrega de nicotina), desse modo, são uma classe de produtos que usam o aquecimento elétrico que aerossoliza um líquido onde contém uma mistura de propilenoglicol e glicerina vegetal, aromatizantes e, muitas vezes, nicotina. Tais dispositivos estão sendo amplamente disseminados entre adolescentes e adultos jovens, aumentando de 1,5% em 2011 para 20,8% em 2018¹¹. Destarte, existem estudos concluídos e outros em desenvolvimento que corroboram para a associação entre o câncer bucal e os ENDS.

A intenção do trabalho é relacionar o aumento do uso de cigarros eletrônicos como fator de risco para câncer bucal, visto que ao analisar os artigos foi evidenciado uma relação significativa entre eles, tendo em vista o aumento do uso desses dispositivos pela população.

2. METODOLOGIA

Foram combinados os descritores "Electronic Cigarette" AND "Mouth Cancer" nas bases de dados Pubmed e Portal da BVS (com publicação nos últimos 5 anos), entre os anos de 2017 e 2022, para a busca de trabalhos em inglês e português, totalizando 54 artigos. Após a exclusão dos artigos em duplicidade, dos que não eram pertinentes ao tema e dos que eram artigos de revisão, restaram as 15 publicações selecionadas para a elaboração de uma Revisão Integrativa.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O uso de cigarros eletrônicos ao longo da última década aumentou, instigando pesquisadores a entenderem melhor seus possíveis efeitos no organismo. Estudos experimentais mostraram que os ENDS são desencadeadores de processos carcinogênicos, alguns deles relacionados ao câncer bucal. De acordo com Chapman *et al.* (2018) A disponibilidade do receptor RAGE está implicada na patogênese de muitas doenças inflamatórias e, mais recentemente, demonstrou estar envolvida na invasão do carcinoma de células escamosas oral (OSCC). Isso porque, seus estudos anteriores mostraram um papel do RAGE na mediação da invasão e inflamação das células do OSCC quando expostas a ambientes de fumaça, o que pode ser observado na figura 1.

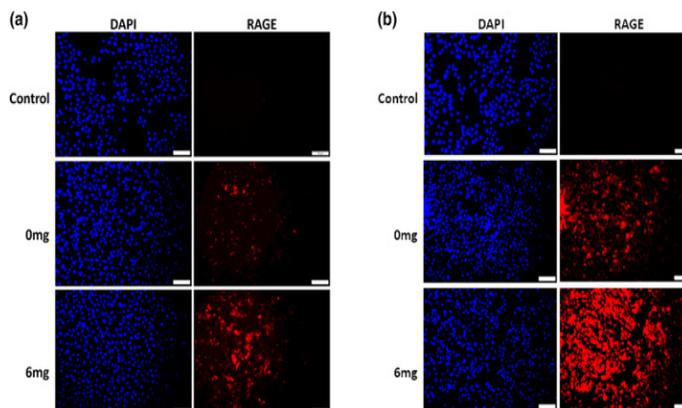


Figura 1 - Expressão de RAGE por células Ca9-22 tratadas com líquido eCig.

As células expostas a Green Apple (a) ou Red Hot (b) aumentaram a expressão de RAGE. Portanto, a imunofluorescência demonstrou aumento da coloração RAGE em células Ca9-22 OSCC tratadas com 2% Green Apple ou 2% Red Hot. Esses resultados sugerem coletivamente que em ambos os tipos de células, RAGE pode estar envolvido em índices de invasão celular durante o tratamento com eCig (Chapman *et al.*, 2018 ; Sanders *et al.*, 2017).

O uso de cigarro eletrônico (eCig) aumentou dramaticamente nos últimos anos. Os eCigs são dispositivos eletrônicos portáteis que geram aerossóis a partir do líquido do cigarro eletrônico (líquido eCig) sem combustão. Nesse sentido, o líquido eCig geralmente contém uma mistura de propilenoglicol, glicerina, nicotina e sabores. Os efeitos do uso dos ENDS ainda estão sob investigação, mas sabe-se que são capazes de perturbar a homeostase da cavidade oral e causar doenças pulmonares e cardiovasculares. Dessa maneira, os produtos encontrados nos cigarros eletrônicos podem danificar o DNA, de forma que têm efeito carcinogênico. É importante considerar que a cavidade oral é o primeiro local de contato do vapor do cigarro eletrônico. Portanto, níveis elevados de

múltiplos adutos de DNA, mutagênicos e tumorigênicos, foram encontrados em células orais de fumantes e seus níveis são mais altos do que em outros tecidos humanos. Estudos sugerem que diferentes meios moleculares estão envolvidos na regulação de células cancerosas que são dependentes de estímulos provindos dos ENDS. A desregulação gênica e as quebras da fita de DNA induzidas por cigarros eletrônicos em células orais evidenciam a toxicidade dos eCigs na mucosa oral. A regulação positiva do RAGE, pelo cigarro eletrônico, aumenta as prostaglandinas e a COX2 em células epiteliais gengivais, o que implica na carcinogênese. Ademais, os níveis variáveis de carbonilas de aldeído encontrados nos ENDS, são conhecidos por causar estresse oxidativo, danos ao aduto de DNA e senescência celular induzida por estresse, também indicando para a indução de processos cancerígenos. Dessa forma, os cigarros eletrônicos provocam aumento do estresse oxidativo; da liberação de citocinas inflamatórias; do receptor para a expressão avançada de produtos finais de glicação; e da apoptose em células gengivais. A evidência de estudo *in vitro* de quebras de fita de DNA e desregulação de genes envolvidos na carcinogênese promove a associação necessária para considerar o cigarro eletrônico como um potencial fator de risco carcinogênico oral.

Cigarros eletrônicos (e-cigarettes) são dispositivos operados por bateria que aquecem uma solução de produtos químicos (propilenoglicol, glicerol e aromatizantes) com ou sem nicotina, para produzir um aerossol inalável sem realização de combustão⁸. Além disso, a nicotina líquida usada nesses dispositivos é feita de folhas soltas de tabaco, que contêm doses muito mais altas de nicotina (59 mg/0,7 mL de líquido)⁶. Análises químicas de vapor e líquido de cigarro eletrônico confirmaram a presença de muitos tóxicos e

cancerígenos como os encontrados na fumaça do cigarro¹².

Por ser um produto relativamente novo, ainda não há estudos suficientes que contemplem todas suas características. De acordo com os artigos analisados, os cigarros eletrônicos são potencialmente cancerígenos, vide que há possíveis irritantes químicos que podem ser responsáveis por esse aumento do efeito citotóxico incluem nitrosaminas, aldeídos, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, alcalóides do tabaco, solventes orgânicos voláteis e metais traço⁶. Ademais, é importante ressaltar que há diferentes impactos no organismo dependendo do sabor escolhido pelo usuário, uma vez que cada um deles possuem composições distintas, promovendo impactos específicos.

Vaping refere-se ao uso de cigarros eletrônicos para criar um aerossol, ou seja, a ação de usar-se os ENDS. O efeito destes sobre o indivíduo depende de fatores como a idade da pessoa, intensidade da puxada, sabor do dispositivo, quantidade de nicotina e sabor. Mas, independentemente disso, é sabido que a prática de fumar tais dispositivos é altamente perigosa e tem crescido na comunidade, arriscando a qualidade de vida de seus usuários e predispondo a diversos tipos de neoplasias.

Nas duas últimas décadas, os cigarros eletrônicos (e-cigarettes) ganharam enorme popularidade em todo o mundo, especialmente entre jovens e adultos jovens⁶. Apesar de terem sido criados em 1963, observou-se um crescimento entre a população somente nos últimos anos. Segundo Guo J et. tal, o uso de cigarros eletrônicos entre estudantes do ensino médio aumentou de 1,5% em 2011 para 20,8% em 2018⁴.

Desde que foram introduzidos no mercado, o uso dos cigarros eletrônicos têm sido visto como uma

alternativa segura aos cigarros e um meio de parar de fumar⁶. O aumento do uso é ainda justificado de que o eCig previne os efeitos adversos dos cigarros combustíveis e pode ser um meio que auxilia os fumantes na cessação (Alzahrani, Pena, Temesgen, & Glantz, 2018)¹³.

Tendo isso em vista, embora estejam aumentando em sua popularidade, a Organização Mundial da Saúde (OMS) considera o uso de eCigs prejudicial e não recomenda seu uso contínuo (Chen et al., 2019; Pisinger et al., 2019; Pisinger & Mackay, 2019)¹³.

No entanto, a relação entre o uso de cigarros eletrônicos e o aumento do risco de desenvolver câncer ainda não foi totalmente elucidada⁶.

O uso de sistemas eletrônicos de entrega de nicotina (ENDS) se relaciona com o câncer bucal uma vez que a nicotina, principal gatilho para a dependência ao tabaco e seus derivados, apesar de não ser considerada diretamente cancerígena, é capaz de aumentar os marcadores de progressão precoce do câncer em queratinócitos orais humanos, além de ser capaz de suprimir a apoptose em células pré-malignas orais¹⁵. Sendo assim, ela é responsável pela indução a migração displasia oral dos queratinócitos¹⁵.

Sabe-se que os cigarros eletrônicos contêm doses mais elevadas de nicotina em comparação aos cigarros convencionais⁶. Em adição à grande quantidade de nicotina também são inseridas diversas substâncias químicas, até mesmo metais pesados, que são capazes de induzir danos ao DNA e mutagênese, corroborando para o desenvolvimento de câncer bucal⁶.

É importante ressaltar que o microbioma oral residente possui particularidades em relação a qualquer outra parte do organismo, em que tende a se permanecer estável por toda a vida, a menos que haja a influência

de fatores externos, como a inalação de fumaça e nicotina, capaz de induzir a disbiose da microbiota, de modo que um perfil microbiano distinto, ou seja, alterado, sugere lesões cancerígenas². Ademais, a exposição a aerossóis do cigarro eletrônico reduz a transcrição de proteínas essenciais para o reparo de danos ao DNA em células orais da mucosa oral, o que acaba contribuindo para sua alta taxa de recorrência, e portanto, aumentando os riscos de desenvolvimento de carcinoma de células escamosas, devido às toxinas inalatórias ao contatar as células da cavidade oral⁶.

Sendo assim, estudos demonstraram que o uso de dispositivos nicotínicos eletrônicos provoca uma superexpressão significativa e subexpressão de genes no epitélio oral, que é um dos principais locais alvo para a carcinogênese associada ao tabagismo, relacionada a uma desregulação de genes levando ao câncer e tumorigênese, o que se mostra de forma mais disseminada e prejudicial em usuários de cigarros eletrônicos ("vapers") em relação aos tabagistas convencionais¹². De modo que a Organização Mundial da Saúde (OMS) considera o uso de eCigs prejudicial e não recomenda seu uso contínuo (Chen et al., 2019; Pisinger et al., 2019; Pisinger & Mackay, 2019).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Cigarros eletrônicos são dispositivos operados por bateria que aquecem uma solução de produtos químicos (propilenoglicol, glicerol e aromatizantes) com ou sem nicotina, para produzir um aerossol inalável. Diante de sua crescente popularidade e presença de substâncias químicas nocivas, juntamente com a escassez de estudos de curto e longo prazo sobre a segurança de cigarros eletrônicos, é reforçada a necessidade urgente de investigar os efeitos potenciais

e-Scientia, Belo Horizonte, v. 15, n. 2 (2022).

Anais da I Jornada da Oncologia: uma abordagem multidisciplinar Editora UniBH.

Disponível em: www.unibh.br/revistas/escientia/

dos cigarros eletrônicos no seu possível caráter prejudicial à saúde. Assim, ainda se faz necessário ampliar os estudos que apoiam a hipótese de que os cigarros eletrônicos são potenciais desencadeadores do câncer bucal, uma vez que induzem mutações às células do epitélio oral, considerando sua constituição por diversos componentes cancerígenos. Por fim, é essencial a conscientização acerca dos malefícios dos cigarros eletrônicos para auxiliar as intervenções que maximizem os benefícios à saúde pública e minimizem os danos decorrentes do uso destes produtos.

REFERÊNCIAS

1. Amato L, Cruciani F, Solimini R, Barca A, Pacifici R, Davoli M. [Effects of electronic cigarettes on health: a systematic review of the available evidence.]. *Recenti Progressi in Medicina* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2022 Aug 2];111(1):30–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31992902/>
2. Arthur RA, Dos Santos Bezerra R, Ximenez JPB, Merlin BL, de Andrade Morrayer R, Neto JV, et al. Microbiome and oral squamous cell carcinoma: a possible interplay on iron metabolism and its impact on tumor microenvironment. *Braz J Microbiol* [Internet]. 2021 [cited 2022 Aug 2];1287–302. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-34002353>
3. Bartold PM. Smoking - what's in it? *Australian Dental Journal*. 2015 Aug 28;60(3):275–5.
4. Guo J, Ikuemonisan J, Hatsukami DK, Hecht SS. Liquid Chromatography-Nanoelectrospray Ionization-High-Resolution Tandem Mass Spectrometry Analysis of Apurinic/Apyrimidinic Sites in Oral Cell DNA of Cigarette Smokers, e-Cigarette Users, and Nonsmokers. *Chem Res Toxicol* [Internet]. 2021 [cited 2022 Aug 2];2540–8. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-34846846>
5. Hamad SH, Brinkman MC, Tsai Y-H, Mellouk N, Cross K, Jaspers I, et al. Pilot Study to Detect Genes Involved in DNA Damage and Cancer in Humans: Potential Biomarkers of Exposure to E-Cigarette Aerosols. *Genes* [Internet]. 2021 Mar 22 [cited 2022 Aug 2];12(3):448. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33809907/>
6. Klawinski D, Hanna I, Breslin NK, Katzenstein HM, Indelicato DJ. Vaping the Venom: Oral Cavity Cancer in a Young Adult With Extensive Electronic Cigarette Use. *Pediatrics* [Internet]. 2021 [cited 2022 Aug 2]; Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-33926987>
7. Kumar PS, Clark P, Brinkman MC, Saxena D. Novel Nicotine Delivery Systems. *Advances in Dental Research* [Internet]. 2019 Oct 1;30(1):11–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31538804/>
8. Manyanga J, Ganapathy V, Bouharati C, Mehta T, Sadhasivam B, Acharya P, et al. Electronic cigarette aerosols alter the expression of cisplatin transporters and increase drug resistance in oral cancer cells. *Scientific Reports*. 2021 Jan 19;11(1).
9. Moran MB, Chen-Sankey JC, Tan AS, Soneji S, Lee SJ, Choi K. Sources of Awareness of JUUL E-cigarettes in 2 Surveys of Adults in the United States. *American Journal of Health Behavior*. 2019 Mar 1;43(2):279–86.
10. Raj AT, Sujatha G, Muruganandhan J, Kumar SS, Bharkavi SI, Varadarajan S, et al. Reviewing the oral carcinogenic potential of E-cigarettes using the

Bradford Hill criteria of causation. *Translational Cancer Research*. 2020 Apr;9(4):3142–52.

11. Ramôa CP, Eissenberg T, Sahingur SE. Increasing popularity of waterpipe tobacco smoking and electronic cigarette use: Implications for oral healthcare. *Journal of Periodontal Research*. 2017 Apr 10;52(5):813–23.

12. Tommasi S, Caliri AW, Caceres A, Moreno DE, Li M, Chen Y, et al. Deregulation of Biologically Significant Genes and Associated Molecular Pathways in the Oral Epithelium of Electronic Cigarette Users. *Int j mol sci (Online)* [Internet]. 2019; Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-30744164>

13. Tsai KYF, Hirschi Budge KM, Lepre AP, Rhees MS, Ajdaharian J, Geiler J, et al. Cell invasion, RAGE expression, and inflammation in oral squamous cell

carcinoma (OSCC) cells exposed to e-cigarette flavoring. *Clin Exp Dent Res* [Internet]. 2020 [cited 2022 Aug 2];618–25. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-32783323>

14. Wackowski OA, Ray AE, Stapleton JL. Smokers' perceptions of risks and harm from snus relative to cigarettes: A latent profile analysis study. *Addictive Behaviors*. 2019 Apr;91:171–4.

15. Wisniewski DJ, Ma T, Schneider A. Nicotine induces oral dysplastic keratinocyte migration via fatty acid synthase-dependent epidermal growth factor receptor activation. *Experimental Cell Research* [Internet]. 2018 Sep 15 [cited 2022 Aug 2];370(2):343–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29966661/>

ANAIS DA I JORNADA DE ONCOLOGIA: UMA ABORDAGEM MULTIDISCIPLINAR

RESUMO EXPANDIDO

O IMPACTO DA PANDEMIA DE COVID-19 NA REDUÇÃO DOS EXAMES PREVENTIVOS DE TUMORES DE COLO UTERINO E SUA INFLUÊNCIA NO PROGNÓSTICO DA DOENÇA

THE IMPACT OF THE COVID-19 PANDEMIC ON THE REDUCTION OF PREVENTIVE EXAMINATIONS FOR CERVICAL TUMORS AND ITS INFLUENCE ON THE DISEASE'S PROGNOSIS

Elisa Santana Paranhos¹; Giovanna De Melo Dayrell¹; Dalmir Júnior Ferreira Rodrigues²; Camila Martins De Carvalho³

1. Acadêmica do curso de Medicina da Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais. Belo Horizonte, Minas Gerais. elisaparanhos@hotmail.com

1. Acadêmica do curso de Medicina da Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais. Belo Horizonte, Minas Gerais. giovanna.dayrell@gmail.com

2. Acadêmico do curso de Medicina da Universidade Federal do Maranhão. Imperatriz, Maranhão. dalmir.junior@discente.ufma.br

3. Mestre em Saúde da Mulher pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), 2020. Médica ginecologista e obstetra da Prefeitura de Belo Horizonte. Belo Horizonte, Minas Gerais. ncarvalho.camila@gmail.com

* Autor para correspondência: Elisa Santana Paranhos - elisaparanhos@hotmail.com

RESUMO: *Introdução: O câncer de colo uterino (CCU) é a principal causa de morte relacionada a câncer em pelo menos 36 países. Como método de rastreamento, o exame citopatológico do colo uterino (Papanicolau) é preconizado por identificar lesões pré-cancerosas com potencial maligno. Entretanto, durante a pandemia de coronavírus 2019 (Covid-19), sua realização pelo Sistema Único de Saúde (SUS) reduziu consideravelmente devido ao isolamento social e às restrições impostas à sua execução. Objetivos: Avaliar as repercussões da pandemia de Covid-19 sobre a diminuição na realização do Papanicolau e seus possíveis impactos no rastreamento e no prognóstico da doença. Metodologia: Revisão sistemática de literatura com pesquisas nas bases de dados SCIELO, PUBMED e BVS, por artigos publicados entre 2017 e 2022, em inglês e português, além de consulta de estatísticas no DATASUS. Resultados: Dados analisados revelam uma diminuição de 6.486.878 exames citopatológicos realizados em 2019 para 3.693.708 em 2020 (redução de 43,06%).*

e-Scientia, Belo Horizonte, v. 15, n. 2 (2022).

Anais da I Jornada da Oncologia: uma abordagem multidisciplinar Editora UniBH.
Disponível em: www.unibh.br/revistas/escientia/

Desenvolvimento: Com o intuito de conter a disseminação do coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2), muitos serviços de saúde limitaram a coleta do exame preventivo durante a pandemia. Somado ao receio populacional em buscar atendimento médico de rotina durante o período, houve comprometimento na identificação de pacientes com lesões passíveis de malignização. Conclusão: A tendência é que, a partir da diminuição constatada na execução do Papanicolau no momento pandêmico, seja observado um aumento de casos de CCU nos anos subsequentes, visto que as lesões precursoras deixaram de ser reconhecidas e tratadas, resultando em um pior prognóstico da doença.

PALAVRAS-CHAVE: Neoplasias do colo do Útero; Covid-19; Teste de Papanicolaou; Saúde da mulher.

1. INTRODUÇÃO

O câncer de colo uterino (CCU) é uma doença de grande prevalência no mundo, sendo o principal tumor maligno diagnosticado em 23 países e a principal causa de mortalidade relacionada a câncer em pelo menos 36 países (WHO, 2021). A origem dessa neoplasia maligna é decorrente, principalmente, da infecção pelo *Papilomavírus humano* (HPV) oncogênico, como os subtipos 16 e 18, somada a outros elementos que influenciam o início de alterações celulares. Os fatores de risco incluem tabagismo, idade superior a 30 anos, início precoce da atividade sexual, múltiplos parceiros sexuais, multiparidade, uso de anticoncepcionais orais e imunossupressão (BRASIL, 2021; INCA, 2021a). Segundo o Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), são esperados 16.710 novos casos de CCU em 2022 no Brasil, com um risco estimado de 15,38 casos a cada 100 mil mulheres, ressaltando a importância clínica e epidemiológica da patologia (INCA, 2022).

Como método de rastreamento organizado, visando à identificação de lesões precursoras do CCU para a execução de um tratamento efetivo que possa melhorar o prognóstico das pacientes, o exame citopatológico do colo do útero (Papanicolau ou preventivo) é preconizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS),

sendo realizado de forma geral em mulheres que já iniciaram a vida sexual, com idade entre 25 e 64 anos e com periodicidade de três anos, após dois resultados anuais sem alterações (BRASIL, 2021). O exame se mostrou notavelmente eficaz por diminuir em 5 vezes a mortalidade pela doença no mundo nos últimos 50 anos (WHO, 2021).

Segundo o Ministério da Saúde, as formas precursoras da doença que podem ser reconhecidas através do Papanicolau englobam as lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau (NIC I / LSIL) e de alto grau (NIC II e NIC III / HSIL), o carcinoma escamoso invasor e o adenocarcinoma *in situ* ou invasor (BRASIL, 2021). Já a janela de tratamento das lesões envolve NIC II, NIC III e adenocarcinoma *in situ* (INCA, 2021b).

Com a chegada da pandemia provocada pela doença coronavírus 2019 (Covid-19) ao Brasil em fevereiro de 2020, causada pelo coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2), foram impostas medidas restritivas de isolamento social por órgãos governamentais devido às altas taxas de transmissibilidade e morbimortalidade envolvidas no ciclo da doença, a fim de reduzir o índice de disseminação e mitigar seu avanço (RIBEIRO; CORREA; MIGOWSKI, 2021). Dessa maneira, o foco

do atendimento médico, principalmente no primeiro ano de pandemia, voltava-se, consideravelmente, aos pacientes acometidos pela infecção viral, favorecendo a limitação e a postergação das consultas ambulatoriais de rotina e de diversos tratamentos médicos. Ademais, outro importante fator a ser considerado é o receio populacional generalizado em relação à infecção pelo Coronavírus, que contribuiu para uma menor busca aos serviços de saúde, aspecto responsável por acentuar a vulnerabilidade já existente da população feminina em decorrência de outros fatores sociais se tratando do CCU.

Nesse sentido, a redução da execução de exames citopatológicos do colo uterino no contexto pandêmico pode ser responsável por um menor índice de identificação de lesões pré-cancerosas incluídas na janela de tratamento da patologia, predispondo uma evolução maligna e agravando a saúde do público-alvo. Portanto, o objetivo do trabalho é analisar as repercussões da pandemia de Covid-19 na realização do Papanicolau, bem como seus possíveis impactos no rastreamento e no prognóstico do CCU.

2. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura com caráter quali-quantitativo. Foi realizada a análise de artigos científicos, em inglês e português, retirados das bases de dados Scientific Electronic Library Online (SCIELO) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), buscados pelos descritores “neoplasias do colo do útero”, “pandemia” e “papanicolau”, publicados nos últimos cinco anos. Também foram utilizados guidelines, livros e websites da Organização Mundial da Saúde (OMS) e do INCA para pesquisa, além da consulta online de informações do Banco de Dados do Sistema Único de Saúde (DATASUS).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

De acordo com a OMS, para um rastreamento e diagnóstico precoce eficaz do CCU, três pilares essenciais propostos devem ser seguidos: a conscientização da população, a capacitação profissional e o acesso aos serviços de saúde. O primeiro fundamento consiste na aplicação de políticas públicas que orientem as pacientes em relação às características da doença e combatam os possíveis medos e estigmas, além de fornecer informações sobre como buscar por atendimento em casos suspeitos. O segundo, por sua vez, visa qualificar os médicos em todos os níveis da Rede de Atenção à Saúde (RAS) do SUS, ou seja, esses profissionais devem ser capazes de identificar prováveis pacientes, realizar testes diagnósticos de confirmação e estadiar a neoplasia a fim de definir o tratamento ideal. Por último, a obtenção de tratamento de boa qualidade e em tempo hábil é facilitada pela criação de protocolos clínicos baseados em evidências, disponibilidade de terapêutica monitorada e acompanhamento contínuo na RAS. Esses pilares objetivam, então, minimizar e superar as barreiras sociais e estruturais que impactam o diagnóstico do CCU e afetam diretamente a qualidade de vida e o prognóstico dessas mulheres (BRASIL, 2021).

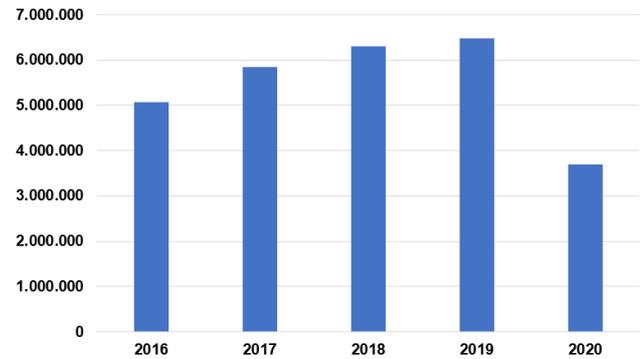
A realização do Papanicolau de maneira periódica e direcionada ao público-alvo contribui de maneira significativa para detecção de lesões precursoras, que podem ser adequadamente tratadas de modo a evitar sua progressão para quadros com malignização e consequente pior prognóstico. No entanto, alguns desafios como constrangimento, medo, julgamentos, bem como o desconhecimento sobre como o exame é realizado e a sua importância, limitam sua execução (MASSON, 2021). Esses empecilhos foram ampliados no período pandêmico em razão das restrições

impostas à sociedade e aos serviços de saúde. Resultados da pesquisa de Andrade *et al* (2021) demonstram que grande parte das mulheres entrevistadas não compreendem a funcionalidade de rastreio do preventivo, além de relatarem se sentir inseguras de realizá-lo durante a pandemia em razão do risco de contaminação e demora em conseguir acesso aos serviços de saúde.

Em nota técnica emitida durante a fase mais restritiva do período pandêmico, o INCA recomendou postergar, com algumas ressalvas, a procura da população pela assistência médica com objetivo de rastreamento do CCU para um momento mais oportuno e com menos riscos à saúde (BRASIL, 2020). Sendo assim, o fato de que os órgãos de saúde determinaram diversas restrições, principalmente na fase inicial da pandemia, somado ao receio populacional em buscar atendimento médico de rotina pelo temor da infecção pelo SARS-CoV-2, resultou em um drástico prejuízo na realização de diversos procedimentos rotineiros de rastreio, como o Papanicolau.

De acordo com a análise de informações do Sistema de Informação do Câncer (SISCAN) disponíveis no DATASUS, é possível perceber que, nos anos precedentes à pandemia de Covid-19, o número de citologias do colo uterino realizadas no Brasil apresentou crescimento gradual até o ano de 2019, como pode ser observado na figura 1. No entanto, a partir da análise da figura 2, é constatada uma redução abrupta de 6.488.878 exames preventivos realizados no ano precedente à pandemia para um total de 3.693.708 em 2020, configurando diminuição de 43,06%.

Figura 1 - Número de exames citopatológicos do colo do útero realizados no Brasil entre os anos 2016 e 2020



Fonte: DATASUS

Figura 2 - Número de exames citopatológicos do colo do útero realizados no Brasil por unidade federativa e por estado nos anos 2019 e 2020

Unidade Federativa	Estado	2019	2020
Norte	Rondônia	46.259	27.888
	Acre	40.818	14.738
	Amazonas	60.166	42.532
	Roraima	20.042	10.855
	Pará	231.298	120.643
	Amapá	15.549	4.827
	Tocantins	26.612	32.063
Nordeste	Maranhão	203.846	119.068
	Piauí	72.524	31.071
	Ceará	301.658	182.637
	Rio Grande do Norte	124.073	64.347
	Paraíba	173.098	93.950
	Pernambuco	349.559	213.878
	Alagoas	161.905	88.354
	Sergipe	82.884	44.665
Bahia	540.524	275.814	
Sudeste	Minas Gerais	954.501	532.876
	Espírito Santo	221.498	113.446
	Rio de Janeiro	101.999	80.053
	São Paulo	768.480	466.462
Sul	Paraná	611.510	332.032
	Santa Catarina	394.853	216.297
	Rio Grande do Sul	480.792	320.962
Centro-Oeste	Mato Grosso do Sul	105.269	52.429
	Mato Grosso	137.922	79.595
	Goiás	192.004	98.299
	Distrito Federal	69.857	35.016
Total		6.488.878	3.693.708

Fonte: DATASUS

Todos os estados brasileiros, exceto Tocantins, onde houve aumento de 20,48%, apresentaram uma importante redução na execução de exames citopatológicos preventivos em 2019, conforme apresentado na figura 2. Dentre as unidades federativas, os valores expressos em porcentagem relativos ao decréscimo são: 42,47% no Norte; 44,59% no Nordeste; 41,71% no Sudeste; 41,55% no Sul; e, por fim, 47,46% no Centro-Oeste. Sendo assim, é possível afirmar que a diminuição no número efetivo de exames Papanicolau em 2020 por unidade federativa brasileira foi relativamente homogênea. Dentre os estados, é válido um enfoque maior no Amapá, que conteve a maior redução, representada por 68,95%.

Em grande parte dos casos, a infecção pelo HPV, mais comumente de baixo grau, é eliminada por fatores imunológicos dentro de um prazo de 12 a 24 meses (BRASIL, 2021). Caso isso não ocorra, a infecção tenderá a progredir para um estado pré-canceroso e, se as lesões precursoras não forem tratadas, o risco de se desenvolver CCU é de cerca de 30% (POPESCU *et al*, 2022; BRASIL, 2021). Nesse sentido, o menor rastreio no Brasil durante o período de pandemia pode ser responsável por um futuro aumento dos casos dessa neoplasia maligna.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A realização do Papanicolau no Brasil foi estatisticamente reduzida no primeiro ano de pandemia de Covid-19, situação que pode predispor a menor identificação de pacientes com lesões em estágios pré-clínicos precursores de CCU, de modo a se perder a janela de tratamento da doença e impossibilitar a intervenção apropriada para os estágios iniciais. Em síntese, é possível que, devido à diminuição do tratamento das lesões pré-cancerosas, haja um

aumento na incidência de CCU nos anos subsequentes à pandemia, resultando em um pior prognóstico da doença.

REFERÊNCIAS

ANDRADE, Cristiane Machado do Vale de *et al*. Influência da pandemia pelo Coronavírus na realização do exame papanicolau na atenção primária. **Revista de Divulgação Científica Sena Aires**, v. 10, n. 4, p. 743-755, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.36239/revisa.v10.n4.p743a755>.

Acesso em: 05 ago. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Banco de dados do Sistema Único de Saúde (DATASUS)**. Disponível em: <https://datasus.saude.gov.br/informacoes-de-saude-tabnet/>. Acesso em: 07 ago. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva - INCA. **Deteção Precoce do Câncer**. Rio de Janeiro, 2021. Disponível em:

https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document/deteccao-precoce-do-cancer_0.pdf.

Acesso em: 09 ago. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva - INCA. Nota técnica - DIDEPRE/CONPREV/INCA - 30/3/2020.

Deteção precoce de câncer durante a pandemia de COVID-19. 2020. Disponível em:

<https://saude.rs.gov.br/upload/arquivos/202004/03141003-covid-19-nota-tecnica-deteccao-precoce.pdf>.

Acesso em: 18 ago. 2022.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA - INCA. Controle do câncer do colo do útero: fatores de risco. **INCA**, 2021a.

Disponível em: <https://www.inca.gov.br/controle-do->

[cancer-do-colo-do-utero/fatores-de-risco#:~:text=Desta%20forma%2C%20o%20tabagismo%2C%20a,CANCER%2C%202007%3B%202009.](#)

Acesso em: 20 ago. 2022.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA - INCA. Controle do câncer do colo do útero: incidência. **INCA**, 2022. Disponível em: [https://www.inca.gov.br/controle-do-cancer-do-colo-do-utero/dados-e-numeros/incidencia#:~:text=No%20Brasil%2C%20exclu%C3%ADdos%20os%20de,mulheres%20\(INCA%2C%202021\)](https://www.inca.gov.br/controle-do-cancer-do-colo-do-utero/dados-e-numeros/incidencia#:~:text=No%20Brasil%2C%20exclu%C3%ADdos%20os%20de,mulheres%20(INCA%2C%202021)). Acesso em: 06 ago. 2022.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA - INCA. Controle do câncer do colo do útero: tratamento. **INCA**, 2021b. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/controle-do-cancer-do-colo-do-utero/acoes-de-controle/tratamento>. Acesso em: 09 ago. 2022.

MASSON, Hannah. Cervical pap smears and pandemics: The effect of COVID-19 on screening uptake & opportunities to improve. **Women's Health**, Londres, v. 17, p. 1-5, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/17455065211017070>. Acesso em: 10 ago. 2022.

POPESCU, Alin *et al.* COVID-19 Pandemic Effects on Cervical Cancer Diagnosis and Management: A Population-Based Study in Romania. **Diagnostics**, Basileia, v. 12, n. 4, p. 1-11, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/diagnostics12040907>. Acesso em: 10 ago. 2022.

RIBEIRO, Caroline Madalena; CORREA, Flávia de Miranda; MIGOWSKI, Arn. Efeitos de curto prazo da pandemia de COVID-19 na realização de procedimentos de rastreamento, investigação diagnóstica e tratamento do câncer no Brasil: estudo descritivo, 2019-2020. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**. Brasília, v. 31, n. 1, p. 1-16, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1679-49742022000100010>. Acesso em: 08 ago. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention, second edition**. Geneva, 2021. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/342365/9789240030824-eng.pdf?sequence=1>. Acesso em: 15 ago. 2022

ANAIIS DA I JORNADA DE ONCOLOGIA: UMA ABORDAGEM MULTIDISCIPLINAR

RESUMO EXPANDIDO

RASTREIO DO CÂNCER DE PRÓSTATA E PREVENÇÃO

QUATERNÁRIA: EFICÁCIA E UTILIDADE DO PSA

PROSTATE CANCER SCREENING AND QUATERNARY PREVENTION: EFFICACY AND UTILITY OF PSA

Karolina Danielle Dornelas de Souza e Silva¹; Nayara de Almeida Costa²;

Luísa Teixeira Francisco e Gontijo³

1. Acadêmica do curso de medicina da Faculdade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri (UFVJM) – Campus Teófilo Otoni. E-mail: karolinadaniellesilva@gmail.com

2. Acadêmica do curso de medicina do Centro Universitário de Belo Horizonte

3. Médica pelo Centro Universitário de Belo Horizonte

E-mail do autor principal: karolinadaniellesilva@gmail.com

RESUMO: Introdução: O câncer de próstata é a segunda neoplasia maligna de maior incidência na população masculina do Brasil e observa-se um crescente incentivo ao rastreo do câncer de próstata por campanhas educacionais. Porém, um dos principais métodos incentivados por essas campanhas, a dosagem do Antígeno Prostático Específico (PSA), é alvo de inúmeras discussões. Desta forma, esse artigo visa explorar a relevância desse exame no rastreo do câncer de próstata e sua relação com a prevenção quaternária. **Metodologia:** Realizou-se uma revisão integrativa com base em uma busca de artigos nas bases de dados BVS: LILACS/MEDLINE e Pubmed dos últimos cinco anos. Os descritores utilizados foram: Antígeno Prostático Específico, Neoplasias de Próstata e Programas Nacionais de Saúde e seus correspondentes em inglês. **Resultados:** Estudos demonstraram que programas de rastreamento para o câncer de próstata que utilizam o PSA podem prevenir 1,3 mortes por essa neoplasia em cerca de 13 anos a cada 1.000 homens entre 55 a 69 anos, mas 1 em cada 6 homens tem resultado falso-positivo. Dessa forma, entidades médicas de diversos países recomendam que os médicos discutam com o paciente os benefícios e malefícios do rastreo. **Discussão:** O PSA pode aumentar não só no câncer de próstata, mas também em casos benignos. Além disso, o fato do teste não possuir um consenso quanto ao seu valor de referência pode gerar malefícios pela necessidade de realizar uma biópsia. **Conclusão:** A dosagem do PSA é controversa e, portanto, ressalta a necessidade de uma decisão compartilhada.

PALAVRAS-CHAVE: Antígeno Prostático Específico; Neoplasias de Próstata; Programas Nacionais de Saúde.

1. INTRODUÇÃO

O câncer de próstata é, atualmente, a segunda neoplasia maligna de maior incidência na população masculina do Brasil, segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA, 2019). Essa neoplasia tem etiologia variada, com fatores de risco pessoais e ambientais, tais como idade, história familiar, genética, obesidade, síndrome metabólica, infecção, dieta e estilo de vida (TANG, 2022). Desses fatores, a idade é o único bem estabelecido, acometendo, em mais de 50% dos casos, homens com 65 anos ou mais (MODESTO, 2017). Em 1980, o exame de dosagem do Antígeno Prostático Específico (PSA) foi popularizado como um marcador tumoral cujo objetivo era avaliar a recorrência e progressão dessa patologia nos pacientes submetidos ao tratamento (INCA, 2019).

Tendo isso em vista, observa-se um crescente incentivo ao rastreamento do câncer de próstata por campanhas educacionais, promovidas tanto por organizações governamentais, como a campanha Novembro Azul, quanto por instituições de assistência médica. Essa campanha surgiu em 2008 no Brasil e, embora procure abordar integralmente a saúde do homem, possui como foco o câncer de próstata e seu rastreamento na população masculina (MODESTO, 2017).

Entretanto, um dos principais métodos incentivados por essas campanhas, a dosagem do PSA, é alvo de inúmeras discussões em relação à eficácia e importância do diagnóstico. Importantes entidades nacionais e internacionais, tais como *United Kingdom National Screening Committee*, o *United States Preventive Services Task Force* (USPSTF), o Instituto Nacional do Câncer (INCA), o Ministério da Saúde (MS) e a Sociedade Brasileira de Medicina de Família e

Comunidade (SBMFC), com base em diversos estudos que demonstraram os malefícios e benefícios dessa forma de rastreamento, questionam o uso desse exame pois, para a população em geral, os malefícios se sobressaem (MODESTO, 2017; TANG, 2022).

Além disso, os níveis de PSA se alteram também por outras patologias, como por exemplo, prostatite e hiperplasia prostática benigna, fazendo com que se tenha um considerável número de falsos-positivos (TANG; et.al, 2022). Isoladamente, esse exame apresenta uma sensibilidade de 70 a 80% e um valor preditivo positivo entre 30 a 42%, o que demonstra uma baixa especificidade (INCA, 2019).

Diante do exposto, demonstra-se que esse método de rastreamento vai contra a prevenção quaternária. Esse nível de prevenção foi reconhecido em 2003 pela World Organization of National Colleges, Academies and Academic Associations of General Practitioners/Family Physicians (WONCA) e parte do princípio de não causar danos desnecessários ao paciente, além da identificação de sujeitos que possam estar recebendo intervenções ou medicalização em excesso e sua proteção para evitar tais condutas (DEPALLENS, 2020; TESSER, 2017).

O presente artigo visa explorar a relevância da dosagem do PSA no rastreamento do câncer de próstata e sua relação em evitar intervenções médicas invasivas desnecessárias.

2 . METODOLOGIA

Realizou-se pesquisa de artigos científicos indexados nas bases de dados BVS: LILACS/MEDLINE e Pubmed entre os anos de 2017 e 2022. Os descritores

utilizados, segundo o “DeCS”, foram: Antígeno Prostático Específico, Neoplasias de Próstata, Programas Nacionais de Saúde e Prevenção Quaternária e seus correspondentes em inglês no MeSH foram: Prostate-Specific Antigen, Prostatic Neoplasms, National Health Programs e Quaternary Prevention. Os critérios de inclusão foram: artigos publicados nos últimos 5 anos, textos completos e gratuitos. Trabalhos pagos e com data de publicação em período superior aos últimos 5 anos foram excluídos da análise. O processo de coleta do material foi realizado de forma não sistemática durante os meses de julho a setembro de 2022.

3 . RESULTADOS E DISCUSSÃO

O PSA, também conhecido como calicreína-3, é uma glicoproteína produzida pelas células epiteliais prostáticas e seu aumento não é restrito aos casos de câncer de próstata, podendo estar elevado também, dentre outras situações, nos casos de hiperplasia prostática benigna e prostatite (CALISTA, 2020). Desta forma, a dosagem do PSA configura um exame de baixa sensibilidade e especificidade e, o fato do teste não possuir um consenso quanto ao seu valor de referência, pode gerar eventuais dúvidas diagnósticas e danos aos pacientes pela necessidade de realizar uma biópsia. (GROSSMAN, 2018; STEFFEN, 2018). Além disso, tem-se evidência que a maior parte dos casos detectados pela triagem são de baixo risco de progressão clínica e morte por essa patologia, sendo que os tratamentos são imediatamente benéficos para pacientes com risco alto ou intermediário (GROSSMAN, 2018).

Apesar dos dados controversos, campanhas, como o Novembro Azul, preconizam a realização do toque retal juntamente com a dosagem do PSA com o objetivo de detectar precocemente o câncer de próstata (STEFFEN, 2018). Alguns estudos clínicos

randomizados demonstraram que programas de rastreamento para o câncer de próstata que utilizam o PSA podem prevenir 1,3 mortes por essa neoplasia em cerca de 13 anos e podem prevenir 3 casos de metástase desse câncer, ambos os dados a cada 1.000 homens rastreados entre 55 a 69 anos (GROSSMAN, 2018). Consonante à isso, dados de 2021 do INCA mostraram que a cada 1000 homens entre 55 e 69 testados rotineiramente durante 13 anos, 100 terão diagnóstico de câncer de próstata e apenas 1 pessoa pode ter a morte por essa patologia evitada graças ao rastreio e que 5 morrerão de câncer de próstata mesmo após o tratamento.

Em caso de positividade do resultado do teste de PSA, pode-se submeter o paciente a uma biópsia transretal para confirmar ou descartar o diagnóstico de câncer de próstata. Contudo, estudos demonstraram que 1 em cada 6 homens avaliados com PSA ao menos uma vez tiveram resultado falso-positivo (GROSSMAN, 2018). Esse superdiagnóstico pode acarretar dados tanto na fase de triagem quanto na investigação de neoplasia. Dentre os prejuízos na triagem destacam-se os danos psicológicos e, dentre os malefícios dos procedimentos diagnósticos, ressalta-se complicações da biópsia, que requerem ou não internação, tais como dor, infecção e hematospermia (GROSSMAN, 2018). Outra preocupação é que 20% a 50% dos homens com diagnóstico de câncer de próstata por meio da triagem podem ter sido superdiagnosticados, o que pode levar a sobretratamento (GROSSMAN, 2018; STEFFEN, 2018).

Os danos acarretados pelo tratamento dessa patologia incluem disfunção erétil de longo prazo, incontinência urinária e sintomas intestinais como incontinência fecal e urgência intestinal (GROSSMAN, 2018). Diante disso, ressalta-se que a detecção e o tratamento desnecessário de doenças podem reduzir a qualidade de vida do paciente acarretando prejuízos importantes sem prolongar a expectativa de vida (LUO, 2022).

Entidades e diretrizes médicas de vários países, como a American Academy of Family Physicians, a Canadian Task Force on Preventive Health Care e a Royal Australian College of General Practitioners (RACGP), contraindicam o uso do PSA de rotina para rastreamento do câncer de próstata (GROSSMAN, 2022). Essas recomendações foram importantes para que, em alguns países como EUA e Austrália, se observasse um decrescente uso da dosagem de PSA de rotina sem, entretanto, aumentar as taxas de incidência de neoplasia de risco intermediário e alto (Luo Q, Yu XQ, et.al, 2022).

O uso do PSA como método de rastreamento e detecção precoce do câncer em homens assintomáticos é controverso. Dos artigos analisados apenas os estudos da European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) mostraram redução na mortalidade por câncer de próstata pelo rastreamento com a dosagem do PSA (MERRIEL, 2018). No entanto, a Sociedade Brasileira de Urologia (SBU, 2017) preconiza que o rastreamento do câncer de próstata em pacientes com mais de 50 anos deve ter como base a consulta e uma decisão compartilhada sobre a realização ou não dos exames.

Ademais, maiores de 45 anos, segundo a SBU, devem realizar consulta precoce caso apresentem algum risco maior, como pacientes negros e que possuam parentes de primeiro grau com câncer de próstata. Além disso, só é recomendado o rastreamento para pacientes acima de 75 anos caso sua expectativa de vida seja acima de 10 anos. Em contrapartida, tanto a Sociedade Brasileira de Medicina de Família e Comunidade (SBMF, 2016) quanto o Instituto Nacional do Câncer (INCA, 2019) afirmam que não é recomendado o rastreamento e não preconizam a organização de programas de rastreamento, respectivamente (STEFFEN, Ricardo Ewbank et al, 2018).

Embora diversos órgãos importantes sejam desfavoráveis ao uso desse exame, ele ainda é muito

utilizado no Brasil e incentivado pela indústria biomédica (DEPALLENS, 2020). Isso faz com que a prevenção quaternária seja deixada de lado, já que esse exame não traz muitos benefícios para a população em geral (INCA, 2020). Além de malefícios ao paciente, esse incentivo, muitas vezes desnecessário, faz com que haja maior destino de verba para pessoas saudáveis, diminuindo os recursos para os doentes (TESSER, 2020).

Tendo esse cenário em mente, estão sendo feitos estudos para verificar alternativas para a detecção do câncer de próstata. Um desses estudos mostrou que, apesar da dosagem do PSA isoladamente não ser tão eficaz, a razão entre o PSA livre (fPSA) e do PSA total (tPSA), ou seja, a relação F/T tem se mostrado mais vantajosa (TANG, 2022). Outros estudos mostraram que esse câncer possui uma relação importante com um elevado ácido úrico sérico, pois essa substância, embora não se saiba exatamente como, acarreta danos às células da próstata e tem participação na progressão carcinogênica (XUE, 2019).

Por fim, outro estudo demonstrou que a IL-6 se mostrou mais aumentada no tecido prostático de pacientes com esse tipo de câncer nos estágios T3 e T4 dos que os que possuíam hiperplasia prostática benigna, podendo ser, futuramente, um marcador para diferenciar quadros benignos de malignos, em conjunto com a IL-6 e o ácido úrico (XUE, 2019).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do exposto, pode-se concluir que o uso do PSA é controverso entre a comunidade médica, sendo que o mais recomendado é explicar aos pacientes os benefícios e malefícios desse exame, a fim de se ter uma decisão compartilhada acerca do uso desse exame ou não para o rastreamento de câncer de próstata em paciente assintomáticos. Ressalta-se, ainda, que mais estudos devem ser feitos para analisar os impactos à

longo prazo da diminuição do uso da dosagem dessa glicoproteína e os impactos resultantes tanto no número e gravidade dos casos quanto na mortalidade.

Por fim, é de suma importância a realização de mais estudos acerca de outros marcadores e métodos, como a relação entre PSA total PSA livre, AU e IL-6 para o rastreamento de câncer de próstata, com o objetivo de se evitar o sobrediagnóstico, sobretratamento e os riscos associados ao rastreamento precoce por esse método atual, realizando assim uma efetiva prevenção quaternária.

REFERÊNCIAS

- ARAUJO, FAG da R, Oliveira Jr U, Araujo FAG da R, Oliveira Jr U. Current guidelines for prostate cancer screening: A systematic review and minimal core proposal. **Revista da Associação Médica Brasileira** [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2020 Aug 10];64(3):290–6.
- CARLSSON, Sigrid V.; VICKERS, Andrew J. Screening for prostate cancer. **Medical Clinics**, v. 104, n. 6, p. 1051-1062, 2020.
- CALISTA, Edinete Freire; SILVA, Karen Mota; DA ROCHA FILHO, Disraeli Reis. Avaliação da eficácia do teste psa no diagnóstico do cancer de próstata. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 6, p. 16688-16701, 2020.
- DEPALLENS, Miguel Andino et al. Prevenção quaternária, reforma curricular e educação médica. **Interface-Comunicação, Saúde, Educação**, v. 24, p. e190584, 2020.
- GROSSMAN, David C. et al. Screening for prostate cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. **Jama**, v. 319, n. 18, p. 1901-1913, 2018.
- INCA - Instituto Nacional de Câncer. 2019. Available from: <https://www.inca.gov.br/estimativa/introducao>
- Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Deteção precoce do câncer** - Rio de Janeiro: INCA, 2021.
- LUO, Qingwei et al. Changes in prostate cancer incidence, mortality and survival in relation to prostate specific antigen testing in New South Wales, Australia. **Cancer Epidemiology**, v. 78, p. 102159, 2022.
- MERRIEL, Samuel WD; FUNSTON, Garth; HAMILTON, Willie. Prostate cancer in primary care. **Advances in therapy**, v. 35, n. 9, p. 1285-1294, 2018.
- MODESTO, Antônio Augusto Dall’Agnol et al. Um novembro não tão azul: debatendo rastreamento de câncer de próstata e saúde do homem. **Interface-Comunicação, Saúde, Educação**, 2017
- STEFFEN, Ricardo Ewbank et al. Rastreamento populacional para o câncer de próstata: mais riscos que benefícios. **Physis: Revista de Saúde Coletiva**, v. 28, p. e280209, 2018.
- TANG, Qionghua et al. Exploration of the Value of Combined UA, IL-6, and fPSA/tPSA in the Diagnosis of Prostate Cancer. **Computational and Mathematical Methods in Medicine**, v. 2022, 2022.
- TESSER, Charles Dalcanale. Por que é importante a prevenção quaternária na prevenção?. **Revista de Saúde Pública**, v. 51, 2017.
- XUE Z. A clinical study on the correlation between serum uric acid level and prostate cancer. **Dalian Medical University**; 2019.

ANAIS DA I JORNADA DE ONCOLOGIA: UMA ABORDAGEM MULTIDISCIPLINAR

RESUMO EXPANDIDO

USO DO PALBOCICLIBE ASSOCIADO AO LETROZOL NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM CANCER DE MAMA HR+/HER2-

USE OF PALBOCICLIBE ASSOCIATED WITH LETROZOL IN TREATMENT OF BREAST CANCER HR+/HER2-

Liliane Vilela Brandão^{1*}, Ana Clara Speziali Menegazzi Almeida², Júlia de Faria e Azevedo Ramos³, Yuri Castelo Branco Tanure Campos⁴, Cristiane Rodrigues Corrêa⁵

¹Acadêmica do curso de Medicina da Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG-Brasil. E-mail: liliane.brand@gmail.com

²Acadêmica do curso de Medicina da Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG-Brasil. E-mail: acspeziali@gmail.com

³Acadêmica do curso de Medicina da Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG-Brasil. E-mail: juliaramos@hotmail.com

⁴Acadêmico do curso de Medicina da Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG-Brasil. E-mail: yuri_tanure@hotmail.com

⁵Docente na Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG-Brasil. E-mail: cristiane.correa@cienciasmedicasmg.edu.br

*Autor para correspondência: Liliane Vilela Brandão, liliane.brand@gmail.com

Resumo: Introdução: O Palbociclibe é um fármaco utilizado no tratamento de pacientes com câncer de mama avançado HR+/HER2- que atua seletivamente nas quinases dependentes de ciclina 4 e 6 (CDK4/6) impedindo a divisão celular desordenada. Em 2021 passou a ser disponibilizado pelo SUS associado ao Letrozol, um inibidor de aromatase. **Objetivo:** Análise da eficácia do Palbociclibe associado ao Letrozol no tratamento do carcinoma mamário metastático HR+/HER2-. **Métodos:** Revisão integrativa dos artigos originais e disponíveis na íntegra publicados na base de dados Pubmed entre 2017 e 2022 utilizando os descritores “palbociclib”, “letrozol” e “breast cancer”. Dos 44 estudos resultantes, foram selecionados 8. Os desfechos escolhidos para análise foram sobrevida livre de progressão (SLP), RO e efeitos adversos (EAs). Foram excluídos artigos sobre o uso do palbociclibe associado a outros medicamentos que não letrozol e exclusivos sobre câncer de mama masculino. **Resultados:** A associação medicamentosa proporcionou aumento da SLP mediana em 37,2 meses (IC 95% 28,1-não alcançado) vs. 27,4 meses (IC 95% 22,3-31,1) no grupo placebo em ensaios e 20 meses (IC 95% 17,5-21,9) vs. 11,9 meses (IC 95% 10,5-13,7) em uso clínico. EAs foram mais representativos no braço Palbociclibe observando-se principalmente neutropenia, com incidência variando entre 54,7% e 84%. **Conclusão:** O uso do Palbociclibe associado ao Letrozol mostrou-se vantajoso, apresentando benefícios terapêuticos mais relevantes que efeitos adversos.

Palavras-chave: Neoplasias da mama; Metástase neoplásica; Inibidores de Quinase Dependente de Ciclina; Letrozol.

1. INTRODUÇÃO

O Palbociclib, droga que atua seletivamente nas quinases dependentes de ciclina 4 e 6 (CDK4/6) impedindo a divisão celular desordenada, têm apresentado grande destaque nas terapêuticas paliativas em casos de tumor mamário metastático hormônio-sensível, que não apresentam expressão aumentada de HER2 (HR+/HER2-). Esse mecanismo permite o aumento do potencial de sobrevida e a diminuição dos sintomas relacionados à progressão do câncer (RUGO; FINN; GELMON, 2020).

Avanços terapêuticos nessa instância são relevantes haja vista que o câncer de mama é um problema de saúde pública para países desenvolvidos e em desenvolvimento, com altas taxas de incidência, morbidade e mortalidade. No Brasil, a expectativa é de 66.280 novos casos de câncer de mama por ano, no período de 2020 a 2022, mas até setembro de 2021 já são 64.665 ocorrências (INCA, 2019).

Em dezembro de 2021, o relatório técnico publicado pela CONITEC atestou que uso do abemaciclib, succinato de ribociclib ou palbociclib promove o aumento da sobrevida livre de progressão (SLP) e também da sobrevida global quando comparado aos tratamentos atualmente disponíveis no SUS com impacto orçamentário passível de manejo (BRASIL, 2021). Assim, por meio da Portaria n° 73, de 6 de dezembro de 2021, o Ministério da Saúde determinou que a classe inibidora de

ciclinas para o tratamento do câncer de mama avançado ou metastático com HR+ e HER2- deveriam ser incorporados ao Sistema Único de Saúde (SUS) (CONITEC, 2021).

Anteriormente, em 2015 o Palbociclib foi aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) baseado principalmente nos resultados de três ensaios clínicos randomizados: os PALOMAS 1, 2 e 3 (DEMICHELE; CRISTOFANILLI; BRUFISKY, 2021). O ensaio PALOMA 2, randomizou 666 pacientes com câncer de mama HR+/HER2- metastático para tratamento com letrozol associado ou não a palbociclib e constatou que fármaco prolongou a SLP, em comparação à monoterapia endócrina, quando usado junto ao Letrozol, um inibidor de aromatase que atua bloqueando a enzima aromatase, resultando na redução da biossíntese de estrógeno (RUGO; FINN; GELMON, 2020).

Esse artigo pretende, portanto, explorar os achados clínicos dessa combinação, por meio da revisão de estudos sobre o uso de Palbociclib associado ao Letrozol no tratamento do carcinoma mamário metastático HR+/HER2- considerando seu mecanismo de ação, efeitos adversos, tempo de sobrevida e resposta objetiva (RO) de redução no tamanho do tumor ou quantidade metástases.

2. METODOLOGIA

Revisão integrativa dos artigos originais e disponíveis na íntegra publicados na base de dados Pubmed entre 2017 e 2022 utilizando os descritores “palbociclib”, “letrozol” e “breast

cancer". Dos 44 estudos resultantes, foram selecionados 8. Os desfechos escolhidos para análise foram SLP, RO e efeitos adversos (EAs). Foram excluídos artigos sobre o uso do palbociclíbe associado a outros medicamentos que não letrozol e exclusivos sobre câncer de mama masculino. Foram priorizados os mais recentes e com maior população diante de análises similares.

3. RESULTADOS

Os principais resultados encontrados foram descritos na Tabela 1.

Tabela 1

Autor/A no	Eficácia	Efeitos Adversos (EA)
Rugo/2019	SLP de 27,6 meses (95% IC 22,4–30,3) para o grupo Palbociclíbe + Letrozol (n=444) e 14,5 meses (95% IC 12,3–17,1) para o grupo placebo (n=222)	Descontinuação permanente devido a EAs ocorreram em 12,2% no grupo letrozol + palbociclíbe e 5,9% no grupo placebo. A neutropenia foi o EA com maior frequência: 81,8% no grupo palbociclíbe-letrozol e 6,3% no grupo placebo-letrozol.
Rugo/2020	Considerando a população que apresentou RO: a SLP foi 37,2 meses para grupo palbociclíbe (n = 194; 95% IC, 28,1–não alcançado) e 27,4 meses para o grupo placebo + letrozol (n=76; 95% IC, 22,2–31,1). Nos pacientes que não atingiram tal marca, a SLP foi de 10,9 meses (95% IC, 8,2–11,2) com palbociclíbe (n = 144) versus 5,6 meses (95%	O percentual de pacientes sem redução da dose nos grupos com e sem RO foi similar: 58,2% e 62,4% respectivamente. No grupo que apresentou RO, 41,2% da amostra palbociclíbe + letrozol tiveram a dose reduzida pela presença de EAs versus 2,6% no

	IC, 5,3-8,3) com placebo (n = 95).	grupo Placebo. Já no grupo sem atingir RO, a descontinuidade por EA se deu em 37,6% dos pacientes em uso de palbociclíbe e 1,4% no grupo placebo.
Gelmon/2021	Para IC 95%: Desordem gastrointestinal: SLP de 27,6 meses (17,5-33,1) no grupo palbociclíbe versus 13,6 meses (11,0-18,5) no placebo. Desordem musculoesqueléticas: SLP de 27,6 meses (21,4-33,1) com palbociclíbe versus 16,3 (11,2-19,1) no placebo. Desordens metabólicas SLP 27,6 meses (19,3-30,6) no grupo palbociclíbe versus 13,8 (8,3-27,4) no placebo. Desordem cardiovascular: SLP de 30,4 meses (25,1-36,2) no grupo palbociclíbe e 14,5 (11,0-18,5) no grupo placebo.	EAs foram relatados com maior frequência nos grupos submetidos ao tratamento com palbociclíbe independente de condições preexistentes. No grupo palbociclíbe + letrozol, neutropenia de todos os graus foi relatada em 80%–84% em todos os subgrupos. Já a taxa no placebo + letrozol foi de 3% - 9%. A infecção de todos os graus foi relatada em 63% a 69% no grupo palbociclíbe + letrozol, versus 46% a 51% no placebo + letrozol. A neutropenia febril, no grupo palbociclíbe + letrozol ocorreu em 2%–3% e não foi relatada no placebo + letrozol em nenhum subgrupo.
DeMich ele/2021	Em uma análise de uso clínico do palbociclíbe, a SLP mediana do grupo Palbociclíbe + letrozol de 20,0 meses (95% CI, 17,5–21,9) versus 11,9 meses (95% CI, 10,5–13,7) comparado ao letrozol sozinho.	-
Finn/2020	SLP de palbociclíbe + letrozol foi de 20,2 meses (95% IC, 17,5–21,9) e apenas letrozol de 11,9 meses (95% IC,	O evento adverso mais frequentemente relatado no braço de palbociclíbe mais

	10,5–13,7).	letrozol foi neutropenia (qualquer grau, 75%; grau 3 ou 4, 59%).
Johnston/2019	A mudança de Ki-67 foi maior com palbociclibe + letrozol do que só com letrozol nos 190 pacientes avaliados (61,9%). Mais pacientes em palbociclibe + letrozol alcançaram parada completa do ciclo celular (90% v 59%; $P < 0,001$). A supressão da ADP-ribose polimerase clivada foi maior com palbociclibe mais letrozol versus letrozol (-0,80 v -0,42; $P < 0,001$).	O grupo palbociclibe + letrozol (n=201) apresentou 58,2% de fadiga, 54,7% de neutropenia, 26,9% de ondas de calor e 24,9% de náusea. Comparativamente, o grupo letrozol (n=100) apresentou 41% de fadiga, 2% de neutropenia, 40% de ondas de calor e 18% de náusea. Palbociclib was interrupted/delayed in 21.6% of patients (n = 44), dose was reduced in 2.0% of patients (n = 4), and treatment was interrupted/delayed and dose reduced in 15.2% of patients (n = 31)
Diéras/2019	38,5% dos pacientes do grupo palbociclibe e letrozol descontinuaram o tratamento por apresentarem progressão objetiva da doença versus 56,8% no grupo placebo.	A descontinuação do tratamento do estudo por ocorrência de um EA foi de 7,4% para palbociclibe e letrozol vs. 4,5% para placebo. O EA de todas as causas mais comum foi neutropenia no braço de palbociclibe + letrozol (79,5%) e infecção no braço placebo (42,3%). Neutropenia graus 3 e 4 foram relatadas em 56,1% e 10,4% respectivamente no palbociclibe, e em 0,9% e 0,5% no placebo.
Stearns/2018	Embora a maioria das reduções de dose de palbociclibe tenham sido atribuídas à neutropenia, estas não pareceram comprometer a SLP, sugerindo que níveis terapêuticos eficazes	Houve ao menos uma redução de dose de palbociclibe em 24,3% dos pacientes, havendo descontinuação do tratamento em 3,6% dos pacientes devido a EA. Os

	de palbociclibe foram mantidos.	efeitos colaterais mais comuns foram a neutropenia (66.5%), seguido por fadiga (38%), infecções (25.4%) e náusea (22.5%). Efeitos adversos de grau 3/4 foram compostos por neutropenia (54.5%), leucopenia (8.1%), fadiga (4.2%), anemia (3.9%),
--	---------------------------------	--

4. DESENVOLVIMENTO

Considerando a SLP, foi observado aumento significativo em todos os estudos avaliados, sejam eles em ambiente controlado ou em amplo uso. A associação medicamentosa proporcionou aumento da SLP mediana em 37,2 meses (IC 95% 28,1-não alcançado) vs. 27,4 meses (IC 95% 22,3-31,1) no grupo placebo em ensaios e 20 meses (IC 95% 17,5-21,9) vs. 11,9 meses (IC 95% 10,5-13,7) em uso clínico (RUGO; DEMICHELE; FINN, 2020). Percebe-se então que os resultados obtidos fora do ambiente controlado são coerentes com os observados em ensaios ($P < 0.0001$), trazendo benefícios para as usuárias da combinação (DEMICHELE; FINN, 2020).

Ainda se tratando do uso clínico, o aumento da SLP foi observado de forma similar no grupo palbociclibe-letrozol entre pacientes mais jovens, de 18 a 50 anos, e mais velhos, entre 51 e 69 anos. Pacientes com e sem metástase visceral ou doença restrita aos ossos também apresentaram resultados positivos (FINN; DEMICHELE, 2020). A existência de outras condições prévias também não afetou a eficácia da combinação farmacológica,

e-Scientia, Belo Horizonte, v. 15, n. 2 (2022).

prolongando a SLP em todos os subgrupos analisados: distúrbios gastrointestinais, musculoesqueléticas, metabólicas e cardiovasculares (GELMON, 2021). Tais observações permitem a inferência de que o uso do fármaco pode ser feito em amplo grupo de pacientes, sem grandes restrições quando tratando de idade e comorbidades prévias. Por fim, a RO (95% IC) foi atingida em 41,6% (32,9%–50,8%) para pacientes com neutropenia máxima de grau 1 ou 2; 44,6% (38,9%–50,5%) para pacientes com neutropenia máxima de grau 3 ou 4 e 43,7% (38,9%–48,6%) para qualquer apresentação de neutropenia. Assim, a ocorrência de neutropenia de graus 3 e 4 não parece interferir na eficácia do medicamento (DIERAS, 2019).

Já considerando a RO, pacientes que atingiram apresentaram SLP de 37,2 meses vs. 27,4 meses no grupo placebo, enquanto a ausência da resposta proporcionou SLP de 10,9 vs. 5,6 meses respectivamente. Tais dados demonstram que o aumento da SLP independe do alcance da RO, demonstrando a eficácia para a associação.

Os EAs foram mais representativos no braço Palbociclibe observando-se principalmente neutropenia, com incidência variando entre 54,7% e 83,5% (JOHNSTON, 2019; GELMON, 2021). Apesar de frequentes, os EAs se apresentaram transitórios e manejáveis por meio da redução de doses para manejo sem afetar a SLP, uma vez que essa se manteve similar entre os grupos. A ausência de alterações na eficácia após mudança na dose do fármaco atesta um perfil de segurança.

No que tange ao carcinoma HR+, a proteína Ki-67 pode ser utilizada como um marcador para a proliferação celular maligna. A supressão dessa proteína nas primeiras 2 semanas de tratamento foi maior no grupo palbociclibe-letrozol quando comparada ao letrozol sozinho. No estudo PALLET, a adição do palbociclibe proporcionou a redução imunohistoquímica da proteína mesmo sem a percepção de uma diminuição tumoral por meio do exame ultrassonográfico (JOHNSTON, 2019).

5. CONCLUSÃO

A associação do Palbociclibe ao antineoplásico Letrozol, comumente utilizado isoladamente na prática médica, pode impactar positivamente no tratamento do câncer de mama luminal. A interrupção do ciclo celular promovida pelo Palbociclibe está relacionada a uma diminuição da taxa de progressão da doença, que por sua vez levou a um significativo prolongamento da sobrevida das mulheres analisadas. Os efeitos adversos tiveram uma porcentagem significativa entre os pacientes que utilizaram da combinação, embora o acompanhamento médico e a adaptação das dosagens foram suficientes para minimizá-los. Desse modo, a eficácia do medicamento não foi interferida pelos seus efeitos colaterais, atestando assim seu perfil de segurança e benefício.

Posto isso, o uso Palbociclibe mostrou-se seguro e vantajoso para o tratamento do câncer de mama em questão, apresentando mais benefícios terapêuticos do que

complicações. Os estudos feitos após a aprovação, fora do ambiente controlado indicam a sua efetividade no mundo real. Desse modo, a sua aprovação é de grande importância para pacientes com tumores luminais HER-2 negativos e HR positivo e representa uma mudança de paradigma no tratamento destes.

REFERÊNCIAS

1. HS Rugo, RS Finn, V Diéras, J Ettl, O Lipatov, AA Joy et al. Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up. *Breast Cancer Research and Treatment* [Internet]. Jan 2019 [cited Aug 2022]; 174(3):719–729. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6438948/>.
2. HS Rugo, RS Finn, K Gelmon, AA Joy, N Harbeck, A Castellon et al. Progression-free Survival Outcome Is Independent of Objective Response in Patients With Estrogen Receptor-positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-negative Advanced Breast Cancer Treated With Palbociclib Plus Letrozole Compared With Letrozole: Analysis From PALOMA-2. *Clinical Breast Cancer* [Internet]. Apr 2020 [cited Aug 2022]; 20(2):e173-e180. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31836434/>.
3. K Gelmon, JM Walshe, R Mahtani, AA Joy, M Karuturi, P Neves et al. Efficacy and safety of palbociclib in patients with estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with preexisting conditions: A post hoc analysis of PALOMA-2. *Breast* [Internet]. Oct 2021 [cited Aug 2022]; 59:321-326. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34388698/>.
4. A DeMichele, M Cristofanilli, A Brufsky, X Lui, J Mardekian, L McRoy et al. Comparative effectiveness of first-line palbociclib plus letrozole versus letrozole alone for HR+/HER2-metastatic breast cancer in US real-world clinical practice. *Breast Cancer Research* [Internet]. Mar 2021 [cited Aug 2022]; 23(1):37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33761995/>.
5. RS Finn, K Boer, I Bondarenko, R Patel, T Pinter, M Schimidt et al. Overall survival results from the randomized phase 2 study of palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone for first-line treatment of ER+/HER2- advanced breast cancer (PALOMA-1, TRIO-18). *Breast Cancer Research and Treatment* [Internet]. Sep 2020 [cited Aug 2022]; 183(2):419-428. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32683565/>.
6. S Johnston, S Puhalla, D Wheatley, A Ring, P Barry, C Holcombe et al. Randomized Phase II Study Evaluating Palbociclib in Addition to Letrozole as Neoadjuvant Therapy in Estrogen Receptor-Positive Early Breast Cancer: PALLET Trial. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. Jan 2019 [cited Aug 2022];

37(3):178-189. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30523750/>.

7. V Diéras, N Harbeck, AA Joy, K Gelmon, J Ett, S Verma et al. Palbociclib with Letrozole in Postmenopausal Women with ER+/HER2- Advanced Breast Cancer: Hematologic Safety Analysis of the Randomized PALOMA-2 Trial. *Oncologist* [Internet]. Jun 2019 [cited Aug 2022]; 24(12):1514-1525. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31217344/>.

8. V Stearns, AM Brufsky, S Verma, MJ Cotter, DR Lu, F Dequen, AA Joy. Expanded-Access Study of Palbociclib in Combination With Letrozole for Treatment of Postmenopausal Women With Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Advanced Breast Cancer. *Clinical Breast Cancer* [Internet]. Dec 2018, 18(6):e1239-e1245. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30172722/>.

avanzado ou metastático com HR+ e HER2-.
Brasília. 2021

4. Femara letrozol: comprimidos.
Responsável técnico Marco A. J. Siqueira.
Stein: Novartis Pharma Stein AG. 18 dez. 2008.

OUTROS

1. INCA. Estimativa 2020: Incidência do Câncer no Brasil. Ministério da Saúde. Rio de Janeiro. 2019.

2. Brasil. Portaria SCITE/MS n. 73, de 6 de dezembro de 2021. Ministério da Saúde/Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Brasília (DF). 7 de dezembro de 2021.

3. CONITEC. Abemaciclibe, palbociclibe e succinato de ribociclibe para o tratamento de pacientes adultas com câncer de mama