

ONCOLOGIA e HEMATOLOGIA

EDIÇÃO VI

Organizadores

Guilherme Barroso L. De Freitas
Eduardo de Souza Lima

ONCOLOGIA E HEMATOLOGIA

Edição VI

Organizadores

Guilherme Barroso Langoni de Freitas
Eduardo de Souza Lima

Editor Chefe:

Dr. Guilherme Barroso Langoni de Freitas

Corpo Editorial:

Dr. Alaercio Aparecido de Oliveira

(Faculdade INSPIRAR, UNINTER, CEPROMEC e Força Aérea Brasileira)

Dra. Aldenora Maria Ximenes Rodrigues

MSc. Aline de Oliveira Brandão

(Universidade Federal de Minas Gerais - MG)

Dra. Ariadine Reder Custodio de Souza

(Universidade Estadual do Centro-Oeste - PR)

MSc. Bárbara Mendes Paz

(Universidade Estadual do Centro-Oeste - PR)

Dr. Daniel Brustolin Ludwig

(Universidade Estadual do Centro-Oeste - PR)

Dr. Durinézio José de Almeida

(Universidade Estadual de Maringá - PR)

Dra. Egidia Maria Moura de Paulo Martins Vieira

Professora UNIFSA (Centro Universitário Santo Agostinho)

Dr. Everton Dias D'Andréa

(University of Arizona/USA)

Dr. Fábio Solon Tajra

(Universidade Federal do Piauí - PI)

Francisco Tiago dos Santos Silva Júnior

(Universidade Federal do Piauí - PI)

Dra. Gabriela Dantas Carvalho

Dr. Geison Eduardo Cambri

Grace Tomal

MSc. Guilherme Augusto G. Martins

(Universidade Estadual do Centro-Oeste - PR)

Dr. Guilherme Barroso Langoni de Freitas

(Universidade Federal do Piauí - PI)

Dra. Hanan Khaled Sleiman

(Faculdade Guairacá - PR)

MSc. Juliane Cristina de Almeida Paganini

(Universidade Estadual do Centro-Oeste - PR)

Dra. Kátia da Conceição Machado

(Universidade Federal do Piauí - PI)

Dr. Lucas Villas Boas Hoelz

(FIOCRUZ - RJ)

MSc. Lyslian Joelma Alves Moreira

(Faculdade Inspirar - PR)

Dra. Márcia Astrês Fernandes

(Universidade Federal do Piauí - PI)

Dr. Otávio Luiz Gusso Maioli

(Instituto Federal do Espírito Santo - ES)

Dr. Paulo Alex Bezerra Sales

MSc. Raul Sousa Andreza

MSc. Renan Monteiro do Nascimento

MSc. Suelen Aline de Lima Barros

Professora UNIFSA (Centro Universitário Santo Agostinho)

Dra. Teresa Leal

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

FR862c FREITAS, Guilherme Barroso Langoni de.

Oncologia e Hematologia/ Guilherme Barroso Langoni de
Freitas - Irati: Pasteur, 2024.

1 livro digital; 191 p.; ed. VI; il.

Modo de acesso: Internet

ISBN 978-65-6029-122-5

<https://doi.org/10.59290/978-65-6029-122-5>

1. Medicina 2. Oncologia 3. Hematologia 4. Farmacologia

I. Título.

CDD 610

CDU 616-006

PREFÁCIO

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

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

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1	
A IMPORTÂNCIA DOS CUIDADOS PALIATIVOS NA ONCOLOGIA PEDIÁTRICA	1
CAPÍTULO 2	
ASPECTOS CLÍNICOS DO MIELOMA MÚLTIPLO: EPIDEMIOLOGIA E DIAGNÓSTICO	7
CAPÍTULO 3	
RISCO ONCOLÓGICO DOS INDUTORES DE OVULAÇÃO NO ENDOMÉTRIO	15
CAPÍTULO 4	
CARCINOMA ORAL E TABAGISMO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA	20
CAPÍTULO 5	
MIELOMA MÚLTIPLO: DOS FATORES DE RISCO AO PÓS-DIAGNÓSTICO – UMA ANÁLISE DETALHADA.....	26
CAPÍTULO 6	
DIAGNÓSTICO DESAFIADOR: TUMOR FIBROSO SOLITÁRIO PLEURAL	32
CAPÍTULO 7	
NEOPLASIAS DO PLEXO BRAQUIAL: MANIFESTAÇÕES FISIOPATOLÓGICAS E ABORDAGENS CIRÚRGICAS.....	42
CAPÍTULO 8	
REAÇÕES E COMPLICAÇÕES PÓS TRANSFUSIONAIS: CARACTERÍSTICAS, MANEJO E PREVENÇÃO	52
CAPÍTULO 9	
IMUNOTERAPIA COMO ALTERNATIVA PARA O TRATAMENTO DO CARCINOMA HEPATOCELULAR: BASES PARA COMPREENSÃO.....	66
CAPÍTULO 10	
LINFOMAS HODGKIN E NÃO HODGKIN: UM PANORAMA COMPARATIVO	76
CAPÍTULO 11	
PERSPECTIVAS ATUAIS NO DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA ANEMIA FALCIFORME E TALASSEMIA	89
CAPÍTULO 12	
ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS NO HIV	101
CAPÍTULO 13	
ATUALIZAÇÕES NO TRATAMENTO DA SÍNDROME DE BERNARD-SOULIER	112
CAPÍTULO 14	
HIPERFERRITINEMIA SECUNDÁRIA.....	122
CAPÍTULO 15	
AVANÇOS NA NEUROCIRURGIA E ASPECTOS NEUROBIOLÓGICOS DE TUMORES CEREBRAIS E DA MEDULA ESPINHAL NA INFÂNCIA: UMA REVISÃO DE LITERATURA.....	131
CAPÍTULO 16	
TRANSFUSÃO SANGÜÍNEA COMO TERAPÊUTICA DA ANEMIA	141
CAPÍTULO 17	
EMERGÊNCIAS ONCOLÓGICAS.....	148
CAPÍTULO 18	
INCIDÊNCIA DE ADENOCARCINOMA DE CÓLON NA REGIÃO NORTE DE RONDÔNIA, ENTRE 2020 A 2021 ..	161
CAPÍTULO 19	
TERAPIAS ANTITUMORAIS COM APLICAÇÃO DE NANOPARTÍCULAS DO VÍRUS DO MOSAICO DO FEIJÃO- CAUPI (CPMV)	175
ÍNDICE REMISSIVO	184

Capítulo 1

A IMPORTÂNCIA DOS CUIDADOS PALIATIVOS NA ONCOLOGIA PEDIÁTRICA

LETICIA BARBOSA FERRO PACE¹
AARON VICENTIN¹
BÁRBARA LUCHETTA GARCIA¹
ANNALISSA NAOMI EDA NEZU¹
KARINE NEGRISOLI DE SOUZA¹
JAMILLY VITORIA GIUSTTI DE ARRUDA¹
MARIA FERNANDA GONÇALVES DOS SANTOS¹
GABRIELA BARROSO MIRANDA¹
TATHIANA D'HERONVILLE PIRES¹
ISABELA OLIVO PIRES¹
THEODORO AUGUSTO BICALHO DE ALENCAR MINUZZI CAPELETTI¹

1. *Discentes – Medicina na Universidade de Cuiabá.*

Palavras-chave: Cuidados Paliativos; Oncologia; Pediatria.

INTRODUÇÃO

O câncer é uma doença caracterizada pelo crescimento descontrolado e anormal de células no corpo. Essas células cancerosas podem se proliferar rapidamente, invadir tecidos circundantes e, em estágios avançados, se espalhar para outras partes do corpo. A doença pode afetar praticamente qualquer parte do corpo e pode ter causas diversas, incluindo predisposição genética, exposição à substâncias carcinogênicas, fatores ambientais e estilo de vida (INCA, 2011).

O câncer infantil requer pesquisas específicas que se distinguem daquelas voltadas para neoplasias em adultos, devido a suas peculiares necessidades de tratamento, causas e manifestações clínicas. Trata-se de uma forma rara de câncer, com causas ainda amplamente desconhecidas. Por essa razão, a prevenção do câncer pediátrico permanece um desafio, visto que ainda faltam evidências científicas robustas que elucidem suas origens (BRASIL, 2017).

O processo de tratamento do câncer em crianças é extenso e envolve uma interação próxima entre os profissionais de saúde, os pequenos pacientes e suas famílias. Essa proximidade permite que os profissionais compartilhem as esperanças relacionadas ao tratamento e também sintam profundamente a dor quando as opções terapêuticas se esgotam. Na área da pediatria, os cuidados paliativos são comumente adotados para o manejo de crianças com doenças graves que limitam a vida, especialmente nos estágios terminais. Contudo, muitas crianças que enfrentam doenças crônicas com risco de vida poderiam se beneficiar dessa abordagem de cuidados ao longo de todo o percurso da enfermidade (DA SILVA *et al.*, 2015).

Este estudo visa entender a complexidade do câncer pediátrico e suas linhas de tratamen-

to, para que se possa assimilar a importância dos cuidados paliativos para estes pacientes.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa realizada no período de fevereiro a março de 2024, por meio de pesquisas nas bases de dados *PubMed* e *SciELO*. Foram utilizados os descritores: cuidados paliativos; oncologia; oncologia pediátrica; pediatria. Desta busca foram encontrados 85 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas português, inglês e espanhol; publicados no período de 2010 a 2023 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção restaram 24 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: câncer infantil, o que são cuidados paliativos, a importância dos cuidados paliativos na vida da criança, e a importância dos cuidados paliativos na vida da família da criança com câncer.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nos últimos anos, tem-se observado um crescimento contínuo na ocorrência, prevalência e mortalidade decorrentes de doenças crônicas progressivas, fenômeno este associado ao envelhecimento da população e à melhoria da sobrevida em várias doenças crônicas, incluindo o câncer. Essa alteração nas demandas ressaltava a necessidade de desenvolver novos

métodos de cuidado e de organização (GOMEZ-BATISTE & ESPINOSA, 2012).

Em 1990, a Organização Mundial da Saúde (OMS) estabeleceu pela primeira vez, em 90 países e em 15 idiomas, o conceito e os princípios dos cuidados paliativos, reconhecendo e recomendando-os. Essa definição inicialmente se concentrou nos pacientes com câncer, promovendo sua inclusão na assistência global a esses indivíduos, com foco nos cuidados no final da vida. Junto com a prevenção, diagnóstico e tratamento, os cuidados paliativos passaram a ser considerados um dos pilares fundamentais da assistência ao paciente com câncer (OMS, 2007).

A definição dos princípios que orientam os cuidados paliativos atualmente foi estabelecida pela Organização Mundial da Saúde em 2007. Essa abordagem visa melhorar a qualidade de vida de pacientes que enfrentam doenças graves, começando desde o momento do diagnóstico para permitir a implementação precoce de medidas de prevenção, alívio da dor e do sofrimento. No contexto em questão, a dor é entendida como uma experiência multidimensional, conforme concebido por Dame Cicely Saunders, que abrange aspectos psicológicos, físicos, sociais e espirituais (DE CARVALHO & PARSONS, 2012).

A OMS enfatiza a importância de iniciar o tratamento paliativo o mais cedo possível, em conjunto com o tratamento curativo, empregando todos os esforços necessários para compreender e controlar os sintomas. Ao buscar o conforto e a qualidade de vida através do controle dos sintomas, também é possível proporcionar mais dias de vida (OMS, 2007).

Estudos revelam que as taxas de incidência de câncer em crianças e adolescentes exibem padrões geográficos distintos e têm aumentado ao longo do tempo em todas as faixas etárias. Um aumento anual de cerca de 1% tem sido

observado nas últimas três décadas em regiões como Europa, América do Norte, Austrália e outros locais. No entanto, parece que a taxa de aumento se estabilizou na última década (STILLER *et al.*, 2006; KOHLER *et al.*, 2011). No Brasil, o câncer continua sendo associado aos mais altos índices de mortalidade. O avanço da ciência tem desempenhado um papel significativo em aumentar o número de sobreviventes, além de buscar aprimorar a qualidade de vida dos pacientes (MACIEIRA & PALMA, 2011).

O diagnóstico de câncer gera grandes preocupações e constitui um evento traumático tanto para a família quanto para a pessoa afetada, demandando uma abordagem integral do indivíduo e um esforço em equipe para o alívio dos sintomas, não apenas os físicos, mas também os psicológicos e emocionais (MACIEIRA & PALMA, 2011).

CUIDADOS PALIATIVOS E A QUALIDADE DE VIDA DA CRIANÇA

Quando trabalhando com cuidados paliativos, as prioridades devem ser o conforto físico e a ausência da dor do paciente. A priorização dos cuidados relacionados às necessidades físicas do paciente é fundamental antes de qualquer intervenção de suporte emocional, auxílio espiritual ou outro aspecto relevante. Torna-se desafiador oferecer suporte emocional, psicológico ou espiritual a um paciente em estado terminal se este estiver experimentando dor aguda ou estiver sob efeito de sedativos a ponto de incapacitar a comunicação. Portanto, é preconizado que as crianças recebam terapia apropriada para o controle da dor, enquanto se preserva sua consciência até o momento do óbito, sempre que possível. O controle dos sintomas é considerado um pré-requisito para o suporte emocional (FERRARI, 2018).

Contudo, é viável identificar os principais princípios orientadores da assistência em cui-

dados paliativos: prevenção e controle de sintomas; intervenção psicossocial e espiritual; paciente e família como unidade de cuidados; autonomia e independência, comunicação e colaboração em equipe multiprofissional (GOMES & OTHERO, 2016).

Em 19 de dezembro de 2005, foi regulamentada uma portaria (BRASIL, 2005), que advoga que centros de tratamento de oncologia devem ter Serviço de Apoio Multidisciplinar, incluindo as áreas de psicologia, serviço social, nutrição, cuidados de ostomizados, fisioterapia, reabilitação elegível conforme as respectivas especialidades, odontologia, psiquiatria e terapia renal substitutiva (GURGEL & LAGE, 2013).

Entender as particularidades do tratamento e reconhecer a importância dos cuidados paliativos para crianças são aspectos fundamentais no dia a dia da equipe que atua como apoio durante este período de incertezas e angústia. Destaca-se que, acima de tudo, o ser humano precisa ser cuidado e apoiado em suas necessidades, garantindo não apenas uma morte digna, mas também uma vida plena até o final (DA SILVA *et al.*, 2015).

CUIDADOS PALIATIVOS E A FAMÍLIA

Geralmente, a criança diagnosticada com câncer é hospitalizada por um período prolongado, durante o qual precisa se adaptar ao ambiente hospitalar, substituindo temporariamente seu lar. O ambiente hospitalar apresenta elementos distintos da vida cotidiana, exigindo que o paciente e sua família se familiarizem com as diretrizes estabelecidas pela instituição para se situarem neste novo contexto (DA SILVA *et al.*, 2011).

Na perspectiva de um olhar holístico e integrado, a criança e sua família são entidades inseparáveis, de modo que o cuidado da criança requer o cuidado da família, e vice-versa (LIMA *et al.*, 2009). O envolvimento dos fami-

liares durante o curso da doença e suas reações têm uma influência significativa sobre a resposta do próprio paciente (KÜBLER-ROSS, 2005).

Os últimos dias de uma criança com câncer são de extrema importância não apenas para ela, mas também para seus pais e familiares. A maneira como a criança enfrenta a morte permanece na memória dos pais por toda a vida (POSTOVSKY & ARUSH, 2004; KURASHIMA & CAMARGO, 2007). Assim, é essencial que as famílias de crianças com câncer recebam apoio desde o diagnóstico até o final do tratamento, incluindo, em alguns casos, acompanhamento após o falecimento da criança (BARBOSA, 2012; COUTINHO *et al.*, 2019; GONTIJO, 2019).

CONCLUSÃO

Nos últimos anos, houve um aumento na ocorrência, prevalência e mortalidade de doenças crônicas progressivas, atribuído ao envelhecimento populacional e ao aumento da sobrevida em várias doenças, incluindo o câncer, destacando a necessidade de novos métodos de cuidado e organização. A partir de 1990, a OMS estabeleceu os princípios dos cuidados paliativos, inicialmente focados em pacientes com câncer, tornando-se fundamentais na assistência global a esses indivíduos, ao lado da prevenção, diagnóstico e tratamento, promovendo uma abordagem multidimensional para alívio da dor e do sofrimento.

Estudos indicam um aumento nas taxas de câncer em crianças e adolescentes em diversas regiões, embora a taxa de aumento pareça ter se estabilizado na última década. No Brasil, onde o câncer continua associado a altas taxas de mortalidade, avanços científicos têm contribuído para aumentar o número de sobreviventes e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. O diagnóstico de câncer é um evento

traumático que requer uma abordagem integrada para alívio dos sintomas físicos, psicológicos e emocionais.

Quando se trata de cuidados paliativos, a prioridade está no conforto físico e na minimização da dor do paciente, antes de qualquer intervenção emocional ou espiritual. É desafiador oferecer suporte psicológico ou espiritual a um paciente terminal que esteja sofrendo intensamente, destacando a importância de terapia adequada para controle da dor em crianças, enquanto se mantém sua consciência sempre que possível. O controle dos sintomas é considerado um pré-requisito essencial para fornecer suporte emocional.

Além disso, é fundamental reconhecer os princípios orientadores dos cuidados paliativos, incluindo a prevenção e controle de sintomas, intervenção psicossocial e espiritual, e a importância da família como parte integrante dos cuidados. Regulamentações como a portaria que estabelece a necessidade de serviços multidisciplinares em centros de tratamento oncológico reforçam a importância da abordagem holística na assistência.

Entender as particularidades do tratamento e garantir apoio às necessidades do paciente são aspectos cruciais para garantir não apenas uma morte digna, mas também uma vida plena até o final.

O diagnóstico de câncer em crianças frequentemente resulta em hospitalização prolongada, onde a adaptação ao ambiente hospitalar substitui temporariamente o lar. Essa transição exige que a criança e sua família se familiarizem com as normas hospitalares, enquanto, de forma holística, reconhece-se a interconexão entre o bem-estar da criança e o suporte familiar. O envolvimento dos familiares durante o tratamento é crucial, influenciando significativamente a experiência do paciente, especialmente nos momentos finais, destacando a importância do apoio contínuo às famílias desde o diagnóstico até o término do tratamento, incluindo cuidados após o falecimento, quando necessário.

Dessa forma, este trabalho se propôs a ressaltar a importância dos cuidados paliativos frente à realidade do câncer infantil a partir da revisão de dados atuais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BARBOSA, Silvia Maria de Macedo. Cuidado Paliativo em Pediatria. In DE CARVALHO, Ricardo Tavares; PARSONS, Henrique Afonseca (Org.), Manual de Cuidados Paliativos. ANCP. Ampliado e atualizado (pp. 461-473). São Paulo: ANCP, 2012.
- COUTO, M. T.; TEIXEIRA, L. B. Repercussões do câncer de mama na vida cotidiana: uma abordagem fenomenológica. *Revista Brasileira de Psicologia Hospitalar e da Saúde*, v. 11, n. 1, p. 75-84, 2011.
- COUTINHO, Silvia Maria Gonçalves; CARVALHO, Viviane Lemes da Silva; COSTA JUNIOR, Áderson Luiz. Um elefante colorido: Vivências de um ambulatório de cuidados paliativos. In: DE FARIAS, Ana Karina Curado Rangel (Org.), *Ciências da Saúde: O trabalho de equipes multiprofissionais em diferentes contextos* (pp. 285-302). Porto Alegre: Juruá, 2019. ISBN: 978853629025-6
- DA SILVA, Adriana Ferreira *et al.* Cuidados paliativos em oncologia pediátrica: percepções, saberes e práticas na perspectiva da equipe multiprofissional. *Revista gaúcha de enfermagem*, v. 36, p. 56-62, 2015. DOI:10.1590/1983-1447.2015.02.46299
- DE CARVALHO, Ricardo Tavares; PARSONS, Henrique Afonseca. (Org.). Manual de Cuidados Paliativos ANCP. Porto Alegre; Sulina; 2ª ed; 2012. 590 p. ilus, tab. ID: lil-683806
- FERRARI, M. R. *et al.* Técnicas e recursos utilizados pelos psicólogos do Sistema Único de Saúde no trabalho com crianças hospitalizadas: um estudo exploratório. *Psicologia em Processo*, v. 1, n. 1, p. 79-92, 2018.
- GÓMEZ-BATISTE, Xavier *et al.* Identifying needs and improving palliative care of chronically ill patients: a community-oriented, population-based, public-health approach. *Current opinion in supportive and palliative care*, v. 6, n. 3, p. 371-378, 2012. DOI:10.1097/SPC.0b013e328356aaed
- GURGEL, Luciana Araújo; LAGE, Ana Maria Vieira. Cuidados paliativos em oncologia pediátrica: uma perspectiva de atuação psicológica. *Revista da Sociedade Brasileira de Psicologia Hospitalar*, v. 16, n. 1, p. 141-162, 2013. Disponível em: <http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-08582013000100008&lng=pt>. DOI:10.57167/Rev-SBPH.16.318
- INCA, Instituto Nacional de Câncer. Cuidados paliativos pediátricos. Disponível em: <<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/infantojuvenil/especificos/cuidados-paliativos-pediatricos>>. Acesso em: 22 fev. 2024.
- KOHLER, Betsy A. *et al.* Annual report to the nation on the status of cancer, 1975–2007, featuring tumors of the brain and other nervous system. *Journal of the national cancer institute*, v. 103, n. 9, p. 714-736, 2011. DOI:10.1093/jnci/djr077
- KÜBLER-ROSS, Elizabeth. Sobre a morte e o morrer (Paulo Menezes, trad. do trabalho original em inglês publicado em 1969). São Paulo: WMF Martins Fontes, 2005. ISBN:85-336-0496-3
- LIMA, Aline Camilo; SILVA, José Augusto de Souza; DA SILVA, Maria Julia Paes. Profissionais de saúde, cuidados paliativos e família: revisão bibliográfica. *Cogitare Enfermagem*, v. 14, n. 2, p. 360-367, 2009. ISSN:1414-8536
- MACIEIRA, Rita de Cassia; PALMA, Roseane Raffaini. Psico-oncologia e cuidados paliativos. In: SANTOS, Franklin Santana. *Cuidados Paliativos – Diretrizes, Humanização e Alívio de Sintomas*, v. 1, p. 323-330, São Paulo; Atheneu; 2011.
- POSTOVSKY, Sergey; ARUSH, Myriam Weyl Ben. Care of a child dying of cancer: The role of the palliative care team in pediatric oncology. *Pediatric Hematology and Oncology*, v. 21, p. 67-76, 2004. PMID: 14660308. Retirado de: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14660308>>.
- STILLER, C. A. *et al.* Cancer incidence and survival in European adolescents (1978–1997). Report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *European Journal of Cancer*, v. 42, n. 13, 2006. DOI:10.1016/j.ejca.2006.06.002

Capítulo 2

ASPECTOS CLÍNICOS DO MIELOMA MÚLTIPLO: EPIDEMIOLOGIA E DIAGNÓSTICO

ANDRESSA TÔRRES BUCAR¹
ALLESSA BARROS DE SOUSA NASCIMENTO²
GEOVANA CRONEMBERGER CRUZ MARQUES²
HEYD MARIA MARINHO E SILVA²
ISA VICTÓRIA CAVALCANTI COELHO²
JOÃO PEDRO ROSAL MIRANDA²
LAÍS MARQUES SAMPAIO²
LUMA SANTOS PIMENTEL MACEDO²
MARA RITA GONÇALVES RODRIGUES²
MARCELA ANDRADE RODRIGUES DA COSTA²
MARIANA SILVEIRA FEITOSA²
GABRIEL SILVEIRA FEITOSA³
JAMIL FALCÃO BUCAR NETO⁴
MORGANA ANDRADE SANTOS ARAUJO DOURADO⁵
TIAGO ANDRADE ARAÚJO DOURADO⁵

1. Discente – Medicina na Universidade Estadual do Piauí, Teresina-PI.
2. Discente – Medicina no Centro Universitário UniFacid, Teresina-PI.
3. Graduado em Medicina pela Universidade Federal do Piauí, Teresina-PI.
4. Graduado em Medicina pelo Centro Universitário UniFacid, Teresina-PI.
5. Discente- Medicina no Centro Universitário Uninovafapi, Teresina-PI.

Palavras-chave: Mieloma Múltiplo; Hematologia; Câncer.

INTRODUÇÃO

O Brasil passou por uma transição epidemiológica em que as doenças infectocontagiosas foram suplantadas pelas doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), dentre estas, o câncer, é uma das mais comuns (FERREIRA, 2022). Segundo informações da Organização Panamericana da Saúde (OPAS), o câncer foi responsável por 9,7 milhões de mortes em 2022. Dentre as formas mais prevalentes, o mieloma múltiplo (MM), conhecido como Doença de Kahler, é uma neoplasia típica do processo de senescência, visto que, atinge especialmente indivíduos a partir da quinta década de vida, o que dificulta dados precisos sobre sua epidemiologia (OPAS, 2023).

Nesse contexto, o MM consiste em uma neoplasia de células B maduras em que há presença de $\geq 10\%$ de células plasmáticas clonais (PCs) na medula óssea (ou plasmocitoma confirmado por biópsia) e por evidência de dano a órgãos-alvo (hiper-calcemia, insuficiência renal, anemia, lesões ósseas) que são causados pelo distúrbio de PC (Torres *et al.*, 2022). Todavia, mesmo que a proliferação de PC esteja restrita à medula óssea em muitos pacientes com MM, há um subconjunto que desenvolve plasmocitomas de tecidos moles, em que as PC clonais escapam e são encontrados fora da medula óssea (BEBNOWSKA *et al.*, 2021; MARTINO *et al.*, 2020).

De acordo com Coelho *et al.* (2020) o MM corresponde a aproximadamente 10% das neoplasias hematológicas e 1% das neoplasias malignas, cujo pico de prevalência ocorre a partir da quinta década de vida. Dados epidemiológicos inferem que o agravo é mais comum no sexo masculino e em especial pacientes de raça preta, Gomes *et al.* (2023) em seu estudo evidenciaram que de 2018 a 2022 18.224 diagnósticos de MM no Brasil, destes, 52,54% ocorre-

ram no sexo masculino. Há tendências mundiais e nacionais de aumento do número de casos, mas isso se atribui a melhorias de diagnóstico e ao aumento da expectativa de vida.

Todavia, o maior entrave para o tratamento do agravo é o atraso em seu diagnóstico, no Brasil, esta neoplasia, geralmente é descoberta com uma média de idade de 60,5 anos, e já em estágios avançados da doença. Isso ocorre devido ao fato de que cerca de 66% dos pacientes são assintomáticos e sua principal queixa é a dor, em especial, em ossos longos. Geralmente a doença é diagnosticada de forma avançada apenas quando surgem casos álgicos incapacitantes ou fraturas patológicas (CORONATTO *et al.*, 2021).

Diante das dificuldades existentes em diagnosticar o mieloma múltiplo, o estudo objetiva elucidar as atualizações da epidemiologia e o diagnóstico desta doença.

MÉTODO

Não houve exigências de submissão do estudo ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) devido aos dados já se apresentarem em domínio de bancos de dados públicos, todavia, obedeceram-se a todas as normas e recomendações éticas delegadas pela Resolução nº 466 do Conselho Nacional de Saúde.

O estudo se tratou de uma Revisão Integrativa da Literatura, descritivo-exploratória sobre MM, sua epidemiologia e diagnóstico. A modalidade de estudo foi selecionada devido ao seu caráter exploratório que permite a análise de um fenômeno e seus impactos, logo a partir desta análise fenomenológica foi possível desenvolver uma síntese de conceitos sobre a problemática estudada. O estudo foi realizado nas bases de dados: *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e PubMed, por meio de uma busca integrada cujos descritores foram: mieloma múltiplo; diagnóstico; epidemiologia.

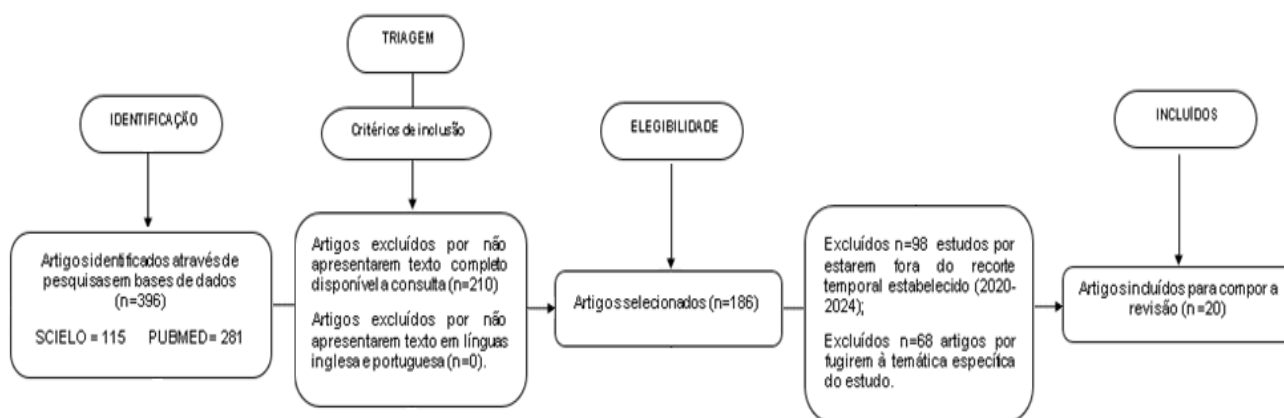
Após a inserção dos descritores, foram incluídos artigos que apresentaram texto na íntegra, disponível a consulta online; textos em línguas inglesa e portuguesa. Como critérios de exclusão: pertencimento ao recorte temporal de 2020 a 2024 e fuga ao objetivo geral do estudo, como observado na **Figura 2.1**, a seguir.

Após a seleção dos artigos, estes, foram analisados pelo conteúdo de Bardin e os resultados expostos em categorias temáticas para discussão e observação dos dados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A **Figura 2.1**, a seguir, representa o fluxograma de seleção de estudos, se refere ao percurso metodológico de seleção de produções que compuseram os resultados e a discussão. Esta figura aborda a seleção de estudos nas bases de dados *SciELO* e *PubMED*, bem como critérios de inclusão e exclusão para seleção de estudos.

Figura 2.1 Fluxograma da seleção de estudos.



Fonte: Autoria própria.

A **Tabela 2.1**, abaixo, apresenta a tabela de produções científicas utilizadas na confecção

dos resultados e discussão, segundo autor / ano de publicação, título e descrição de conteúdo.

Tabela 2.1 Obras utilizadas, segundo autor / ano de publicação, título e descrição de conteúdo.

AUTOR / ANO PUBLICAÇÃO	TÍTULO	DESCRIÇÃO DE CONTEÚDO
COELHO <i>et al.</i> (2020).	Relato de caso: mieloma múltiplo diagnosticado em paciente jovem e com eletroforese de proteínas normal.	Aspectos gerais do MM, etiologia, sintomas, diagnóstico e tratamento.
MARTINO <i>et al.</i> (2020).	Multiple myeloma outpatient transplant program in the era of novel agents: state-of-the-art.	Aspectos gerais do MM, etiologia, sintomas, diagnóstico e tratamento.
MINNIE & HILL (2020).	Immunotherapy of multiple myeloma.	Imunoterapia aplicada ao MM.
NINKOVIC & QUACH (2020).	Shaping the treatment paradigm based on the current understanding of the pathobiology of multiple myeloma: an overview	Aspectos gerais do MM, etiologia, sintomas, diagnóstico e tratamento.

COTOVIO (2020).	Mieloma múltiplo. diagnóstico e terapêutica. novos marcadores da doença.	Aspectos gerais do MM, etiologia, sintomas, diagnóstico e tratamento.
RAJKUMAR & KUMAR (2020).	Multiple myeloma current treatment algorithms.	Aspectos gerais do MM, etiologia, sintomas, diagnóstico e tratamento.
BĘBNOWSKA <i>et al.</i> (2021).	Immunological prognostic factors in multiple myeloma.	Testes imunológicos para diagnóstico de MM
CORONATTO <i>et al.</i> (2021).	Encefalite herpética associada a mieloma múltiplo: desafio diagnóstico.	Aspectos gerais do MM, etiologia, sintomas, diagnóstico e tratamento.
LANCMAN <i>et al.</i> (2021).	Efficacy of intravenous immunoglobulin for preventing infections in patients with multiple myeloma.	Aspectos moleculares e imunoglobulinas referentes ao MM.
VASCONCELOS (2021).	Farmacogenômica do Mieloma Múltiplo.	Farmacogenômica do Mieloma Múltiplo.
COWAN <i>et al.</i> (2022).	Diagnosis and management of multiple myeloma: a review.	Aspectos gerais do MM, etiologia, sintomas, diagnóstico e tratamento.
HANAMURA (2022).	Multiple myeloma with high-risk cytogenetics and its treatment approach.	Aspectos genéticos do MM
TORRES <i>et al.</i> (2022).	Uma análise acerca das características do Mieloma Múltiplo: revisão de literatura.	Aspectos gerais do MM, etiologia, sintomas, diagnóstico e tratamento.
GOMES <i>et al.</i> (2023).	Análise do perfil epidemiológico do mieloma múltiplo no Brasil nos últimos 5 anos.	Epidemiologia do MM.
GONÇALVES <i>et al.</i> (2023).	Conhecendo o Mieloma Múltiplo: uma revisão de literatura	Aspectos gerais do MM, etiologia, sintomas, diagnóstico e tratamento.
NOBRE (2023).	Estudo retrospectivo de pacientes com mieloma múltiplo submetidos à imunofenotipagem.	Aspectos gerais do MM, etiologia, sintomas, diagnóstico e tratamento.
PERNANDES <i>et al.</i> (2023).	Gamopatia Monoclonal De Significado Indeterminado (GMSI) E Osteoporose: Desafios Diagnóstico.	Aspectos fisiopatológicos da GMSI

Fonte: Autoria própria.

MIELOMA MÚLTIPLO

Conforme Bebnowska *et al.* (2021) o MM é caracterizado por ser uma neoplasia maligna decorrente da proliferação (exacerbada e descontrolada) de plasmócitos monoclonais na medula óssea. Isto, levando a uma produção excessiva de uma imunoglobulina monoclonal (proteína M). Assim, resulta em distúrbios no funcionamento normal da medula óssea, bem como na invasão e destruição dos tecidos adjacentes. Dessa forma, corrobora com o estudo de Martino *et al.* (2020) em que tais eventos culminam no surgimento de anemia, depleção do

número de plaquetas, bem como na redução da função imunológica, evidenciada por baixos níveis de imunoglobulinas e aumento da suscetibilidade a infecções.

Paralelo a isso, Torres *et al.* (2022) evidenciaram que sua patogênese molecular advém de translocações que afetam as cadeias de imunoglobulinas, cujas alterações relacionam-se as deleções nos cromossomos 13q14 e nos cromossomos 17p13, além de anormalidades no cromossomo 11q. De acordo com Cotovio (2020), ocorrem alterações primárias e secundárias, alterações primárias podem ser classificadas em duas categorias, com base em anomalias cromossômicas: hiperdiploidia e não hiperdiploi-

dia. O mieloma não hiperdiploide é observado em 45% dos casos, enquanto a hiperdiploidia é encontrada em 50% dos pacientes; em 5% dos casos, essas anomalias não estão presentes. Já eventos genéticos secundários refletem a progressão do tumor, como translocações, variação do número de cópias, desregulação de vias de sinalização e alterações epigenéticas.

Segundo Vasconcelos (2021), o agravo é geneticamente complexo e se constitui como resultante de diversos eventos genômicos (não lineares, mas aleatórios) que contribuem para o desenvolvimento e progressão do tumor. Portanto, há estados pré-malignos bem definidos, conhecidos como gamapatia monoclonal de significado indeterminado (GMSI) e mieloma múltiplo assintomático (MMA).

De acordo com Fernandes *et al.* (2023) a GMSI é uma condição plasmática assintomática e indolente, definida pela presença menor que 10% de plasmócitos anormais na medula óssea. Isso representa uma condição benigna que não ocasiona danos em órgãos-alvo. Nesse panorama, apresenta uma prevalência superior a 5% em adultos acima da sétima década de vida, e cerca de 1% dos casos de GMSI progredem para MM a cada ano, o que é justificado pelo fato de que mais de 90% dos pacientes com MM já apresentaram história progressiva de GMSI.

Paralelo a isso, consoante Vasconcelos (2021) o MMA representa um estágio clínico intermediário entre a GMSI e o MM, em que há uma proporção de plasmócitos malignos acima de 10% na medula óssea, logo, este estado pode progredir para MM com o passar do tempo. Estudos indicam que em até cinco anos os casos de MMA podem evoluir clinicamente para MM, todavia, nestes casos a conduta é expectante, visto que, tanto o GMSI quanto o MMA não demandam conduta curativa imediata.

De acordo com Coelho *et al.* (2020) sua clínica apresenta como principal sintomatologia a óssea e fraturas patológicas (quando mais avançado), isto ocorre devido a destruição óssea decorrente do processo neoplásico. De acordo com Cowan *et al.* (2022), a medula óssea dos pacientes acometidos apresenta multiplicação clonal acelerada e isso também impacta a ativação dos osteoclastos e suplantação da ação dos osteoblastos. Na maioria dos casos, a algia se concentra em ossos como: costelas, crânio e pelve.

DIAGNÓSTICO

Segundo Ninkovic & Quach (2020), o diagnóstico do agravo é tardio, sobretudo devido aos fatores epidemiológicos e biológicos ligados a doença, como senilidade e sintomatologia semelhante as síndromes geriátricas. Coelho *et al.* (2020), o número de casos tem aumentado nos últimos anos devido a confluência de fatores socioepidemiológicos e ambientais, tais como a exposição crônica a agentes poluentes, radiação ionizante e ocupações de risco, como o trabalho rural, paralelo a isso, os autores reforçam que o melhor entendimento da história natural e patogênese da doença, aliado aos avanços nos recursos laboratoriais contribuiram para o aumento do número de diagnósticos.

Paralelo a isso, de acordo com Hanamura (2021) a sintomatologia do MM se torna clara conforme seu avanço, pois, esta, impacta diretamente a qualidade de vida do paciente, inicialmente por limitar e dificultar suas ações diárias e o autocuidado, pois afeta principalmente coluna e ossos da cintura pélvica. Com a evolução do agravo, surgem as lesões líticas, capazes de atingir até 34% dos pacientes portadores de MM, além disso, estas fraturas também podem ocorrer paralelamente com compressão medular e déficits neurológicos.

Nesse contexto, Cowan *et al.* (2022) estabelecem que seu diagnóstico é variado, inicia-se pela suspeita clínica e conclui-se com o auxílio de exames laboratoriais e imaginológicos. Dentre os exames laboratoriais é possível citar o hemograma que apresenta anemia normocrômica e normocítica sem sinais de regeneração, junto a discreta neutropenia e trombocitopenia, junto disso, há observação *rouleaux*, em que por microscopia é possível observar agregados de eritrócitos em forma de pilhas ou rolos, geralmente, em esfregaços de sangue periférico corados com corantes específicos, como o Giemsa. Essa formação ocorre devido à interação entre proteínas de membrana dos eritrócitos, como a fibrina ou a glicoproteína. Ademais, a velocidade de hemossedimentação (VHS) também aumentar devido à carga positiva da proteína, que neutraliza a carga negativa do ácido siálico presente na membrana dos eritrócitos, o que resulta em uma maior tendência a aglutinação celular.

Para Lancman *et al.* (2021) outra ferramenta importante para o diagnóstico é a eletroforese sérica que evidencia uma proteína monoclonal. Geralmente há elevada presença de uma imunoglobulina, seja IgG, seja IgA, mas pode haver outras classes. Nessa ótica, observa-se o excesso sérico de cadeias leves, seja *kappa*, ou *lambda*.

De acordo com Minnie & Hill (2020) para que ocorra o diagnóstico de MM, há o requerimento de um ou mais eventos característicos do agravo, junto disso, 10% ou mais de células plasmocitárias monoclonais encontradas em biópsia de medula óssea ou um plasmocitoma comprovado por biópsia. Junto disso, ocorre também hipercalcemia, insuficiência renal, anemia e lesões osteolíticas. Isso é corroborado por Rajkumar e Kumar (2020), que além desses aspectos citam que é necessário observar alterações de biomarcadores específicos como:

60% ou mais de células plasmocitárias na biópsia de medula óssea, uma razão de cadeias leves livres séricas igual ou superior a 100, os autores também reforçam que deve haver presença de lesões focais com diâmetro superior a 5 mm em imagens de ressonância nuclear magnética óssea.

Junto disso, de acordo com Gonçalves *et al.* (2022), o diagnóstico é estabelecido através da análise do conteúdo aspirativo da medula óssea por meio de biópsia seguida de imunofenotipagem. Isto ocorre para que seja possível identificar e quantificar os plasmócitos. Além disso, os autores indicam que deve haver a imunofixação das proteínas séricas e urinárias (proteína M) para que junto disso, sejam comparados os achados imaginológicos.

Nobre (2023) em seu estudo retrospectivo acerca da fenotipagem de aspirados de medula óssea em pacientes com MM inferiu que esta técnica permite a detecção de células com alta expressividade de CD38 e CD56, isto permite que haja identificação de plasmócitos normais, plasmócitos do mieloma múltiplo, leucemia plasmocitária primária e gamapatia monoclonal de significado indeterminado (GMSI), de forma a estabelecer diagnósticos diferenciais e distinguir os agravos.

EPIDEMIOLOGIA

O MM apresenta prevalência mundial de 31 casos por 100.000 habitantes, sobretudo em indivíduos de 65 aos 74 anos, em indivíduos com idade superior a 74 anos pesquisas apontam que o número de casos aumenta para 46 casos por 100.000 habitantes. Nos Estados Unidos observa-se tropismo do agravo entre as raças, visto que indivíduos pretos apresentam o dobro do número de casos diagnosticados em indivíduos brancos, já em pessoas amarelas, a incidência é reduzida, se comparada a brancos e pretos. No que concerne a mortalidade por MM, a literatura aponta para o predomínio de

mortes no sexo masculino, com taxas de mortalidade de 1,3 para homens e 0,9 para mulheres (VASCONCELOS, 2021).

Há poucos estudos acerca da epidemiologia do MM no Brasil, todavia, Gomes *et al.* (2023) em seu estudo epidemiológico sobre o agravo, observaram que de 2018 a 2022 ocorreu 18.224 casos de MM diagnósticos no país, em que o sexo mais acometido foi o masculino com 9.576 casos (52,54%). No território brasileiro foi observado que os casos se concentraram em indivíduos de 55 a 74 anos com 11.009 casos (60,40%) e a região Sudeste foi a mais afetada pela doença com 8.941 dos casos (49,06%), seguida da Nordeste com 4.017 (22,04%).

CONCLUSÃO

O MM é um agravo ocasionado por mutações aleatórias cumulativas que promovem a hiperprodução de plasmócitos na medula óssea em indivíduos a partir da quinta década de vida, sobretudo de raça preta. Essa expansão clonal promove dor óssea e fraturas patológicas, todavia, os sintomas se confundem com a dor óssea senil, o que posterga o diagnóstico. No que concerne ao diagnóstico, este deve contar com um sintoma característico da doença junto as alterações bioquímicas e imaginológicas, junto a confirmação por biopsia de medula óssea. No Brasil, a maioria dos casos se concentra em indivíduos de 55 a 74 anos residentes na região sudeste do país.

Ademais, o estudo almeja contribuir de forma ampla com a literatura médica ao expandir as discussões acerca do tema, bem como fomentar pesquisas futuras.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BĘBNOWSKA, Dominika *et al.* Immunological prognostic factors in multiple myeloma. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, n. 7, p. 3587, 2021. DOI:10.3390/ijms22073587
- COELHO, Caio Santiago Ferreira *et al.* Relato de caso: mieloma múltiplo diagnosticado em paciente jovem e com eletroforese de proteínas normal. *Revista Eletrônica Acervo Científico*, v. 11, p. e3420-e3420, 2020. DOI:10.25248/reac.e3420.2020
- CORONATTO, Ligia Henriques *et al.* Encefalite herpética associada a mieloma múltiplo: desafio diagnóstico. *Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica*, v. 19, n. 1, p. 42-46, 2021.
- COTOVIO, Ana Margarida Murteira Damásio Boieiro. Mieloma múltiplo. diagnóstico e terapêutica. novos marcadores da doença. Monografia de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas apresentada à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia, 2020.
- COWAN, Andrew J. *et al.* Diagnosis and management of multiple myeloma: a review. *Jama*, v. 327, n. 5, p. 464-477, 2022. DOI:10.1001/jama.2022.0003
- FERREIRA, Monique Fernanda Félix. Transição do câncer no Brasil: efeito da transição etária ou mudança no risco? Tese: doutorado em Demografia; Faculdade de Ciências Econômicas da Universidade Federal de Minas Gerais, 2022.
- GOMES, A. C. D. B. *et al.* Análise do Perfil Epidemiológico do Mieloma Múltiplo no Brasil nos Últimos 5 Anos. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, v. 45, p. S411-S412, 2023. DOI:10.1016/j.htct.2023.09.776
- GONÇALVES, Maria Júlia Pessanha; FILHO, Ronaldo da Silva Venancio; PEÇANHA, Maria Auxiliadora Peixoto. Conhecendo o Mieloma Múltiplo: uma revisão de literatura. *Revista Científica da Faculdade de Medicina de Campos*, v. 18, n. 1, p. 38-43, 2023. DOI:10.29184/1980-7813.rcfmc.696.vol.18.n1.2023
- HANAMURA, I. Multiple myeloma with high-risk cytogenetics and its treatment approach. *International Journal of Hematology*, v. 115, n. 6, p. 762-777, 2022. DOI:10.1007/s12185-022-03353-5
- INCA, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2023: Incidência do Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2022.
- LANCMAN, Guido *et al.* Efficacy of intravenous immunoglobulin for preventing infections in patients with multiple myeloma. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*, v. 21, n. 5, p. e470-e476, 2021. DOI:10.1016/j.clml.2020.12.026
- MARTINO, Massimo *et al.* Multiple myeloma outpatient transplant program in the era of novel agents: state-of-the-art. *Frontiers in Oncology*, v. 10, p. 592487, 2020. DOI:10.3389/fonc.2020.592487
- MINNIE, Simone A.; HILL, Geoffrey R. Immunotherapy of multiple myeloma. *The Journal of clinical investigation*, v. 130, n. 4, p. 1565-1575, 2020. DOI:10.1172/JCI129205
- NINKOVIC, Slavisa; QUACH, Hang. Shaping the treatment paradigm based on the current understanding of the pathobiology of multiple myeloma: an overview. *Cancers*, v. 12, n. 11, p. 3488, 2020. DOI:10.3390/cancers12113488
- NOBRE, Caroline Freire. Estudo retrospectivo de pacientes com mieloma múltiplo submetidos à imunofenotipagem. Trabalho de Conclusão de Curso. Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, 2023.
- OPAS, Organização Pan-Americana da Saúde. Situação do câncer nas Américas: Resumo do relatório 2023. Washington, DC: OPAS, 2023.
- PERNANDES, M. A. C. F. *et al.* Gamopatia Monoclonal de Significado Indeterminado (GMSI) e Osteoporose: Desafios Diagnóstico. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, v. 45, p. S396, 2023. DOI:10.1016/j.htct.2023.09.750
- RAJKUMAR, S. Vincent; KUMAR, Shaji. Multiple myeloma current treatment algorithms. *Blood cancer journal*, v. 10, n. 9, p. 1-10, 2020. DOI:10.1038/s41408-020-00359-2
- TORRES, Larissa Lima *et al.* Uma análise acerca das características do Mieloma Múltiplo: revisão de literatura. *Revista Eletrônica Acervo Médico*, v. 15, p. e10723-e10723, 2022. DOI:10.25248/reamed.e10723.2022
- VASCONCELOS, Susana Daniela Ferraz de Noronha. Farmacogenômica do Mieloma Múltiplo. Dissertação para obtenção do grau de mestre em Ciências Farmacêuticas, Universidade do Algarve, 2021.

Capítulo 3

RISCO ONCOLÓGICO DOS INDUTORES DE OVULAÇÃO NO ENDOMÉTRIO

RENATA ISIDORO DUTRA¹
ANA JULIA CARRER PIASECKI¹

1. *Discentes – Acadêmicas de medicina na faculdade Assis Gurgacz.*

Palavras-chave: *Hormônio; Neoplasia; Útero..*

INTRODUÇÃO

Os agentes indutores da ovulação têm sido amplamente usados para tratar situações de infertilidade (ROCHA, 2017). Além do mais, os hormônios estão dentre os vários fatores indutores ou promotores da carcinogênese. Sejam endógenos ou exógenos, eles estimulam a proliferação celular predispondo às alterações genéticas (HENDERSON & FEIGELSON, 2000).

Levantou-se a hipótese de que os efeitos hiperestimulantes dos medicamentos para fertilidade no ovário podem ser etiologicamente importantes na gênese de alguns casos de câncer de ovário (WALLACH *et al.*; 1996). Dentre as neoplasias hormôniodependentes destacam-se as neoplasias da mama, útero (endométrio e musculatura lisa), ovário, testículo, próstata, tireoide e o osteossarcoma (HENDERSON & FEIGELSON, 2000).

Mulheres jovens são muito suscetíveis a adquirir câncer do colo do útero, onde as taxas de sobrevivências ainda não são altas. (BARROS *et al.*; 2021). O colo uterino, um dos órgãos de mais fácil e cômoda acessibilidade, tem sido denominado o “viveiro” das investigações cancerológicas, se tornando o alvo principal de todas as formas de diagnóstico precoce (DA SILVA, 2004).

O câncer do endométrio, na sua maioria, hormono-dependente é uma das neoplasias que podem ter incidência aumentada em populações submetidas a tratamentos indutores de ovulação (ROCHA, 2017).

Os dados que existem sobre a associação entre os fármacos indutores da ovulação e o seu potencial risco oncológico são poucos e vêm, fundamentalmente, de estudos observacionais com limitações metodológicas importantes (ROCHA, 2017).

Esse artigo apresenta a relação de riscos oncológicos no endométrio do útero com o uso de indutores de ovulação, os quais são compostos de hormônios que hiperestimulam a ovulação e podem atuar como agentes carcinogênicos.

MÉTODO

Para o desenvolvimento da pesquisa, optou-se por uma revisão de literatura, com metodologia de pesquisa bibliográfica e análise de artigos, com as contribuições de pesquisas e publicações de autores como Alessandra Estrêla da Silva; Rogéria Serakides; Giovanni Dantas Cassali; Robert Bristow; Beth Y. Carlan; Sabrina Souza Barros; Francisco J. Batista Silva; Margarida S. Rocha, Ana Carolina Gouveia Augusto, SOUZA, Natália Rúbia Rodrigues *et al.*

Trata-se de uma revisão integrativa realizada no período de fevereiro à março, por meio de pesquisas nas bases de dados: *Scielo* e *Medline*. Foram utilizados os descritores: indutores ovulação; câncer endométrio; risco oncológico. Desta busca foram encontrados 14 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas português e inglês; que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo revisão e meta-análise, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção restaram 8 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando os pontos que foram mencionados na discussão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O câncer uterino ou cérvicouterino é um problema de saúde grave que causa alta mortalidade em mulheres de camadas mais pobres da sociedade brasileira, se estima que no ano de 2012 havia 17.540 casos. (BARROS *et al.*; 2021). Para Henderson *et al.* (1991), o câncer endometrial origina-se da exposição do endométrio à ação cumulativa do estrogênio. A progesterona protege as células endometriais da hiperestimulação estrogênica (VOIGT *et al.*, 1991). A teoria subjacente ao câncer do endométrio hormono-dependente baseia-se no facto do estrogênio estimular a atividade mitótica do endométrio, aumentando a probabilidade de ocorrerem mutações aleatórias, culminando em cancro (AUGUSTO, 2015).

Na carcinogênese hormonal, a proliferação celular antecede ou sucede as mutações genéticas. Interessante é que os mesmos hormônios indutores ou promotores da carcinogênese também têm sido utilizados no tratamento de algumas neoplasias hormônio-dependentes (DA SILVA *et al.*, 2004). Encontramo-nos, assim, perante mecanismos de oncogênese estudados da neoplasia do ovário, como o papel do número de ciclos ovulatórios e a exposição a elevados níveis hormonais, pelo que é biologicamente plausível que estes tratamentos de fertilidade exerçam um efeito promotor oncológico (ROCHA, 2017). Mulheres nulíparas têm maior número de ciclos menstruais ovulatórios devido à ausência de gravidez e lactação, com maior exposição cumulativa ao hormônio estrogênio e/ou menor exposição ao hormônio progesterona. A progesterona afeta diretamente as células cancerígenas, causando inibição do crescimento das células neoplásicas e invasão celular (BARROS *et al.*; 2021).

Importante relembrar que a nuliparidade, o aumento da idade materna, a menopausa tardia

e a infertilidade são considerados fatores de risco para o desenvolvimento de neoplasias, sendo características frequentes na população infértil, sujeita a um risco oncológico superior ao da restante da população (ROCHA, 2017).

A etiologia das neoplasias malignas do sistema reprodutor feminino relaciona-se com fatores hormonais e reprodutores reconhecidos. Teoricamente, é possível que os fármacos indutores de fertilidade tenham algum efeito sobre o risco de desenvolvimento destes cancros. Esta relação causa-efeito entre os tratamentos de infertilidade e o risco de cancro terá implicações importantes nos programas de concepção assistida. Desta forma, avaliar os efeitos a longo prazo que fármacos indutores de ovulação podem surtir no risco oncológico é um tema que se reveste de grande importância (AUGUSTO, 2015).

Os agentes indutores da ovulação tem sido amplamente usados para tratar situações de infertilidade. Há variadas medicações, quer sob a forma oral, quer injectável, e que podem ser usados sozinhos ou em combinação. Na maioria das vezes associam-se fármacos indutores da ovulação, em doses variáveis, com o propósito de aumentar as taxas de sucesso das mesmas. As doses destes fármacos são, geralmente, elevadas neste contexto, para induzir uma superestimulação ovárica com foliculogênese múltipla. Esta superestimulação expõe os ovários a níveis suprafisiológicos de gonadotrofinas, que se sabe induzirem vários efeitos biológicos a nível do epitélio, mudanças na proliferação celular, apoptose, adesão celular e quimiossensibilidade (ROCHA, 2017).

As investigações realizadas até ao momento não determinam uma relação clara entre o tratamento médico de infertilidade e o risco de desenvolvimento de cancro do ovário, da mama e do endométrio. Contudo, os estudos mais recentes parecem não associar o aumento do

risco destas neoplasias com o tratamento da infertilidade, no geral (AUGUSTO, 2015).

Os dados que existem sobre a associação entre os fármacos indutores da ovulação e o seu potencial risco oncológico são poucos e vêm, fundamentalmente, de estudos observacionais com limitações metodológicas importantes. Estas incluem amostras com poucos casos de cancro, protocolos heterogêneos, pouca informação acerca da duração e das doses dos tratamentos, viéses de memória em estudos com recurso a inquéritos retrospectivos e tempos de *follow-up* curtos (ROCHA, 2017).

Sabe-se que neoplasia associada a agentes hormonais, apresentam fatores de risco intimamente relacionados com o aumento dos níveis séricos de hormônios como o estradiol e as gonadotrofinas (CRAMER, 2012). Assim, estes fármacos que induzem ovulação poderão aumentar a incidência de câncer do endométrio devido ao aumento da produção de estrogênio, ou poderão diminuir esta incidência em casos de disfunção ovulatória graças ao efeito protetor da progesterona produzida após a ovulação. O câncer do endométrio tipo I é a neoplasia uterina mais comum e está relacionada com hiperestrogenismo (ROCHA, 2017).

Vários estudos têm mostrado um aumento na incidência da neoplasia do endométrio em mulheres inférteis, nomeadamente nas que apresentam disfunção ovulatória, deficiência de progesterona ou obesidade. Os fatores de risco conhecidos e comprovados são classificadamente endógenos – histórico familiar, idade avançada, síndrome do ovário policístico e obesidade - e exógenos - níveis elevados de estrogênios sem oposição, terapêutica com tamoxifeno e radioterapia prévia (ROCHA, 2017).

Com o uso dos medicamentos para indução de oócitos há o aumento de uma gama de hormônios, entre eles estão o estradiol e a progesterona. O estradiol tem um caráter neoplásico,

ou seja, este pode induzir o desenvolvimento de câncer, ao aumentar a multiplicação celular. Todavia, do mesmo modo, há o aumento da progesterona, a qual tem a função de proteção endometrial, sendo assim há uma redução no risco oncológico (ROCHA, 2017).

Os principais fatores de risco relacionados à hiperplasia endometrial e progressão para o câncer de endométrio estão relacionados à hiperestimulação do endométrio pela exposição crônica aos altos níveis circulantes de estrogênios. Entre os fatores de risco estão obesidade, dieta hiperlipídica e sedentarismo, sendo que a conversão periférica no tecido adiposo de androgênios em estrogênios parece ser o principal mecanismo relacionado (RÚBIA *et al.*, 2018). Existe um risco aumentado de câncer do colo uterino e o uso em longo prazo (12 anos ou mais) de contraceptivos orais (BRINTON, 2012). Assim como a infertilidade por si só pode aumentar o risco de câncer. O não controle de fatores de risco como este torna a interpretação dos dados epidemiológicos muito difícil (AUGUSTO, 2015).

Os primeiros estudos desenvolvidos mostravam uma associação entre os tratamentos de infertilidade e o aumento do risco de câncer, os mais recentes, já corrigidos para fatores confundidores, não estabelecem uma associação (ROCHA, 2017). Os indutores de ovulação possuem elevados níveis de estradiol os quais são um fator para hiperplasia do endométrio, considerada por vários autores uma condição pré-maligna, podendo predispor ao câncer do endométrio (ROCHA, 2017).

O indutor citrato de clomifeno é um modulador seletivo de estrogênio, este fármaco aumenta os níveis de estradiol quer os de progesterona e estimula a proliferação celular. Assim tem se a hipótese de uma associação do uso de indutor ovulatório e o aumento do risco de câncer do endométrio. Resta destacar que o poten-

cial de risco oncológico dos mesmo se deverá mais aos fármacos indutores da ovulação, pela estimulação ovárica e níveis hormonais séricos elevadíssimos em comparação com os fisiológicos (ROCHA, 2017).

O câncer do endométrio, na sua maioria, hormono-dependente é uma das neoplasias que pode ter incidência aumentada em populações submetidas a tratamentos indutores de ovulação. Os níveis suprafisiológicos de estrogênio subjacentes à terapêutica com agentes indutores da ovulação podem levar a uma hiperplasia do endométrio, o que pode levar a câncer. No entanto, é igualmente plausível sugerir que os fármacos indutores de ovulação, graças à produção de progesterona conseguida após esta última, possam diminuir o risco oncológico do endométrio (ROCHA, 2017).

CONCLUSÃO

O câncer endometrial é causado na maioria das vezes por grandes exposições do tecido uterino ao hormônio estrogênio. Todavia, a progesterona tem um importante papel de proteção desse endométrio, afetando as células cancerígenas diretamente, assim contribuindo como uma barreira para neoplasias. Mulheres nulíparas, inférteis e com idade avançada apresentam maiores riscos de desenvolverem câncer uterino.

O uso de indutores de ovulação vêm sendo a escolha de muitas mulheres para tentar engravidar, porém estudos realizados até o presente momento não têm uma associação mostrando se os hormônios utilizados para tratar a infertilidade apresentam riscos de causarem neoplasias de endométrio, ovário e mama.

Os estudos mais recentes buscam excluir a possibilidade do desenvolvimento de uma neoplasia ao se fazer uso de indutores de ovulação, no entanto, como dito anteriormente, existem diversos fatores de risco para o surgimento de câncer no endométrio, o que se dificulta a interpretação dos dados epidemiológicos.

Esses medicamentos elevam os níveis de estradiol e progesterona no organismo da mulher. O estradiol tem caráter neoplásico, entretanto a progesterona tem a função de proteção desse endométrio, diminuindo o risco oncológico. Sendo assim, a possibilidade de um cancro acaba sendo reduzida. Estudos se fazem necessário, no futuro, para ter maiores informações sobre os riscos que esses novos tratamentos realmente trazem para as mulheres.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AUGUSTO, Ana Carolina Gouveia. Risco oncológico em mulheres submetidas a tratamento médico de infertilidade. Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina, Universidade do Porto, 2015.
- BARROS, Sabrina Sousa *et al.* Fatores de risco que levam o câncer do colo do útero: Uma revisão integrativa. *Research, Society and Development*, v. 10, n. 4, p. e9610413873-e9610413873, 2021. DOI:10.33448/rsd-v10i4.13873
- BRINTON, Louise A.; SAHASRABUDDHE, Vikrant V.; SCOCCIA, Bert. Fertility drugs and the risk of breast and gynecologic cancers. In: *Seminars in reproductive medicine*. Thieme Medical Publishers, 2012. p. 131-145. DOI:10.1055/s-0032-1307421
- CRAMER, Daniel W. The epidemiology of endometrial and ovarian cancer. *Hematology/Oncology Clinics*, v. 26, n. 1, p. 1-12, 2012. DOI:10.1016/j.hoc.2011.10.009
- DA SILVA, Alessandra Estrêla; SERAKIDES, Rogéria; CASSALI, Geovanni Dantas. Carcinogênese hormonal e neoplasias hormônio-dependentes. *Ciência Rural*, v. 34, p. 625-633, 2004. Acesso em 23 fevereiro, 2023. DOI:10.1590/S0103-84782004000200048
- DA SILVA, Francisco José Bastista. Avaliação imunohistoquímica da expressão de receptores de estrogênio (RE) e de progesterona (RP), em neoplasias escamosas intraepiteliais e invasoras do colo do uterino: correlações com a progressão tumoral. 2004. 95 f. Dissertação (Mestrado em Patologia) - Universidade Federal do Ceará. Faculdade de Medicina, Fortaleza, 2004.
- HENDERSON, Brian E.; FEIGELSON, H. S. Hormonal carcinogenesis. *Carcinogenesis*, v.21, n.3, p.427-433, 2000. DOI:10.1093/carcin/21.3.427
- HENDERSON, Brian E.; ROSS, Ronald K.; PIKE, Malcolm C. Toward the primary prevention of cancer. *Science*, v. 254, n. 5035, p. 1131-1138, 1991. DOI:10.1126/science.1957166
- RISTOW, Caroline Maria; YAMAMOTO, Célia Toshie; FÁVARO, Mariana. Fatores de risco e patogênese das neoplasias malignas epiteliais de ovário: revisão de literatura. *Revista brasileira de cancerologia*, v. 52, n. 2, p. 185-195, 2006. DOI:10.32635/2176-9745.RBC.2006v52n2.1894
- ROCHA, Margarida Santos. Indutores da ovulação e risco oncológico. 2017. Dissertação: Mestrado Integrado em Medicina, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, 2017.
- SOUZA, Natália Rúbia Rodrigues. *et al.* Relação Entre Terapia de Reposição Hormonal no Climatério e o Desenvolvimento de Neoplasias - Correlation Between Hormonal Replacement Therapy In The Menopause And The Development Of Neoplasms. In: *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research -BJSCR*, v. 25, n. 2, p. 2317-4404, 2018.
- WALLACH, Edward E.; BRISTOW, Robert E.; KARLAN, Beth Y. Ovulation induction, infertility, and ovarian cancer risk. *Fertility and sterility*, v. 66, n. 4, p. 499-507, 1996. DOI:10.1016/S0015-0282(16)58557-4
- VOIGT, Lynda F. *et al.* Progestagen supplementation of exogenous oestrogens and risk of endometrial cancer. *The Lancet*, v. 338, n. 8762, p. 274-277, 1991. DOI:10.1016/0140-6736(91)90417-N

Capítulo 4

CARCINOMA ORAL E TABAGISMO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

ANA JULIA FARIA RAMOS¹
GABRIEL CARDOSO TUDELA¹
LOREN SILVA MACHADO PERES¹

1. *Discentes - Medicina do Centro Universitário IMEPAC Araguari.*

Palavras-chave: Carcinoma Oral; Tabagismo; Cigarro Eletrônico.

INTRODUÇÃO

O câncer é a principal causa de morte em países desenvolvidos e a segunda principal em países em desenvolvimento. Dentre os múltiplos locais de aparecimento de neoplasia, os carcinomas de cabeça e pescoço (CCP) se destacam com uma mortalidade anual estimada em 40% - 50%. A principal manifestação dos CCP é o carcinoma oral de células escamosas (COCE) (ANWAR *et al.*; 2020).

Sabendo disso, o mundo vive atualmente uma "Epidemia de Tabaco", visto que é consumido por mais de um bilhão de pessoas ao redor do mundo e responsável pela morte de metade de seus consumidores. Atualmente sabe-se que o tabagismo é o causador da maioria dos casos de malignidade na cavidade oral, sendo fator relevante na perda de produtividade em países em desenvolvimento (NAIK *et al.*; 2021).

Além disso, o câncer na cavidade oral é considerado o quinto tipo de neoplasia mais frequente na população masculina e possui como principais fatores de risco o tabagismo e o alcoolismo. Desta forma, o tabagismo também contribui para piores prognósticos em indivíduos que após descoberto o câncer se recusa a parar de fumar. O vício do tabaco é gerado pela nicotina e possui uma série de fatores que o influenciam, entre eles: genéticos, sociais e ambientais (DE ALMEIDA *et al.*; 2014).

Dentre as várias formas de se consumir o tabaco, o cigarro é a forma mais popular em todo o mundo. Porém, também existem outras formas através de charutos bidis, pan (folha de betel) e cachimbos. No tabaco existem aproximadamente mais de 60 carcinogênicos que geram estresse oxidativo, mutações não reguladas e espécies reativas de oxigênio (DWIVEDI *et al.*; 2023).

Outrossim, o surgimento da neoplasia oral envolve uma série de mutações genéticas sucessivas com fatores supressores de tumores diminuindo, fato que gera uma proliferação descontrolada da mucosa oral. Observa-se também que ela está muito associada aos hábitos de vida dos indivíduos, sendo uma minoria causados por defeitos genéticos que os tornaram suscetíveis ao aparecimento do carcinoma (YAKIN *et al.*, 2017).

A doença é diagnosticada principalmente em homens com idade entre 50 e 70 anos, mas a incidência aumentou em mulheres nas últimas décadas. Geralmente, o tumor ulcerado aparece em qualquer lugar, mas as áreas mais afetadas são a borda lateral da língua, o assoalho da boca e a gengiva. Em alguns casos, as lesões malignas são causadas por problemas orais potencialmente malignos. No entanto, 50% dos pacientes com COCE são diagnosticados em estágios clínicos iniciais (AMEZAGA-FERNANDEZ *et al.*; 2024).

Outros fatores que influenciam o resultado do CECO incluem sexo, localização anatômica e algumas características histopatológicas. O tratamento baseia-se na remoção cirúrgica do tumor e esvaziamento cervical. Tratamentos adjuvantes como radioterapia e quimioterapia são administrados em estágio avançado (AMEZAGA-FERNANDEZ *et al.*; 2024).

Desta forma, o objeto deste presente estudo foi analisar a relação entre o tabagismo e o surgimento de câncer oral na literatura, baseando-se em artigos científicos disponíveis, realizando uma revisão narrativa do assunto e possibilitando uma reflexão profunda do tema para leitores conhecerem os principais problemas relacionados ao tabagismo e câncer oral.

MÉTODO

Este estudo tem como intuito realizar uma revisão narrativa acerca de um tema complexo e que pode impactar verdadeiramente a vida das pessoas que o lerem através de conhecimento do tema, com uma visão geral de conceitos complexos de um problema de saúde presente em praticamente todos os locais do planeta, a partir de estudos pré-existentes, possibilitando um raciocínio de intervenção do panorama atual.

Para seleção da base literária que compõe as referências do artigo foram utilizadas as seguintes etapas:

- 1 – escolha de um tema de saúde pública de grande relevância clínica e epidemiológica;
- 2 – definição das palavras chaves da pesquisa;
- 3 – definição do objetivo do estudo que melhor se encaixaria para uma pessoa leiga analisar a temática;
- 4 – busca centralizada em site de literatura científica bastante robusto;
- 5 – pré-seleção através dos títulos que se encaixaram com as proposta do artigo;
- 6 – leitura crítica de cada artigo, avaliando metodologias, profundidade da discussão e resultados encontrados, e;
- 7 – síntese de uma leitura cativante e bastante informativa, acerca do tema de interesse.

Com isso, esse estudo buscou sobre os seguintes conceitos: *Mouth Neoplasms*, *Oral Tumor*, *Tobacco Use Disorder* e *Nicotine Dependence*. E assim, o objetivo foi traçado, sendo ele: demonstrar a correlação entre o tabagismo e o surgimento de lesões cancerígenas na cavidade oral.

Após todos esses processos, foi realizada uma busca ativa na plataforma PubMed, utilizando do modo de pesquisa avançado. O levantamento do estudo se passou com as literaturas mais relevantes a temática nos últimos 10 anos (2014 – 2024). A seleção procedeu com buscas na plataforma, sendo utilizado os filtros de época, ou seja, entre 2014 – 2024. Foram incluídos artigos científicos na língua inglesa ou portuguesa, disponíveis online e gratuitamente. E como critério de exclusão, não foram considerados, artigos sem resumo na base de dados ou incompletos, editoriais, cartas ao editor.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ao término das etapas de busca, sete artigos emergiram como peças fundamentais nesta análise. Destaca-se que o ano de 2014 se sobressaiu, representando 28,5% das publicações selecionadas. Esta concentração temporal pode indicar um período significativo de avanços e interesse substancial na temática do câncer de boca e sua relação com o tabagismo. No que tange à diversidade geográfica dos estudos, uma abrangência internacional foi evidenciada, com pesquisas originadas nos Estados Unidos da América, Índia, Nova Zelândia, Brasil, Reino Unido e Paquistão. Este panorama ressalta a universalidade do problema e a necessidade de compreender as nuances culturais e epidemiológicas que permeiam a relação entre o tabagismo e o câncer de boca.

Os achados dos estudos corroboram consistentemente a associação entre o uso de tabaco e o desenvolvimento do câncer de boca e orofaringe. Esta relação estabelece uma base sólida para a compreensão dos fatores de risco envolvidos nessa neoplasia complexa. Contudo, é crucial aprofundar a análise desses estudos, considerando suas metodologias específicas, grupos populacionais estudados e possíveis variáveis de confusão, a fim de obter uma visão

mais completa e robusta dos resultados apresentados.

A variedade de contextos culturais e socioeconômicos nos países de origem dos estudos pode fornecer *insights* valiosos sobre os determinantes locais que influenciam essa associação. Desta forma, uma abordagem mais detalhada dos dados demográficos e características específicas de cada estudo pode enriquecer a compreensão global do impacto do tabagismo no desenvolvimento do câncer de boca e orofaringe.

Nesse sentido, o estudo conduzido por Nidhi *et al.* (2021), um enfoque específico foi dado aos fumantes que frequentaram o centro de cessação do tabaco em Goa, Índia. A abordagem transversal observacional destacou variáveis como atividade física, níveis de CO exalado e dependência de nicotina como fatores de risco significativos para lesões da mucosa oral. A análise de regressão revelou correlações substanciais, indicando que a presença dessas variáveis aumenta significativamente a probabilidade de ocorrência de lesões da mucosa oral.

Anwar *et al.* (2020) conduziram uma pesquisa abrangente com 186 pacientes diagnosticados com carcinoma de células escamosas orais (OSCC) no Paquistão. Os resultados ressaltaram que o câncer de lábio e cavidade oral figurava como o segundo câncer mais comum no país, sendo o primeiro entre homens. O estudo demonstrou que as chances de OSCC na cavidade da mucosa bucal eram duas vezes maiores em fumantes, estabelecendo uma forte associação entre o uso de cigarro e a incidência da doença. O contexto ocidental, onde o consumo excessivo de álcool e tabaco é mais prevalente, foi evidenciado como um fator de risco para o OSCC na língua.

Em consonância, De Almeida *et al.* (2014) em sua análise de 71 fumantes ou ex-fumantes

com carcinoma de células escamosas na cavidade oral, faringe ou laringe, encontraram uma correlação significativa entre o histórico de tabagismo e o estágio da doença. Embora a média do uso de tabaco tenha sido de $40,4 \pm 10,7$ anos, o estudo não forneceu evidências conclusivas sobre a relação entre a cessação do tabagismo e o curso da doença. Uma análise mais aprofundada indicou que a correlação não foi significativa quando se consideraram subgrupos de pacientes com doença precoce e avançada, destacando a complexidade da relação entre o histórico de tabagismo e o estágio da doença.

Esses resultados convergentes contribuem significativamente para a compreensão da relação entre o tabagismo e o câncer de boca, delineando nuances epidemiológicas e fatores de risco cruciais. A análise conjunta desses estudos reforça não apenas a associação entre o tabagismo e o câncer de boca, mas também destaca a diversidade de fatores influenciadores, incluindo características regionais e comportamentais. A compreensão dessas nuances é crucial para o desenvolvimento de estratégias eficazes de prevenção, rastreamento e tratamento. Além disso, o crescente interesse na associação entre o câncer de boca e o cigarro eletrônico aponta para a necessidade de explorar atentamente os riscos emergentes associados a esses dispositivos, reforçando a importância de abordagens holísticas no tratamento, essa condição multifacetada.

CONCLUSÃO

Este capítulo teve foco na revisão integrativa em uma base sólida de dados, referente a relação entre o câncer de boca e o tabagismo, uma temática importante da atualidade, tanto para adquirir um maior conhecimento da área quanto para uma possível prevenção de consequências graves do Tabagismo. Para uma

análise mais adequada, o presente estudo se baseou em achados com alta diversidade geográfica, e uma abrangência cronológica considerável.

Os resultados presentes nos estudos observados apresentaram uma correlação significativa nas temáticas supracitadas, e, apesar de serem observadas outras variáveis, como dependência de nicotina e prática de atividades físicas por exemplo, os relatos ainda indicam que a relação entre o tabagismo e o desenvolvimento de doença existem. Além da clara relação entre elas, há correlação entre o histórico de tabagismo e o estágio da doença no surgimento de carcinoma de células escamosas na cavidade oral. Porém, ao analisar outros estudos acerca da mesma temática, há uma divergência entre os resultados, portanto é imprescindível que mais pesquisas sejam desenvolvidas com a mesma finalidade.

É necessário levar em consideração, para uma melhoria em futuras publicações, as divergências presentes no estudo, tais como a diversidade de fatores influenciadores, incluindo características regionais e comportamentais que não podem ser desconsideradas ao tratar de um tema tão complexo e fundamental.

Assim, como uma das recomendações para futuros estudos, podemos apontar o acréscimo de novas variáveis a serem observadas e discutidas.

Além disso, recomenda-se para aprimoramento do atual estudo, que futuras pesquisas possam investigar mais a fundo os motivos que contribuem para um aumento do uso de cigarros eletrônicos, seu risco de desenvolvimento do câncer de boca e uma possível eficácia na prevenção, rastreamento e tratamento da doença.

Por fim, observa-se nesta pesquisa, que se faz necessário o desenvolvimento de mais estudos que comprovem os riscos do cigarro eletrônico e do Tabagismo no desenvolvimento do Câncer de boca, assim como o surgimento de estratégias eficazes de intervenção e políticas públicas voltadas ao alerta sobre os riscos do tabagismo, bem como a melhoria de qualidade de vida após a cessação do mesmo, com o objetivo de transmitir informação e explorar os riscos associados a esses dispositivos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMEZAGA-FERNANDEZ, Iñaut *et al.* Epidemiological, clinical, and prognostic analysis of oral squamous cell carcinoma diagnosed and treated in a single hospital in Galicia (Spain): a retrospective study with 5-year follow-up. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, v. 29, n. 1, p. e36, 2024. DOI:10.4317/medoral.26047

ANWAR, Namrah *et al.* Oral cancer: Clinicopathological features and associated risk factors in a high risk population presenting to a major tertiary care center in Pakistan. *Plos one*, v. 15, n. 8, p. e0236359, 2020. DOI:10.1371/journal.pone.0236359

DE ALMEIDA, Adriana Ávila *et al.* Nicotine dependence and smoking habits in patients with head and neck cancer. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 40, p. 286-293, 2014. DOI:10.1590/S1806-37132014000300012

DWIVEDI, Surjeet *et al.* Association of tobacco exposure with demographic and clinicopathological factors in patients of oral squamous cell carcinoma – A single-center experience. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 2023. DOI:10.4103/jcrt.jcrt_910_22

NAIK, Nidhi *et al.* Oral Mucosal Lesions' propensity as an Outcome Eventuated by Exhaled Carbon Monoxide (CO) Levels and Nicotine Dependency. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP*, v. 22, n. 9, p. 2781, 2021. DOI:10.31557/APJCP.2021.22.9.2781

YAKIN, Muhammed *et al.* Oral cancer risk factors in New Zealand. *New Zealand medical journal*, v. 130, n. 1451, p. 30-38, 2017. ISSN:0028-8446

Capítulo 5

MIELOMA MÚLTIPLO: DOS FATORES DE RISCO AO PÓS-DIAGNÓSTICO – UMA ANÁLISE DETALHADA

BRUNA BRAGA RODRIGUES¹
ANDRESSA APARECIDA PEREIRA SOBRINHO²
IASMIM IANNE SOUSA TAVARES³
ELLEN LIMA FEITOSA³
ROBERTO SPADONI CAMPIGOTTO⁴
MARIA IVONETE SILVA URBANO⁵
JULIANA AURELIO LIMEIRA VARGAS³
KALIANE SOUSA DA SILVA³
IAGO LUCAS DOS SANTOS FERREIRA⁶
GUSTAVO PINTO DOS SANTOS³
ANNA LAURA ALVES BRASIL⁷
ELIAB BATISTA BARROS⁸

1. Médico - Universidade Federal do Delta do Parnaíba
2. Discente – Medicina pela FAHESP/IESVAP
3. Discente – Medicina pela Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida - FESAR
4. Médico - Universidade Federal de Mato Grosso
5. Médica - DEVRV FACID
6. Residente de Clínica Médica - Hospital Estadual Dirceu Arcoverde
7. Discente - Faculdade Santo Agostinho
8. Discente – Medicina pela Universidade Federal de Alagoas



Palavras-chave: Mieloma Múltiplo; Fatores de Risco; Perspectiva.

INTRODUÇÃO

O mieloma múltiplo é uma forma de câncer que afeta as células plasmáticas, um tipo de glóbulo branco que produz anticorpos para ajudar o corpo a combater infecções. Essas células cancerosas se multiplicam de forma anormal na medula óssea, o tecido esponjoso encontrado dentro dos ossos. À medida que as células plasmáticas cancerosas se acumulam na medula óssea, elas podem prejudicar a produção de células sanguíneas normais, levando a sintomas como anemia, fraqueza, dor óssea e suscetibilidade aumentada a infecções (ALVES, 2017).

Embora as causas exatas do mieloma múltiplo não sejam completamente compreendidas, sabe-se que há uma interação complexa entre fatores genéticos e ambientais. Alguns fatores de risco identificados incluem idade avançada, histórico familiar da doença, exposição a certas substâncias químicas e radiação, bem como certas condições médicas, como doenças autoimunes (COTOVIO, 2020).

Os sintomas do mieloma múltiplo podem variar de pessoa para pessoa e muitas vezes se desenvolvem gradualmente ao longo do tempo. Alguns pacientes podem permanecer assintomáticos por um longo período antes do diagnóstico. No entanto, os sintomas comuns incluem dor óssea, especialmente nas costas ou quadris, fraqueza, fadiga, aumento da sede e micção frequente devido a danos nos rins, infecções recorrentes devido à supressão do sistema imunológico e sangramento excessivo ou facilmente ocorrendo devido à baixa contagem de plaquetas (CARVALHO *et al.*, 2018).

O diagnóstico do mieloma múltiplo geralmente começa com exames de sangue de rotina que podem revelar anormalidades nas células sanguíneas, como níveis anormalmente altos de proteína ou baixas contagens de células sanguíneas. Se houver suspeita de mieloma múltiplo,

testes adicionais, como uma biópsia da medula óssea, podem ser realizados para confirmar o diagnóstico. Uma vez diagnosticado, a determinação do estágio da doença é essencial para orientar o plano de tratamento (GRANHA, 2016).

O objetivo deste estudo foi analisar os aspectos relacionados ao Mieloma Múltiplo dos fatores de risco ao pós-diagnóstico. Diante disso, evidencia-se a relevância da temática.

MÉTODO

Elaborou-se uma revisão integrativa utilizando o Google Acadêmico como base de pesquisa, foram selecionados os descritores específicos: “Mieloma Múltiplo”, “Fatores de Risco”, “Diagnóstico”, “Tratamento” e “Perspectiva”. O período de busca considerou artigos publicados nos últimos 10 anos, ou seja, de 2014 a 2024.

Busca nos Bancos de Dados: Utilizou-se o Google Acadêmico para buscar artigos relevantes relacionados ao tema, combinando os descritores mencionados.

1. Critérios de inclusão: Os artigos considerados para inclusão no estudo precisavam abordar aspectos relacionados ao mieloma múltiplo, desde os fatores de risco até o pós-diagnóstico, incluindo informações sobre diagnóstico, tratamento e perspectivas futuras. Apenas artigos escritos em inglês ou português foram considerados.
2. Critérios de Exclusão: Foram excluídos artigos que não estavam diretamente relacionados ao tema do mieloma múltiplo ou que não atendiam aos critérios de inclusão estabelecidos. Artigos duplicados, estudos de caso únicos e revisões narra-

tivas sem embasamento científico foram excluídos.

3. Seleção dos artigos: Após a busca inicial, os artigos foram revisados individualmente para determinar sua relevância e adequação aos objetivos do estudo. Foram selecionados os artigos que forneceram informações substanciais sobre os fatores de risco associados ao mieloma múltiplo, métodos de diagnóstico, opções de tratamento e perspectivas futuras para pacientes.
4. Número de Artigos Selecionados: Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 12 artigos foram considerados adequados para a elaboração do trabalho.
5. Análise dos Artigos Selecionados: Os artigos selecionados foram analisados de forma detalhada, destacando as principais descobertas, tendências e lacunas de conhecimento relacionadas ao mieloma múltiplo. Foram identificados padrões nos fatores de risco, métodos de diagnóstico mais eficazes, opções de tratamento emergentes e considerações para o pós-diagnóstico.
6. Síntese dos Resultados: Com base na análise dos artigos selecionados, os resultados foram sintetizados em uma revisão abrangente que abordou desde os fatores de risco associados ao mieloma múltiplo até as perspectivas futuras para o tratamento e gerenciamento da doença.

O tempo total de busca e seleção dos artigos foi de aproximadamente 3 semanas, com a revisão e análise dos artigos ocorrendo ao longo de um período adicional de 2 semanas. Essa

abordagem metodológica proporcionou uma compreensão aprofundada dos fatores de risco, diagnóstico, tratamento e perspectivas relacionadas ao mieloma múltiplo, permitindo uma análise detalhada dos temas abordados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O mieloma múltiplo é uma neoplasia hematológica caracterizada pela proliferação anormal de células plasmáticas malignas na medula óssea, representando aproximadamente 10% de todos os cânceres do sangue e sendo responsável por cerca de 1% de todas as neoplasias. Sua prevalência tem aumentado ao longo das últimas décadas, tornando-se uma preocupação significativa para a saúde pública em muitas partes do mundo. Esta condição complexa apresenta uma série de manifestações clínicas e complicações, exigindo uma abordagem multifacetada tanto para o diagnóstico quanto para o tratamento (BAPTISTA *et al.*, 2022).

O diagnóstico preciso do mieloma múltiplo é fundamental para a gestão eficaz da doença. Entre as ferramentas diagnósticas essenciais, a radiografia desempenha um papel crucial na detecção de lesões ósseas, que são uma característica comum desta condição. As lesões ósseas, muitas vezes identificadas como áreas de osteólise ou lesões líticas, são observadas em aproximadamente 80% dos pacientes com mieloma múltiplo. A presença dessas lesões na radiografia sugere uma progressão avançada da doença e pode estar associada a sintomas como dor óssea, fraturas patológicas e deformidades esqueléticas (BATALHA & BOECHAT, 2017).

Embora o mieloma múltiplo possa ocorrer em qualquer faixa etária, é mais comum em adultos mais velhos, com a idade média ao diagnóstico sendo de cerca de 65 anos. No entanto, casos de mieloma múltiplo em pacientes mais jovens também são relatados, embora me-

nos frequentemente. A incidência da doença aumenta com a idade, com a maioria dos casos sendo diagnosticados em indivíduos acima dos 60 anos de idade. Esse padrão epidemiológico destaca a importância da conscientização e vigilância em populações de idosos, bem como a necessidade de estratégias de rastreamento em pacientes de faixas etárias mais avançadas (VILELA-CARVA-LHO *et al.*, 2018).

Além das manifestações ósseas, o mieloma múltiplo pode levar a uma série de complicações sistêmicas, incluindo disfunção renal. As lesões renais são uma complicação comum e potencialmente grave nesta doença, afetando até 50% dos pacientes em algum momento do curso da doença (COTOVIO, 2020).

A insuficiência renal pode resultar de uma variedade de mecanismos, incluindo a deposição de proteínas anormais nos túbulos renais, obstrução do trato urinário devido a massas tumorais ou desequilíbrios eletrolíticos, como hipercalcemia, frequentemente observada no mieloma múltiplo (DIAS *et al.*, 2015).

A hipercalcemia é uma complicação significativa do mieloma múltiplo, resultante da liberação excessiva de cálcio dos ossos danificados pela atividade tumoral. O cálcio elevado no sangue pode causar uma série de sintomas sistêmicos, incluindo fadiga, fraqueza muscular, confusão mental, constipação e até mesmo arritmias cardíacas (GONÇALVES, 2023).

Além disso, a hipercalcemia pode exacerbar a disfunção renal já presente em pacientes com mieloma múltiplo, contribuindo para complicações adicionais (DOS SANTOS *et al.*, 2022).

A avaliação da função renal é, portanto, uma parte essencial do manejo clínico do mieloma múltiplo, com monitoramento regular dos níveis de creatinina sérica e taxa de filtração glomerular recomendado para identificar pre-

cocemente a disfunção renal e iniciar intervenções apropriadas. A correção da hiper-calcemia e a hidratação adequada são componentes importantes do tratamento, visando melhorar a função renal e prevenir complicações renais graves (GRANHA, 2016).

A anemia é outra complicação comum do mieloma múltiplo, resultante da supressão da função da medula óssea pela proliferação de células plasmáticas malignas. A diminuição na produção de glóbulos vermelhos pode levar a sintomas como fadiga, fraqueza, falta de ar e palidez, afetando significativamente a qualidade de vida dos pacientes (GUEDES *et al.*, 2023).

Além disso, a anemia pode complicar ainda mais o curso da doença, aumentando o risco de complicações cardiovasculares e reduzindo a tolerância ao tratamento (RAUBER & AMÂNCIO, 2023).

A eletroforese de proteínas é uma ferramenta diagnóstica importante no mieloma múltiplo, permitindo a identificação do pico monoclonal, que é uma característica distintiva desta doença. O pico monoclonal representa uma população anormal de imunoglobulinas ou fragmentos de cadeias leves produzidos pelas células plasmáticas malignas. A presença do pico monoclonal na eletroforese de proteínas é um achado comum em pacientes com mieloma múltiplo e é usado como um dos critérios diagnósticos para a doença (SALEMA & DE CARVALHO, 2019).

Em resumo, o mieloma múltiplo é uma neoplasia hematológica prevalente, caracterizada pela proliferação anormal de células plasmáticas na medula óssea. O diagnóstico precoce e preciso é essencial para o manejo eficaz da doença, com a radiografia desempenhando um papel fundamental na detecção de lesões ósseas. O mieloma múltiplo afeta predominantemente adultos mais velhos, com complicações

comuns incluindo lesões renais, hipercalcemia, anemia e presença de pico monoclonal na eletroforese de proteínas. O entendimento dessas manifestações clínicas é crucial para fornecer cuidados abrangentes e individualizados aos pacientes com mieloma múltiplo (SALEMA & DE CARVALHO, 2019).

CONCLUSÃO

Em conclusão, o mieloma múltiplo é uma neoplasia hematológica complexa e multifacetada que apresenta uma série de desafios diagnósticos e terapêuticos. A análise detalhada deste estudo revelou vários achados importantes.

Primeiramente, a prevalência do mieloma múltiplo tem aumentado ao longo das últimas décadas, destacando a importância de estratégias eficazes de prevenção, diagnóstico precoce e tratamento adequado. A radiografia desempenha um papel crucial na detecção de lesões ósseas, uma característica comum desta doença, facilitando o diagnóstico e monitoramento da progressão da doença.

Além disso, o mieloma múltiplo afeta predominantemente adultos mais velhos, embora possa ocorrer em todas as faixas etárias. Complicações como lesões renais e hipercalcemia são comuns e podem impactar significativamente a qualidade de vida dos pacientes, exigindo uma abordagem multidisciplinar e individualizada para o manejo clínico.

A anemia é outra complicação frequente do mieloma múltiplo, resultante da supressão da função da medula óssea pelas células plasmáticas malignas, enquanto a eletroforese de proteínas é uma ferramenta diagnóstica fundamental para identificar o pico monoclonal, característico da doença.

Em suma, a compreensão dos principais achados relacionados ao mieloma múltiplo, desde sua prevalência até suas manifestações clínicas e diagnósticas, é crucial para fornecer cuidados abrangentes e individualizados aos pacientes afetados por essa doença. A busca contínua por avanços na pesquisa e no manejo clínico é fundamental para melhorar os resultados e a qualidade de vida dos pacientes com mieloma múltiplo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALVES, Mariana Batalha Dias. Mieloma múltiplo: Diagnóstico e terapêutica: presente e futuro. Monografia de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas apresentada à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia, 2017.
- BAPTISTA, J. P. R. *et al.* Apresentação clínica ao diagnóstico de mieloma múltiplo: impacto em sobrevida e resposta ao tratamento. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, v. 44, p. S632-S633, 2022. DOI:10.1016/j.htct.2022.09.1086
- BATALHA, Romero Tadeu Rodrigues; BOECHAT, Tiago de Oliveira. O impacto do diagnóstico tardio do mieloma múltiplo na população idosa: Relato de caso. *Revista de Saúde*, v. 8, n. 1 S1, p. 34-35, 2017.
- COTOVIO, Ana Margarida Murteira Damásio Boieiro. Mieloma múltiplo. Diagnóstico e terapêutica. novos marcadores da doença. Monografia de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas apresentada à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia, 2020.
- DIAS, Alessandra Gomes *et al.* Caracterização dos sinais e sintomas clínicos do mieloma múltiplo e os atuais métodos de diagnóstico laboratorial. *Revista UNINGÁ Review*, v. 21, n. 1, 2015. ISSN online 2178-2571
- DOS SANTOS, Raissa Stefany Batista *et al.* Mieloma múltiplo diagnosticado em paciente de um hemocentro do nordeste brasileiro: estudo de caso. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, v. 15, n. 2, p. e9733-e9733, 2022. DOI:10.25248/reas.e9733.2022
- GONÇALVES, Rita Margarida Madeira. Mieloma múltiplo: do diagnóstico à terapêutica. Dissertação: Mestrado em Análises Clínicas, Universidade de Lisboa, 2023.
- GRANHA, Ana Patrícia de Jesus Lopes. Mieloma múltiplo: diagnóstico e terapêutica. Dissertação: Mestrado Integrado, Ciências Farmacêuticas, Universidade de Lisboa, Faculdade de Farmácia, 2016.
- GUEDES, Alex; BECKER, Ricardo Gehrke; TEIXEIRA, Luiz Eduardo Moreira. Mieloma múltiplo (Parte 1)- Atualização sobre epidemiologia, critérios diagnósticos, tratamento sistêmico e prognóstico. *Revista Brasileira de Ortopedia*, v. 58, p. 361-367, 2023. DOI:10.1055/s-0043-1770149
- RAUBER, Suellen Gabrielle; AMÂNCIO, Natália de Fátima Gonçalves. Mieloma múltiplo: indivíduos mais acometidos, seus sintomas, diagnóstico e tratamento: uma análise literária. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 6, n. 1, p. 1307-1317, 2023. DOI:10.34119/bjhrv6n1-100
- SALEMA, Caroline Luzes Zito; DE CARVALHO, Claudemir. Diagnósticos, tratamentos e prognósticos do mieloma múltiplo. *Revista Ciência e Saúde On-line*, v. 4, n. 1, 2019.
- VILELA-CARVALHO, Lidia Nunes *et al.* Osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de medicações: Diagnóstico, tratamento e prevenção. *CES Odontologia*, v. 31, n. 2, p. 48-63, 2018. DOI:10.21615/cesodon.31.2.5

Capítulo 6

DIAGNÓSTICO DESAFIADOR: TUMOR FIBROSO SOLITÁRIO PLEURAL

GABRIELLY CAPONI HANSEN¹
FREDERICO POZZER KRÜGER¹
JORDANA PERETTI¹
OTÁVIO ZANANDRÉA CAPRINI¹
MARÍLIA MONTANO BRAZEIRO¹
BIBIANA BORGES MANNA²

1. *Discentes - Aluno de Medicina da Universidade Luterana do Brasil*

2. *Docente – Médica e Professora da Medicina da Universidade Luterana do Brasil*

Palavras-chave: Tumor fibroso; Neoplasia; Pulmão.

INTRODUÇÃO

O tumor fibroso solitário é uma neoplasia mesenquimal que geralmente acomete a região pleural, mas que também pode ser encontrado em outros locais torácicos, como o pulmão e o mediastino, e extratorácicos, como meninge, tireóide e rins.

Grandes parcelas dos pacientes com tumor fibroso solitário da pleura apresentam-se assintomáticos, descobrindo, dessa forma, o diagnóstico da patologia na execução dos exames de imagem de rotina. Os principais sintomas clínicos relatados pelos pacientes são dispneia, tosse e dor torácica.

O diagnóstico da neoplasia é confirmado pela avaliação patológica da amostra ressecada durante o procedimento cirúrgico em conjunto com a análise imuno-histoquímica das células tumorais, sendo essencial para concluirmos o comportamento dela, uma vez que pode se tratar tanto de uma neoplasia benigna quanto de uma maligna.

A radiografia e a tomografia computadorizada do tumor fibroso solitário podem ser de difícil análise para comunidade médica que não está habituada com essa neoplasia, visto que, dependendo do tamanho e da região onde se localiza pode apresentar certa semelhança a outras doenças torácicas (CARDINALE *et al.*, 2010).

Dessa forma, o presente trabalho visa realizar uma revisão bibliográfica abrangente sobre o tumor fibroso solitário, focalizando a dificuldade diagnóstica associada a essa neoplasia, e sua notável raridade. Assim, o objetivo primordial é fornecer uma análise crítica e aprofundada das características, métodos diagnósticos, tratamento e desafios enfrentados pelos profissionais de saúde ao lidar com essa condição peculiar.

MÉTODO

Trata-se de um relato de caso apoiado na literatura. As informações relacionadas ao caso clínico foram obtidas por meio de revisão do prontuário, registro fotográfico dos laudos diagnósticos, realizadas no período de dezembro de 2023 e março de 2024. A busca por referencial teórico foi coletada por meio de pesquisas nas bases de dados: PubMed, SciELO, *Sage Journal* e *Up to Date*. Foram utilizados os descritores: Tumor fibroso, neoplasia e pulmão. Desta busca foram encontrados 10 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas português, inglês e espanhol; publicados no período de 2010 a 2024 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção restaram 10 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa no período de janeiro a março de 2024 para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: sinais e sintomas, histologia e imuno-histoquímica da doença, tratamento, incidência, potencial de recuperação e síndrome de Doege Potter.

O relato do caso foi retirado do Hospital Universitário de Canoas do Rio Grande do Sul, em conjunto com a equipe de cirurgia torácica do local, que acompanhou a paciente desde a elucidação do quadro clínico até os dias atuais com consultas de revisões ambulatoriais após a ressecção cirúrgica.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

RELATO DO CASO

Paciente feminina, 64 anos, tabagista há 40 anos, procura assistência médica em unidade de pronto atendimento (UPA) da cidade de Canoas, Rio Grande do Sul, no dia 14 de junho de 2023 por queixa de dispneia e tosse secretiva que iniciaram dia 10 de Junho de 2023. Nesse atendimento, após anamnese e exame físico concomitante com radiografia de tórax, foi diagnosticada com pneumonia adquirida na comunidade (PAC) iniciando o uso de Ceftriaxona e Hidrocortisona. O teste do COVID-19 apresentou-se negativo.

Após dois dias internada na UPA de Canoas-RS foi transferida para o Hospital Universitário de Canoas para acompanhamento com equipe da clínica médica, persistindo com os sintomas. Na chegada ao hospital paciente apresentava-se com crise de tosse importante, observando-se na avaliação do exame físico baquetamento digital (**Figura 6.1**, a seguir), ausculta pulmonar diminuída com sibilos expiratórios difusos e crepitanes em base esquerda, saturando 94% em cateter nasal de oxigênio a 1 litro por minuto.

As impressões médicas foram exacerbação da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) ou PAC com tratamento inadequado. Após atendimento inicial, foram solicitados exames laboratoriais, Tomografia Computadorizada (TC) de tórax e exame de cultura para averiguar a eficácia do tratamento da PAC. Os exames laboratoriais apresentaram hemograma estável, sem sinais sugestivos de leucocitose, apresentando plaquetopenia, função hepática, função renal e gasometria arterial dentro da normalidade. Contudo, foram observados vários episódios de hipoglicemia ao longo da internação. A conduta nesse dia, enquanto aguardavam os exames complementares, foi iniciar tratamen-

to para DPOC exacerbado e modificar esquema terapêutico para PAC, na antibioticoterapia foi retirada a Ceftriaxona e substituído para Amoxicilina + Clavulanato e Azitromicina, além disso, na corticoterapia também houve mudança, sendo a Hidrocortisona alterada para Metilprednisolona.

No dia 17 de junho a paciente apresentou melhora da dispneia, estava em uso de oxigênio em baixa litragem, e a conduta seguinte foi o desmame de O₂, continuidade da antibioticoterapia e corticoterapia, início do uso de Fumato de Formoterol diidratado + Budesonida, realização de novos exames laboratoriais de rotina e avaliação da cirurgia torácica.

Durante a primeira avaliação da cirurgia torácica, ainda sem o laudo da TC, houve impressão de uma massa acometendo o terço médio e base esquerda, de origem a esclarecer. Além disso, a ausculta pulmonar continuava diminuída à esquerda.

No dia 18 de junho a paciente relatou uma melhora da dispneia, sem nenhuma outra alteração, mantidas as condutas do dia anterior.

No dia 19 de junho foi apresentado o resultado da TC: pulmões hiper expandidos, espessamento difuso de paredes brônquicas, áreas de enfisema do tipo centrolobular e parasseptal confluyente com predomínio nos lobos superiores, presença de volumosa massa expansiva - medindo aproximadamente 191 x 161 x 129 mm (craniocaudal x anteroposterior x transversal) - localizada no lobo inferior esquerdo e na língua, sugestiva de neoplasia.

Não havia planos de clivagens com as estruturas hilares inferiores à esquerda. Traqueia e brônquios principais péricios. Ausência de linfonodomegalias mediastinais e hilares. Tronco da artéria pulmonar com diâmetro aumentado, medindo 32 mm, sugestiva de hipertensão arterial pulmonar. Aorta torácica com diâmetro normal apresentando placas calcifi-

cadadas. Aumento do volume cardíaco. Calcificações nos folhetos da válvula aórtica. A impressão, após a TC, foi de um Tumor Fibroso Solitário Pleural (Síndrome Doege-Potter), como conduta seguinte foi solicitado uma Ressonância Magnética (RM).

Dessa forma, a equipe de cirurgia torácica concluiu que a paciente apresentava um provável tumor pleural expansivo sugestivo de neoplasia, com a necessidade de uma abordagem cirúrgica a ser agendada. Nos seguintes dias a paciente encontrou-se estável hemodinamicamente, com melhora do padrão ventilatório, respirando sem esforço em ar ambiente, com boa saturação. As condutas medicamentosas permaneceram as mesmas até dia 21 de junho quando houve diminuição da corticoterapia, sendo o restante das condutas mantidas até o dia da abordagem cirúrgica. No dia 26 foi realizada a ressecção do tumor, sendo a peça anatômica levada para realização de ensaios imuno-histoquímico e anatomopatológico para uma melhor elucidação do quadro.

O anatomopatológico do lobo inferior esquerdo do pulmão pesava 1.700,0 g e medindo 20,9 x 16,5 x 14,3 cm. A pleura visceral mostrava-se congesta, retraída, cinzenta e exibindo extensa área com sinais de aderências desfeitas. A amputação brônquica foi realizada ao nível lobar. À abertura dos brônquios, não houve alterações relevantes. Nos cortes, vê-se lesão parcialmente encapsulada, brancacenta e brilhante, medindo 17,5 x 11,8 x 10,5 cm, de localização central e periférica. A neoplasia dista 2,8 cm da margem brônquica, atinge a superfície pleural, dista 2,6 cm da margem central (grampeada) e estende-se à pleura. O restante do parênquima mostra-se parcialmente aerado e com áreas antracóticas.

Dessa forma, o diagnóstico apresentou-se como uma neoplasia fusocelular localizada no lobo inferior esquerdo medindo 17,5 cm no

maior eixo, com ausência de necrose e de invasão vascular, apresentando 1 mitose em 50 campos de grande aumento, atipias celulares leves e celularidade moderada. O diagnóstico imuno-histológico confirmou a hipótese proposta pela equipe de cirurgia torácica. Foi apresentado resultado positivo para neoplasia nos seguintes tópicos: CD34 (QBEnd-10): positivo neoplasia, STAT6 (21HCLC), Bcl6 (PG-B6p), CD99 (12-E7), Ki67 (30-9). Sendo assim, a conclusão diagnosticada é compatível com tumor fibroso solitário.

Figura 6.1 Baqueteamento digital da paciente



Fonte: Autoria própria.

DISCUSSÃO SOBRE O CASO

SINAIS E SINTOMAS

O tumor fibroso solitário pode ser encontrado em qualquer parte do corpo que possua na sua constituição células do tecido conjuntivo. A maior incidência dessa neoplasia, segundo a literatura, é evidenciada na pleura. O tumor fibroso solitário pleural (TFSP) é encontrado normalmente em pacientes entre 60 e 70 anos, correspondendo a menos de 5% dos tumores primários de pleura (BELTRÁN-GARCÍA, 2019).

O TFSP geralmente é assintomático, sendo caracterizado como uma neoplasia mesenquimal que pode apresentar uma vascularização ratificada semelhante aos tumores vasculares periféricos. Apesar dessa patologia acometer mais frequentemente a pleura, outras regiões eventualmente também são afetadas, como: mediastino, pericárdio, pulmão, abdômen, cabeça e pescoço. Dessa forma, quando sinais e sintomas estão presentes, como dispneia, dor torácica, perda de peso, febre, tosse, baqueteamento digital e osteoartropatia hipertrófica, normalmente está atrelado ao aparecimento de tumores maiores. Em alguns casos ainda é possível visualizar episódios de hipoglicemia nos pacientes que apresentam TFSP maligno. Essa condição é conhecida como Síndrome de Doege-Potter, um tipo de hipoglicemia não dependente de insulina (SOUZA JÚNIOR *et al.*, 2019).

Alguns outros sintomas, diferentes dos mencionados anteriormente, podem estar relacionados a essa patologia, já que tumor de pleura gigantes, acima de 15 cm, podem realizar um efeito compressivo sobre o coração, pulmão e brônquios, provocando tamponamento cardíaco, derrame pleural e obstrução dos brônquios (BELTRÁN-GARCÍA, 2019).

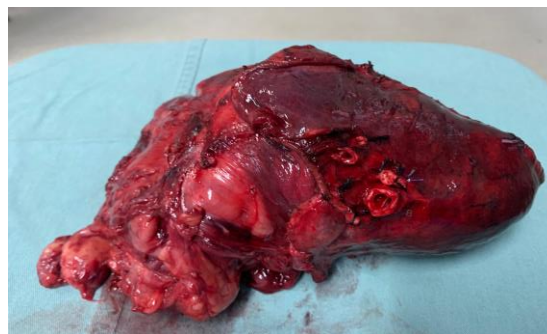
HISTOLOGIA E IMUNO-HISTOQUÍMICA DA DOENÇA

O tumor fibroso solitário é uma neoplasia que se desenvolve a partir de células encontradas no tecido conjuntivo. A fusão dos genes NAB2 e STAT6 é responsável pela produção de proteínas que permitem que as células tumorais cresçam e se dividam. A maioria desses tumores não traz desconforto ao paciente, quando traz está relacionado ao tamanho e ao local que se estabeleceu, tumores localizados no abdômen podem gerar constipação, dor e inchaço. Já tumores no pescoço e cabeça podem causar dor de cabeça, pressão sinusal, congestão nasal e alteração de visão. Essa patologia normalmente não

prossegue como um comportamento maligno e agressivo. Contudo, eventualmente cerca de 10% a 30% dos casos podem reincidir e desenvolver metástases (PURGINA, 2022).

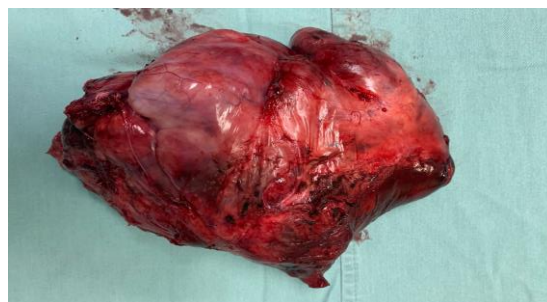
Na análise histológica, tumores fibrosos aparecem como neoplasias de baixo grau com celularidade variável. As células tumorais são ovoides a fusiformes com núcleos arredondados a ovais, cromatina fina uniformemente distribuída, nucléolos discretos e citoplasma levemente eosinofílico bipolar com bordas celulares indistintas. O pleomorfismo nuclear é mínimo, e as mitoses são geralmente raras ou ausentes. A celularidade é variável e inversamente relacionada ao conteúdo de colágeno. Áreas de necrose, hemorragia ou degeneração cística podem ser evidentes, particularmente em lesões grandes ou malignas. A coloração imuno-histoquímica mostra que as células tumorais são imunorreativas para CD34 e Bcl-2. (SOUZA JÚNIOR *et al.*, 2019).

Figura 6.2 Peça anatômica retirada e enviada para patologia



Fonte: Autoria própria.

Figura 6.3 Peça anatômica em outro ângulo



Fonte: Autoria própria.

INCIDÊNCIA

O tumor fibroso solitário pleural é uma condição rara, que possui baixa incidência. O tumor pode ocorrer em qualquer faixa etária, desde crianças até idosos, embora sejam mais comuns em adultos jovens, com uma média de idade ao diagnóstico entre 40 e 60 anos. Não há uma predominância clara entre os sexos, com incidência similar entre homens e mulheres. Estima-se que sua incidência gira em torno de 0,2 a 2,8 casos/100.000 habitantes por ano, sendo 50% destes casos assintomáticos (ROSA *et al.*, 2021). Apesar de sua raridade, o tumor fibroso solitário de pleura pode causar preocupação devido aos seus sintomas e potenciais de complicações, especialmente quando não diagnosticado precocemente.

DIFICULDADES NO DIAGNÓSTICO

O tumor fibroso solitário da pleura (TFSP) foi descrito pela primeira vez na literatura em 1931. Essa patologia muitas vezes é descoberta em exames de imagens de rotina, visto que muitos pacientes são assintomáticos. Nesse contexto, o diagnóstico radiológico nem sempre é imediato e certo, visto que muitos médicos não estão acostumados e treinados a reconhecerem esse amplo espectro que envolve a interpretação da imagem do TFSP.

Nas radiografias de tórax de TFSP de pequeno porte, geralmente, é possível identificar uma massa sólida, lobular e bem definida, que pode estar localizada em uma fissura ou periferia pulmonar. Entretanto, tumores maiores e que aparecem na região mediastinal podem ser de difícil análise por apresentarem características semelhantes a massas pulmonares primárias ou mediastinais.

Figura 6.4 Raio-X coronal da paciente



Fonte: Autoria própria.

Figura 6.5 Raio-X do tumor localizado no hemitórax esquerdo da paciente.



Fonte: Autoria própria.

Na tomografia computadorizada, o TFSP de pequena extensão frequentemente é visualizado como uma massa homogênea, bem definida, não invasiva, lobular, de tecidos moles e aderida à parede torácica. Todavia, lesões de grande porte apresentam-se heterogêneas e muitas vezes não manifestam características sugestivas de tumor pleural. Dessa forma, os ângulos agudos formados pelo tumor podem sugerir, por exemplo, se tratar de uma massa pulmonar subpleural, característico de um câncer de pulmão.

Figura 6.6 TC transversal do tumor da paciente



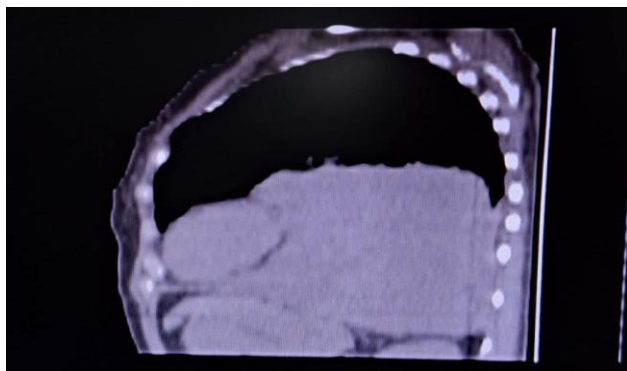
Fonte: Autoria própria.

Figura 6.7 TC em ângulo coronal da TFS



Fonte: Autoria própria.

Figura 6.8 TC em ângulo sagital do TFS



Fonte: Autoria própria.

Na ressonância magnética, é observado um grande realce do TFSP devido a sua alta vascularização. Contudo, ainda assim pode haver uma certa variabilidade na intensidade, já que a quantidade de colágeno, fibroblastos e áreas necróticas no tumor podem alterar o registro da imagem (CARDINALE *et al.*, 2010).

O diagnóstico diferencial entre TFSP benigno e maligno é complexo e consideravelmente difícil. Embora alguns profissionais e alguns aspectos das imagens radiológicas consigam inferir o tipo de tumor, como a atenuação homogênea da lesão e a mobilidade do tumor (com presença de pedículo) é uma sugestiva característica de tumores benignos, significativa parcela da literatura considera impossível diferenciar o benigno do maligno sem a presença de outras ferramentas. Dessa forma, as análises microscópicas e as técnicas de imuno-histoquímica auxiliam na interpretação e no comportamento da doença (SOUZA JÚNIOR *et al.*, 2019).

SÍNDROME DE DOEGE-POTTER

Encontram-se na literatura ainda casos de Tumor Fibroso Solitário Pleural, acompanhados de hipoglicemia severa, sendo esse fator característico da síndrome de Doege-Potter. Esta síndrome está presente em cerca de 2-3% dos casos, sendo a hipoglicemia resultante de uma produção excessiva de IGF-2 pela massa tumoral.

Portanto, é importante reconhecermos essa condição uma vez que a síndrome de Doege-Potter pode apresentar sintomas mais graves devido à sua associação com hipoglicemia (CAMPOS, 2012).

TRATAMENTO

O manejo padrão ouro para o Tumor Fibroso Solitário é a ressecção cirúrgica completa com margens negativas, mesmo para tumores classificados como de alto risco, dado o baixo potencial metastático geral e a falta de terapia adjuvante eficaz. As opções de ressecção variam conforme a apresentação do tumor, lesões < 5 cm pedunculada pode-se optar por videotoracoscopia, já grandes lesões sésseis e aqueles com metástases intrapleurais ipsilaterais podem ser ressecados através de toraco-

tomia, necessitando realizar lobectomia ou pneumectomia (DEMICCO, 2023).

Como segunda linha de tratamento há terapias adjuvantes como radioterapia e quimioterapia em casos específicos. Terapias-alvo também são exploradas para inibir os mecanismos moleculares envolvidos na progressão tumoral. Tratamentos alternativos, como embolização arterial seletiva e ablação por radiofrequência, podem ser considerados em casos selecionados. No entanto, a eficácia dessas abordagens menos convencionais requer mais investigação. A escolha do tratamento adequado deve ser individualizada e feita em conjunto com uma equipe multidisciplinar, considerando as características do paciente e o estágio da doença. (OLIVEIRA, 2022).

POTENCIAL DE RECUPERAÇÃO

Na grande maioria dos casos a excisão do tumor é curativa, especialmente se o tumor for benigno, onde a maioria dos casos serão curados após o procedimento cirúrgico. Para os casos benignos apenas 8% terão recidiva após a primeira ressecção, sendo esses, geralmente curados por cirurgia adicional (SILVA *et al.*, 2021).

No entanto para tumores malignos o prognóstico pode ser menos favorável, com uma probabilidade maior de recorrência. Nesses casos cerca de 50% dos pacientes serão curados após a primeira ressecção. Cerca de 63% terão recorrências do tumor e mais da metade voltarão à progressão da doença em 2 anos (SILVA *et al.*, 2021).

Assim, é essencial que os pacientes diagnosticados com TFSP recebam um acompanhamento médico regular e monitoramento cuidadoso após o tratamento inicial, a fim de detectar precocemente quaisquer sinais de recorrência e garantir que eles recebam o cuidado adequado conforme necessário.

Com uma abordagem adequada e acesso a tratamentos modernos, muitos pacientes com Tumor Fibroso Solitário Pleural podem esperar uma recuperação satisfatória e uma qualidade de vida melhorada.

CONCLUSÃO

Diante do exposto, é possível observar que o Tumor Fibroso Solitário Pulmonar representa um desafio diagnóstico para os profissionais de saúde, especialmente devido à sua raridade e à variedade de apresentações clínicas. O relato de caso apresentado evidencia a importância da investigação aprofundada diante da persistência de sintomas respiratórios após tratamentos comuns, como aconteceu com a paciente inicialmente diagnosticada como Pneumonia Adquirida na Comunidade (PAC). A presença de características histológicas específicas nos exames laboratoriais da paciente, como a positividade para CD34, STAT6, Bcl-2 e Bcl-6, em conjunto com a localização do tumor, sugeriu Tumor Fibroso Solitário. A literatura estudada confirmou e mencionou os mesmos indicadores imuno-histológicos, reafirmando o diagnóstico de Tumor Fibroso Solitário. Entretanto, a localização do tumor da paciente, região pulmonar, apresentou uma diferença significativa ao que é frequentemente encontrado na literatura científica, visto que o mais comum é pleural. A abordagem multidisciplinar, envolvendo especialistas em cirurgia torácica, patologia e radiologia, é fundamental para o diagnóstico correto e o estabelecimento do tratamento adequado. A análise histopatológica e imuno-histoquímica das amostras obtidas durante procedimentos cirúrgicos são cruciais para diferenciar o Tumor Fibroso Solitário de outras neoplasias pulmonares, visto que a apresentação clínica dos pacientes normalmente é muito similar, bem como para determinar

seu potencial maligno. Além disso, o conhecimento de condições relacionadas ao tumor, como a síndrome de Doege Potter, é de extrema importância uma vez que diferentes sintomas podem ser associados a ela sendo o principal deles a hipoglicemia.

O tratamento demonstra-se eficaz com a ressecção total do tumor, apresentando uma baixa reincidência para casos benignos.

Ademais, o acompanhamento cuidadoso pós-tratamento é crucial, sendo necessário um monitoramento contínuo em casos malignos.

Portanto, concluímos que o Tumor Fibroso Solitário Pulmonar demanda uma abordagem interdisciplinar e individualizada, visando um diagnóstico precoce e preciso, bem como um manejo terapêutico eficaz para otimizar os resultados clínicos e garantir uma melhor qualidade de vida aos pacientes, além da necessidade premente de mais estudos e maior visibilidade para essa condição clínica.

A ausência de uma quantidade significativa de casos documentados ressalta a importância de aumentar a conscientização entre os profissionais de saúde e incentivar a divulgação de experiências clínicas para enriquecer o conhecimento sobre a doença. Investimentos em pesquisa e colaborações interdisciplinares são essenciais para aprimorar a compreensão dos mecanismos subjacentes, melhorar as estratégias de diagnóstico e aprimorar os protocolos de tratamento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BELTRÁN-GARCÍA, Tatiana Carolina *et al.* Tumor fibroso solitario gigante de pleura en paciente joven. *Revista ciencias de la salud*, v. 17, n. 2, p. 373-384, 2019. DOI:10.12804/revistas.urosario.edu.co/revsalud/a.7946 . Disponível em: <http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S1692-72732019000200373&script=sci_arttext>. Acesso em: 8 mar. 2024.
- CAMPOS, Rodrigo *et al.* Síndrome de Doege-Potter: hipoglicemia secundaria a tumor fibroso solitario de la pleura. *Revista médica de Chile*, v. 140, n. 3, p. 353-357, 2012. DOI:10.4067/S0034-98872012000300011
- CARDINALE, Luciano *et al.* Imaging of benign solitary fibrous tumor of the pleura: a pictorial essay. *Rare Tumors*, v. 2, n. 1, p. 1-4, 2010. Disponível em: <<https://journals.sagepub.com/doi/10.4081/rt.2010.e1>>. Acesso em: 5 mar. 2024.
- DEMICO, Elizabeth *et al.* Solitary fibrous tumor. Up to date. 25 maio, 2023. <<https://www.uptodate.com/contents/solitary-fibrous-tumor?search=tumor>> Acesso em: 17 março 2024.
- OLIVEIRA, A. F. Tratado brasileiro de cirurgia oncológica da Sociedade Brasileira de Cirurgia Oncológica (SBCO). 1ª ed. Rio de Janeiro: Rubio, 2022. ISBN: 9786588340226
- PURGINA, Bibiana. Tumor fibroso solitário. [S. l.], 3 ago. 2022. Disponível em: <<https://www.mypathologyreport.ca/pt/diagnosis-library/solitary-fibrous-tumour/>>. Acesso em: 5 mar. 2024.
- ROSA, Nicolas Cechinel *et al.* Tumor Fibroso Solitário De Pleura: Um Relato De Caso. *Ciências Da Saúde: Desafios, Perspectivas E Possibilidades-Volume 1*, v. 1, n. 1, p. 309-326, 2021. DOI:10.37885/210203126
- SILVA, Beatriz Figueiredo *et al.* Caminhos do tratamento cirúrgico no tumor fibroso solitário da pleura: uma revisão de escopo Pathways of surgical treatment in solitary fibrous tumor of the pleura: a scope review. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 4, n. 4, p. 16123-16132, 2021. DOI:10.34119/bjhrv4n4-136
- SOUZA JÚNIOR, Arthur Soares *et al.* Tumor fibroso solitário da pleura: uma causa rara de elevação da base pulmonar direita. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 45, p. e20180006, 2019. DOI:10.1590/1806-3713/e20180006 . Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/jbpneu/a/nYDMxvCHZvkgXjZmcNXpCPD/?format=html&lang=pt#>>. Acesso em: 7 mar. 2024.

Capítulo 7

NEOPLASIAS DO PLEXO BRAQUIAL: MANIFESTAÇÕES FISIOPATOLÓGICAS E ABORDAGENS CIRÚRGICAS

VINICIUS DE FREITAS ANDRADE¹
JULIA CAMARGO DE CASTRO PAVIN¹
LORRANY NOGUEIRA¹
POLIANA DA SILVA BARRAL¹
SARAH MÍSTICA SIMPLÍCIO SILVA¹
VICTOR GARCIA OLIVEIRA¹

1. Discente – Universidade Anhembi Morumbi

Palavras-chave: Neoplasias; Plexo braquial; Abordagens cirúrgicas.

INTRODUÇÃO

As neoplasias do plexo braquial são manifestações clínico patológicas raras que tem como características principais alterações que são refletidas em incapacidades neuromusculares dos pacientes afetados, cuja base problemática é reflexo de tumorações presentes em suas ramificações nervosas. O diagnóstico, na maioria das vezes, é um desafio para a equipe médica, tanto no que se refere a sintomatologia nessa região, quanto na etiologia dessa complexa patologia.

Como a maioria dos tecidos, os nervos periféricos podem sofrer alterações inflamatórias, infecciosas, hamartomatosas e neoplásicas, primárias ou metastáticas. Os tumores dos nervos periféricos compõem um conjunto de tumores neuroepiteliais definidos por sua localização anatômica distinta e caracterizados por sua diversidade histológica (SIQUEIRA, 2016).

O plexo braquial é um grupamento de nervos que percorre o pescoço, o ombro e a axila, além disso, é derivado dos componentes distais da raiz no pescoço e se estende na axila. Conforme percorrem o ombro e o braço, o plexo braquial se divide em raízes, troncos, divisões, fascículos e ramos terminais.

As manifestações clínicas das neoplasias dependem do local da tumoração, das relações anatômicas, e do tipo de tumor, haja vista suas especificidades características, podendo estar presentes ou não, dores locais ou irradiadas, fraqueza, parestesia ou hiperalgesia. A maioria dos pacientes que são acometidos por tumorações no plexo braquial apresentam a dor como principal característica clínica manifestada, geralmente muito intensa. Nesse aspecto, o exame físico motor e sensorial deve ser realizado de forma eficaz e detalhada, para que um diagnóstico efetivo seja realizado, de forma adicional deve-se buscar sempre que possível a

exigência de ferramentas adicionais sejam exames laboratoriais, sejam exames de imagem do plexo.

As neoplasias benignas (Schwannomas ou Neurilemomas) possuem origem esporádica, sendo constantemente solitárias e mostram-se como uma massa palpável e indolor nas regiões cervical e supraclavicular, além disso podem desencadear sintomas de compressão nervosa, como dor, perda sensorial, alterações na vigília e paresia, o que exige um cuidado maior para o seu manejo. A relevância clínica está em sua capacidade de provocar lesão nervosa direta, podendo geralmente infiltrar-se em tecidos circundantes, ou gerar efeito de massa no local.

Por outro lado, as neoplasias malignas também denominadas Schwannomas malignos, sarcomas neurogênicos ou ainda neurofibrosarcomas, são afecções que surgem a partir de mutações ou manifestam-se como evolução clínica da neurofibromatose tipo 1 (NF1). Essa doença apresenta classificações com base na hipercelularidade, hipercromasia e aumento nuclear simultâneo. Geralmente acometem adultos jovens entre 20 e 50 anos e raramente incidem na faixa pediátrica (SIQUEIRA, 2016).

O plexo braquial fica próximo ao pulmão, à mama e ao sistema linfático. Portanto, a invasão neoplásica pode resultar em disfunção do plexo braquial. Em pacientes internados em um grande centro oncológico na década de 1970, descobriu-se que 0,43% tinham plexopatia braquial. A frequência é maior em pacientes com câncer de mama, onde até 4,9% apresentam sintomas de plexopatia braquial até 5 anos após o tratamento (RUBIN, 2020).

Outrossim, as abordagens cirúrgicas caracterizam-se pela estreita relação com o tipo de tumor, sob essa ótica, cada tipo de neoplasia deve ser trabalhada e projetada pela equipe médica pensando em eliminar ou diminuir possíveis sequelas para o paciente, almejando

sempre a melhor qualidade de vida alcançável. Novas técnicas cirúrgicas estão se tornando efetivas no tratamento desses tipos de tumores, enquanto a tecnologia evolui, os pacientes esperam prontamente pela oportunidade de usufruir do mais alto poderio tecnológico da comunidade médica científica.

O objetivo deste estudo foi demonstrar as manifestações clínicas das neoplasias do plexo braquial, além de explicar sua anatomia, abordando as principais características correlacionadas com os tipos de tumorações, bem como as principais intervenções cirúrgicas necessárias para cada tipo de comorbidade.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, realizada no período de março a abril de 2024, por meio de pesquisas nos livros Tratado de Neurocirurgia de Mário G. Siqueira, e Anatomia Orientada para a Clínica, de Keith L. Moore, e nas bases de dados Portal Regional da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *National of Library of Medicine* (MEDLINE) e *ScienceDirect*. Foram utilizados os descritores: “*Brachial Plexus*” e “*Neoplasms*”, conforme orientação dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) desta busca foram encontrados 215 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês, português e espanhol; publicados no período de 2019 a 2024 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo revisão da literatura e metanálises, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção restaram 11 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa

para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: Neoplasias benignas e malignas, tipos e manifestações clínicas, além das principais abordagens cirúrgicas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Hodiernamente, encontram-se na literatura diversas definições sobre os acometimentos do plexo braquial. Nesse contexto, essas manifestações podem ser divididas em basicamente três categorias: lesões não neoplásicas, como as decorrentes de trauma, consideradas lesões pseudotumorais, lesões neoplásicas benignas, que se subdividem em schwannomas, neurofibromas e perineuriomas; e lesões neoplásicas malignas, designadas tumores malignos da bainha do nervo periférico (TMBNP) (SIQUEIRA, 2016).

Essas patologias podem se manifestar de forma isolada, sobrepondo-se ou ainda existir de forma mútua, originando tumores com características híbridas.

Anatomicamente, a grande maioria dos nervos do membro superior origina-se no plexo braquial. Este, é formado pela união dos ramos anteriores dos quatro últimos nervos cervicais (C5-C8) e o primeiro nervo torácico (T1), que constituem as raízes do plexo braquial.

As raízes geralmente atravessam entre os músculos escalenos anterior e médio, acompanhados pela artéria subclávia. Na parte inferior do pescoço, as raízes unem-se para formar três troncos: Um tronco superior (união das raízes de C5 e C6), um tronco médio (continuação da raiz de C7), e um tronco inferior (união das raízes de C8 e T1). As divisões dos troncos formam os três fascículos do plexo braquial: As divisões anteriores dos troncos superior e médio unem-se para formar o fascículo lateral, a divisão anterior do tronco inferior continua

com o fascículo medial, e as divisões posteriores dos três troncos unem-se para formar o fascículo posterior. Por fim, o fascículo lateral ramifica-se no ramo terminal musculocutâneo e na raiz lateral, o fascículo posterior ramifica-se na raiz axilar e radial, e o fascículo medial ramifica-se no ramo terminal ulnar e na raiz medial, esta última une-se à raiz lateral do fascículo lateral para formar o ramo terminal mediano (MOORE *et al.*, 2019).

NEOPLASIAS BENIGNAS DO PLEXO BRAQUIAL

Os schwannomas são lesões benignas do sistema nervoso periférico de origem predominante nas células de Schwann (ABDOLRAZAGHI *et al.*, 2020). Também conhecidos como neurilemomas, possuem a propriedade de serem encapsulados e bem demarcados e apresentam crescimento demasiadamente lento. Schwannomas que se originam do plexo braquial são extremamente raros e representam apenas 5% de todos os tumores dos membros superiores (RUBIN, 2020).

A presença de um schwannoma no plexo braquial exige cautela por parte dos cirurgiões devido à proximidade das estruturas vitais nervosas e arteriais principalmente, o que requer uma abordagem cuidadosa para o seu manejo.

Além disso, esses tumores podem desencadear sintomas de compressão nervosa como dor intermitente, perda sensorial ou parestesia leve, nesse sentido, testes complementares, motores e neurológicos são importantes para compor a história clínica do paciente e identificar possíveis diferentes diagnósticos, como por exemplo: Teste de Tinel; Teste de Donatelli; Teste de rotação dinâmica; Teste de assistência escapular modificado; Teste do monofilamento de Semmes-Weinstein; Teste de flexão do cotovelo; Teste de rotação interna do ombro; Teste de colapso do arranhão no túnel cubital; dever-se-á somar-se a estes, exames de imagem ou exa-

mes histopatológicos (LANFRANCHI *et al.*, 2023).

Nesse ínterim, a dor é um sintoma comum e proeminente em pacientes com plexopatias braquiais. A dor pode ser intensa e pode ser sentida como uma qualidade profunda, dolorosa ou queimante. A localização da dor reflete a porção do plexo lesionada e frequentemente envolve o ombro ou o braço nas lesões da parte superior do tronco e o braço ou mão distal nas lesões da parte inferior do tronco, embora os pacientes possam não ser capazes de localizar distintamente a dor (RUBIN, 2020).

Para além disso, é muito importante enfatizar que, na prática clínica, é frequentemente desafiador distinguir entre Schwannomas do plexo braquial e linfonodos patológicos, pois estes últimos, seja como metástase ou linfoma, também podem exibir características intrínsecas como perda do hilo gorduroso normal, hipocogenicidade e tendência à multiplicidade, bilateralidade e alterações nodais ou perinodais. Tais aspectos podem servir como pontos de referência radiológica para o diagnóstico diferencial (BANIK, *et al.*, 2021).

Ademais Banik *et al.* (2021), ao submeter amostras de tumores benignos ao exame anatomopatológico, evidenciou a presença de células tumorais que estavam dispostas em fascículos curtos, tendo um núcleo vesicular alongado e citoplasma fibrilar moderado. Nenhuma atividade mitótica foi observada. A análise imuno-histoquímica do tumor mostrou uma expressão forte e difusa de positividade para S-100, que confirmou ser um schwannoma. A grosso modo, esses tumores são redondos, ovais ou plexiformes e podem ser amarelos, cinza, rosa ou castanhos.

O diagnóstico de invasão neoplásica do plexo braquial é confirmado por exames de imagem. A Ressonância Magnética com contraste é a principal tecnologia de imagem utili-

zada e pode demonstrar vários achados, incluindo massa comprimindo ou infiltrando o plexo braquial, hiper intensidade em T2, desorganização fascicular, realce nodular ou espessamento do plexo (RUBIN, 2020).

Devido a sua natureza tratável, esses tumores mostram uma afinidade positiva com a fisioterapia, e em situações mais desafiadoras essa intervenção resultou em melhorias significativas. Quando devidamente prescrita e supervisionada por profissionais capacitados, a fisioterapia se torna uma opção terapêutica viável, desde que sejam descartados os possíveis alertas de uma neoplasia maligna, a fim de não agravar o quadro sintomatológico do paciente (LEFRANCHI *et al.*, 2023).

O tratamento sintomático para o controle da dor inclui medicamentos neuropáticos e outros analgésicos, bloqueios nervosos regionais e, ocasionalmente, bombas de infusão. A maioria dos tumores benignos do plexo braquial pode ser ressecada completamente e seguramente através de técnicas microcirúrgicas e eletrofisiologia intraoperatória.

A remoção é recomendada como tratamento de escolha para tumores que causam déficits e desconfortos neurológicos, aumentam gradativamente de volume e são suspeitos de serem tumores malignos (FEMIA *et al.*, 2021). A remoção completa do tumor e a preservação do nervo é o objetivo ideal. Como o schwannoma está bem encapsulado, quase sempre é possível enuclear e separar o tumor da bainha nervosa.

Alguns dos possíveis déficits neurológicos pós-operatórios comuns são dor, dormência, e formigamento no membro superior, perda de sensibilidade sobre o polegar ou fenômenos neurológicos devido a possíveis rupturas de raízes nervosas (YUCE *et al.*, 2019).

NEOPLASIAS MALIGNAS DO PLEXO BRAQUIAL

As neoplasias malignas da bainha do nervo periférico eram inicialmente designadas pelos termos schwannomas malignos, sarcomas neurogênicos e neurofibrossarcomas. Por definição, este tumor é originado do nervo propriamente dito ou que apresenta diferenciação a partir de componentes de sua bainha, como as células de Schwann ou as células perineurais.

Cerca de 50% dessas lesões surgem a partir de mutações. A outra metade se distribui entre pacientes com neurofibromatose tipo 1 (NF1), nos quais o tumor maligno ocorre a partir de um neurofibroma, lesão inicialmente benigna; pacientes submetidos à radioterapia, nos quais a neoplasia ocorre em áreas expostas à radiação, em geral 15 a 18 anos após o tratamento; ou de um tumor neuroectodérmico, como o ganglioneuroma, o ganglioneuroblastoma ou mesmo de um feocromocitoma, menos comum (SIQUEIRA, 2016).

Geralmente, os TMBNPs acometem adultos jovens, entre 20 e 50 anos, e raramente incidem na faixa pediátrica. Quando ocorre em crianças, o TMBNP está nos tumores esporádicos, a idade média é de 40 a 44 anos, enquanto nos pacientes com NF1 é de 20 a 35 anos associado a NF1 em 50 a 60% dos casos (SIQUEIRA, 2016).

1. Mixofibrossarcoma (MFS)

O mixofibrossarcoma (MFS) é um tipo raro de sarcoma de tecidos moles, representando aproximadamente 5% a 10% de todos os tumores malignos de tecidos moles. Afeta principalmente os membros de indivíduos idosos, comumente entre 60 e 80 anos. O MFS geralmente ocorre na fáscia superficial dos membros, com apenas uma pequena percentagem ocorrendo em locais mais profundos (LIU *et al.*, 2023).

Quando presente no plexo braquial, manifesta-se como uma massa causando dor intensa e geralmente dormência no braço (LIU *et al.*, 2023).

Acerca da pesquisa sobre essa manifestação, a ressonância magnética (RM) é considerada a modalidade de imagem preferida para o diagnóstico de MFS, mas o ultrassom é frequentemente utilizado devido à sua superficialidade e conveniência. O sinal da cauda, uma característica de imagem distintiva do MFS, está presente em muitos casos, especialmente os superficiais. No entanto, esse sinal também pode estar presente em outros tipos de tumores (LEFRANCHI *et al.*, 2023).

2. Tumor rabdóide maligno extrarrenal

Outrossim, é possível observar na literatura casos mais raros que estão intrinsecamente relacionados ao diagnóstico maligno no plexo braquial, é o caso por exemplo, do tumor rabdóide maligno, esses tumores são considerados extremamente raros, representando menos de 1% tanto dos sarcomas infantis quanto dos sarcomas de tecidos moles, com aproximadamente 15 novos casos diagnosticados nos Estados Unidos a cada ano. A incidência em adultos é ainda mais incomum (SANT *et al.*, 2022).

Embora mais comumente encontrados nos rins e no sistema nervoso central, os tumores rabdóides malignos foram documentados em praticamente todos os tecidos moles do corpo, incluindo pele, fígado, pulmão, pescoço, bexiga, coração, ovário, retroperitônio, mediastino e músculos paravertebrais (SANT *et al.*, 2022). Essa ampla distribuição, apesar da raridade, destaca a complexidade desses tumores e a dificuldade no diagnóstico e tratamento.

Embora manejos cirúrgicos como a ressecção tumoral, a radioterapia e a quimioterapia sejam frequentemente utilizadas quando acometem o plexo braquial, não há evidências claras sobre a eficácia dessas abordagens devido à

escassez de casos e à rápida progressão da doença (LEFRANCHI *et al.*, 2023).

Essa falta de informações dificulta a criação de diretrizes claras para o manejo desses tumores, tornando cada caso uma situação única que requer uma abordagem individualizada.

A recorrência do tumor e a rápida progressão da doença, apesar do tratamento, destacam a necessidade de abordagens terapêuticas mais eficazes para melhorar os resultados (LIU *et al.*, 2023). A raridade dos tumores rabdóides malignos extrarrenais, destaca a necessidade de maior conscientização sobre essa condição, bem como de pesquisas adicionais para entender melhor sua patogênese e desenvolver abordagens terapêuticas mais eficazes.

3. Hemangiomas

Em consonância com os estudos atuais sobre a diversidade das neoplasias malignas, os hemangiomas são geralmente diagnosticados como um sarcoma ou tumor da bainha do nervo periférico (ABDOLRAZAGHI *et al.*, 2020).

Não há predileção sexual para esse tumor, e a idade de início é na idade adulta jovem. Além disso, este tipo de tumor é mais comum em pacientes com doença de Von Recklinghausen (ABDOLRAZAGHI *et al.*, 2020). Em pacientes com tumores do plexo braquial, a dor tende a ser constante e em queimação, sendo a parestesia uma ocorrência comum.

A perda muscular depende dos grupos musculares envolvidos nesta condição. A dor geralmente não é afetada pela atividade e não pode ser aliviada mesmo com narcóticos potentes.

O hemangioma extraneural do plexo braquial é uma condição muito rara. Se houver suspeita nos achados de ressonância magnética, a angiotomografia ou angiografia pode ser útil. Para reduzir o risco de sangramento, principalmente em pacientes com tumor maior que 3 cm na angiografia, a embolização torna-se muito

importante no manejo dessa patologia (ABDOLRAZAGHI *et al.*, 2020).

ABORDAGENS CIRÚRGICAS

O tratamento dos tumores do plexo braquial está significativamente atrelado às características típicas de cada tipo próprio de manifestação neoplásica. Sob essa ótica, a abordagem cirúrgica torna-se extremamente importante no manejo específico da massa tumoral, haja vista a individualidade que está presente na sintomatologia clínica de cada paciente, dessa forma, o tipo de tumor, o local primário do tumor, seu tamanho, inervações ou metástases devem ser tomadas como ponto de partida para uma correta tomada de decisão.

1. Ressecção microcirúrgica

A ressecção microcirúrgica é uma das principais formas de tratamento para tumores benignos do plexo braquial. Um estudo de Yuce *et al.* (2019) mostrou que a ressecção microcirúrgica guiada por ultrassom é uma técnica segura e com uma boa eficiência para a remoção completa da maioria dos pequenos Schwannomas benignos do plexo braquial. O uso do ultrassom facilita a visualização clara das estruturas vasculares e neurais, o que reduz a ocorrência de complicações graves (BANIK *et al.*, 2021).

No entanto, dependendo da localização do tumor, pode haver um risco aumentado de danos nos nervos durante a cirurgia. (FEMIA *et al.*, 2021) demonstrou um caso de um homem de 72 anos submetido à ressecção toracoscópica videoassistida (VATS) de um Schwannoma do plexo braquial (T1) com monitorização neurofisiológica intraoperatória (IOMN). O IONM permite a detecção precoce de danos nos nervos, permitindo a ressecção completa do tumor com risco mínimo de complicações neurológicas pós-operatórias. Já os estudos de Shekouhi *et al.* (2023) enfatizaram que a ressecção com-

pleta dos tumores do plexo braquial pode ser alcançada com microcirurgia adequada e monitoramento eletrofisiológico.

Contudo, em alguns casos, especialmente em neurofibromas, a ressecção total pode ser desejável para preservar a função nervosa máxima. Em conclusão, a abordagem cirúrgica para tratar tumores do plexo braquial depende do tamanho do tumor e, mais importante, do local primário do tumor (FEMIA *et al.*, 2021). A ressecção microcirúrgica guiada por ultrassom e a ressecção cirúrgica toracoscópica videoassistida com monitoramento neurofisiológico intraoperatório fornecem alternativas seguras e eficazes para a remoção do schwannoma do plexo braquial. A ressecção completa dos tumores do plexo braquial é potencialmente curativa e apresenta excelentes resultados.

2. Avaliação 3D em realidade aumentada

A anatomia da região do plexo braquial é complexa, por isso a gestão destes tumores um desafio para os cirurgiões. Os princípios cirúrgicos atuais adotam a preservação dos nervos funcionais próximos enquanto se tenta ressecar completamente o tumor. Com a melhoria da tecnologia de RM, imagens se tornaram mais nítidas e precisas, o que está relacionado com o diagnóstico clínico e o tratamento de tumores.

As imagens de Ressonância Magnética (RM) podem ser reconstruídas em imagens 3D, no entanto, são apresentadas geralmente em formato 2D, a falta de representação espacial 3D limita o valor da aplicação da RM no planejamento pré-operatório e na navegação intraoperatória (ZHAO *et al.*, 2024). Espera-se que a utilização destas visualizações 3D melhore a compreensão da localização precisa dos tumores e ajude na avaliação de estruturas anatômicas vitais, incluindo artérias, veias e nervos.

A ressecção completa do tumor preservando os nervos e vasos sanguíneos circundantes é um grande desafio. Qualquer lesão em uma

dessas estruturas pode levar a sérias complicações no movimento do membro ou na função sensorial (FEMIA *et al.*, 2021). Os métodos convencionais de imagem 2D são limitados para informações posicionais. A conversão de dados convencionais de RM em visualização 3D pode fornecer uma compreensão global das estruturas anatômicas para melhorar a ressecção do tumor sem comprometer as funções normais.

Em um estudo de Zhao *et al.* (2024) os pesquisadores introduziram um sistema inovador de navegação baseado em um *software* de realidade aumentada (RA) especificamente concebido para tumores do plexo braquial, marcando a primeira aplicação de um sistema de navegação 3D nesta região.

Foram construídos modelos 3D da região cirúrgica do doente com base em imagens de RM pré-operatórias e carregadas para o *software* de RA no *head-mounted display* (HMD).

No pré-operatório, os modelos 3D representavam com precisão a morfologia do tumor, permitindo a avaliação das variações anatômicas dos doentes e orientando o desenho das incisões cirúrgicas mais adequadas (ZHAO *et al.*, 2024). No intraoperatório, os modelos 3D foram projetados no corpo do doente através de HMD, permitindo a visualização simultânea do campo cirúrgico e dos modelos de navegação no mesmo campo de visão.

A visualização em tempo real proporcionou uma orientação valiosa ao prever a relação anatômica entre o tumor e as estruturas circundantes, prevenindo potenciais lesões em nervos e vasos sanguíneos críticos.

3. Técnica de renderização de volume cinematográfico (cVRT)

A técnica de renderização de volume cinematográfico (cVRT) baseia-se nos princípios da renderização de volume (VR), que envolve a integração de dados volumétricos de alta reso-

lução de imagens médicas para criar uma representação 3D da estrutura interna de um objeto (CHEN *et al.*, 2023).

O cVRT é uma tecnologia de renderização em tempo real de nível de filme e uma tecnologia de simulação física precisa baseada na interação de luz e matéria. Múltiplas fontes de luz são usadas para produzir diversas interações entre a luz e os tecidos humanos (por exemplo, reflexão, refração, espalhamento primário e espalhamento secundário). A profundidade e a percepção morfológica foram enriquecidas e aprimoradas, formando uma sombra mais realista, que mostra com precisão o nível anatômico dos tecidos moles e vasos sanguíneos. Ao mesmo tempo, o efeito anatômico tridimensional tende a ser mais realista, fornecendo informações mais detalhadas e precisas para a prática clínica (CHEN *et al.*, 2023).

Os tumores relacionados à área do nervo do plexo braquial geralmente são completamente removidos por cirurgia. Uma avaliação abrangente é necessária antes de qualquer operação ou o nervo do plexo braquial será facilmente danificado durante a cirurgia.

Portanto, este estudo (CHEN *et al.*, 2023) tentou usar cVRT baseado em imagens do plexo braquial, combinadas com ressonância magnética aprimorada, para obter uma imagem de fusão tridimensional do tumor, nervo do plexo braquial e vasos sanguíneos após o processamento. Diferentes níveis de cor foram usados para distinguir os três tecidos. Neste modelo, a relação espacial e posicional entre o tumor, o nervo do plexo braquial e os vasos sanguíneos foram bem refletidos.

O cVRT mostrou a estrutura anatômica do plexo braquial com lesões tumorais circundantes e vasos sanguíneos em três dimensões, fornecendo informações de imagem mais precisas e realistas para uso clínico.

CONCLUSÃO

Este estudo indica que o manejo das manifestações neoplásicas é extremamente importante, haja vista seu potencial como causador de danos neuromusculares. Os Schwannomas e os Neurofibrossarcomas, apresentam diversas características próprias que os tornam alvo de diferentes abordagens terapêuticas, nesse sentido, o conhecimento correto das apresentações clínicas de cada tipo de neoplasia, as suas localizações no plexo braquial, o tamanho do tumor e suas possíveis ramificações adjacentes, compõem a base de busca dos médicos para elucidar suas possíveis causas e os melhores tratamentos possíveis.

Além disso, as abordagens cirúrgicas vêm sendo, atualmente, uma importante fonte de estudos clínicos que reverberam na melhor terapia para o paciente. Conforme as tecnologias se desenvolvem, a física médica acompanha os passos da indústria cirúrgica e outorgam um presente com novas ferramentas ultrarrealistas que melhoram significativamente a ação médica na ressecção tumoral.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABDOLRAZAGHI, Hosseinali *et al.* Large venous hemangioma of brachial plexus. *Annals of Cardiac Anaesthesia*, v. 23, n. 2, p. 218-220, 2020. DOI: 10.4103/aca.ACA_73_18. PMID: 32275040; PMCID: PMC7336981.
- BANIK, S. *et al.* Schwannoma in an accessory branch of the posterior cord of the brachial plexus: a rare case report. *Folia Morphologica*, v. 81, n. 3, p. 777-780, 2022. DOI: 10.5603/FM.a2021.0058. Epub 2021 Jun 1. PMID: 34060641.
- CHEN, Rui *et al.* The value of the cinematic volume rendering technique: magnetic resonance imaging in diagnosing tumors associated with the brachial plexus. *European Journal of Medical Research*, v. 28, n. 1, p. 569, 2023. DOI: 10.1186/s40001-023-01416-9. PMID: 38053185; PMCID: PMC10698996.
- FEMIA, Federico *et al.* Intraoperative neuromonitoring in thoracoscopic excision of brachial plexus schwannoma. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*, v. 34, n. 1, p. 156-158, 2022. DOI: 10.1093/icvts/ivab206. Epub 2021 Aug 18. PMID: 34999804; PMCID: PMC8923393.
- LANFRANCHI, Elena; FAIRPLAY, Tracy; TEDESCHI, Roberto. A case report: pain in the hand and tingling of the upper limb may be a symptom of a schwannoma in the supraclavicular region. *International Journal of Surgery Case Reports*, v. 110, p. 108664, 2023. DOI: 10.1016/j.ijscr.2023.108664. Epub 2023 Aug 16. PMID: 37597433; PMCID: PMC10460944.
- LIU, Weijie *et al.* Myxofibrosarcoma involving brachial plexus diagnoses by contrast-enhanced ultrasound: A case report. *Medicine*, v. 102, n. 50, p. e36626, 2023. DOI: 10.1097/MD.00000000000036626. PMID: 38115261; PMCID: PMC10727635.
- MOORE, Keith L.; DALLEY, Arthur F.; AGUR, Anne M. R. *Anatomia orientada para a clínica*. 8ª edição, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019. ISBN 978-85-277-2584-2
- RUBIN, Devon I. Brachial and lumbosacral plexopathies: A review. *Clinical Neurophysiology Practice*, v. 5, p. 173-193, 2020. DOI: 10.1016/j.cnp.2020.07.005. PMID: 32954064; PMCID: PMC7484503.
- SANT, Thomas *et al.* Extrarenal malignant rhabdoid tumor infiltrating the brachial plexus and spinal canal. *The Neuroradiology Journal*, v. 36, n. 1, p. 104-107, 2023. DOI: 10.1177/19714009221098368. Epub 2022 May 9. PMID: 35534016; PMCID: PMC9893167.
- SHEKOUHI, Ramin; CHIM, Harvey. Patient demographics, tumor characteristics, and outcomes following surgical treatment of benign and malignant brachial plexus tumors: a systematic review. *International Journal of Surgery*, v. 109, n. 4, p. 972-981, 2023. DOI: 10.1097/JS9.0000000000000309. PMID: 37097618; IDPM: PMC10389507.
- SIQUEIRA, Mario G. *Tratado de neurocirurgia*, 1ª. ed. – Barueri, SP: Manole, 2016. ISBN: 9788520447796
- YUCE, Ismail *et al.* Ultrasound-guided microsurgical excision for brachial plexus schwannomas: short-term clinical study. *Turk Neurosurg*, v. 29, n. 4, p. 594-597, 2019. DOI: 10.5137/1019-5149.JTN.25575-18.3. PMID: 30875079.
- ZHAO, Xuanyu *et al.* Clinical evaluation of augmented reality-based 3D navigation system for brachial plexus tumor surgery. *World Journal of Surgical Oncology*, v. 22, n. 1, p. 20, 2024. DOI: 10.1186/s12957-023-03288-z. PMID: 38233922; PMCID: PMC10792838.

Capítulo 8

REAÇÕES E COMPLICAÇÕES PÓS- TRANSFUSIONAIS: CARACTERÍSTICAS, MANEJO E PREVENÇÃO

ANELISA MOTTA BERTOLO¹
ESTER CARVALHO DE ALBUQUERQUE¹
GIOVANNA DE SOUZA LIMA¹
KÉSSIA NUNES SOUZA¹
LEONARDO VIANA FERNANDES¹
LETÍCIA PEREIRA DA SILVA¹
LUANA RAYELLE PEREIRA DE SOUSA¹
MARCOS DIONI BARBOSA DA SILVA¹
QUEREN HAPUQUE DO VALLE BARBOZA LIMA¹
THAINARA APARECIDA LOPES DOS SANTOS¹

1. *Discentes – Universidade Anhembi Morumbi - Mooca*

Palavras-chave: Transfusão; Transfusão Sanguínea; Reação Transfusional.

INTRODUÇÃO

A transfusão sanguínea é uma intervenção médica crucial, frequentemente utilizado para tratar pacientes com diversas condições de saúde, desde trauma grave até doenças hematológicas crônicas. No entanto, embora seja fundamental para salvar vidas, a transfusão de sangue não está isenta de riscos. Reações e complicações transfusionais podem ocorrer, representando um desafio significativo para profissionais de saúde e pacientes.

Este documento visa explorar as principais categorias de reações e complicações transfusionais, destacando três áreas específicas de preocupação: doenças infecciosas transmissíveis, reações transfusionais agudas e reações transfusionais tardias.

As doenças infecciosas transmissíveis representam uma preocupação significativa em transfusões sanguíneas, pois trata-se de uma ameaça potencial à segurança do receptor. Estas incluem vírus como o da hepatite B, hepatite C, HIV/AIDS, CMV, HTLV, bem como bactérias, parasitas e outros agentes infecciosos. A triagem cuidadosa de doadores e testes laboratoriais são realizados para detectar e prevenir a transmissão dessas infecções.

Além das doenças infecciosas, reações transfusionais agudas constituem outra área de preocupação. São aquelas que ocorrem durante ou imediatamente após a transfusão. Elas podem variar desde reações alérgicas leves até reações hemolíticas graves, onde os glóbulos vermelhos do doador são destruídos rapidamente pelo sistema imunológico do receptor. Outras reações agudas incluem reação hemolítica febril, reação anafiláticas e sobrecarga de volume, podendo variar em gravidade.

Por fim, as reações transfusionais tardias são aquelas que se manifestam horas, dias ou mesmo meses após a transfusão. Aloimuniza-

ção, reação do enxerto contra hospedeiro, sobrecarga de ferro e púrpura são exemplos dessas complicações. Embora menos comuns do que as reações agudas, essas complicações ainda representam preocupações importantes para a segurança das transfusões sanguíneas.

Compreender essas diferentes categorias de reações e complicações transfusionais é essencial para garantir a segurança e eficácia da prática transfusional. Apesar dos avanços significativos na triagem de doadores e nos métodos de processamento do sangue, o risco de reações e complicações transfusionais nunca pode ser completamente eliminado. Portanto, é essencial que os profissionais de saúde estejam cientes dessas complicações, adotem medidas preventivas adequadas, triagem rigorosa de doadores, testes laboratoriais avançados, realizem vigilância contínua para garantir a segurança e eficácia das transfusões sanguíneas.

REAÇÃO HEMOLÍTICA AGUDA

A reação hemolítica aguda é uma resposta imunológica do corpo em que os anticorpos atacam e destroem as células vermelhas do sangue de forma rápida e intensa. Isso pode levar a uma redução repentina dos níveis de hemoglobina e causar sintomas como fadiga, palidez, icterícia (amarelecimento da pele e dos olhos), dor abdominal e nas costas, urina escura e diminuição da produção de urina.

Essa reação pode ser causada por diferentes fatores, incluindo transfusões sanguíneas incompatíveis (quando o sangue do doador não é compatível com o do receptor), incompatibilidade sanguínea do feto durante a gravidez, reações a medicamentos ou toxinas, infecções bacterianas ou virais, entre outros.

O tratamento da reação hemolítica aguda geralmente envolve a interrupção da causa subjacente da reação, como a suspensão da transfusão sanguínea, e a administração de tratamentos para combater os sintomas e promover a

recuperação, como a reposição de líquidos e a administração de medicamentos.

REAÇÃO HEMOLÍTICA TARDIA (RHT)

A RHT é uma reação imuno mediada que ocorre quando há incompatibilidade imunológica entre as hemácias do doador e do receptor. É necessária a exposição prévia do receptor ao antígeno, com produção de anticorpos capazes de destruir as hemácias incompatíveis.

Essa primeira exposição pode ocorrer durante a gestação, compartilhamento de agulhas ou contato com micro-organismos intestinais que mimetizam os antígenos envolvidos. Os anticorpos produzidos podem persistir em altas concentrações na circulação sanguínea e, quando novamente em contato com o antígeno, causar a RHT.

A RHT possui um amplo espectro de manifestações clínicas, podendo ser assintomática, causar hemólise semanas após a transfusão ou cursar com hemólise intravascular instantânea e maciça, que pode evoluir para coagulação intravascular disseminada (CIVD), choque e insuficiência renal aguda.

A identificação precoce dos sinais e sintomas é fundamental sendo feita por testes de compatibilidade de hemácias, que inclui classificação ABO e fator RhD, triagem de anticorpos IgG contra outros antígenos eritrocitários (exceto ABO) e prova cruzada.

Alguns sinais e sintomas da RHT:

- Febre;
- Sudorese;
- Dor Torácica;
- Hipotensão;
- Náusea;
- Rubor;
- Dispneia;
- Hemoglobinúria;

O tratamento é fator decisivo no prognóstico do paciente e deve ser instituído imediatamente, uma vez que a RHT é considerada uma emergência médica.

REAÇÃO HEMOLÍTICA NÃO-IMUNE

A ocorrência hemolítica não imune refere-se a uma situação em que as células vermelhas do sangue são destruídas sem a intervenção do sistema imunológico, ao contrário da hemólise imune, que é causada por uma reação do sistema imunológico contra as próprias células vermelhas do sangue. A hemólise não imune pode ser causada por diversos fatores, como infecções, toxinas, medicamentos, doenças genéticas ou condições físicas, como trauma ou hemólise mecânica.

É essencial identificar e tratar a causa da reação hemolítica não imune. Isso pode envolver testes laboratoriais, como exames de sangue e culturas. O paciente pode precisar de monitoramento próximo dos sinais vitais, níveis de hemoglobina e outras funções orgânicas. Cuidados de suporte, como hidratação adequada e monitoramento da função renal, também são importantes.

Prevenção envolve:

- Evitar exposição a substâncias desencadeantes, como medicamentos e toxinas ambientais.
- Informar seus médicos sobre qualquer histórico de reações adversas a medicamentos ou condições médicas que possam aumentar o risco de reações hemolíticas;
- Realizar exames de compatibilidade antes de procedimentos médicos;
- Evitar misturar diferentes soluções de soro fisiológico 0,9%.

REAÇÃO FEBRIL NÃO-HEMOLÍTICA

A reação febril não hemolítica (RFNH) é uma resposta imune do organismo em relação aos antígenos presentes no sangue transfundido. Causa um aumento na temperatura corporal do paciente, geralmente apresentando febre, sem que haja destruição das células vermelhas do sangue (hemólise).

Quando há o contato entre o sangue do doador e o do receptor, ocorre uma reação imunológica que desencadeia a liberação de substâncias inflamatórias, como a interleucina-1 e o fator de necrose tumoral, que levam ao aumento da temperatura corporal.

Os sintomas da reação febril não hemolítica incluem febre e calafrios. Geralmente, esses sintomas desaparecem em algumas horas ou após a administração de medicamentos antitérmicos e antialérgicos. Para tratar a RFNH, é importante interromper a transfusão imediatamente quando os sintomas aparecem. Para prevenir reações febris não hemolíticas, é importante realizar uma correspondência adequada entre o doador e o receptor, garantindo a compatibilidade dos antígenos sanguíneos.

REAÇÕES ALÉRGICAS

Dentre as reações transfusionais, termo utilizado para eventos adversos relacionados à transfusão sanguínea ou de hemoderivados, estão as reações alérgicas e anafiláticas. Entre estas, há um grau de intensidade que se varia, sendo necessário se atentar aos sintomas e sinais de alarme a fim de uma intervenção precoce.

A reação alérgica está associada a uma resposta imunológica de hipersensibilidade aos componentes sanguíneos que estão sendo transfundidos, onde os anticorpos atacam as proteínas plasmáticas dos hemoderivados.

Classificam-se em:

1. Reações alérgicas leves que podem gerar sintomas como prurido, urticá-

ria, eritema e pápulas, e, em geral não necessitam de grandes intervenções, além de tratamento com anti-histamínicos. Normalmente não apresentam risco grave para o paciente;

2. Reações alérgicas moderadas levam a sintomas como tosse, rouquidão e dispneia, requerendo monitorização respiratória, controle de vias aéreas e assistência ventilatória. Portanto, são quadro que exigem mais atenção e cuidado ao paciente devido ao aumento do risco de maiores complicações;

REAÇÕES ANAFILÁTICAS

Reação anafilática é uma forma grave e potencialmente fatal de reação alérgica, que acontece logo após a exposição a um alérgeno. Nesse caso, o paciente apresenta anticorpos contra um determinado componente contido no plasma do doador, que se torna um antígeno, gerando reações sistêmicas extremamente graves como hipotensão, dor no peito, náuseas e vômitos, perda de consciência ou síncope, rash cutâneo generalizada, diarreia, broncoespasmo, arritmia e choque.

A anafilaxia exige cuidados médicos emergenciais, tratamento imediato e controle rigoroso através da administração de medicamentos, incluindo drogas vasoativas, já que podem evoluir para óbito.

ALOIMUNIZAÇÃO PLAQUETÁRIA

A refratariedade plaquetária é uma falha na transfusão de plaquetas, que resulta no baixo incremento da contagem plaquetária do paciente. Essa complicação clínica pode ter causas imunes ou não, sendo imprescindível a determinação desta para o manejo adequado do paciente.

Entre as causas não imunes estão esplenomegalia, que provoca sequestro de plaquetas; coagulação intravascular disseminada (CIVD) e hemorragias, nas quais existe consumo excessivo de plaquetas; sepse e infecções, que induzem baixa produção e consumo excessivo de plaquetas; febre e uso de antibióticos e antifúngicos, como vancomicina e anfotericina B.

Já a refratariedade imune é causada por aloimunização HLA (mais frequente), contra antígenos ABO ou contra antígenos HPA (antígenos plaquetários específicos), o que é raro, resultando na destruição plaquetária mediada por anticorpos, que podem ter sido desenvolvidos devido a gestações, transfusões ou transplantes prévios. Atualmente, a refratariedade plaquetária ainda se apresenta como um desafio para os serviços de hemoterapia.

Existem recomendações para prevenir a refratariedade plaquetária, como o uso de plaquetas ABO compatíveis, a leucorredução e a irradiação de hemocomponentes, além do uso de concentrados de plaquetas coletados por aférese.

REAÇÃO ENXERTO CONTRA HOSPEDEIRO

A reação enxerto contra hospedeiro está relacionada a transfusões sanguíneas ou de hemoderivados que contenham linfócitos imunocompetentes para um receptor imunocomprometido. Ocorre que os linfócitos do doador reconhecem os tecidos do receptor como antígenos, passando a atacá-los. Essa reação ocorre especialmente em receptores imunocomprometidos em que seus próprios linfócitos e sistema imune são incapazes de combater os linfócitos do doador. No entanto, essa reação também pode se manifestar em indivíduos imunocompetentes em situações em que o doador (geralmente um parente próximo) é homozigoto para um haplótipo de antígeno leucocitário humano (HLA) para o qual o paciente é heterozigoto.

Os sintomas podem variar de acordo com a gravidade. Na pele, é possível observar o aparecimento de erupções cutâneas, eritroderma com bolhas que podem romper na palma das mãos e planta dos pés, assim como tronco e outras extremidades. Sinais como náusea, vômitos, cólicas abdominais, perda do apetite, diarreia aquosa e sanguinolenta indicam comprometimento do trato gastrointestinal. Lesão hepática também pode se manifestar com icterícia e níveis elevados de enzimas hepáticas. Outros sintomas como febre, linfadenopatia e pancitopenia presentes, dizem a favor de aplasia da medula óssea.

Essa reação transfusional é diagnosticada através da suspeita clínica pelo aparecimento dos sintomas entre 4 e 30 dias após a transfusão, podendo ser confirmada através de biópsias de pele e medula óssea.

Como prevenção da reação enxerto contra hospedeiro, nos casos de pacientes imunocomprometidos ou doadores que sejam parentes de primeiro grau, é indicada a realização da irradiação dos hemocomponentes a serem infundidos, onde lesa-se o DNA dos linfócitos do doador para que estes não ataquem os tecidos do receptor, assim como a seleção cuidadosa de doadores compatíveis. Trata-se de um quadro com alta taxa de mortalidade, podendo chegar até 90% dos casos.

IMUNOMODULAÇÃO PÓS-TRANSFUSIONAL

A imunomodulação pós transfusional ocorre quando o receptor sofre uma imunossupressão transitória após receber uma transfusão de produtos sanguíneos, envolvendo modificações estruturais e funcionais de suas células imunológicas. A imunidade celular e imunidade humoral são afetadas, mas principalmente a celular, tendo como consequências a depleção global de células natural Killer e linfócitos T, diminuição de citocinas, redução da resposta de

hipersensibilidade tardia e queda na resposta de fagócitos como macrófagos e monócitos.

Apesar da necessidade de mais estudos relacionados, algumas causas podem ser atribuídas ao evento da imunomodulação pós transfusional. Dentre elas estão a liberação de mediadores inflamatórios devido a ativação do sistema imunológico do receptor, a ativação de leucócitos do doador, a introdução de antígenos estranhos no receptor, a forma de armazenamentos dos hemoderivados que podem sofrer danos celulares e a quantidade de plasma e plaquetas presentes na bolsa de concentrado de hemácias.

Desfavoravelmente, as consequências da imunomodulação pós transfusional podem ser agudas, subagudas ou crônicas, sendo possível observar um aumento no risco de infecções, complicações imunológicas e outras reações transfusionais. Por esse motivo, atualmente, em muitos países são removidos leucócitos dos hemocomponentes a serem transfundidos, embora ainda em discussão. Por outro lado, esse evento pode ser benéfico ao paciente nos casos em que se verifica melhora clínica de doenças autoimunes, redução na rejeição a transplantes renais, diminuição na reincidência de câncer e abortos espontâneos, como também queda na taxa de infecções pós-operatórias e mortalidade.

PÚRPURA PÓS-TRANSFUSIONAL

A Púrpura alo-imune ocorre em pacientes que apresentam aloanticorpos contra o antígeno plaquetário PLA-1 (*Platelet antigen 1*), que forma parte da glicoproteína IIIa da membrana plaquetária. Este anticorpo ocorre em indivíduos PLA-1 negativo, que contém esse antígeno após transfusões ou gravidez. Esta reação afeta comumente mulheres múltiparas transfundidas, essas mulheres apresentam lesões com aproximadamente uma semana após a transfusão, produzindo aloanticorpo plaquetários anti-HPA-1 que destroem as plaquetas po-

sitivas transfundidas e as plaquetas autólogas negativas também são destruídas.

Com isso, as transfusões de plaquetas são contraindicadas, necessitando assim de plasmaférese, ou seja, troca de plasma com o objetivo de remover os anticorpos circulantes relacionados à patogênese da doença.

SOBRECARGA CIRCULATÓRIA ASSOCIADA A TRANSFUSÃO (TACO)

A sobrecarga circulatória pós-transfusão pode se manifestar com sintomas como falta de ar, tosse, aumento da pressão arterial, batimentos cardíacos acelerados e inchaço nos membros. Para prevenir a sobrecarga circulatória pós-transfusão, é importante que os profissionais de saúde transfundam o sangue de forma lenta e controlada, especialmente em pacientes com maior risco, como aqueles com insuficiência cardíaca ou renal.

O tratamento geralmente envolve medidas para remover o excesso de líquido do corpo e estabilizar a condição do paciente, isso pode incluir a administração de diuréticos, bem como a monitoração da função cardíaca e pulmonar. Em casos mais graves, pode ser necessária a administração de oxigênio suplementar e em situações extremas, pode ser preciso recorrer a outros procedimentos médicos para aliviar a sobrecarga circulatória. É importante ressaltar que o tratamento específico pode variar dependendo da gravidade dos sintomas e das condições médicas subjacentes do paciente.

HEMOSSIDEROSE E HEMOCROMATOSE (SOBRECARGA DE FERRO)

Cada unidade de concentrado de hemácias contém aproximadamente 200 mg de ferro. Alguns pacientes que são transfundidos repetidamente, por longos períodos, podem acumular quantidades elevadas de ferro, que é nocivo às mitocôndrias celulares causando danos teciduais (ZAGO *et al.*, 2013).

Esses danos são classificados em:

Hemocromatose primária (Hereditária): apresentando um defeito na proteína HFE (*High Iron Fe*), que está ligada a síntese de hepcidina, diminuindo os níveis séricos de hepcidina e aumentando os de ferroportina, levando há uma absorção excessiva gastrointestinal;

Algumas manifestações clínicas que estes pacientes podem apresentar são:

Hepatopatias como: Fibrose, cirrose, carcinoma hepatocelular;

Distúrbios endócrinos como: DM, hipotireoidismo, impotência, artropatia e cansaço crônico;

Hemocromatose secundária (Adquirida): é quando este acúmulo ocorre por outros motivos, sendo um deles: Aplasias, Anemias Sideoblásticas, *Shunt* vascular e doenças hepáticas.

O que pode gerar estas sobrecargas são: Transfusões de sangue (sendo elas repetidas - Hemocromatose transfusional) e ingestão excessiva de ferro. O padrão-ouro para o diagnóstico é a biópsia hepática com análise da concentração de ferro, sendo considerado um método invasivo, um outro meio de diagnóstico é a susceptometria (*Squid*) e RM, sendo eles precisos e não invasivos.

O tratamento instituído é o Quelante de Ferro, que é inevitável para pacientes com anemia crônica. O Quelante de ferro está indicado para pacientes que não conseguem por algum motivo realizar a flebotomia, sendo portadores de outras anemias e tendo acesso venoso difícil. A Flebotomia está indicada para pacientes que têm HH (Hemocromatose e Hemosiderose) e ferritina sérica acima dos valores normais.

Há três fármacos disponíveis:

1. Deferasirox: Usado uma vez ao dia, causando perda fecal de ferro;
2. Deferiprona: Administrado 3 vezes ao dia, causando excreção pela urina;

3. Desferroxamina: Infusão subcutânea, associada a vitamina C, sendo a principal excreção urinária.

HEPATITE B

A hepatite B é uma doença hepática causada pelo Vírus da Hepatite B (HBV) pertencente à família Hepadnaviridae. A hepatite B é transmitida principalmente através do contato com sangue infectado, mas também pode ser transmitida através do contato sexual desprotegido, compartilhamento de agulhas e de mãe para filho durante o parto. Com o período de incubação variando de 45 a 180 dias, com valores médios de 60 a 90 dias.

Ela pode variar de uma infecção aguda, que é uma doença de curto prazo, a uma infecção crônica, que pode levar a complicações graves, como cirrose hepática e câncer de fígado. Os sintomas da hepatite B incluem fadiga, dor abdominal, náuseas, icterícia, colúria, anorexia, febre e hepatomegalia. As anormalidades laboratoriais incluem elevação da ALT (Alanina Aminotransferase), aumento da bilirrubina, podendo atingir níveis de 15 a 20 mg/dL, aumento moderado da fosfatase alcalina e hipergamaglobulinemia policlonal. (ZAGO *et al.*, 2013)

A prevenção da hepatite B inclui vacinação, práticas seguras de sexo e precauções para evitar o contato com sangue infectado, triagem dos doadores nos processos transfusionais. O tratamento pode incluir medicamentos antivirais para controlar a infecção e medidas de suporte para aliviar os sintomas.

HEPATITE C

A hepatite C é uma infecção viral crônica que afeta o fígado e é causada pelo vírus da hepatite C (HCV). A infecção ocorre principalmente através do contato com sangue infectado, seja por meio de transfusões de sangue contaminado, compartilhamento de agulhas ou equipamentos de uso pessoal não esterilizados.

Os sintomas da hepatite C podem variar de pessoa para pessoa, geralmente aparecem cerca de seis a sete semanas após a exposição e a soroconversão ocorre após oito a nove semanas. Em alguns casos, a infecção pode ser assintomática por muitos anos, mas alguns dos sintomas comuns incluem fadiga, dores musculares, febre, náuseas, anorexia e icterícia. Essa doença pode levar a complicações graves, como cirrose hepática e câncer de fígado.

As anormalidades laboratoriais incluem elevação de ALT (Alanina Aminotransferase) até 20 vezes acima do limite da normalidade e a bilirrubina total geralmente é menor que 10 mg/dL. (ZAGO *et al.*, 2013). O diagnóstico da hepatite C envolve a realização de testes específicos para detectar a presença do vírus no organismo.

Os testes comuns são:

- Teste de anticorpos que verifica a presença de anticorpos contra o vírus da hepatite C, se o resultado for positivo, indica que a pessoa foi exposta ao vírus em algum momento;
- Teste de RNA do HCV que verifica a presença do material genético do vírus da hepatite C no sangue, ele é usado para confirmar a infecção ativa pelo vírus. RNA do HCV é o primeiro marcador a aparecer, geralmente de uma a três semanas após a exposição (ZAGO *et al.*, 2013).

A prevenção da hepatite C envolve várias medidas, tais como evitar o compartilhamento de agulhas, seringas, além disso, é importante utilizar preservativos durante as relações sexuais, realizar exames regulares. A prevalência da hepatite C varia de acordo com a região e as populações estudadas.

HEPATITE G

A hepatite G, também conhecida como GBV-C, é causada pelo vírus da hepatite G (HGV), que pertence à família Flaviviridae. Esse vírus é transmitido principalmente por contato sanguíneo, como transfusões de sangue, uso de agulhas compartilhadas e relações sexuais. A infecção por HGV é frequentemente assintomática, mas em alguns casos pode estar associada a doenças hepáticas crônicas. A detecção do RNA do vírus da hepatite G por técnicas de PCR (reação em cadeia da polimerase) é um método comum para diagnosticar a infecção, a presença do RNA viral no sangue pode indicar uma infecção ativa pelo HGV.

O manejo da hepatite G geralmente envolve monitoramento da função hepática e acompanhamento médico regular, uma vez que a maioria das infecções por HGV não requer tratamento específico. Em relação à prevenção, as medidas principais incluem evitar o compartilhamento de agulhas e seringas, fazer exames regulares para detectar a presença do vírus, e adotar práticas seguras em procedimentos médicos e tatuagens/piercings. Além disso, é importante promover a conscientização sobre a doença e suas vias de transmissão.

VÍRUS TTV (TORQUE TENO VÍRUS)

TTV é um vírus não envelopado, pequeno, composto por uma única fita circular de DNA com polaridade negativa e cerca de 3.850 bases, apresentando algumas características semelhantes aos vírus da família Circuviridae (vírus que infectam plantas e vertebrados) e recente-

mente, o TTV foi classificado no gênero *Anellovirus*. (DINIZ-MENDES *et al.*, 2004)

O TTV tem sido associado à transmissão por meio de transfusões sanguíneas e outros procedimentos médicos que envolvem o uso de sangue ou seus derivados, como hemoderivados e transplantes de órgãos. A via parenteral, que envolve a introdução do vírus diretamente na corrente sanguínea, é considerada a principal forma de transmissão do TTV. No entanto, apesar da associação com a transmissão por transfusão sanguínea, a patogenicidade do TTV ainda não foi completamente confirmada. Alguns estudos sugeriram uma possível ligação entre infecção por TTV e doenças hepáticas, como hepatite, e outras condições médicas, como HIV, doenças autoimunes e câncer.

A prevalência do TTV é alta em todo o mundo, e a maioria das pessoas carrega o vírus em seu organismo, muitas vezes sem apresentar sintomas e a significância clínica da infecção pelo TTV ainda está sendo estudada. Embora não haja tratamento específico para infecções por TTV, a pesquisa continua para entender melhor sua epidemiologia e seu potencial impacto na saúde pública.

CITOMEGALOVÍRUS (CMV)

DNA vírus envelopado de dupla fita linear, possui circulação continua na população e tem incidência proporcional as condições sanitárias, além disso, possui transmissão vertical via aleitamento materno com prevalência de 99% dos brasileiros. (ZAGO *et al.*, 2013) Possui transmissões também sexual, por contato com secreções corporais, transfusões e transplantes além do aleitamento, sendo transportado por leucócitos infectados.

Possui três fases de infecção:

1. Infecção primária: durante a primeira infecção, com raros sintomas em indivíduos hígidos, com quadro semelhante a mononucleose, e sinto-

matologia de fraqueza, perda de apetite, febre baixa e adenomegalia. Entretanto, em indivíduos transfundidos ou transplantados, por materiais contaminados, o quadro pode cursar com pior prognóstico;

2. Reativação: segunda fase da infecção é a replicação viral ativa do CMV após a primeira infecção, com aumento dos níveis de IgG;
3. Coinfecção: é a reinfecção por CMV por cepas diferentes da primária.

Em transfusões, possui grupos de risco: gestantes, RN prematuros de baixo peso, transplantados e pacientes com AIDS soronegativos, possibilitando nesses grupos prognóstico grave com evolução de retinite, colite, gastrite, nefrite e eritrodermia.

Dessa forma, a prevenção da contaminação mais viável é a remoção de leucócitos do sangue transfundido e órgãos transplantados com eficiência de 99,9%. No Brasil podem doar sangue portadores a partir de 28 dias após a recuperação completa da última crise (ZAGO *et al.*, 2013).

HIV

O HIV, RNA vírus de infecção linfocítica, alterou vários parâmetros da transfusão de sangue no MS, no final da década de 80, cerca de 8% dos caros de AIDS eram oriundos de transfusão de sangue e 60% dos hemofílicos eram soropositivos (ZAGO *et al.*, 2013). Atualmente, o risco da transmissão de HIV por transfusão, no Brasil, varia de 1 para 60 mil a 1 para 300 mil, dependendo da procedência do transfundido.

Devido ao curso da infecção do HIV, na fase inicial, conhecida como infecção aguda ocorre a incubação do HIV, e surgem alguns sintomas inespecíficos parecidos com a gripe comum. Após esse período, a fase de latência,

que pode durar anos, os anticorpos, diminuem lentamente e possui ausência de sintomas e culmina na síndrome da imunodeficiência adquirida, a SIDA ou AIDS.

No período da infecção aguda, existe uma janela imunológica, na qual o RNA viral não é encontrado no plasma sanguíneo variando de três a seis semanas após a infecção, tornando-se indetectável em exames laboratoriais e favorecendo, assim, a transmissão do HIV pelas transfusões quando os doadores infectados fazem doações de sangue durante esse período, também denominado janela de infecção.

HTLV (VÍRUS-T LINFOTRÓPICO HUMANO)

O primeiro retrovírus humano isolado e conhecido por causar infecções crônicas com baixa replicação viral, ficando principalmente na forma de pró-vírus. Embora a maioria dos indivíduos infectados não apresente sintomas, uma parcela dos portadores de HTLV-1 poderá desenvolver quadros neurológicos degenerativos ou manifestar alterações sanguíneas, como linfoma de células T do Adulto e Paraparesia Espástica Tropical.

A transmissão do HTLV é semelhante à do vírus da AIDS, ocorre através de relações sexuais, amamentação e transfusões de sangue contaminado. A prevalência do HTLV-I/II em doadores de sangue no Brasil varia de 1,61% na Região Norte a 0,18% na Região Sudeste, cerca de 20 a 60% dos receptores de sangue infectado desenvolvem infecção ativa (ZAGO *et al.*, 2013).

O diagnóstico da infecção pode ser realizado através de testes sorológicos como o ELISA, enquanto a prevenção da transmissão do HTLV-I/II pela transfusão sanguínea envolve a triagem clínica e sorológica rigorosa dos doadores, bem como a desleucotização dos hemocomponentes. Tais estratégias são importantes porque os outros 95% dos pacientes, assintomá-

ticos, transmitem o vírus, mesmo sem nunca desenvolverem a doença, assim, a testagem para HTLV dos doadores de sangue é uma estratégia do Ministério da Saúde adotada e obrigatória no país desde 1993 (QUEIROZ *et al.*, 2013).

PARVOVÍRUS B19

O vírus humano B19 parvovírus é parte da família Parvoviridae. O vírus parvovírus B19 ataca células progenitoras vermelhas humanas, resultando em uma breve interrupção na produção de glóbulos vermelhos, assim é responsável pelo eritema infeccioso, comumente visto em crianças e caracterizado principalmente por eritrodermia e febre. Em adultos saudáveis, pode causar poliartrite. Em pessoas que sofrem de anemia hemolítica crônica ou AIDS, pode desencadear a ocorrência de crise aplástica.

O parvovírus B19 não tem uma camada lipídica, então não é inativado por solventes e detergentes usados em hemoderivados. A incidência entre doadores de sangue varia de um caso para cada 20.000 a 40.000 doações e tem o PCR como a única forma de diagnosticar pessoas sem resposta sorológica adequada, mas, no Brasil, existe falta de informações sobre a frequência desse vírus entre doadores de sangue, além da não realização de triagem nos serviços de hemoterapia.

INFECÇÕES BACTERIANAS

A contaminação bacteriana de derivados sanguíneos é uma causa de morbimortalidade importante (ZAGO *et al.*, 2013). Embora muitas bactérias possam contaminar os componentes do sangue, as principais bactérias responsáveis por essa contaminação, são as Gram negativas, entre elas, a *Yersinia enterocolitica*, a *Escherichia coli*, a *Pseudomonas sp* e a *Salmonella sp*. Concentrados de plaquetas que devem estar a uma temperatura de 22° C, podem se

contaminar com Gram positivas, entre elas o *Staphylococcus sp* e o *Streptococcus sp*.

Embora atualmente, haja regras e protocolos rígidos para diminuir o risco de contaminação, ela ainda pode ocorrer, sendo doador com bacteremia assintomática, flora bacteriana da pele do local da punção e manipulação inadequada dos componentes, os principais modos de contaminação.

O quadro clínico de um paciente com hemoderivados contaminados com bactérias, são as de um quadro de sepse. As manifestações clínicas incluem febre durante ou após a transfusão, desconforto respiratório, hipotensão, coagulação intravascular disseminada náusea e vômitos.

A prevenção de uma possível contaminação dos hemoderivados, além de triagem clínica rigorosa, assepsia adequada do local da punção, armazenamento correto e em temperaturas adequadas dos componentes sanguíneos, incluem, a cultura, a inspeção dos concentrados de plaquetas por “swirling” e o uso de plaquetas por aférese.

INFECÇÃO POR MALÁRIA

A malária é causada pela picada de mosquitos do gênero *Anopheles*, por parasitas do gênero *Plasmodium*. O *P. falciparum* e *P. vivax* são responsáveis por quase a totalidade dos casos, já o *P. ovale* está presente apenas no continente africano. O risco de transmissão da malária pela transfusão de hemoderivados, pode ocorrer em áreas endêmicas ou em pessoas que estiveram em áreas endêmicas recentemente antes da doação. A transmissão ocorre por doadores assintomáticos e afeta componentes que contenha hemácias, visto que o plasmódio, é um parasita intra-eritrocitário.

Em áreas endêmicas, uma forma de prevenção é através da triagem clínica e laboratorial de todos os doadores, por outro lado em áreas não endêmicas, pode-se excluir doadores que

estiveram em zonas endêmicas de malária recentemente ou que já tiveram malária nos últimos 3 anos. Além de suspeitar de doadores que tiveram febre elevada, pois a febre na malária costuma ser inicialmente contínua ou irregular, e se torna intermitente a seguir. Para rastreio, pode-se utilizar o método da gota espessa, no qual, é um método de detecção direta do plasmódio no sangue. Métodos sorológicos também podem ser usados e incluem detecção de anticorpos através de ELISA, radioimunoensaio e imunofluorescência indireta.

DOENÇA DE CHAGAS

A doença de Chagas é causada pelo parasita *Trypanosoma cruzi*, um protozoário cujo ciclo de vida possui três estágios: amastigota, epimastigota e tripomastigota (encontrada na circulação humana). É transmitido através da picada do inseto barbeiro ou de forma vertical mãe-filho, por aleitamento, transplante de órgãos e por transfusões de hemoderivados que contenham células, como concentrados de hemácias, plaquetas, granulócitos.

Apresenta duas fases:

1. Fase aguda - pode ser aparente ou inaparente;
 - Forma aparente: ocorre mais em crianças em zonas endêmicas com o paciente apresentando febre, hepatoesplenomegalia, miocardite, meningoencefalite, e, às vezes, sinal de Romana.
 - Porém, a maioria das vezes, é a forma inaparente que prevalece;
2. Fase crônica: pode-se apresentar de forma indeterminada (assintomática), forma cardíaca (cardiopatia chagásica crônica), forma digestiva (megaesôfago e megacolon) e forma congênita.

A prevenção da contaminação transfusional se por meio da triagem clínica do doador, observando possível sintomatologia. Associado a triagem clínica, triagem sorológica, na qual é obrigatória por lei e feita através da detecção de anticorpo anti-T cruzi, não sendo permitido uso de métodos de imunofluorescência indireta e hemaglutinação indireta.

Pode-se utilizar o teste ELISA para detectar imunoglobulinas, pois IgG se associa a fase crônica, IgM a fase aguda e IgA relacionada a forma crônica digestiva. Uso de tripanossomíidas como a violeta de genciana pode ser usada nos hemoderivados, e em caso de reação cruzada, o *Immunoblot* é indicado para confirmação sorológica da doença de chagas.

ENCEFALOPATIA ESPONGIFORME TRANSMISSÍVEL (EET)

A EET é uma doença neurológica degenerativa fatal causada por uma forma aberrante de uma proteína normal denominada príon, cuja representação humana principal é a doença de Creutzfeldt-Jakob (ZAGO *et al.*, 2013).

A doença se apresenta de diversas formas:

- Familiar;
- Esporádica (a maioria dos pacientes);
- Iatrogênica: eletrodos implantados no cérebro, transplante de dura-máter;
- Variante: origem bovina (“doença da vaca louca”).

Devido a possibilidade de transmissão de uma pessoa para outra através de tecidos ou produtos contaminados, levantou-se a preocupação com a possibilidade de transmissão através de hemoderivados.

Dentre as medidas preventivas, se destacam a recusa de doações de indivíduos que receberam implantes de dura-máter ou usado hormônios de crescimento de origem humana e de doadores com histórico familiar da doença de Creutzfeldt-Jakob.

Em suma, a transfusão sanguínea é uma intervenção médica vital, porém não isenta de riscos. Este documento destacou três áreas específicas de preocupação: doenças infecciosas transmissíveis, reações transfusionais agudas e reações transfusionais tardias. A triagem cuidadosa de doadores e testes laboratoriais são fundamentais para prevenir a transmissão de infecções, enquanto a vigilância contínua e a adoção de medidas preventivas são essenciais para mitigar o risco de reações agudas e tardias. Embora avanços tenham sido feitos, é crucial que os profissionais de saúde estejam sempre alertas e adotem as melhores práticas para garantir a segurança e eficácia das transfusões sanguíneas, protegendo assim a saúde e bem-estar dos pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AUBUCHON, James P. *et al.* Experience with universal bacterial culturing to detect contamination of apheresis platelet units in a hospital transfusion service. *Transfusion*, v. 42, n. 7, p. 855-861, 2002. DOI:10.1046/j.1537-2995.2002.00136.x

BIAGINI, Silvana; ALBIERO, André. *Manual de Transfusão*. São Paulo: Fundação Pró-sangue Hemocentro de São Paulo, 2018.

BIANCHI, Juliana Vieira dos Santos *et al.* Frequency of human platelet antigens in oncohematological patients with thrombocytopenia and the probability of incompatibility to platelet transfusions. *Revista brasileira de hematologia e hemoterapia*, v. 34, p. 202-205, 2012. DOI:10.5581/1516-8484.20120050

BILGIN, Yavuz Memis. Clinical Effects and Possible Mechanisms of Transfusion-Related Immunomodulation. *IntechOpen*, 2022. DOI:10.5772/intechopen.107228 . Disponível em: <<https://www.intechopen.com/chapters/83902>>. Acesso em: 29 fev. 2024.

DAVENPORT, Robertson D. Management of transfusion reactions. In: Mintz PD (ed.). *Transfusion therapy: clinical principles and practice*. 3ª.ed. Bethesda, MD: AABB Press; 2011. p.165, 757-84.

DINIZ-MENDES, Leonardo; DEVALLE, Sylvie; NIEL, Christian. Genomic characterization of a Brazilian TT virus isolate closely related to SEN virus-F. *Memórias do instituto oswaldo cruz*, v. 99, p. 301-306, 2004. DOI:10.1590/S0074-02762004000300011

DZIECZKOWSKI, Jeffery S. *et al.* Characterization of reactions after exclusive transfusion of white cell-reduced cellular blood components. *Transfusion*, v. 35, n. 1, p. 20-25, 1995. DOI:10.1046/j.1537-2995.1995.35195090654.x

EQUIPE Erytro. Imonomodulação causada pela transfusão de sangue, 2020. Disponível em: <<https://www.erytro.com.br/post/imonomodula%C3%A7%C3%A3o-causada-pela-transfus%C3%A3o-de-sangue>>. Acesso em: 29 fev. 2024.

FERREIRA, A. Walter; DE ÁVILA, Sandra do Lago Moraes. *Diagnóstico laboratorial das principais doenças infecciosas e autoimunes*. 2.ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2001. p.85-6.

FRAZIER, Susan K. *et al.* Adverse reactions to transfusion of blood products and best practices for prevention. *Critical Care Nursing Clinics*, v. 29, n. 3, p. 271-290, 2017. DOI:10.1016/j.cnc.2017.04.002

GARCIA, Sheila O. *et al.* Doenças hematológicas associadas ao eritrovírus. *Revista Brasileira de hematologia e hemoterapia*, v. 31, p. 285-290, 2009. GRANATO, C. A problemática da infecção pelo citomegalovírus em pacientes imunodeprimidos. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*; v. 23, n. 3, p. 130–132, set. 2001. DOI:10.1590/S1516-84842009005000061

HOFACKER, Danielle *et al.* Reconhecimento das Reações Transfusionais Imediatas: protocolo de intervenções de Enfermagem segundo Taxonomia NIC. *REVISTA EDUC-Faculdade de Duque de Caxias/Vol. 05- Nº 2/Jul-Dez 2018*. Disponível em: <https://uniesp.edu.br/sites/_biblioteca/revistas/20190731162301.pdf>; Acesso em: 29 de fevereiro de 2024.

HOFFBRAND, A. V; MOSS P. A. H; FAILACE R. *Fundamentos em Hematologia de Hoffbrand - 7º edição* - Porto Alegre: Artmed, 2018, p. 42-46

KLEINMAN S. Hemolytic transfusion reactions. Literature review current through. Disponível em: www.uptodate.com. Atualizada em 2017 Mar 27; acesso em jun. 2017

MINISTÉRIO DA SAÚDE, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Manual técnico para investigação da transmissão de doenças pelo sangue*. 1.ed; 2005. p. 63.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Boletim Anual de Produção Hemoterapia*, p.7. 2014; Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/h/hepatites-virais/hepatite-c>

MINISTÉRIO DA SAÚDE, Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Guia prático de tratamento da malária no Brasil, 2010 (página). p.7

PAUL, A. H. Moss; *et al.* Fundamentos em hematologia de Hoffbrand. Artmed, Porto Alegre, 2018. P. 338-340

QUEIROZ, Niedja Maristone Barreto *et al.* Logistic model for determining factors associated with HIV infection among blood donor candidates at the Fundação HEMOPE. Revista brasileira de hematologia e hemoterapia, v. 34, p. 217-221, 2012. DOI:10.5581/1516-8484.20120053

SARODE, R. Complicações da transfusão, Manual MSD., 2022. Disponível em:
<<https://www.msdmanuals.com/pt-br/profissional/hematologia-e-oncologia/medicina-transfusional/complica%C3%A7%C3%B5es-da-transfus%C3%A3o#v976986> pt>; Acesso em: 29 de Fevereiro de 2024

TRIULZI, Darrell J. *et al.* The effect of previous pregnancy and transfusion on HLA alloimmunization in blood donors: implications for a transfusion-related acute lung injury risk reduction strategy. Transfusion, v. 49, n. 9, p. 1825-1835, 2009. DOI:10.1111/j.1537-2995.2009.02206.x

VAZ, Adelaide José, TAKEI, Kioko, BUENO, Ednéia Casagrande. Ciências farmacêuticas Imunoensaios: fundamentos e aplicações. 1ª.ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2007. p.186-7.

WAGNER SJ, RUBINETTE D. Evaluation of swirling, pH, and glucose tests for the detection of bacterial contamination in platelets concentrates. Transfusion. 1996. p.36:989-93.

ZAGO, Marco Antonio; FALCÃO, Roberto Passetto, PASQUINI, Ricardo; ed. Nelson Spector, Dimas Tadeu Covas, Eduardo Magalhães Rego. In: Tratado de Hematologia. Atheneu, São Paulo, 2013, p.151-156, 601, 768, 770, 774-776, 790-791, 800-805

Capítulo 9

IMUNOTERAPIA COMO ALTERNATIVA PARA O TRATAMENTO DO CARCINOMA HEPATOCELULAR: BASES PARA COMPREENSÃO

GABRIELA DE OLIVEIRA MELLO¹

1. *Discente – Medicina da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da Universidade de Pernambuco (UPE).*

Palavras-chave: Imunoterapia; Carcinoma hepatocelular; Oncologia.

INTRODUÇÃO

O carcinoma hepatocelular (HCC) é uma doença insidiosa que, atualmente, pode ser considerada um dos maiores desafios da Oncologia. O ciclo crônico de inflamação, lesão, apoptose e fibrose compromete as funções do fígado e facilita o mecanismo de mutação dos hepatócitos, favorecendo a carcinogênese. Dados fornecidos pela *European Association for the Study of the Liver*, em 2018, mostraram como hoje o HCC corresponde a cerca de 90% dos tipos primários de câncer de fígado. Hoje é mais prevalente em homens e sua etiologia parece estar relacionada a infecções virais (vírus da Hepatite B e C), doenças metabólicas (diabetes e doença hepática gordurosa não alcoólica), consumo de substâncias tóxicas como álcool e o contato com aflatoxinas (CHAKRA-BORTY, 2022).

Diversas pesquisas vêm sendo realizadas no tocante ao tratamento do HCC. Entretanto, encaixar as especificidades dos quadros de cada paciente com o tratamento mais efetivo para aquele caso, são desafios que impedem um resultado terapêutico mais abrangente e expressivo. Ainda que a abordagem cirúrgica continue sendo o padrão-ouro para o tratamento definitivo da doença, são minoria os pacientes que se enquadram nos parâmetros para ressecção ou transplante (CHAKRABORTY, 2022). Ademais, as taxas de recorrência pós cirurgia aparentam chegar a mais de 70% em 5 anos, enquanto tratamentos tradicionais como quimio e radioterapia parecem ter pouca eficácia contra o HCC (LIU, 2015).

Nos casos mais avançados de carcinoma hepatocelular, a variedade de tratamentos já não é tão ampla. Esse quadro só começa a mudar com o surgimento da terapia alvo. Em sua maioria, são medicações inibidoras de tirosina quinase (TKI) multi-alvo, que atuam sobre os receptores de crescimento endotelial vascular

(VEGFRs), receptores do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFRs), receptores do fator de crescimento de fibroblastos (FCFRs) e receptores com moléculas de tirosina (RTKs) (WANG, 2021). Portanto, atuam na desaceleração da proliferação celular, inibindo o avanço da doença. Dentre os fármacos testados, o Sorafenibe destaca-se como primeiro medicamento aprovado para terapia molecular e ainda hoje é considerado como primeira linha no tratamento de pacientes com HCC avançado e função hepática preservada (CHAKRABORTY, 2022). Todavia, as limitações são grandes, com benefício de aumento de sobrevida de apenas 3 meses (TIAN, 2019) e resposta em menos de 50% dos pacientes (YANG, 2024).

Diante dos empecilhos encontrados, surge o advento da imunoterapia. Esse tipo de tratamento baseia-se em medicações que auxiliam o próprio sistema imune atacado a se defender da patologia base. Os resultados para o tratamento do HCC mostram-se promissores, uma vez que a disfunção imune, a imunossupressão, os imunocheckpoints e a evasão são a base da fisiopatologia da doença. Embora não tenha como função primária a reação imune como os órgãos clássicos (baço, linfonodos e timo), ainda sim o fígado tem uma importante atuação na proteção imunológica. Nesse toar, importa observar que 20% das células do fígado são LSECs, células estreladas, de Kupffer, dentríticas e linfócitos, demonstrando que esse órgão possui grande potencial de regular as funções imunológicas locais e sistêmicas (MANDLIK, 2023).

Portanto, diante da escassez de tratamentos efetivos para o quadro de Hepatocarcinoma Celular avançado, o presente capítulo objetiva fazer uma introdução sobre alguns tipos de terapia para o combate do HCC com enfoque na imunoterapia. Assim, será abordado o porquê da imunologia do fígado favorecer esse tipo de tratamento, o mecanismo de ação dos principais

imunoterápicos, bem como os principais benefícios e desafios a serem enfrentados a fim de melhor desenvolver essa nova e promissora modalidade terapêutica. A abordagem do texto a seguir, visa levar a um conhecimento mais aprofundado de maneira que qualquer indivíduo, mesmo sem entendimento prévio sobre o tema, compreenda e domine as bases da Imunoterapia como alternativa para o Hepatocarcinoma celular avançado.

MÉTODO

A presente revisão de literatura abordou artigos científicos, revisões sistemáticas e metanálises na base de dados do PubMed limitando a busca a pesquisas realizadas nos últimos 10 anos (2014-2024). A pesquisa foi realizada com os seguintes descritores: *Advanced hepatocellular carcinoma; transplant; Immunotherapy; target therapy; prognosis OR efficacy*. Desta busca foram selecionados 60 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram artigos em português e inglês realizados nos últimos 10 anos. Os critérios de exclusão utilizados foram: as palavras *mice; mouse; fish; rats; animal; rodents*, artigos duplicados, artigos que fugiam do tema ou realizavam uma análise demasiadamente direcionada a um medicamento específico, posto que a proposta do capítulo é fazer uma introdução e abordagem abrangente, mas precisa e detalhada.

Após seleção criteriosa, 18 artigos foram escolhidos pela elegibilidade e amplitude do tema escolhido. Deu-se enfoque em estudos com relevância clínica, revisões publicadas em revistas e jornais de renome, sem conflitos de interesse. Dentre eles, foram todos minuciosamente lidos, tendo suas principais informações cuidadosamente selecionadas para serem interpretadas e transcritas de maneira clara.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os tipos de tratamentos para o Carcinoma Hepatocelular podem ser direcionados a cada paciente de acordo com o estágio da doença, status de performance, comorbidades, reserva funcional hepática e presença ou não de hipertensão de portal (YEGIN, 2016). São muitos critérios a preencher e apenas uma minoria dos quadros estão aptos a receber um tratamento curativo.

Embora existam diferentes métodos de estadiamento para o HCC, preferivelmente é utilizado o sistema proposto pelo *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC), composto por 5 níveis (MARTINI, 2021), a saber:

1. O Estágio 0 corresponde a um tumor único ocupando menos que 50% do fígado, em doente assintomático, sem ascite, com níveis séricos de bilirrubina total <3 mg/dL e albumina >3 g/dL.
2. O Estágio A corresponde a um tumor único que ocupa <50% do fígado ou até 3 tumores de diâmetro até 3cm em doentes assintomáticos, correspondendo à classificação Child-Pugh A ou B.
3. O Estágio B é definido como um tumor >50% do fígado ou multinodular em doente assintomático, ou seja, Classificação Child-Pugh A ou B.
4. O Estágio C relaciona-se à invasão vascular ou disseminação hepática em doente sintomático, com classificação Child Pugh A ou B.
5. O Estágio D corresponde a um doente incapacitado qualquer que seja a extensão do tumor ou função hepática.

Para evitar dúvidas, expõe-se a seguir, um pequeno adendo sobre em que consiste a classificação Child-Pugh. Com efeito, trata-se de um sistema de pontuação inicialmente criado para estratificar pacientes antes de passar por uma cirurgia de descompressão portal. Todavia, hoje é utilizado para calcular desde a sobrevida de doenças hepáticas, avaliar o prognóstico da cirrose e orientar a possibilidade de inscrição no cadastro de transplante hepáticos. Em síntese, pode-se entendê-lo como preditor do status da função hepática. Este funciona pelo somatório de pontos que variam de 5 a 15 de acordo com 5 fatores: bilirrubina sérica, albumina sérica, ascite, distúrbio neurológico e tempo de protrombina. A partir de então, são somados os pontos de cada paciente e classificados em A, B e C. A classe de Child-Pugh é A (escore de 5 a 6), B (7 a 9), ou C (acima de 10) (CHEN, 2014).

Recomenda-se que essas classificações sejam utilizadas em conjunto para melhor direcionar o tipo de tratamento que cada paciente pode receber. Atualmente, pacientes no estágio 0/A são candidatos à ressecção cirúrgica, radioablação e transplantes. Os pacientes do estágio B são direcionados a receber a quimioembolização arterial transcater (TACE). Todavia, até pouco tempo, o sorafenibe e inibidores multi-quinases eram as únicas alternativas para os pacientes estágio C. Essa situação começou a mudar nos últimos 5 anos com o surgimento dos inibidores de *checkpoint* imunológicos, entre outros imunoterápicos, que cada vez mais vêm ganhando espaço. Muitos testes estão em andamento e outros ainda precisam ser realizados, mas já existem medicamentos imunoterapêuticos aprovados utilizados em todo o mundo com resultados promissores.

TRATAMENTOS CIRÚRGICOS

Embora a gama de opções terapêuticas sejam vastas, o tratamento cirúrgico ainda se consolida como melhor opção curativa. Contudo,

de acordo com o BCLC, apenas uma minoria de pacientes, os Estágios 0 e A, encaixam-se nesses critérios e ainda sim, são subdivididos entre ressecções e transplantes (YEGIN, 2016).

A ressecção cirúrgica é uma opção curativa para o paciente com bom status de performance, HCC confinado ao fígado sem invasão vascular e reserva funcional adequada. Pela classificação seguida nesse capítulo, esse tipo de tratamento engloba apenas HCC únicos menores que 2cm com Child-Pugh A (estágio 0) ou um quadro de nódulos únicos a 3 nódulos menores ou iguais a 3cm com Child-Pugh A-B atrelados à bilirrubina normal e pressão da veia portas normais.

Ainda que os riscos em relação à perimortalidade cirúrgica hoje chega a ser menor que 5%, outros fatores precisam ser ponderados na hora de indicar uma ressecção hepática. Algumas literaturas apontam um risco de recorrência pós-cirúrgica entre 50-70%, especialmente em paciente com hepatite crônica. Esse quadro pode ser explicado pela invasão vascular microscópica que, diferentemente da invasão macrovascular, precisa de avaliação histológica e pode ser difícil de detectar por exames de imagem (YEGIN, 2016). Além disso, fígados cirróticos com função hepática no limite do que seria aceitável para a ressecção possuem uma grande chance de descompensar após a ressecção cirúrgica (KOW, 2019).

O transplante de fígado é considerado o melhor procedimento para paciente com cirrose hepática e portador de HCC. Todavia, apenas pacientes cautelosamente selecionados podem entrar na lista de candidatos a transplantes sendo os principais critérios; cirrose e função hepática, disponibilidade do órgão e risco de recorrência. Segundo o BCLC, o transplante é oferecido ao estágio A com múltiplos focos de tumor, presença de hipertensão portal ou status de função hepática que não permitam uma ressecção cirúrgica curativa. Até os dias atuais, os

Critérios de Milão (tumor único menor ou igual a 5cm ou até 3 nódulos com até 3cm de diâmetro sem invasão vascular, nódulos regionais ou metástases) são a base para priorizar os candidatos mais apropriados os candidatos com melhor sobrevida em 4 anos e sem recidiva (YEGIN, 2016).

Em diversos países, incluindo o Brasil, os critérios de Milão são adotados para filtrar os pacientes com HCC adequados para o transplante, mas por incluírem apenas uma minoria de indivíduos, estudos vêm sendo conduzidos com o objetivo de expandir esses critérios e permitir que mais pacientes se beneficiem dos transplantes.

Embora o transplante de fígado venha se mostrando extremamente seguro nas últimas três décadas, outros pontos precisam ser analisados mesmo em pacientes elegíveis. Dentre eles, o comprometimento e adesão permanente a imunossuppressores, o aumento de risco a infecções, a compatibilidade do doador, a disponibilidade de órgãos disponíveis e, claro, as questões éticas a serem consideradas.

TACE

A quimioembolização arterial transcater é uma das principais terapêuticas para pacientes em estágio intermediário. Sua atuação baseia-se na infusão de partículas vaso-oclusivas e/ou quimioterapia para induzir necrose tumoral por canulação seletiva das artérias hepáticas que suprem o tumor (LIU, 2015).

As indicações para uso do TACE tendem a ser feitas para pacientes com tumores irresssecáveis, sem trombose na veia porta, com tumores que ocupam menos de 70% do fígado, como tratamento neoadjuvante para posterior ressecção. Em geral, os melhores resultados são obtidos em tumores pequenos (<5cm) (CHEN, 2014).

Entretanto, o uso do TACE possui algumas limitações pela complexa arquitetura dos ramos

arteriais que impede que as drogas cheguem no sítio alvo. Além disso, a terapia repetitiva pode não só levar à resistência ao tratamento como pode prejudicar a função hepática (WANG, 2021).

Nos dias atuais, é contraindicado submeter pacientes classificados como Child-Pugh C ou com trombose da veia porta a esse tipo de terapia. Entende-se que em casos de evidências de um tumor residual ou recorrência não adequada a outras terapias locais, e desde que os pacientes tenham função hepática adequada e retorno de bilirrubina ao nível basal, o representante da terapia alvo sorafenibe pode ser uma escolha mais apropriada (CHEN, 2014).

TERAPIA-ALVO

O advento da terapia alvo é considerado a segunda revolução no tratamento do câncer. Esse tipo de tratamento é indicado como tratamento sistêmico para pacientes com estágio avançado de HCC, quando a ressecção não é mais possível, incluindo casos com invasão portal e proliferação extrahepática (WANG, 2021). As drogas utilizadas são majoritariamente inibidores de tirosina quinase multi-alvo com foco principalmente no receptor do fator de crescimento do endotélio vascular 2 e 3 (VEGFR-2 e VEGFR-3), receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFR), receptor do fator de crescimento de fibroblastos 1 (FGFR-1) e receptor tirosina 3 semelhante a FMS (FLT3) (CHAKRABORTY, 2022).

O Sorafenibe é uma droga de primeira linha para tratamento do HCC avançado em pacientes com função hepática preservada. Sua eficácia foi consolidada pelo ensaio SHARP (*Sorafenib Hepatocellular Carcinoma Assessment Randomized Protocol*) em 2009 demonstrando uma sobrevida total de 3 meses maior comparado ao placebo. (ZHU, 2019) Todavia, a maioria dos pacientes em uso de Sorafenibe possui baixa resposta e apresenta efeitos adversos importan-

tes como hepatotoxicidade, fadiga, diarreia, sangramentos e hipertensão arterial (COLAGRANDE, 2015).

Outro medicamento que merece destaque é o lenvatinibe. Estudos de fase 3 (grandes estudos multicêntricos acompanham milhares de pacientes, 5 a 10 mil) observaram como esse medicamento prolongou em 1,3 meses a sobrevida geral, em 3,7 meses a sobrevivência livre de progressão, o tempo de progressão da doença em 5,2 meses e a taxa de remissão objetiva em 15%, quando comparada a pacientes em uso do sorafenibe (KUDO, 2018).

Atualmente, os dois medicamentos supracitados podem ser utilizados como tratamentos de primeira linha para o HCC. O regorafenibe e cabozantinibe são também inibidores de tirosina quinase aprovados, mas são utilizados como segunda linha de tratamento na terapia alvo. A partir das informações acima, é possível observar que apesar dos avanços, mais pesquisas ainda precisam ser realizadas com o objetivo de aumentar a eficácia, descobrir como prevenir a resistência e evitar as reações adversas a esse tipo de medicamento (WANG, 2021).

IMUNOLOGIA DO FÍGADO

A fim de entender melhor o porquê da Imunoterapia ser uma forte alternativa para o tratamento do HCC, é necessário compreender a fisiologia e imunologia do fígado.

O fígado é o segundo maior órgão do corpo humano, ficando atrás apenas da pele. Dentre suas principais funções, destacam-se a degradação de hormônios; o armazenamento de minerais e vitaminas; a produção de fatores pró-coagulantes e inibidores de coagulação; a regulação do metabolismo dos macronutrientes e, como antedito, a proteção imunológica.

É interessante ressaltar como os diferentes tipos celulares hepáticos parecem contribuir mais para a tolerância imunológica do que propriamente para imunidade. Essa característica

pode ser explicada pelo fato do fígado atuar como um verdadeiro filtro para a grande circulação, sendo exposto continuamente a antígenos e células estranhas vindos de todo o corpo. Por isso, torna-se necessário um grande potencial homeostático do fígado para evitar a resposta a moléculas não patogênicas (LI, 2015).

Ainda que 80% do parênquima hepático seja composto por hepatócitos, os 20% restantes destacam-se por células com grande potencial imunológico regulador. Dentre elas, as células estreladas hepáticas atuam por um mecanismo diferente e embora não funcionem como APCs, inibem as células T por indução a apoptose. Já as células de Kupffer são macrófagos especializados que atuam ao ativar citosinas, recrutar neutrófilos e capturar patógenos da circulação. Todavia, em condições específicas podem acabar liberando IL-10, induzindo a tolerância sistêmica, e produzindo, prostaglandinas E2 impedindo a ativação de células T CD4⁺. Além disso, as células dentríticas (DCs) do fígado funcionam como APCs mas possuem a peculiaridade de pouco ativarem a resposta imunológica pelas células T. Fato explicado pelo ambiente hepático com altos níveis de IL-10 e baixos níveis de IL-12, contribuindo para DCs imaturas (LI, 2015).

Um destaque especial merece ser dado, contudo, as células endoteliais sinusoidais (LSECs). Essas correspondem a 50% do parênquima não hepático e são responsáveis pelo reconhecimento e eliminação de patógenos. Ao expressarem os complexos principais de histocompatibilidade I e II, atuam como células apresentadoras de antígenos (APCs) às células T CD8⁺ e T CD4⁺, respectivamente. Contudo, o seu papel de carregar os antígenos tumorais até os receptores das células T favorece a tolerância imunológica, algo negativo no contexto oncológico discutido (LI, 2015).

No artigo presente, para melhor explicar os conceitos da imunoterapia, daremos enfoque a proteínas consideradas importantes *checkpoints* imunológicos: A PD-1 e a CTLA-4. Esses tipos de proteína servem como base para o desenvolvimento de uma série de imunoterápicos que serão destrinchados abaixo.

A proteína da morte celular programada 1 (PD-1) é responsável por controlar a ativação dos linfócitos T. Seus ligantes, PD-L1, são expressos pelas células tumorais e podem ser carregados exatamente pelas LSECs. A formação desse complexo aumenta a tolerância de células CD8⁺ citotóxicas e diminui a proliferação de citosinas efetoras (como interferons gama e interleucinas-2), favorecendo o escape à vigilância imunológica.

Já a proteína 4 associada a linfócitos T citotóxicos (CTLA-4) é um receptor inibitório de proteína ligado à membrana que se liga ao CD80 e CD60 nas células T reguladoras e impede sua ligação com o CD28, diminuindo assim, a apresentação de antígeno mediada por essa molécula e atenuando a resposta imunológica (RAI, 2022).

IMUNOTERAPIA

O microambiente supracitado favoreceu o surgimento de hipóteses para tentar combater o avanço do HCC a partir da ativação do próprio sistema imunológico. Nesse capítulo, ressaltaremos os medicamentos inibidores de *checkpoints* imunes e como eles podem ser utilizados para o que o próprio organismo combata a doença sem tantos efeitos adversos.

Pesquisas recentes demonstraram como o HCC avançado está relacionado a altos níveis de ICPs, baixo níveis de citosinas e de atividade imune, fenômeno conhecido como exaustão das células T. Portanto, a proposta consiste na inibição dos sinais traduzidos pelo PD-1 e pela CTLA-4, tanto por anticorpos terapêuticos monoclonais quanto por inibidores de *checkpoints*

imunes para inibir o crescimento de HCC e restaurar a função das células T (RAI, 2022).

O Nivolumabe é um anticorpo anti-PD-1 já em uso, sendo o primeiro anticorpo monoclonal IgG4 totalmente humanizado. O estudo Checkmate 040 comprovou a eficácia desse imunoterápico independentemente dos pacientes terem sido tratados previamente por outras terapêuticas ou terem sido infectados por HCV ou HBV. Ademais, demonstrou bons resultados inclusive para pacientes que haviam recebido sorafenibe previamente e se mostrou eficaz para o estágio Child-Pugh B (LAFACE, 2023).

Posteriormente, o estudo Checkmate 459 comparou o Nivolumabe com o representante da terapia-alvo Sorafenibe em pacientes em que a cirurgia não era mais possível (doença avançada) e que não haviam sido submetidos a nenhum tratamento sistêmico. Embora não tenha sido observada uma melhora significativa na sobrevida geral em comparação com o Sorafenibe, foi observada uma incidência duas vezes menor de efeitos colaterais estudados (eritrodiesesia palmo-palmar, elevação da AST/TGO e hipertensão) (LAFACE, 2023).

Assim, o Nivolumabe se consolidou como terapia de segunda linha para pacientes com Carcinoma Hepatocelular avançado quando a terapia alvo não é mais indicada.

O Atezolizumabe é um anticorpo do PD-L1 que ganhou muito destaque ao ser utilizado de maneira combinada com o Bevacizumabe, um anticorpo monoclonal anti-VEGF. O estudo IMbrave150 comparou essa combinação ao uso isolado do Sorafenibe como tratamento de primeira linha para o HCC e os resultados foram surpreendentes. A sobrevida geral foi de 84,8% e 67,2% na combinação supracitada comparado a 72,2% e 54,6% do sorafenibe em 6 e 12 meses após o tratamento (MARTINI, 2021).

A combinação supracitada também se mostrou consideravelmente superior no quesito so-

brevia livre de progressão e não houve diferença significativa quanto aos efeitos colaterais. Os resultados anteriores foram imprescindíveis para consolidar o Atezolizumabe+Bevacizumabe como terapia de primeira linha para pacientes com HCC metastático um não ressecável que não haviam recebido terapia previamente tanto na Europa quanto nos Estados Unidos (CARMELO, 2023).

Os avanços no uso dos imunoterápicos são surpreendentes e extremamente promissores. Ainda sim, desafios importantes precisam ser contornados. A terapia combinada de Atezolizumabe+Bevacizumabe se tornou sim a primeira linha para o HCC avançado, desbancando e levando o sorafenibe e levantenibe a se tornarem segunda linha de tratamento. Todavia, há limitações quanto ao uso de Atezolizumabe em casos de doença autoimune descontrolada, enquanto o Bevacizumabe deve ser evitado em pacientes com alto risco de sangramento. Outrossim, estudos ainda precisam ser desenvolvidos para garantir a segurança no uso de Nivolumabe ou de outros inibidores multiquinase após uso de Atezolizumabe ainda precisam ser respondidas (MARTINI, 2021).

A própria fisiopatologia do HCC e microambiente intrinsecamente imunossupressivo do fígado impede uma melhor resposta da imunoterapia. São necessários medicamentos capazes de contra-atacar de maneira precisa os componentes tumorais de maneira a superar a resistência terapêutica e mecanismos de evasão imune (RAI, 2022).

Muitas perguntas ainda precisam ser respondidas. Se, quando e em que ordem deve-se atrelar a imunoterapia a outros tipos de tratamento para melhores resultados. Além disso, o principal grupo beneficiado da imunoterapia ainda se limita ao estágio Child-Pugh A, uma condição difícil de ser mantida nas segundas linhas de tratamento. Dados sobre a eficácia no

grupo Child-Pugh B ainda são escassos e mais pesquisas precisam ser realizadas.

Uma vez que parte dos pacientes com HCC não se beneficiam da imunoterapia ou desenvolvem resistência a ela, mostra-se imprescindível a busca por preditores de resposta e biomarcadores para direcionar a terapia mais eficaz para determinado tipo paciente e assim garantir melhores prognósticos. Nos dias atuais, a alfa-fetoproteína é o único biomarcador disponível para guiar terapêuticas, verificar progressos e recorrências, ainda que sua sensibilidade e especificidade sejam bastante limitadas. Pesquisas atuais, empenham-se em associar características tumorais e mutações genéticas com melhores ou piores respostas clínicas ao HCC. Outras linhas de busca, estudam outros biomarcadores capazes de auxiliar a imunoterapia, mas todo esse panorama ainda se mostra muito incipiente (CARMELO, 2023).

CONCLUSÃO

Diante das complexidades enfrentadas no tratamento do carcinoma hepatocelular (HCC), torna-se evidente a necessidade de explorar novas abordagens terapêuticas. A presente revisão de literatura conclui que embora exista uma variedade de terapias disponíveis, são limitadas as opções para os pacientes diagnosticados em estágios mais avançados.

Embora o surgimento da terapia-alvo com inibidores de tirosina quinase tenha proporcionado avanços importantes existem desafios significativos. De respostas limitadas, a resistência a medicamentos e efeitos colaterais adversos ainda impedem sua maior utilização.

A imunoterapia surge como uma promissora alternativa, explorando o potencial do sistema imunológico do paciente para combater o câncer. A base dessa abordagem se dá pela compreensão da complexa interação entre o fígado e o sistema imunológico. Inibidores de *check-*

points imunológicos, têm se destacado e demonstrado eficácia em estudos clínicos, oferecendo uma nova esperança para pacientes com HCC avançado.

No entanto, desafios e questionamentos significativos permanecem. As pesquisas ainda são muito recentes, as respostas à imunoterapia podem ser variáveis, e nem todos os pacientes se beneficiam dela. Além disso, a identificação de biomarcadores preditivos de resposta ainda é um campo em desenvolvimento, com a necessidade de mais pesquisas para personalizar os tratamentos e melhorar prognósticos.

Em suma, enquanto avançamos no entendimento e no tratamento do carcinoma hepatocelular, é crucial continuar explorando novas estratégias terapêuticas e abordagens combinadas para oferecer aos pacientes as melhores chances de vencer essa doença desafiadora. A imunoterapia emerge como uma ferramenta promissora, mas muito ainda precisa ser estudado para garantir a segurança dos pacientes e encontrar a melhor forma de utilizá-la. Mostra-se imprescindível a contínua pesquisa e a inovação nesse campo, com o objetivo de melhorar significativamente os resultados para os pacientes com Hepatocarcinoma Celular avançado no futuro.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- CHAKRABORTY, Eesha; SARKAR, Devanand. Emerging therapies for hepatocellular carcinoma (HCC). *Cancers*, v. 14, n. 11, p. 2798, 2022. DOI:10.3390/cancers14112798
- CHEN, Xiao *et al.* Advances in non-surgical management of primary liver cancer. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, v. 20, n. 44, p. 16630, 2014. DOI:10.3748/wjg.v20.i44.16630
- COLAGRANDE, Stefano *et al.* Advanced hepatocellular carcinoma and sorafenib: Diagnosis, indications, clinical and radiological follow-up. *World journal of hepatology*, v. 7, n. 8, p. 1041, 2015. DOI:10.4254/wjh.v7.i8.1041
- KOW, Alfred Wei Chieh. Transplantation versus liver resection in patients with hepatocellular carcinoma. *Translational gastroenterology and hepatology*, v. 4, 2019. DOI:10.21037/tgh.2019.05.06
- KUDO, Masatoshi. Systemic therapy for hepatocellular carcinoma: latest advances. *Cancers*, v. 10, n. 11, p. 412, 2018. DOI:10.3390/cancers10110412
- LAFACE, Carmelo *et al.* Immunotherapy and the combination with targeted therapies for advanced hepatocellular carcinoma. *Cancers*, v. 15, n. 3, p. 654, 2023. DOI:10.3390/cancers15030654
- LIU, Chun-Yu; CHEN, Kuen-Feng; CHEN, Pei-Jer. Treatment of liver cancer. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, v. 5, n. 9, p. a021535, 2015. DOI:10.1101/cshperspect.a021535
- LI, Suzan; YANG, Fan; REN, Xiubao. Immunotherapy for hepatocellular carcinoma. *Drug discoveries and therapeutics*, v. 9, n. 5, p. 363–371, 1 jan. 2015. DOI:10.5582/ddt.2015.01054
- MANDLIK, Deepa S.; MANDLIK, Satish K.; CHOUDHARY, Heena B. Immunotherapy for hepatocellular carcinoma: Current status and future perspectives. *World Journal of Gastroenterology*, v. 29, n. 6, p. 1054, 2023. DOI:10.3748/wjg.v29.i6.1054
- MARTINI, Giulia *et al.* How immunotherapy has changed the continuum of care in hepatocellular carcinoma. *Cancers*, v. 13, n. 18, p. 4719, 2021. DOI:10.3390/cancers13184719
- RAI, Vikrant; MUKHERJEE, Sandeep. Targets of immunotherapy for hepatocellular carcinoma: An update. *World Journal of Hepatology*, v. 14, n. 1, p. 140, 2022.
- TIAN, M. *et al.* Immunotherapy of hepatocellular carcinoma: strategies for combinatorial intervention. *Science China. Life Sciences*, v. 62, n. 9, p. 1138–1143, 1 set. 2019. DOI:10.4254/wjh.v14.i1.140
- WANG, Hui; LI, Wei. Recent update on comprehensive therapy for advanced hepatocellular carcinoma. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, v. 13, n. 8, p. 845, 2021. DOI:10.4251/wjgo.v13.i8.845
- WANG, Jincheng *et al.* An overview: management of patients with advanced hepatocellular carcinoma. *BioScience Trends*, v. 16, n. 6, p. 405-425, 2022. DOI:10.5582/bst.2022.01109
- WANG, Lei *et al.* Differences between sorafenib and lenvatinib treatment from genetic and clinical perspectives for patients with hepatocellular carcinoma. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, v. 28, p. e934936-1, 2022. DOI:10.12659/MSM.934936
- YANG, Xupeng *et al.* Precision treatment in advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer Cell*, v. 42, n. 2, p. 180-197, 2024. DOI:10.1016/j.ccell.2024.01.007
- YEGIN, Ender Gunes *et al.* Progress in surgical and nonsurgical approaches for hepatocellular carcinoma treatment. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*, v. 15, n. 3, p. 234-256, 2016. DOI:10.1016/S1499-3872(16)60097-8
- ZHU, Jing *et al.* Therapeutics for advanced hepatocellular carcinoma: recent advances, current dilemma, and future directions. *Journal of Cellular Physiology*, v. 234, n. 8, p. 12122-12132, 2019. DOI:10.1002/jcp.28048

Capítulo 10

LINFOMAS HODGKIN E NÃO HODGKIN: UM PANORAMA COMPARATIVO

MARCELA BRITO FERREIRA¹
GABRIEL DUTRA ANTÔNIO¹
LETÍCIA TANURE DINIZ¹
SARAH DE RESENDE SILVA¹

1. *Discentes - Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).*

Palavras-chave: Linfoma Hodgkin, Linfoma não Hodgkin; Neoplasias hematológicas.

INTRODUÇÃO

Linfomas são neoplasias originárias dos linfócitos, que apresentam variados subtipos, divididos em Linfoma de Hodgkin (LH) e Linfoma não Hodgkin (LNH), e possuem grande importância epidemiológica dado seu aumento crescente em sua incidência e consequente impacto substancial nos dados referentes à morbimortalidade.

Tendo em vista a relevância do tema, foi realizado um estudo com o objetivo de reunir atualizações acerca do assunto e realizar uma análise comparativa entre os dois principais tipos, especialmente em relação à epidemiologia e à apresentação clínica, e seus impactos no diagnóstico e na terapêutica.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura realizada por meio de pesquisas nas bases de dados: PubMed e SciELO, além de dados do INCA - Instituto Nacional de Câncer (INCA, 2022a; INCA, 2022b) - e Diretrizes do Sistema Único de Saúde. Para a busca, foram utilizados os descritores: “linfoma de Hodgkin” e “linfoma não Hodgkin”.

Os critérios de inclusão foram: estudos do tipo revisão, meta-análise e relato de caso; nos idiomas português e inglês; que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa e que se encontravam disponibilizados na íntegra.

Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção os estudos foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: epidemiologia, etiopatologia,

genia, fatores de risco, manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

EPIDEMIOLOGIA

Linfoma de Hodgkin

O linfoma do tipo Hodgkin (LH) é frequentemente encontrado em homens adultos de 20 a 34 anos. Esse grupo corresponde a cerca de um terço dos novos diagnósticos. Embora mais prevalente em adultos, o linfoma, especialmente o LH, é a neoplasia mais frequente dentre os adolescentes de 15 a 19 anos (SHANBHAG, 2018).

Em âmbito mundial, as maiores taxas são encontradas na Europa, Austrália, Nova Zelândia e América do Norte (BRAY *et al.*, 2018; FERLAY *et al.*, 2018). Em relação à etnia, sua incidência é menor em hispano-americanos, asiáticos e nativo-americanos se comparada às populações negras e brancas (SHANBHAG, 2018).

Nas últimas cinco décadas, nota-se estabilidade nas taxas de incidência e redução nas de mortalidade, associada também à melhora da sobrevida, especialmente em grupos de pacientes jovens e com diagnóstico precoce. Isso se deve, em parte, a avanços nas técnicas de radioterapia e acréscimo da quimioterapia no plano terapêutico (SHANBHAG, 2018; INCA, 2022a; INCA, 2022b).

No Brasil, os grupos mais afetados são adolescentes e adultos de 15 a 39 anos e idosos acima de 75 anos (INCA, 2022a; INCA, 2022b). Em 2020, a mortalidade absoluta foi de 455, sendo 56% em homens. Para o período de 2023 a 2025, a estimativa de novos casos no país será de 3080. A incidência por região varia de 0,51 a 1,79 para cada 100 mil habitantes, sendo maior na região Sul, seguida da Sudeste, Centro-Oeste, Nordeste e Norte (INCA, 2022a; INCA, 2022b).

A incidência do LH é maior tanto em indivíduos com comprometimento imunológico, como

nos que utilizam drogas imunossupressoras ou que realizaram transplante de órgãos sólidos, além de pessoas com doenças autoimunes, tais como Artrite Reumatoide, Lúpus Eritematoso Sistêmico e Sarcoidose. (SHANBHAG, 2018; INCA, 2022a). Portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV) possuem risco aumentado para LH, incluindo manifestações em locais incomuns e menor resposta terapêutica (SHANBHAG, 2018; INCA, 2022a).

Linfoma Não Hodgkin

Homens são mais propensos ao desenvolvimento do Linfoma Não Hodgkin (LNH), apresentando probabilidade 39% maior de receberem o diagnóstico e 60% de irem ao óbito devido à doença. A coincidência entre o sexo masculino e os fatores de risco modificáveis – tais como obesidade, exposição a substâncias tóxicas e infecção pelo HIV - podem explicar esse aumento do risco (THANDRA *et al.*, 2021). Outro fator de risco não modificável, para desenvolvimento e prognóstico, é a idade. 57% dos pacientes são diagnosticados com idade superior a 65 anos e 78,5% dos óbitos ocorrem após essa idade (THANDRA *et al.*, 2021).

No Brasil, o número de casos aumentou cerca de duas vezes, sendo este aumento mais notório entre idosos. Para o período de 2023 a 2025, a estimativa de novos casos é de 12.040, sendo 53% destes em homens. O LNH, sem considerar câncer de pele não melanoma, ocupa a nona posição entre os cânceres mais frequentes. O número de mortes, em 2020, foi de 4.375, sendo que a proporção entre sexos foi a mesma encontrada na estimativa de novos casos (INCA, 2022b).

Quanto ao componente genético, o histórico familiar de doença hematológica constitui um fator de risco para LNH. (SLAGER, 2014). Além disso, um estudo feito com americanos demonstrou que a população branca foi classi-

ficada como pertencente ao grupo de maior risco de desenvolver a doença, enquanto as populações asiáticas, nativo americana e negra foram classificadas como pertencentes ao grupo de menor risco (THANDRA *et al.*, 2021).

ETIOPATOGENIA

Linfoma de Hodgkin

O LH se trata de uma neoplasia originária dos linfócitos B do centro germinativo ou pós centro germinativo. Esse tipo de linfoma pode se apresentar na sua forma clássica (LHC), ou na forma de predomínio linfocítico nodular (LPLN) (HARRISON & JAMESON, 2018). No LHC as células tumorais características são chamadas, em seu conjunto, de células de Hodgkin e Reed-Sternberg (HRS), enquanto o LHPLN é constituído por células Linfo-Histiocíticas (LH) ou células com núcleos em “pipoca”. Em ambos os casos as células neoplásicas normalmente representam menos de 1% da massa tumoral (HARRISON & JAMESON, 2018).

A origem do linfoma de Hodgkin está ligada ao processo de maturação de afinidade das Imunoglobulinas que ocorre nos centros germinativos dos gânglios linfáticos. Nesse processo ocorre um fenômeno de hipermutação na zona escura dos centros germinativos, o que resulta em um grande número de mutações no rearranjo genético das imunoglobulinas com o objetivo de aumentar sua afinidade à um determinado antígeno (FARREL & JARRET, 2011).

Na zona clara dos centros germinativos, ocorre uma seleção com estímulo à apoptose das células B que adquiriram mutações desfavoráveis, entretanto, em algumas ocasiões, células tumorais sobrevivem e continuam a se proliferar apesar dos estímulos apoptóticos (FARREL & JARRET, 2011).

As células LH do LHPN também apresentam mutações somáticas ao nível do rearranjo das

imunoglobulinas, entretanto, em 50% dos casos também há evidência de hipermutação durante o processo de expansão clonal (FARREL & JARRET, 2011).

A sobrevivência das células tumorais aos estímulos apoptóticos é um fator central na oncogênese do LH. Nesse sentido, a desregulação de diversas vias de sinalização celular é essencial para esse processo.

Um exemplo é a via do NF- κ B (*nuclear factor-kappa*), uma família de fatores de transcrição envolvidos em processos inflamatórios, de adesão celular e sobrevivência da célula. Esses fatores de transcrição, normalmente são inibidos no citoplasma pela ligação com proteínas inibitórias da família I κ B. Entretanto, nas células tumorais, a hiper estimulação de receptores da família dos receptores de fator de necrose tumoral (TNF), levam à ativação da cinase da I κ B, com consequente degradação das proteínas inibitórias. Sendo assim, o NF- κ B tem sua ação potencializada, aumentando a transcrição de citocinas pró inflamatórias e fatores antiapoptóticos, contribuindo para a formação da massa tumoral e sobrevivência das células neoplásicas (ADAMS *et al.*, 2011).

Outro fator importante para a sobrevivência das células tumorais e para o desenvolvimento da neoplasia é a interação entre as células neoplásicas e o infiltrado inflamatório, que constitui até 99% da massa tumoral. Tanto as células HRS quanto as LP recrutam componentes desse infiltrado por meio da secreção de quimiocinas e citocinas, formando uma massa tumoral composta principalmente de fibroblastos, eosinófilos, mastócitos, células B, plasmócitos e células T, no caso do LHC, e de células dendríticas foliculares de células T CD4⁺-CD57⁺ no caso do LHPLN. (GOBBI *et al.*, 1985).

Como exemplo, no caso das células HRS do LHC, os linfócitos TCD4, principalmente TH2, expressam o ligante CD40, que interage

com seu receptor nas células tumorais, estimulando vias de sinalização celulares importantes para a sobrevivência das células neoplásicas. Já os linfócitos T reguladores, atuam prevenindo a ativação de linfócitos T citotóxicos e células NK, também liberam a citocina IL-10, que inibe a resposta imune. Os fibroblastos liberam citocinas que recrutam eosinófilos, que por sua vez expressam o ligante CD30 que estimula mais vias de sinalizações nas células tumorais, os mastócitos também expressam o ligante CD30 e contribuem para a angiogênese (GOBBI *et al.*, 1985).

Foram identificadas associações entre a infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV) e a patogênese do LH. A infecção pelo vírus de Epstein-Barr desempenha um papel essencial na oncogênese de vários, senão todos, os casos do LH, sendo que esse vírus pode substituir o papel de importantes sinais oncogênicos. Essa associação pode ser feita, uma vez que, grande parte das células HRS expressam várias proteínas virais que parecem desempenhar papel importante no desenvolvimento tumoral e na resistência aos estímulos apoptóticos (GOBBI *et al.*, 1985).

Não obstante, algumas doenças infecciosas comuns da infância, como sarampo, caxumba, varicela e rubéola, possuem associação negativa com o desenvolvimento do LH (ALEXANDER *et al.*, 2000).

Linfoma Não Hodgkin

Os linfomas não Hodgkin (LNH) são um grupo heterogêneo de neoplasias, podendo ter origem tanto nos linfócitos B quanto nos linfócitos T ou mesmo células natural killer maduras. Esses linfomas se diferem do linfoma de Hodgkin pela ausência da célula de Reed-Sternberg e pelas características clínicas, história natural e prognóstico mais variável. Os linfomas não Hodgkin podem ser divididos entre LNH de células B maduras ou de células T-NK maduras, dependendo da origem da célula neoplásica. Em ambos os grupos existem diversos tipos de linfomas que se dividem naqueles com apresentação indolente, e aqueles de apresentação agressiva, de rápida proliferação e crescimento (HARRISON & JAMESON, 2018).

Grande parte dos linfomas originários de linfócitos B se formam a partir do processo de recombinação dos genes das imunoglobulinas e hipermutação somática, que ocorre durante o processo de mudança de classe e maturação de afinidade das imunoglobulinas. Translocações cromossômicas que resultam em ativação de oncogenes ou inativação de genes supressores tumorais podem levar ao fracasso do processo fisiológico da mudança de classe e maturação de afinidade das imunoglobulinas, contribuindo para a oncogênese desse tipo de linfoma, um exemplo são as frequentes mutações encontradas nos genes que codificam a proteína antiapoptótica BCL 2, que desempenha papel fundamental no desenvolvimento e sobrevivência das células B neoplásicas (ARMITAGE *et al.*, 2017).

Como a produção de anticorpos de maior afinidade exige a introdução de mutações nos genes da região variável das imunoglobulinas, as células B acabam por se tornar mais suscetíveis à mutações durante o processo de maturação. Essa susceptibilidade explica o fato de

que quase 90% dos linfomas têm origem nos linfócitos B (ARMITAGE *et al.*, 2017).

Já os linfomas originados de células T surgem a partir do processo de maturação desses linfócitos. Uma célula torna-se condicionada para sofrer diferenciação em célula T com a sua migração para o timo e rearranjo dos genes do receptor de células T (TCR). À semelhança das células B, o desenvolvimento do TCR maduro envolve o rearranjo e a recombinação dos loci do TCR, que são sujeitos a erros e potencialmente oncogênicos (D'AMORE *et al.*, 2015).

FATORES DE RISCO

Linfoma de Hodgkin

Os fatores de risco para desenvolvimento de LH não estão claramente definidos, contudo, acredita-se que comprometimento imunológico, exposições virais e imunossupressão estejam associados a maiores incidências dessa neoplasia (SHANBHAG, 2018; INCA, 2022a; ANSELL, 2005).

Vírus Epstein-Barr (EBV): Estima-se que entre 20 % ou até a totalidade dos casos de LH estão associados à infecção pelo EBV, que pode desempenhar um importante papel na oncogênese do linfoma. O EBV é um herpes vírus com tropismo para os linfócitos. A prevalência da infecção por esse vírus chega a até 95 % da população mundial adulta, sendo que a exposição normalmente ocorre na infância, de maneira assintomática. Exposições tardias se associam com o desenvolvimento do quadro de mononucleose infecciosa. Atualmente estima-se que indivíduos com história de mononucleose infecciosa possuem risco de 3 a 4 vezes maior de desenvolvimento de um Linfoma de Hodgkin do que a população em geral (GOBBI *et al.*, 1985).

Imunodeficiência: A imunodeficiência, seja primária, ou adquirida, está fortemente relacionada com o aumento de risco para o desenvol-

vimento de LH. A infecção pelo HIV resulta em um risco até 10 vezes maior para o LH, sendo que, na maioria dos casos, existe uma associação comprovada com o VEB. (ARVEY *et al.*, 2015). O transplante de órgãos também representa um aumento de risco, assim como a utilização de terapia imunossupressora por períodos prolongados (CLARKE *et al.*, 2013). Atualmente é sugerido que essa associação também ocorre devido à infecção pelo vírus EBV, uma vez que, com o sistema imune suprimido, o vírus intensifica a proliferação de linfócitos B infectados, condicionando o desenvolvimento do linfoma (ARVEY *et al.*, 2015).

Fatores genéticos: O histórico familiar de LH também foi descrito como fator de risco para seu desenvolvimento (INCA, 2022a; ANSELL, 2005). Existe uma predisposição genética para o desenvolvimento do LH, essa predisposição é suportada por vários relatos de recorrência de casos entre familiares, sendo que esses casos representam 4,5 por cento de todos os diagnósticos. (GOBBI *et al.*, 1985).

Autoimunidade: Algumas doenças autoimunes também estão relacionadas ao risco aumentado de desenvolvimento do tumor de Hodgkin. Possivelmente, isso se deve à estimulação crônica de células B por autoantígenos e também pela terapia imunossupressora aplicada para essas patologias. História pessoal de artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, sarcoidose, colite ulcerosa ou trombocitopenia autoimune se associa a um maior risco de desenvolvimento de LH.

Linfoma não Hodgkin

Dentre os principais fatores de risco para o desenvolvimento do linfoma não Hodgkin se encontram:

1. **Imunodeficiência:** Assim como nos Linfomas de Hodgkin, o estado de imunodeficiência, seja ele primário, ou adquirido, resulta em um maior risco no desenvolvimento de Linfomas não Hodgkin. A imunodeficiência induzida pela infecção do vírus HIV pode levar a uma chance até 100 vezes maior para o desenvolvimento do linfoma, enquanto pacientes transplantados em terapia imunossupressora possuem um risco de 30 a 60 vezes maior em relação à população em geral (CLARKE *et al.*, 2013). Nesse contexto, foi demonstrado que a infecção pelo EBV, desempenha importante papel na oncogênese desses indivíduos, uma vez que o estado de imunodeficiência permite uma proliferação acelerada das células infectadas pelo vírus, principalmente os linfócitos B, o que aumenta muito a chance do desenvolvimento do linfoma originário desse tipo de célula (ARVEY *et al.*, 2015).

2. **Agentes infecciosos:** Além da infecção pelo EBV, que estimula a proliferação dos linfócitos B, outras infecções também se relacionam com o aumento de risco para o desenvolvimento de outros tipos de LNH (FALLAH *et al.*, 2014):

- HTLV-1: se trata de retrovírus que infecta células T maduras
- Herpes 8: Se relaciona com o desenvolvimento do sarcoma de Kaposi

- *H. pylori*: Responsável pelo desenvolvimento de lesões na mucosa gástrica, que facilitam a implantação de linfomas do tipo MALT.

- A infecção crônica pelo vírus da hepatite C foi associada ao desenvolvimento de linfoma linfoplasmocítico e linfoma de zona marginal (LZM) esplênico.

3. Doenças autoimunes: Doenças autoimunes como síndrome de Sjögren, doença celíaca, tireoidite de Hashimoto, lúpus eritematoso sistêmico e esclerodermia obtiveram associação com vários tipos de LNH (THANDRA *et al.*, 2021; FALLAH *et al.*, 2014), especialmente aos linfomas do tipo MALT (FALLAH *et al.*, 2014). Assim como a imunossupressão adquirida pela infecção do HIV ou a consequente de transplante de órgãos. (MBULAITEYE, 2014).

4. Outros: Os riscos para desenvolvimento de LNH são aumentados após exposição à radiação, incluindo a exposição envolvida em tratamentos radioterápicos. (KIM, 2013). Esse evento também foi observado no tratamento quimioterápico (KRISHNAN, 2007) e na exposição a outros produtos químicos (LINET, 2014). Também existem evidências de que a obesidade e a exposição organoclorados, presentes em pesticidas agrícolas, também se associam à maior chance de desenvolvimento dos linfomas não Hodgkin (LUO *et al.*, 2016).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Linfoma de Hodgkin

As manifestações clínicas dependem do local de acometimento pelo LH (INCA, 2022a). De forma geral, a mais comum delas é a linfadenopatia indolor que pode se apresentar de diferentes formas, sendo as mais comuns na região mediastinal, cervical esquerdo e direito,

podendo coexistir. Podem ainda ser acometidos os linfonodos esplênicos, axilares, abdominais, hilares e inguino-femorais (MAUCH *et al.*, 1993). O tamanho do tumor pode estar associado à gravidade da neoplasia, sendo que massas com mais de 10 centímetros de diâmetro, estão associadas a pior prognóstico (SHANBHAG, 2018).

Em linhas gerais, o LH pode ser subdividido em clássico e Linfoma de Hodgkin de Predomínio Linfocitário Nodular (NLPHL) (INCA, 2022a). A forma clássica afeta frequentemente linfonodos periféricos e mais raramente acomete áreas extra-nodais (PIRIS *et al.*, 2020). Cada subtipo de LH clássico está associado ao acometimento predominante de determinadas cadeias linfonodais (PIRIS *et al.*, 2020). Já no NLPHL, observa-se predominância do acometimento de linfonodos cervicais, inguinais, axilares e mesentéricos, não sendo relatadas afecções extra-nodais (PIRIS *et al.*, 2020).

Sintomas sistêmicos, como febre, sudorese noturna, calafrios e perda ponderal injustificada podem estar presentes, indicando maior gravidade da doença. Tais manifestações são chamadas “Sintomas B”, aludindo às categorias de estadiamento dos linfomas. (SHANBHAG, 2018). Prurido persistente pode estar presente em LH clinicamente inaparentes (GOBBI *et al.*, 1987).

Linfoma não Hodgkin

A manifestação clínica do LNH é diversa e comumente cursa com linfadenopatia e esplenomegalia (AL-NAEEB, 2018). No entanto, o LNH pode envolver qualquer órgão do corpo (ARMITAGE, 2017). Até um terço dos pacientes com LNH pode ter acometimento extranodal. Devido à vasta possibilidade de alvos orgânicos da doença, o LNH pode se apresentar de formas muito variadas, podendo inclusive causar sintomas sistêmicos como febre, sudore-

se noturna, prurido e fadiga (ARMITAGE, 2017).

Além dos sintomas gerais, o paciente pode sofrer dos sintomas relacionados à compressão local do aumento do linfonodo acometido. Porém, isso nem sempre ocorre, e alguns pacientes podem ser completamente assintomáticos e descobrir a doença por achados incidentais clínicos ou radiológicos (AL-NAEEB, 2018).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é realizado pela biópsia excisional, como procedimento padrão ouro, sendo realizado exame histopatológico como imuno-histoquímica. A Tomografia Computadorizada por Emissão de Pósitrons (PET-CT) é padrão ouro para avaliação inicial e acompanhamento dos linfomas. O estadiamento tem grande importância para definição de tratamento. Para isso, usa-se a classificação de Ann Arbor, que estadia em estágio I a IV, levando em conta também a presença ou não de sintomas sistêmicos.

A realização de biópsia excisional de um linfonodo é o procedimento padrão ouro para o diagnóstico do LHC. As amostras coletadas são congeladas e fixadas em formol para realização de exame histopatológico com imuno-histoquímica. A biópsia com agulha grossa dirigida por exame de imagem, apesar de ser menos frequente, pode ser usada nos casos de linfonodos internos e de difícil acesso. Células Hodgkin e Reed-Sternberg (HRS) são encontradas no LHC enquanto células predominantes de linfócitos (PL) são necessárias para o diagnóstico de LPNL (CONITEC, 2020).

Já para o LNH a imunofenotipagem de leucócitos na medula óssea ou no sangue periférico permite identificar os marcadores de superfície das células do linfoma, definindo se as células do linfoma são de origem B ou T, e fornece informações adicionais sobre subtipos específicos de linfoma não-Hodgki. Pode se

ainda realizar testes genéticos e moleculares, em alguns casos, para identificar alterações genéticas ou mutações específicas no DNA das células do LNH, sendo úteis para prognóstico e tratamentos direcionados (INCA, 2022b).

Em relação a exames por imagem, o PET-CT de corpo inteiro é o padrão ouro para avaliação inicial de pacientes com LH e LNH e deve ser realizada de acordo com as recomendações para o estadiamento e avaliação da resposta no linfoma (CONITEC, 2020).

A biópsia de medula óssea (BMO) deverá ser realizada apenas nos casos em que não foi possível a avaliação inicial com o exame de PET-CT nos pacientes com estádios IB-IIB, III e IV.

Não é necessário realizar BMO nos estádios IA ou IIA (INCA, 2022b). Na indisponibilidade do PET-CT para exame diagnóstico, uma radiografia e uma tomografia computadorizada (TC) realizada com contraste do pescoço, tórax e abdômen podem ser solicitados (CONITEC, 2020).

Além disso, outros exames complementares são importantes para a avaliação inicial de pacientes com LH e LNH, dentre eles: Hemograma, determinação da velocidade de hemossedimentação (VHS), dosagem de proteína C reativa (PCR), fosfatase alcalina, lactato desidrogenase (LDH), enzimas hepáticas, albumina, sorologias para HIV, hepatites B e C, sífilis, rastreamento da hepatite B (HBV) e Infecção Latente por Tuberculose (ILTB), teste para gravidez, dosagem de gonadotrofina coriônica β HCG (em mulheres em idade fértil). Outros exames como provas de função pulmonar e ecocardiograma devem ser considerados na dependência do perfil do paciente e do tratamento proposto, antes do início do tratamento (CONITEC, 2020).

ESTADIAMENTO

O estadiamento do linfoma de Hodgkin segue a classificação de Ann Arbor, que divide os pacientes em quatro estádios, como mostrado no **Quadro 10.1**, abaixo. Os estádios de um a três refletem o envolvimento dos gânglios linfáticos, enquanto o estágio quatro indica disseminação para outros órgãos, presente em cerca de 20% dos casos.

Além disso, essa classificação leva em consideração a presença de sintomas sistêmicos, como febre, sudorese ou emagrecimento, designados como A ou B, dependendo de sua ausência ou presença (CONITEC, 2020). A classificação de Lugano, apresentada no **Quadro 10.2**, a seguir, é uma alternativa para o estadiamento do linfoma de Hodgkin, incorporando o PET-CT para o estadiamento inicial e avaliação de resposta.

Quadro 10.1 Classificação de Ann Arbor / Cotswolds modificado.

ESTÁGIO	CARACTERÍSTICAS
I	Envolvimento de uma cadeia linfonodal ou estrutura linfoide (baço, timo, anel de Waldeyer) ou sítio extra linfático (IE).
II	Envolvimento de duas ou mais cadeias linfonodais localizadas no mesmo lado do diafragma, que pode ter contiguidade com um local extra linfático (IIE).
III	Envolvimento de cadeias linfonodais em ambos os lados do diafragma, que pode estar associado a um local extra linfático (IIIE) ou envolvimento do baço (IIIS), ou ambos (IIIES).
IV	Envolvimento disseminado de um ou mais órgãos extra linfáticos, ou ainda envolvimento de um local extra linfático com envolvimento linfonodal à distância.
	A: Ausência de sintomas sistêmicos.
	B: Presença de sintomas sistêmicos (febre, sudorese noturna, perda de peso).
	X: massa linfonodal ≥ 10 cm ou ocupa um diâmetro superior a 1/3 da caixa torácica.

Fonte: Adaptado pelos autores a partir de CONITEC (2020, p. 9).

Quadro 10.2 Classificação de Lugano.

	ESTÁGIO	CARACTERÍSTICAS
DOENÇA LOCALIZADA	I	Acometimento de um sítio linfonodal
	IE	Acometimento de um sítio extra nodal na ausência de envolvimento nodal
	II	Acometimento de duas ou mais regiões linfonodais localizadas no mesmo lado do diafragma
	IIIE	Acometimento de um sítio extra nodal por contiguidade com ou sem acometimento de outras regiões linfonodais no mesmo lado do diafragma
	II bulky¹	Estádio II com a presença de grande massa
DOENÇA AVANÇADA	III	Acometimento de regiões linfonodais em ambos os lados do diafragma; linfonodos acima do diafragma com acometimento esplênico
	IV²	Acometimento difuso ou disseminado de um ou mais órgãos extra nodais, com ou sem acometimento de linfonodo; ou acometimento de órgão extra nodal não contíguo em conjunto com doença nodal estágio II ou acometimento de órgão extra nodal na doença nodal estágio III.

¹ Estágio II bulky - pode ser considerado doença localizada ou avançada, com base na histologia do linfoma e em fatores prognósticos.

² Estágio IV - inclui qualquer acometimento do líquido cefalorraquidiano, medula óssea, fígado ou múltiplas lesões pulmonares.

Fonte: Adaptado pelos autores a partir de CONITEC (2020, p. 9).

O PET-CT é altamente eficaz na confirmação do acometimento esplênico, apresentando achados como captação difusa, massas solitárias e lesões nodulares. Além disso, é útil na avaliação do acometimento hepático, onde uma captação aumentada ou focal, com ou sem nódulos, confirma o envolvimento hepático. Essa abordagem simplifica a avaliação do envolvimento linfonodal e de órgãos, eliminando a necessidade de biópsia de medula para estadiamento (CONITEC, 2020).

TRATAMENTO

O tratamento dos linfomas é definido com base no estadiamento, que diferente de outras de outras neoplasias não é realizado pelo estadiamento TNM (tumor, nódulo, metástase), mas aqui definido pelo Estadiamento Ann Arbor (MATEUS *et al.*, 2016). Dessa forma, a doença em estágio I e II é considerada doença

localizada e doença em estágio III e IV é considerada disseminada. Além do estadiamento, também deve ser considerado o sítio do tumor e características clínicas e individuais do paciente.

A literatura oferece diversas opções de tratamento para essas pacientes, de modo simplificado quando doença localizada é realizada quimioterapia em associação a radioterapia. Quando a doença é disseminada, apenas quimioterapia. Sendo a escolha de quimioterápico definida pelo hematologista com base no estadiamento e subtipo do linfoma (KÖHLER *et al.*, 2008). Em alguns casos também é considerada intervenção cirúrgica.

O transplante de células-tronco hematopoiéticas autólogo (TCTH auto), em pacientes com linfoma não Hodgkin também é um importante instrumento no tratamento desses linfomas, principalmente como resgate em recidivas

de doença e casos refratários com importante remissão após essa forma de terapêutica (BALDISSERA *et al.*, 2010).

As taxas de sobrevida melhoraram na última década tendo em vista o avanço das técnicas de tratamento. Atualmente a taxa de sobrevida em cinco anos em todos os pacientes com linfoma de Hodgkin é 89% e para os com linfoma não Hodgkin, 70% (ACS, 2017).

CONCLUSÃO

Os linfomas, sejam eles de Hodgkin ou não Hodgkin, têm uma relevância significativa em termos epidemiológicos devido a sua incidência em ascensão, o que resulta em um impacto considerável nos índices de morbimortalidade. Conhecer sua fisiopatologia e suas apresentações são fundamentais para a adequada suspeição diagnóstica e consequentemente a instituição da terapêutica cabível.

Embora tenham ocorrido progressos notáveis no que se refere à abordagem dos linfomas, é evidente que há espaço para aprimoramento das estratégias de terapêuticas, visando aumento das taxas de sobrevivência e melhora na qualidade de vida dos pacientes afetados por essa patologia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ACS, American Cancer Society. Treating Non-Hodgkin Lymphoma. In: cancer.org, 2017. Disponível em: <<https://www.cancer.org/cancer/types/non-hodgkin-lymphoma/treating.html>>. Acesso em: 23 março 2024.
- ADAMS, Heiner *et al.* Targetable molecular pathways in classical Hodgkin's lymphoma. Expert opinion on investigational drugs, v. 20, n. 2, p. 141-151, 2011. DOI: 10.1517/13543784.2011.546562.
- AL-NAEED, Anna Bowzyk *et al.* Non-Hodgkin lymphoma. British Medical Journal, v. 362, 2018. DOI: 10.1136/bmj.k3204.
- ALEXANDER, F. E. *et al.* Risk factors for Hodgkin's disease by Epstein-Barr virus (EBV) status: prior infection by EBV and other agents. British journal of cancer, v. 82, n. 5, p. 1117-1121, 2000. DOI: 10.1054/bjoc.1999.1049.
- ARMITAGE, James O. *et al.* Non-hodgkin lymphoma. The lancet, v. 390, n. 10091, p. 298-310, 2017. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32407-2.
- ARVEY, Aaron *et al.* The tumor virus landscape of AIDS-related lymphomas. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, v. 125, n. 20, p. e14-e22, 2015. DOI: 10.1182/blood-2014-11-599951.
- BALDISSERA, Renata *et al.* O transplante de células-tronco hematopoéticas no tratamento dos linfomas não Hodgkin. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, v. 32, p. 106-114, 2010. DOI: 10.1590/S1516-84842010005000032.
- BRAY, Freddie *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: a cancer journal for clinicians, v. 68, n. 6, p. 394-424, 2018. DOI: 10.3322/caac.21492.
- CLARKE, C. A. *et al.* Risk of lymphoma subtypes after solid organ transplantation in the United States. British journal of cancer, v. 109, n. 1, p. 280-288, 2013. DOI: 10.1038/bjc.2013.294.
- CONITEC, Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Linfoma de Hodgkin. 2020.
- D'AMORE, F. *et al.* Peripheral T-cell lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology, v. 26, p. v108-v115, 2015. DOI: 10.1093/annonc/mdv201.
- FALLAH, Mahdi *et al.* Autoimmune diseases associated with non-Hodgkin lymphoma: a nationwide cohort study. Annals of Oncology, v. 25, n. 10, p. 2025-2030, 2014. DOI:10.1093/annonc/mdu365.
- FARRELL, Katrina; JARRETT, Ruth F. The molecular pathogenesis of Hodgkin lymphoma. Histopathology, v. 58, n. 1, p. 15-25, 2011. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2010.03705.x.
- FERLAY, Jacques *et al.* Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. International journal of cancer, v. 144, n. 8, p. 1941-1953, 2019. DOI: 10.1002/ijc.31937.
- GOBBI, Paolo G. *et al.* Reevaluation of prognostic significance of symptoms in Hodgkin's disease. Cancer, v. 56, n. 12, p. 2874-2880, 1985. DOI: 10.1002/1097-0142(19851215)56:12<2874::aid-cnrc2820561227>3.0.co;2-2.
- HARRISON, Tinsley Randolph; JAMESON, J. Larry. Harrison's Principles of Internal Medicine. In: Principles of Internal Medicine. McGraw-Hill Education, 2018.
- INCA, Instituto Nacional de Câncer. Linfoma de Hodgkin. In: gov.br, 2022. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/linfoma-de-hodgkin>>. Acesso em: 01/03/2024.
- INCA, Instituto Nacional de Câncer. Linfoma não Hodgkin. In: gov.br, 2022. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/linfoma-nao-hodgkin>>. Acesso em: 01/03/2024.
- KIM, Clara J. *et al.* Risk of non-Hodgkin lymphoma after radiotherapy for solid cancers. Leukemia & lymphoma, v. 54, n. 8, p. 1691-1697, 2013. DOI: 10.3109/10428194.2012.753543.

KÖHLER, Hugo Fontan; NOVIK, Pablo Roberto; CAMPOS, Antônio Hugo José Fróes Marques. Linfoma do colo uterino: relato de dois casos e revisão da literatura. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, v. 30, p. 626-630, 2008. DOI: 10.1590/S0100-72032008001200007.

KRISHNAN, Biju; MORGAN, Gareth J. Non-Hodgkin lymphoma secondary to cancer chemotherapy. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, v. 16, n. 3, p. 377-380, 2007. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-06-1069.

LINET, Martha S. *et al.* Medical history, lifestyle, family history, and occupational risk factors for follicular lymphoma: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*, v. 2014, n. 48, p. 26-40, 2014. DOI: 10.1093/jncimonographs/lgu006.

LUO, Dan *et al.* Exposure to organochlorine pesticides and non-Hodgkin lymphoma: a meta-analysis of observational studies. *Scientific reports*, v. 6, n. 1, p. 25768, 2016. DOI: 10.1038/srep25768.

MATEUS, Rafaela Freiria *et al.* Linfoma ocular de células B da zona marginal: relato de caso e revisão da literatura. *Revista Brasileira de Oftalmologia*, v. 75, p. 325-329, 2016. DOI: 10.5935/0034-7280.20160065.

MAUCH, Peter M. *et al.* Patterns of presentation of Hodgkin disease. Implications for etiology and pathogenesis. *Cancer*, v. 71, n. 6, p. 2062-2071, 1993. DOI: 10.1002/1097-0142(19930315)71:6<2062::aid-cnrcr2820710622>3.0.co;2-0.

MBULAITEYE, Sam M. *et al.* Medical history, lifestyle, family history, and occupational risk factors for sporadic Burkitt lymphoma/leukemia: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*, v. 2014, n. 48, p. 106-114, 2014. DOI: 10.1093/jncimonographs/lgu003.

PIRIS, Miguel A.; MEDEIROS, L. Jeffrey; CHANG, Kung-Chao. Hodgkin lymphoma: a review of pathological features and recent advances in pathogenesis. *Pathology*, v. 52, n. 1, p. 154-165, 2020. DOI: 10.1016/j.pathol.2019.09.005.

SHANBHAG, Satish; AMBINDER, Richard F. Hodgkin lymphoma: A review and update on recent progress. *CA: a cancer journal for clinicians*, v. 68, n. 2, p. 116-132, 2018. DOI: 10.3322/caac.21438.

SLAGER, Susan L. *et al.* Medical history, lifestyle, family history, and occupational risk factors for chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*, v. 2014, n. 48, p. 41-51, 2014. DOI: 10.1093/jncimonographs/lgu001.

THANDRA, Krishna C. *et al.* Epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma. *Medical Sciences*, v. 9, n. 1, p. 5, 2021. DOI: 10.3390/medsci9010005.

Capítulo 11

PERSPECTIVAS ATUAIS NO DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA ANEMIA FALCIFORME E TALASSEMIA

GEOVANNA AIRES SILVA¹

ANNA CÁSSIA FERNANDES DE PAULA¹

AUGUSTO GREGÓRIO FERNANDES DA MOTA¹

BEATRIZ DE CARVALHO E SILVA CAVALCANTE

GIOVANNA MARTINS MILHOMEM¹

MARCUS MAHLER BORGES¹

MELISSA SILVA MARIANO¹

MURILO ABRÃO DAVID¹

SOFIA PIRES DE LIMA¹

WENDEL GABRIEL FREITAS NASCIMENTO SILVA¹

JÚLIA COSTA FLEURY CARLONI²

THAIS CIDÁLIA VIEIRA GIGONZAC³

1. Discente – Graduando em Medicina Interna da Pontifícia Universidade Católica de Goiás.

2. Discente - Graduada em Medicina Interna da Universidade Federal de Jataí

3. Docente – Departamento de Genética da Universidade Federal de Goiás.

Palavras-chave: Anemia falciforme; Talassemia; Terapia gênica.

INTRODUÇÃO

As hemoglobinopatias são doenças que apresentam mutações em um único gene, que podem inferir diretamente ou indiretamente na produção das subunidades constituintes da Hemoglobina. No caso da Anemia Falciforme e da β -talassemia, observa-se, que a mutação no gene da β -globina está relacionada na produção de hemoglobinas anormais, que apresentam funções deficitárias, o que implica especialmente na eritropoiese ineficaz e na deficiência da hematose (SOLIMAN, 2022). Outros genes codificantes de diferentes subunidades da hemoglobina também podem sofrer mutações e implicar em diferentes tipos de hemoglobinopatias, como no caso da α -globina, δ -globina ou γ -globina.

Uma importante característica é a alta prevalência global que essas doenças apresentam, de modo que β -Hemoglobinopatias afetam cerca de 1 a cada 318.000 nascimentos vivos (WEBER *et al.*, 2020). A alta taxa de mortalidade precoce está, muitas vezes, atrelada a falhas na investigação ou abandono do tratamento.

O diagnóstico pode ocorrer pelas queixas, sintomas e sinais evidenciados, mas em muitos casos, essas patologias podem apresentar um período assintomático que só podem ser diagnosticados pela realização de exames laboratoriais como eletroforese de hemoglobina.

Ademais, nos últimos anos, tratamentos mais modernos e eficazes estão sendo estudados e implementados, entre eles o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH), a indução de produção de hemoglobina fetal (HbF), a edição genética com CRISPR-Cas9 e a transdução de KLF1-GATA1.

O objetivo do presente estudo é elucidar as atuais perspectivas sobre diagnóstico e tratamento dessas hemoglobinopatias, a fim de me-

lhorar o prognóstico e o manejo clínico dos pacientes.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura realizada no período de fevereiro até abril de 2024, por meio de pesquisas na base de dados PubMed. Foram utilizados os descritores MeSH “*Sickle cell anemia*” e “*Thalassemia*”. Desta busca foram encontrados 122 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: filtro “*Free full text*”; artigos publicados no período de 2019 até 2024 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo revisão sistemática, análise, livros e documentos, ensaios clínicos, teste controlado e aleatório, ensaios clínicos e meta-análise, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão. Foram excluídos 72 que não se adequaram à proposta da pesquisa, e 50 selecionados de acordo com a orientação do estudo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na anemia falciforme, há uma mutação no gene da β -globina que resulta na produção de hemoglobina anormal, formando glóbulos vermelhos em forma de foice, enquanto na β -talassemia, há uma deficiência na produção de β -globina (GERMINO-WATNICK *et al.*, 2022). Um estudo abordou a importância da avaliação do risco genético antes da gravidez para essas doenças autossômicas recessivas. Hodiernamente, essa avaliação tem sido focada principalmente no período pré-natal ou identificada incidentalmente durante o rastreio neonatal,

mas deve-se haver também a identificação de casais portadores para que sejam informados, de modo a haver um planejamento acerca dessa possível gestação (HUSSEIN *et al.*, 2021).

Em uma revisão, foram identificados vários genes associados a complicações da anemia falciforme. Dentre os genes validados em metanálises, a maioria estava relacionada aos níveis de HbF, destacando a regulação poligênica desse fenótipo. Especificamente, foram confirmadas associações significativas com HbF em BCL11A, HBS1L-MYB e em HBG. A análise também esclareceu o papel da α -talassemia como um modificador da gravidade da doença falciforme, mostrando uma associação com a redução do risco de sintomas clinicamente relevantes associados à hemólise, como anemia grave, hiperbilirrubinemia, disfunção renal e acidente vascular cerebral (KIRKHAM *et al.*, 2023). Outro estudo realizado na Arábia Saudita foi analisado a prevalência dos genes de pessoas com hemoglobinopatias e foi constatado que no loci de características quantitativas (QTL) a repetição de dois alelos sentinelas foi de 0,28 no alelo rs766432 em BCL11A e 0,08 em MYB no alelo rs9399137. Com isso, algumas inferências podem ser analisadas como os alelos menores descritos acima podem aumentar ainda mais a HbF. Além disso, repressores de HbF menos bem definidos também podem existir na população árabe, o que mostra como a individualização no tratamento dessas pessoas, proporcionada pela terapia gênica, é vital para a recuperação delas, posto que diferentes populações podem apresentar diferentes fatores genéticos importantes (AL-ALI *et al.*, 2021).

Como uma forma de tratar essas doenças, surge a terapia genética direcionada às células-tronco hematopoiéticas (HSCs), na qual as HSCs dos pacientes são modificadas geneticamente. Então, ocorre um transplante autólogo, através dos lentivírus, que integram-se ao ge-

noma do indivíduo, garantindo a expressão estável dos genes modificados, o que contribui para a correção das mutações responsáveis por essas doenças (GERMINO-WATNICK *et al.*, 2022). Além disso, destaca-se a descoberta do vetor lentiviral ALS20, que expressa níveis de Hb transgênica significativamente mais elevados em comparação com outros vetores que são atualmente usados para tratar beta-globinopatias, o que representa potenciais avanços para o sucesso do tratamento de pacientes afetados por essas doenças, incluindo um baixo número de cópias do vetor e integrações genômicas, uma chance minimizada de expansão clonal e tumori-gênese, um custo reduzido de terapia, bem como uma necessidade potencialmente reduzida de mieloablação (BREDA *et al.*, 2021).

Já um estudo utilizou uma técnica de edição genômica com eletroporação de complexos Cas9 e sgRNA RNP. Observou-se que sgRNAs sintéticos quimicamente modificados produziram edição mais eficiente do que os transcritos *in vitro*. Além disso, foi identificado que a edição do intensificador BCL11A reduziu a expressão do transcrito BCL11A e mostrou uma forte correlação com a indução de γ -globina e HbF (WU *et al.*, 2019; FERRARESI *et al.*, 2023).

Os resultados mostraram que a edição de base por editores de base artificial foi mais eficaz em induzir a produção de HbF em comparação com a edição por CRISPR-Cas9. Além disso, a edição de base não desencadeia a ativação de TP53, um gene associado a respostas ao estresse celular, ao contrário da edição por CRISPR-Cas9 (MAYURANATHAN *et al.*, 2023).

Há uma preocupação associada à genotoxicidade fora do alvo na edição genética. Um estudo identificou dois locais de edição fora do alvo do DNA dependente de RNA guia, contu-

do, não houve importância funcional prevista ou impacto seletivo no enxerto de célula-tronco hematopoética. Ademais, também foi identificado que os editores A3A-BE3 atenuados de forma semelhante reduzem substancialmente os alvos fora do RNA. O estudo conclui que é necessária uma análise fora do alvo mais ampla (ZENG *et al.*, 2020).

Para facilitar o enxerto de células-tronco hematopoéticas modificadas geneticamente, um estudo sugere o condicionamento de mielobalação. Nesse processo, agentes quimioterápicos, como o bussulfano, são empregados para eliminar as células-tronco hematopoéticas da medula óssea, criando espaço para a infusão das células recém-modificadas (SEGURA *et al.*, 2022).

A relevância do teste de DNA no diagnóstico da anemia falciforme, uma doença genética prevalente causada por uma mutação no gene HBB, vem sendo discutida. Em pacientes com resultados inconclusivos na eletroforese de hemoglobina, o teste de DNA foi utilizado para avaliar sua eficácia diagnóstica. Dos 160 pacientes estudados, a eletroforese capilar identificou 85% como homozigotos SS, 8,1% como heterozigotos AS e 6,9% como homozigotos normais AA. Os resultados do teste de DNA corroboraram essas descobertas na maioria dos casos, mas 15% apresentaram diagnósticos equivocados pela eletroforese, ressaltando a importância da combinação do teste de DNA com a eletroforese de hemoglobina para evitar diagnósticos falso-positivos, especialmente em áreas rurais da África Central (MBAYABO *et al.*, 2022). Especialmente em crianças de ascendência africana, indica-se fortemente a genotipagem para diagnosticar com precisão a talassemia HbS β 0, visto que são comumente diagnosticadas de forma errônea com o fenótipo HbSS, o que pode levar a orientação prognóstica incorreta (DAY *et al.*, 2019).

Com relação às novas perspectivas terapêuticas, o transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) demonstrou efeitos positivos, variando de pequenos a grandes, na maioria dos domínios da qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS). Na talassemia, o TCTH foi associado a grandes efeitos positivos nos domínios físico e emocional da QVRS. Na doença falciforme, o TCTH foi associado a grandes efeitos positivos em todos os domínios da QVRS. Além disso, dados emergentes sugerem melhoria nos resultados de QVRS após terapia genética em ambos os grupos de pacientes. A qualidade da evidência foi moderada em 81% dos estudos (BADAWY *et al.*, 2021). Além disso, existem estudos em andamento responsáveis por investigar a viabilidade e a segurança do TCTH in utero em fetos com α -talassemia maior realizado no momento da transfusão in utero de hemácias. O transplante de células maternas para o feto aproveita a tolerância materno-fetal existente durante a gravidez, o que permitiria o enxerto de células transplantadas sem condicionamento. Acredita-se que a abordagem terapêutica destas doenças irá mudar drasticamente nos próximos anos (FERRARESI *et al.*, 2023).

Foi demonstrado também que a presença de α -talassemia reduz fortemente a atividade do co transportador de cloreto de potássio eritrocitário (KCC) tanto em pacientes com HbSS quanto com HbSC, sugerindo um novo mecanismo pelo qual a α -talassemia induz um fenótipo mais brando, reduzindo a perda de cátions nos glóbulos vermelhos. Além disso, a α -talassemia aumenta a hemoglobina em pacientes com HbSS e também reduz os valores de eritropoietina, demonstrando uma resposta mensurável à melhora da oxigenação tecidual. A presença de α -talassemia também mostrou efeitos renoprotetores, com redução de proteinúria e associação com aumento de sódio sérico e redução de

potássio sérico. Além disso, pacientes com α -talassemia tiveram uma carga transfusional anualizada reduzida, mas não houve impacto nas taxas de admissão hospitalar anualizadas. Quanto à sobrevida, foi relatada uma sobrevida mediana de 62 anos em pacientes com HbSS e 80 anos naqueles com HbSC, com uma tendência não significativa para influência da α -talassemia na sobrevida em pacientes com HbSC (BREWIN *et al.*, 2022).

Outro estudo, demonstra que a co-herança do traço de α -talassemia e anemia falciforme (AF) melhora os índices hematológicos e diminui o risco de complicações, como vasculopatia cerebral e úlceras nas pernas. Estudos *in vitro* mostram que a proteína α -globina regula o tônus dos vasos sanguíneos, sugerindo um papel na função vascular. Em um estudo com 37 pacientes com AF, aqueles com traço α apresentaram maior deformabilidade dos glóbulos vermelhos (RBCs) e melhor reatividade vascular ao óxido nítrico (ON), indicando uma função vascular melhorada. A reatividade vascular dependente do ON foi maior em pacientes com traço α , mesmo após ajuste para idade, índice de massa corporal (IMC), hemoglobina e outros fatores. O IMC também foi um preditor independente da resposta vascular, com baixo IMC associado a uma diminuição na reatividade vascular. Embora não tenha havido diferença na pressão arterial entre os grupos, a reatividade vascular microvascular foi melhor em pacientes com traço α , sugerindo um impacto benéfico na função vascular. Esses resultados destacam o papel do traço de α -talassemia na modulação da função vascular na AF, o que pode explicar em parte os efeitos protetores contra complicações vasculares nessa doença (ROMANA *et al.*, 2021). A α -thal foi associada à redução de riscos de manifestações clínicas importantes da AF ligadas a hemólise, como anemia grave, hiperbilirrubinemia ou cálculos biliares, disfun-

ção renal e acidente vascular cerebral (KIRKHAM *et al.*, 2023). Ademais, foi observada que, em crianças com a co-herança da α -talassemia e da HbSS, a incidência de crises de dor, infecções e transfusões de hemácias foram menores do que naquelas apenas com α -thal (REZENDE *et al.*, 2019).

Um estudo sobre teste pré-natal não invasivo para hemoglobinopatias, que utilizou DNA no plasma da mãe e um sistema de sequenciamento da próxima geração, se mostrou eficaz na determinação do genótipo fetal, desde que os níveis da fração fetal (que pode ser muito diverso no plasma materno) sejam suficientes. As β -hemoglobinopatias, causadas por mutações no gene *HBB*, são as doenças monogênicas mais prevalentes no mundo, por isso é de extrema importância o desenvolvimento de métodos de diagnóstico pré-natal seguros, para possibilitar e facilitar possíveis terapias *in utero*. O teste pré-natal não invasivo para doenças autossômicas recessivas analisa as proporções de leitura de sequência em poucos locais. Se as partes do gene *HBB* fossem identificadas, seria possível prever quais haplótipos maternos e paternos foram transmitidos, além do genótipo do feto (ERLICH *et al.*, 2021).

INDUÇÃO DA HEMOGLOBINA FETAL (HbF)

Recentes avanços na indução da produção de hemoglobina fetal (HbF) para tratar doenças relacionadas à beta-hemoglobinopatia foram impulsionados pelo desenvolvimento de tecnologias de engenharia genômica. Uma comparação entre diferentes abordagens revelou que a edição de bases (ABEs) para modificar os promotores da γ -globina foi mais eficaz do que a edição usando a enzima Cas9. Especificamente, a instalação da variante -175 A>G utilizando ABE resultou em níveis significativos de HbF, substituindo efetivamente duas manipulações genéticas separadas. A comparação entre diferentes editores de bases mostrou que ABE8e

teve maior eficiência de edição e indução de HbF, enquanto ABE7.10 causou menos edições fora do alvo. Além disso, a entrega de ABE por meio de ribonucleoproteínas (RNP) mostrou-se promissora para reduzir a edição fora do alvo. Em suma, essas descobertas destacam o potencial da indução genética da HbF como uma abordagem terapêutica eficaz, com ênfase na precisão e controle da edição genômica (MAYURANATHAN *et al.*, 2023).

Além disso, outro estudo identificou nove moléculas capazes de induzir o gene γ -globina em células K562, algumas das quais mostraram atividade mesmo em baixas concentrações. Esses compostos foram classificados em três classes com base no IC50, destacando sua eficácia em induzir a diferenciação eritróide das células. Ao testar esses compostos em culturas primárias de células precursoras eritróides de pacientes com β -talassemia, observou-se um aumento significativo na produção de hemoglobina fetal (HbF) em resposta ao tratamento. Esses resultados sugerem o potencial dessas moléculas como indutores químicos da síntese de HbF, oferecendo perspectivas promissoras para o desenvolvimento de tratamentos mais eficazes para condições como β -talassemia (BREVEGLIERI *et al.*, 2020). Em outra pesquisa realizada relatou sobre dois pacientes portadores de anemia falciforme que foram tratados com com edição CRISPR-Cas9 do intensificador eritróide BCL11A para diminuir a expressão de BCL11A em células eritróides, após o tratamento, ambos os pacientes tiveram aumento de HbF de 43% por HPLC em um e 93% o outro. Mesmo com resultados promissores é interessante que mais pacientes sejam tratados para entender os efeitos antifalciformes desse tipo de tratamento (KHANDROS & BLOBEL, 2021).

Foi investigado, também, o efeito do ciltazol (CTZ) na diferenciação eritróide e na indução de hemoglobina fetal (HbF), em culturas

de células K562, um modelo de linha celular de eritroleucemia humana, e em camundongos transgênicos β -YAC. Os resultados revelaram que o CTZ promoveu significativamente a diferenciação eritróide das células K562, aumentando a expressão dos marcadores de superfície CD71 e CD235a, indicando uma diferenciação eficaz (Experimento 1). Além disso, o CTZ induziu a produção de hemoglobina em concentrações específicas, comparável ao efeito do hidroxiureia (HU), um indutor padrão de HbF (Experimento 2). A análise detalhada também mostrou que o CTZ não teve efeitos citotóxicos significativos em concentrações de até 50 μ M em células K562 e células mononucleares do sangue periférico humano (PBMCs). A relação entre a concentração citotóxica média (CC50) e a concentração eficaz média (EC50) foi alta, indicando um perfil de segurança favorável (Experimento 3). Além disso, o CTZ aumentou significativamente a expressão do mRNA da γ -globina, sugerindo um potencial efeito indutor de HbF (Experimento 4). A análise por citometria de fluxo, como relatado no Experimento 5, revelou um aumento na população de células contendo HbF após o tratamento com CTZ, corroborado por uma maior expressão de HbF observada por imunocitoquímica. Em estudos *in vivo* com camundongos transgênicos β -YAC, como evidenciado no Experimento 6, o CTZ aumentou a expressão do gene γ -globina, com efeitos mínimos sobre o gene β -globina. Esses resultados robustos e complementares sugerem que o CTZ tem potencial terapêutico para distúrbios relacionados às β -hemoglobinopatias, uma vez que induz a diferenciação eritróide e a produção de HbF tanto *in vitro* quanto *in vivo*. Portanto, o CTZ pode representar uma nova abordagem para o tratamento dessas condições, oferecendo benefícios significativos sem efeitos citotóxicos adversos em concentrações eficazes (ALI *et al.*, 2021).

Outro fator demonstrado foi quanto ao uso da hidroxiuréia (HU), o qual resultou em aumentos significativos nos níveis de HbF em 63,64% das crianças com anemia falciforme (AF), melhorando o perfil clínico mesmo antes de grandes aumentos nos níveis de HbF serem observados. Além disso, a terapia com HU foi associada a melhorias nos parâmetros hematólogicos, como hemoglobina, hematócrito, MCV e MCH, bem como reduções nas contagens de reticulócitos e eritroblastos, indicando uma redução na hemólise. A HU também mostrou efeito citorredutor, com reduções significativas nos leucócitos, neutrófilos, eosinófilos e linfócitos. Além disso, houve uma diminuição significativa nos níveis de proteína anti-inflamatória AAT durante a terapia HU, sugerindo uma redução no estado inflamatório em pacientes com SCA. Quanto aos efeitos dos lipídios, a terapia com HU resultou em aumentos significativos nos níveis de HDL-C, indicando um efeito benéfico no perfil lipídico. Surpreendentemente, também foram observados aumentos nos níveis de glicose durante a terapia com HU, embora permanecessem dentro dos intervalos normais. Além disso, a HU foi associada a reduções nos níveis de AST e aumento da albumina, indicando uma melhoria na função hepática. A análise dos haplótipos β S e α -talassemia revelou que crianças com o haplótipo BEN apresentaram aumentos significativos nos níveis de HbF em resposta à terapia com HU. Por outro lado, crianças com α -talassemia apresentaram uma resposta menos pronunciada à HU em comparação com aquelas sem essa deleção. Em resumo, a terapia com HU mostrou-se eficaz na indução de HbF e na melhoria do perfil hematológico, inflamatório e lipídico em crianças com AF, com efeitos diferenciados de acordo com os haplótipos β S e α -talassemia (YAHOU-ÉDÉHOU *et al.*, 2019).

Com relação ao tratamento das hemoglobinopatias, a grande maioria dos artigos trouxe-

ram o aumento da expressão da hemoglobina fetal (HbF) como uma possibilidade terapêutica da condição clínica dos pacientes portadores dessas doenças. Um deles, especificamente, descreve uma terapia com a integração permanente, utilizando um lentivírus, de um gene da globina semelhante a β . Essa terapia genética melhora parcialmente a expressão clínica dos pacientes com β -talassemia grave, e os níveis de HbS (hemoglobina da doença falciforme) permanecem elevados em pacientes com doença falciforme devido à expressão insuficiente de HbF. O uso de vetores lentivirais pode aumentar a chance de mutações indesejadas, e por isso, deve-se fazê-lo com cautela. Todas as mutações obtidas no estudo levaram a um enfraquecimento na ligação ao LRF (um repressor transcricional), resultando em níveis mais altos de HbF. Foi observado que a remoção de um repressor genético aumentou a produção de hemoglobina fetal, e que a introdução de um ativador transcricional (como o KLF1) resultou em um aumento ainda maior nos níveis séricos de HbF. As estratégias de edição de bases utilizadas no estudo induziram altos níveis de expressão de HbF e geraram melhorias nos quadros clínicos de doença falciforme e β -talassemia. Esta terapia gênica não depende da mutação específica causadora da doença e não requer as ferramentas CRISPR-Cas9 específicas da mutação. Esse estudo também demonstrou que a expressão de γ -globina foi menor nas amostras tratadas com Cas9 do que nas amostras editadas na base (ANTONIOU *et al.*, 2022).

Ainda com relação a possíveis tratamentos para β -talassemia e para doença falciforme, um outro estudo utilizou um vetor HDAd5/35++ não integrado expressando uma versão eficiente e precisa de um editor de base, *ex vivo* e *in vivo* em camundongos, por injeção única de vetor intravenoso. O experimento *ex vivo* gerou > 80% de HbF, o que é potencialmente curativo

para pacientes com β -talassemia e doença falciforme. O estudo considerou que a expressão prolongada da maquinaria de edição poderia aumentar a frequência de edição fora do alvo e o risco de genotoxicidade, porém os dados observados demonstraram que a edição de material genético fora do alvo é mínima, enquanto a atividade no alvo é elevada. Ademais, não foram observadas anormalidades hematológicas ou histológicas nos camundongos (LI *et al.*, 2022).

Ainda sobre a importância da HbF na redução dos sintomas e prejuízos da doença falciforme e da β -talassemia, um outro estudo identificou e caracterizou o motivo de ligação de RNA 12 (RBM12) como um regulador da hemoglobina fetal. No estudo em questão, foi observado um aumento de HbF após a perda de RBM12, o que suavizou a doença falciforme. A descoberta dessa função tão importante do RBM12 abre portas para um possível novo alvo terapêutico (WAKABAYASHI *et al.*, 2022).

Por fim, um estudo abordou a regulação da expressão genética da globina fetal, utilizando técnicas avançadas de edição de base para investigar os mecanismos moleculares envolvidos. Uma das descobertas significativas é a identificação de várias novas substituições de nucleotídeos no promotor HBG que aumentam os níveis de HbF, uma proteína essencial para o transporte de oxigênio. Além disso, o estudo revela que mesmo com editores de base que usam uma variante nickase do sistema CRISPR/Cas9, ainda há uma pequena porcentagem de exclusões de 4,9 kb, destacando desafios técnicos e limitações nas abordagens atuais de edição genética. Outro aspecto importante do estudo é a identificação de mutações pontuais HPFH (*hereditary persistence of fetal hemoglobin*) nos promotores de HBG, que são associadas a altos níveis de HbF. Essas mutações, especialmente aquelas em locais específicos como -69, -70, -122, -123 e -124 dos promoto-

res de HBG, têm o potencial de influenciar a ligação de ativadores e repressores transcricionais, afetando diretamente a expressão gênica da globina fetal. Além disso, os pesquisadores identificaram nove guias de RNA (gRNAs) que, quando combinados com o editor de base apropriado, podem introduzir mutações semelhantes a HPFH sem gerar indels (inserções ou deleções). Isso sugere um avanço promissor na capacidade de manipular a expressão genética para o tratamento de distúrbios relacionados à hemoglobina. A pesquisa também destaca o potencial translacional das descobertas, demonstrando que a edição de base CRISPR pode ser eficaz para aumentar os níveis de HbF em células progenitoras eritróides e em células-tronco hemato-poiéticas. Isso sugere uma possível aplicação clínica no tratamento de distúrbios monogênicos, como as beta-hemoglobinopatias, abrindo caminho para terapias personalizadas e mais eficazes. Em suma, o estudo oferece informações valiosas sobre os mecanismos de regulação da expressão gênica da globina fetal e destaca o potencial da edição de base CRISPR como uma ferramenta terapêutica inovadora para distúrbios genéticos relacionados à hemoglobina (RAVI *et al.*, 2022).

PROTEÍNA DE FUSÃO DO FATOR 1-GATA1 SEMELHANTE A KRUPPEL

A Hidroxiureia (HU) foi a primeira das quatro terapias aprovadas pela FDA (Food and Drug Administration) para tratar a doença falciforme, mas a busca por opções de tratamento mais eficazes ou curativas continua. A terapia genética tem sido considerada como uma possível cura há muito tempo, e atualmente existem dez ensaios clínicos em andamento para a doença, utilizando diferentes abordagens de modificação genética. Embora esses ensaios ainda estejam em fases iniciais, os resultados preliminares são promissores, especialmente aqueles que envolvem a transdução viral de cé-

lulas-tronco hematopoéticas (HSCs) com genes antifalciforme.

Neste estudo, em vez de introduzir genes antifalciforme nas HSCs, optou-se por transduzir a proteína de fusão KLF1-GATA1, que pode interagir com o promotor da δ -globina, demonstrando um aumento significativo na expressão de δ -globina e uma redução na falcização celular em um modelo de cultura de eritroblastos. Além disso, o transplante de HSCs transduzidas com KLF1-GATA1 em camundongos com doença falciforme reduziu a gravidade da anemia, falcização de glóbulos vermelhos e patologia relacionada à doença.

Os estudos anteriores indicaram que aumentos nos níveis de HbF (hemoglobina fetal) poderiam melhorar a gravidade clínica da doença falciforme. Em nosso estudo, observamos um aumento significativo nos níveis de HbA2 (hemoglobina alfa 2) quando as células transduzidas por KLF1-GATA1 foram transplantadas, o que reduziu a concentração de HbS (hemoglobina falciforme) intracelular e, portanto, pode inibir a polimerização da HbS. A expressão aumentada de HbA2 também poderia compensar a produção reduzida de Hb observada na doença falciforme.

As proteínas de fusão KLF1-GATA1 mostraram-se promissoras na indução de expressão de δ -globina e na correção de fenótipos relacionados à doença falciforme, tanto em modelos animais quanto em cultura celular. Além disso, essas proteínas de fusão demonstraram efeitos mínimos fora do alvo, sugerindo que podem ser uma ferramenta terapêutica útil para a doença falciforme e possivelmente para a β -talassemia (ZHU *et al.*, 2022).

IMPORTÂNCIA DOS MODIFICADORES GENÉTICOS DAS HEMOGLOBINOPATIAS QUE LEVAM À MEDICINA DE PRECISÃO

O estudo investigou o papel dos modificadores genéticos nas hemoglobinopatias, buscando compreender melhor a variabilidade fe-

notípica dessas condições e seu impacto na gravidade da doença. Para isso, foram recrutados 200 pacientes, incluindo 100 com β -talassemia homozigótica, 100 com anemia falciforme, e 50 controles saudáveis. A triagem primária seguida de análise molecular confirmou a presença da β -hemoglobinopatia em todos os pacientes. Os resultados revelaram associações significativas entre polimorfismos genéticos e fenótipos clinicamente relevantes. Especificamente, polimorfismos nos genes reguladores da produção de hemoglobina fetal (HbF), como os genes γ -globin, BCL11A e HBS1L-MYB, foram correlacionados com níveis mais elevados de HbF e uma apresentação clínica mais branda da doença. Além disso, esses polimorfismos estavam associados a um atraso significativo na idade da primeira transfusão em pacientes com hemoglobinopatias. Esses achados ressaltam a complexidade das interações genéticas subjacentes aos fenótipos das hemoglobinopatias. Mais importante ainda, eles sugerem que esses marcadores genéticos podem servir como ferramentas prognósticas para prever a gravidade clínica e guiar o manejo personalizado da doença. Em última análise, essas descobertas têm o potencial de melhorar o prognóstico, diagnóstico e desenvolvimento de terapias mais eficazes para pacientes com hemoglobinopatias (HARIHARAN *et al.*, 2021).

Ademais, outra pesquisa analisou um total de 8.952 testes, dos quais 237 foram excluídos por diversos motivos, resultando em 8.715 testes para análise. Hemoglobinopatias foram detectadas em 3,7% da população, incluindo traço falciforme (2,49%), suspeita de talassemia maior (0,8%), talassemia menor (0,3%), portadora de HbC (0,04%) e provável portadora de HbF persistente (0,003%). A prevalência foi mais alta entre pessoas negras de pele escura e clara. Regiões como o Nordeste e Norte apresentaram maior frequência de traço falciforme, enquanto a talassemia foi mais prevalente no

Nordeste. A dispersão dessas hemoglobinopatias no Brasil está relacionada à colonização, migração e miscigenação (ROSENFELD *et al.*, 2019).

Como avanço dos marcadores genéticos, um estudo conseguiu identificar que todos os casos relatados da deleção de HBB de 1.393 pb, sendo três deles relatados no artigo, são provavelmente da mesma origem ancestral (WANG *et al.*, 2020).

CONCLUSÃO

As hemoglobinopatias, como a anemia falciforme e a beta-talassemia, representam uma carga significativa para a saúde pública em todo o mundo devido à sua alta prevalência e às suas consequências clínicas adversas. A complexidade dessas doenças, que resultam de mutações genéticas hereditárias, requer uma abordagem multifacetada para o seu manejo, desde a detecção precoce até o tratamento e a prevenção de complicações graves. Uma das estratégias mais importantes no enfrentamento das hemoglobinopatias é a avaliação genética durante a gravidez. Essa abordagem permite identificar casais em risco de transmitir essas condições para seus descendentes e oferece oportunidades para aconselhamento genético, tomada de decisão informada e, quando apropriado, intervenções preventivas, como o aconselhamento pré-natal e a seleção de embriões saudáveis por técnicas de reprodução assistida.

No entanto, mesmo com os avanços na genética médica e nas estratégias de diagnóstico pré-natal, ainda existem desafios significativos no tratamento das hemoglobinopatias. Embora o transplante de células-tronco hematopoiéticas tenha demonstrado ser uma opção terapêutica eficaz para alguns pacientes com anemia falciforme e beta-talassemia, sua disponibilidade e acessibilidade continuam sendo limitadas em muitas regiões do mundo. Além disso, os riscos

associados ao transplante, como rejeição do enxerto e complicações relacionadas à imunossupressão, destacam a necessidade de desenvolver terapias alternativas mais seguras e acessíveis para melhorar a saúde e a qualidade de vida desses indivíduos.

Nesse contexto, várias abordagens farmacológicas têm sido investigadas como potenciais tratamentos para as hemoglobinopatias. O uso de agentes indutores de HbF, como o cilostazol e a hidroxiuréia, tem mostrado resultados promissores na redução da gravidade clínica da doença, sem efeitos citotóxicos significativos. Além disso, a identificação da alfa-talassemia como um fator modificador importante nas hemoglobinopatias oferece insights valiosos para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas direcionadas que visam mitigar os sintomas e complicações associados a essas condições, como a hemólise, hiperbilirrubinemia, disfunção renal e AVC, bem como uma melhor na oxigenação tecidual. No entanto, apesar dos avanços significativos, ainda são necessários estudos adicionais para avaliar de forma mais precisa a eficácia e a segurança dessas intervenções terapêuticas. Além disso, é fundamental garantir o acesso equitativo a esses tratamentos em todas as populações afetadas, especialmente em países de baixa e média renda, onde as hemoglobinopatias têm um impacto desproporcionalmente alto.

Em suma, o enfrentamento das hemoglobinopatias exige uma abordagem abrangente que combine avanços na genética médica, estratégias de diagnóstico precoce, desenvolvimento de novas terapias e garantia de acesso universal a cuidados de saúde de qualidade. Ao continuar investindo em pesquisa e inovação nessa área, podemos progredir na redução do fardo das hemoglobinopatias e melhorar a qualidade de vida das pessoas afetadas por essas condições em todo o mundo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AL-ALI, Ameen K. *et al.* Sickle cell disease in the Eastern Province of Saudi Arabia: Clinical and laboratory features. *American journal of hematology*, v. 96, n. 4, p. E117-E121, 2021. DOI:10.1002/ajh.26096
- ALI, Hamad; KHAN, Faisal; MUSHARRAF, Syed Ghulam. Cilostazol-mediated reversion of γ -globin silencing is associated with a high level of HbF production: A potential therapeutic candidate for β -globin disorders. *Bio-medicine & Pharmacotherapy*, v. 142, p. 112058, 2021. DOI:10.1016/j.biopha.2021.112058
- AL-MASHAIKHI, Nawal *et al.* The prevalence of sickling abnormality in Oman: A review of relevant publications. *Acta Biomedica Atenei Parmensis*, v. 93, n. 4, p. e2022289-e2022289, 2022.
- ANTONIOU, P. *et al.* Base-editing-mediated dissection of a γ -globin cis-regulatory element for the therapeutic reactivation of fetal hemoglobin expression. *Nature communications* vol. 13,1 6618. 4 Nov. 2022. DOI:10.1038/s41467-022-34493-1
- BADAWY, Sherif M. *et al.* A systematic review of quality of life in sickle cell disease and thalassemia after stem cell transplant or gene therapy. *Blood advances*, v. 5, n. 2, p. 570-583, 2021. DOI:10.1182/bloodadvances.2020002948
- BREDA, Laura *et al.* Lentiviral vector ALS20 yields high hemoglobin levels with low genomic integrations for treatment of beta-globinopathies. *Molecular Therapy*, v. 29, n. 4, p. 1625-1638, 2021. DOI:10.1016/j.ymthe.2020.12.036
- BREVEGLIERI, Giulia *et al.* Discovery of novel fetal hemoglobin inducers through small chemical library screening. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 21, n. 19, p. 7426, 2020. DOI:10.3390/ijms21197426
- BREWIN, John N. *et al.* The pleiotropic effects of α -thalassemia on HbSS and HbSC sickle cell disease: Reduced erythrocyte cation co-transport activity, serum erythropoietin, and transfusion burden, do not translate into increased survival. *American Journal of Hematology*, v. 97, n. 10, p. 1275-1285, 2022. DOI:10.1002/ajh.26652
- DARSHANA, Thamal *et al.* Sickle cell disease in Sri Lanka: clinical and molecular basis and the unanswered questions about disease severity. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, v. 15, p. 1-9, 2020. DOI:10.1186/s13023-020-01458-w
- DAY, Melissa E. *et al.* A significant proportion of children of African descent with HbS β 0 thalassaemia are inaccurately diagnosed based on phenotypic analyses alone. *British Journal of Haematology*, v. 185, n. 1, 2019. DOI:10.1111/bjh.15400
- ERLICH, Henry A. *et al.* Noninvasive prenatal test for β -thalassemia and sickle cell disease using probe capture enrichment and next-generation sequencing of DNA in maternal plasma. *The Journal of Applied Laboratory Medicine*, v. 7, n. 2, p. 515-531, 2022. DOI:10.1093/jalm/jfab118
- FERRARESI, Marta *et al.* Therapeutic perspective for children and young adults living with thalassemia and sickle cell disease. *European Journal of Pediatrics*, v. 182, n. 6, p. 2509-2519, 2023. DOI:10.1007/s00431-023-04900-w
- GERMINO-WATNICK, Paula *et al.* Hematopoietic stem cell gene-addition/editing therapy in sickle cell disease. *Cells*, v. 11, n. 11, p. 1843, 2022. DOI:10.3390/cells11111843
- HARIHARAN, Priya *et al.* Significance of genetic modifiers of hemoglobinopathies leading towards precision medicine. *Scientific reports*, v. 11, n. 1, p. 20906, 2021. DOI:10.1038/s41598-021-00169-x
- HUSSEIN, Norita *et al.* Preconception risk assessment for thalassaemia, sickle cell disease, cystic fibrosis and Tay-Sachs disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, n. 10, 2021. DOI:10.1002/14651858.CD010849.pub4
- JALALI FAR, Mohammad Ali *et al.* The Rh blood group system and its role in alloimmunization rate among sickle cell disease and sickle thalassemia patients in Iran. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, v. 9, n. 3, p. e1614, 2021. DOI:10.1002/mgg3.1614
- KHANDROS, Eugene; BLOBEL, Gerd A. Heterogeneity of fetal hemoglobin production in adult red blood cells. *Current opinion in hematology*, v. 28, n. 3, p. 164-170, 2021. DOI:10.1097/MOH.0000000000000640
- KIRKHAM, Justin K. *et al.* Genetic Variation and Sickle Cell Disease Severity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Network Open*, v. 6, n. 10, p. e2337484-e2337484, 2023. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2023.37484

- LI, Chang *et al.* In vivo base editing by a single iv vector injection for treatment of hemoglobinopathies. *JCI insight*, v. 7, n. 19, 2022. DOI:10.1172/jci.insight.162939
- MAGRIN, Elisa; MICCIO, Annarita; CAVAZZANA, Marina. Lentiviral and genome-editing strategies for the treatment of β -hemoglobinopathies. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, v. 134, n. 15, p. 1203-1213, 2019. DOI:10.1182/blood.2019000949
- MAYURANATHAN, Thiyagaraj *et al.* Potent and uniform fetal hemoglobin induction via base editing. *Nature genetics*, v. 55, n. 7, p. 1210-1220, 2023. DOI:10.1038/s41588-023-01434-7
- MBAYABO, Gloire *et al.* Value of DNA testing in the diagnosis of sickle-cell anemia in childhood in an environment with a high prevalence of other causes of anemia. *Journal of clinical laboratory analysis*, v. 36, n. 8, p. e24593, 2022. DOI:10.1002/jcla.24593
- RAVI, Nithin Sam *et al.* Identification of novel HPFH-like mutations by CRISPR base editing that elevate the expression of fetal hemoglobin. *Elife*, v. 11, p. e65421, 2022. DOI:10.7554/eLife.65421
- REZENDE, Paulo V. *et al.* Co-inheritance of α -thalassemia dramatically decreases the risk of acute splenic sequestration in a large cohort of newborns with hemoglobin SC. *Haematologica*, v. 104, n. 7, p. e281, 2019. DOI:10.3324/haematol.2018.209221
- ROMANA, Marc *et al.* Loss of alpha globin genes is associated with improved microvascular function in patients with sickle cell anemia. *American journal of hematology*, v. 96, n. 5, p. E165-E168, 2021. DOI:10.1002/ajh.26126
- ROSENFELD, Luiz Gastão *et al.* Prevalência de hemoglobinopatias na população adulta brasileira: Pesquisa Nacional de Saúde 2014-2015. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 22, p. E190007. SUPL. 2, 2019. DOI:10.1590/1980-549720190007.supl.2
- SEGURA, Eva Eugenie Rose *et al.* Gene Therapy for β -Hemoglobinopathies: From Discovery to Clinical Trials. *Viruses*, v. 15, n. 3, p. 713, 2023. DOI:10.3390/v15030713
- SOLIMAN, Ashraf T. *et al.* Blood transfusion and iron overload in patients with Sickle Cell Disease (SCD): Personal experience and a short update of diabetes mellitus occurrence. *Acta Bio Medica: Atenei Parmensis*, v. 93, n. 4, 2022. DOI:10.23750/abm.v93i4.13330
- PASCHOUDI, Kiriaki; YANNAKI, Evangelia; PSATHA, Nikoleta. Precision editing as a therapeutic approach for β -hemoglobinopathies. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, n. 11, p. 9527, 2023. DOI:10.3390/ijms24119527
- PATRINOS, George P. *et al.* Strategies to improve pharmacogenomic-guided treatment options for patients with β -hemoglobinopathies. *Expert review of hematology*, v. 14, n. 10, p. 883-885, 2021. DOI:10.1080/17474086.2021.1977117
- WAKABAYASHI, Aoi *et al.* Identification and characterization of RBM12 as a novel regulator of fetal hemoglobin expression. *Blood Advances*, v. 6, n. 23, p. 5956-5968, 2022. DOI:10.1182/bloodadvances.2022007904
- WANG, Xunde *et al.* Whole genome sequence-based haplotypes reveal a single origin of the 1393 bp HBB deletion. *Journal of medical genetics*, v. 57, n. 8, p. 567-570, 2020. DOI:10.1136/jmedgenet-2019-106698
- WEBER, Leslie *et al.* Editing a γ -globin repressor binding site restores fetal hemoglobin synthesis and corrects the sickle cell disease phenotype. *Science advances*, v. 6, n. 7, p. eaay9392, 2020. DOI:10.1126/sciadv.aay9392
- WU, Yuxuan *et al.* Highly efficient therapeutic gene editing of human hematopoietic stem cells. *Nature medicine*, v. 25, n. 5, p. 776-783, 2019. DOI:10.1038/s41591-019-0401-y
- YAHOUÉDÉHOU, Sètonji Cocou Modeste Alexandre *et al.* Hydroxyurea alters hematological, biochemical and inflammatory biomarkers in Brazilian children with SCA: Investigating associations with β S haplotype and α -thalassemia. *PloS one*, v. 14, n. 7, p. e0218040, 2019. DOI:10.1371/journal.pone.0218040
- ZENG, Jing *et al.* Therapeutic base editing of human hematopoietic stem cells. *Nature medicine*, v. 26, n. 4, p. 535-541, 2020. DOI:10.1038/s41591-020-0790-y
- ZHU, Jianqiong *et al.* Kruppel-like factor 1–GATA1 fusion protein improves the sickle cell disease phenotype in mice both in vitro and in vivo. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, v. 140, n. 21, p. 2276-2289, 2022. DOI:10.1182/blood.2021014877

Capítulo 12

ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS NO HIV

BRUNA KELSCH SAÁDI¹
ANNA BEATRIZ DE JESUS¹
GABRIELA SPENGLER GOMES¹
IZABELA DUTRA¹
LAURA MONTEIRO¹
ANA JULIA SARAGOÇA CIMOLIN¹
BRUNO VARGAS¹
DÉBORA WAINSTEIN PAIVA¹
GIULIA VERONICA GARCIA MAES¹
ISADORA PEREIRA DA COSTA CRUZ¹
ISADORA GRANEMANN¹
ISADORA HALUCH SILVA¹
NAEJ CARLA LAMIM STEIL¹
RAFAEL DA SILVA¹
MARINA COUTO GUEDES²

1. Discente - Universidade do Vale do Itajaí, Santa Catarina.
2. Docente - Departamento de Hematologia da Universidade do Vale do Itajaí, Santa Catarina.

Palavras-chave: HIV; Trombocitopenia; Doenças hematológicas.

INTRODUÇÃO

O vírus da imunodeficiência humana (HIV) foi identificado pela primeira vez no Brasil na década de 1980, com os primeiros casos reportados oficialmente em 1982. Aproximadamente 38 milhões de pessoas sofrem de HIV em todo o mundo, com 70% das pessoas infectadas vivendo na África Subsariana (OMS, 2019). A infecção pelo HIV é caracterizada pelo gradual enfraquecimento do sistema imunológico devido à redução do número de células T auxiliares CD4 + circulantes. Isso predispõe o paciente a uma série de doenças oportunistas e neoplasias (BHARDWAJ *et al.*, 2020).

Na fase mais avançada, conhecida como síndrome da imunodeficiência adquirida - AIDS -, a contagem de células CD4+ cai abaixo de 200/mm³, acarretando diversas alterações sistêmicas, incluindo anormalidades hematológicas. No entanto, estas anormalidades são comuns em todos os estágios da infecção pelo HIV, manifestando-se através de uma hematopoiese defeituosa, citopenias que afetam várias linhagens celulares e disfunções na coagulação. Tais efeitos podem ser causados por fatores como a destruição imunomediada de células, efeitos diretos do vírus, infecções, neoplasias e toxicidade de drogas. Essas manifestações podem servir como indicadores prognósticos para prever a progressão da doença (BHARDWAJ *et al.*, 2020).

A anemia é a anormalidade hematológica mais comum associada ao HIV, embora também sejam observadas leucopenia, linfopenia e trombocitopenia. A incidência de anemia é especialmente alta em pacientes nos estágios avançados da doença e com baixa contagem de células CD4. Esta condição tem sido correlacionada com redução da sobrevida, aumento na progressão da doença e deterioração da qualidade de vida. A leucopenia também é uma

ocorrência comum, especialmente em pacientes com estágios avançados da doença. (BHARDWAJ *et al.*, 2020). Em conjunto, a trombocitopenia é considerada a primeira manifestação hematológica da infecção pelo HIV. Sua incidência pode variar conforme a contagem de linfócitos T CD4+, a idade do paciente, a existência de co infecções por HCV/HBV, a presença de infecções oportunistas e o tipo de tratamento com terapia antirretroviral (TARV) (MARCHIONATTI, 2021). Quanto à neutropenia, a manifestação leve é relativamente frequente em pacientes com HIV, geralmente não sendo clinicamente significativa, exceto quando causada pelo uso de quimioterapia para tratar neoplasias associadas. A introdução de TARV mostrou redução na taxa de episódios de neutropenia febril, sendo a contagem de CD4, e não a de neutrófilos, o preditor de morbidade (VERONESI & FOCACCIA, 2015).

Desta forma, o objetivo deste estudo é revisar e elucidar informações relevantes acerca das alterações hematológicas no HIV, dada a diversidade de manifestações e complexidade dos efeitos do vírus no sistema hematopoiético. É importante salientar que as alterações hematológicas são frequentemente observadas em pacientes portadores da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) que estão em tratamento com terapia antirretroviral de alta eficácia. Este tratamento pode aumentar a incidência de citopenias e eventos trombóticos, os quais são resultantes da supressão medular. Esta supressão pode ocorrer tanto pela ação direta do HIV e de suas proteínas virais sobre as células da medula óssea, quanto por efeitos adversos dos antirretrovirais (VERONESI & FOCACCIA, 2015).

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa realizada no período de março a abril de 2024, por meio de

pesquisas nas bases de dados: PubMed, SciELO, Lilacs e Google Scholar. Foram utilizados os descritores: HIV, anemia, linfopenia, trombocitopenia, doenças hematológicas. Esta metodologia foi escolhida por serem publicações amplas, apropriadas para descrever e discutir o desenvolvimento ou o "estado da arte" de um determinado assunto, sob ponto de vista teórico ou contextual. Para facilitar o entendimento do tema proposto, foram utilizados também livros, diretrizes e manuais para complementar a compreensão do tema dos artigos escolhidos.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas Português, Inglês e Espanhol; publicados no período de 2014 a 2024 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo revisão, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção restaram 22 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: Etiologia das citopenias no HIV; Efeitos do HIV na linfopoiese e função linfocitária; Anemia; Neutropenia e Trombocitopenia

RESULTADOS E DISCUSSÃO

ETIOLOGIA DAS CITOPENIAS NO HIV

As alterações hematológicas de pacientes com infecção por HIV são multifatoriais. Dentre as etiologias, pode-se destacar alterações próprias pelo vírus do HIV e a TARV.

As primeiras mudanças hematológicas nos pacientes ocorrem por alterações propostas pelo próprio vírus do HIV. É visto que até 75% dos pacientes apresentam linfopenia por conta da queda absoluta nos números de linfócitos TCD4 +, mesmo que em um primeiro momento

essa queda possa ser burlada por uma leucocitose causada pelo aumento de linfócitos TCD8+ (DE ARAÚJO & COSTA, 2014). Além disso, a supressão medular pelo vírus é geralmente o fator desencadeante da anemia e leucopenia, visto que altera a produção de citocinas e a microestrutura medular. Em relação a anemia, a deficiência nutricional de ferro, vitamina B12, folato e ácido fólico também se mostra como um fator desencadeante, visto que a infecção do vírus pode desencadear déficits absorptivos. Outra alteração hematológica presente é a plaquetopenia advém principalmente da destruição de plaquetas no sangue periférico por reação cruzada de anticorpos contra HIV e indução direta de apoptose pelo vírus, mas também está relacionada a hemólise prematura do baço, síndrome hemafoagocítica, púrpura trombocitopênica imune e medicamentos. (JANOTTA, 2015).

A TARV (terapia anti-retroviral) apresenta-se como outra etiologia comum das citopenias causadas pela infecção por HIV. A administração de Zidovudina (AZT) - a primeira droga que participou de testes clínicos para tratamento do HIV - em monoterapia, a depender da dose, pode gerar um quadro de anemia, eritropoiese megaloblástica, agranulocitose, macrocitose e pancitopenia. A anemia megaloblástica relacionada ao AZT ocorre principalmente por esse fármaco proporcionar dificuldade na absorção de cobalamina e ácido fólico. Seu efeito citopênico é visto entre 4 e 12 semanas após o início da terapêutica e há menores alterações hematológicas quando administrado em menores doses ou quando compõe uma terapia tripla. Medicamentos como a Estavudina (D4T), Lamivudina(3TC) e Didanosina(DDI) também apresentam toxicidade hematológica, sendo o primeiro de forma semelhante e os dois últimos com maior efeito em relação a Zidovudina. (CARVALHO & HAMER, 2017).

EFEITOS DO HIV NA LINFOPOIESE E FUNÇÃO LINFOCITÁRIA

A infecção pelo HIV, após a fase aguda da infecção primária, leva ao estabelecimento de um reservatório viral latente, com tanto extensa taxa de replicação viral quanto depleção massiva de linfócitos T CD4+, e prejudicando, assim, o sistema imunológico com a ausência destas células atuantes em orquestrar respostas imunes adaptativas na detecção de antígenos ou patógenos invasores (KERVEVAN & CHAKRABARTI, 2021; CHAUVIN, 2022). Além disso, apesar do tamanho total do reservatório viral diminuir lentamente, as células remanescentes contidas são continuamente ativadas para a multiplicação dos vírus e assim, estabelecer uma viremia residual no organismo. A medida que essas células morrem, a proliferação homeostática das células de memória ajuda a equilibrar a perda (MURRAY *et al.*, 2016). Linfócitos T reguladores CD4+ infectados são mais comumente encontrados em linfonodos e tecidos linfóides-associados à mucosa (GALT), locais onde esses vírus se replicam mais eficientemente (HASENKRUG *et al.*, 2018).

O rápido mecanismo para o estabelecimento da infecção latente está baseado em uma teoria que facilita a transmissão viral através das barreiras mucosas, ou seja, o HIV permite que as células infectadas sobrevivam tempo suficiente para transitar para as mucosas, especialmente as dos tecidos linfóides como o do trato gastrointestinal, tecidos necessários para manter o sistema imunológico competente, e eventualmente coincidindo com o início da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) (MURRAY *et al.*, 2016; APPAY & SAUCE, 2017).

A progressiva depleção de linfócitos T helper CD4+ é acompanhada pela progressiva disfunção dos linfócitos T CD8+, adotando um estado fenotípico de exaustão do sistema imu-

nológico, caracterizado pela expressão de múltiplos receptores inibitórios, como o PD-1, TIM-3 e LAG-3, pela perda da capacidade proliferativa e de secreção de citocinas e pela perda da atividade citotóxica (KERVEVAN & CHAKRABARTI, 2021). A exaustão de linfócitos T CD8+ é também encontrada no microambiente imunossupressivo induzido por células cancerígenas (KERVEVAN & CHAKRABARTI, 2021).

Como consequência da ativação celular crônica, a proliferação e diferenciação dos linfócitos T CD8+ acumulam-se no organismo e perdem a expressão de receptores CD28 e CD57, importantes na ativação e função linfocitária, além do encurtamento de telômeros, capacidade reduzida da produção de IL-2 e proliferação celular, e contribuindo para a perda de respostas adaptativas a patógenos oportunistas (APPAY & SAUCE, 2017; KERVEVAN & CHAKRABARTI, 2021; BRANDT *et al.*, 2023). Esses receptores são comumente usados como marcadores de “imunosenescência” em pessoas infectadas com o HIV (APPAY & SAUCE, 2017).

Outra importante alteração durante o curso da infecção por HIV é a redução nas frequências de células virgens das linhagens T CD4 e T CD8. Isso se dá, em conjunto, pela capacidade reduzida do timo em produzir novas células T e seu consumo após a ativação crônica celular decorrente da infecção viral persistente (APPAY & SAUCE, 2017). Diferentes mecanismos foram propostos para explicar a linfoiose insuficiente, incluindo a desregulação da atividade do timo, infecção e depleção de timócitos imaturos que expressam CD4+, inclusive em progenitores precoces da medula óssea, que expressam CD34+ em sua superfície (THIEBOT *et al.*, 2005).

ANEMIA

As alterações hematológicas são uma das complicações mais comuns entre as pessoas que vivem com HIV/AIDS, destacando-se principalmente a anemia e a trombocitopenia, condições clínicas relacionadas ao aumento do risco de morte, tendo em vista que estão associadas à baixa qualidade de vida e altas taxas de mortalidade e que acompanham o curso clínico da infecção por HIV. (ABIOYE, 2020; ZÁTTERA & LOCATELI, 2020). A medula óssea, a qual representa o local de desenvolvimento das células sanguíneas, é alvo do efeito combinado da infecção viral pelo HIV, dos medicamentos utilizados durante o tratamento da infecção, os mediadores inflamatórios liberados durante a infecção e os efeitos de prováveis agentes patogênicos oportunistas. A partir disso, efeitos da infecção pelo HIV nas células progenitoras hematopoiéticas comprometem o funcionamento da medula óssea, afetando a proliferação e diferenciação celular durante a hematopoiese. As principais consequências são alteração da celularidade com redução de todas as linhagens hematológicas, alterações displásicas nas séries eritróide e granulocítica, anomalias megaloblásticas na série eritróide e bloqueio de ferro endotelial do retículo (MARCHIONATTI & PARISI, 2021).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) considera o quadro de anemia quando a dosagem de hemoglobina se apresentar menor que 12g/dL para mulheres e menor que 13g/dL para homens adultos. A prevalência da anemia no indivíduos infectados pelo HIV é alta. Nos casos de pessoas com AIDS, a prevalência varia entre 63% e 95%. Já em pessoas infectadas, mas sem os sintomas da síndrome clínica, essa prevalência varia entre 18% e 95% (ZÁTTERA & LOCATELI, 2020). A maior prevalência de anemia ocorre em HIV/AIDS com contagem de linfócitos T CD4+ inferior a 200 células/ μ L,

caracterizada por imunossupressão periférica e declínio da atividade hematopoiética na medula óssea, contribuindo para redução dos níveis de hemoglobina, volume corpuscular médio e hemoglobina corpuscular média (MARCHIONATTI & PARISI, 2020).

Um estudo transversal prospectivo indicou que 0–6 meses após o início da TARV, o aumento da hemoglobina foi significativamente associado a um aumento na contagem de linfócitos T CD4+. Sendo assim, os níveis de hemoglobina podem ser úteis na monitorização da resposta da infecção por HIV à TARV. Embora o tratamento melhore os níveis de hemoglobina, mesmo os pacientes em TARV apresentam uma prevalência significativa de anemia. Dessa forma, é essencial garantir a realização periódica de hemograma em todos os pacientes, a fim de monitorar a progressão da anemia e planejar intervenções para reduzir os riscos potenciais associados a esta comorbidade (MARCHIONATTI & PARISI, 2020). A anemia no início da TARV e durante o acompanhamento é associada a um risco substancialmente aumentado de mortalidade, tuberculose e progressão da doença. Esses achados são consistentes independentemente da gravidade ou etiologia da anemia (ABIOYE, 2020).

Em segundo plano, deficiências nutricionais são frequentemente encontradas em infecções por HIV devido à anorexia e distúrbios gastrointestinais causados pela TARV. A deficiência de vitamina B12 é a deficiência nutricional mais comum e ocorre em mais de 30% das pessoas infectadas pelo HIV como consequência de anormalidades nas proteínas de ligação à vitamina B12. A deficiência de folato ocorre mais frequentemente na imunodeficiência avançada e no contexto de diarreia e severos estados de má absorção (VISHNU & ABOULAFIA, 2015).

NEUTROPENIA

A infecção pelo vírus HIV é caracterizada pela mielossupressão, representada pelas citopenias, conduzindo principalmente a anemia, trombocitopenia e a neutropenia (DURANDT *et al.*, 2019).

Os neutrófilos são as células de defesa do hospedeiro contra bactérias e fungos, nesse sentido, a redução de neutrófilos circulantes ou até as anomalias funcionais (capacidade bactericida reduzida, quimiotaxia prejudicada, fagocitose ineficaz) em pacientes com infecção pelo HIV prejudicam a imunidade do paciente, propiciando infecções secundárias (SHI *et al.*, 2014).

De modo geral, a contagem de neutrófilos em um adulto deve ser superior a 2.000 células/ μ L. Toure e colegas definiram a neutropenia durante a infecção pelo vírus HIV como a contagem de neutrófilos <1.500 células/ μ L nos casos grau 1 de gravidade e em situações mais graves como no grau 4 <500 células/ μ L (SHI *et al.*, 2014). Além disso, outros estudos consideram neutropenia valores < 1.000 células/ μ L sem a determinação do grau de gravidade, sendo necessária a avaliação do estado clínico do paciente (DURANDT *et al.*, 2019).

Certamente, os neutrófilos têm uma vida útil curta e para manutenção de seus valores há uma produção diária de neutrófilos originários do tecido hematopoiético. O paciente infectado apresenta pancitopenia, a qual representa redução de todas as linhagens mieloides. Dessa maneira, muito se discute sobre o comprometimento das células tronco hematopoiéticas durante a infecção pelo HIV, tanto pela toxicidade direta às células precursoras ou pelo ambiente alterado na medula. Certas células da medula expressam receptores HIV tornando-se suscetíveis a infecção, de modo que partículas dos genes do HIV foram detectados em precursores ao longo de linhagens mieloides em pacientes

com AIDS. O mecanismo de toxicidade permanece em discussão, mas múltiplos fatores podem estar envolvidos, tanto a carga viral quanto às próprias características do vírus (SHI *et al.*, 2014).

É evidente que a neutropenia em pacientes que vivem com HIV aumenta significativamente o risco de desenvolver infecções secundárias graves as quais podem resultar em hospitalização e morte. Ainda, pacientes com a doença em estágio avançado podem induzir ou exacerbar a neutropenia através de infecções oportunistas, uma vez que a destruição periférica dos granulócitos também contribui para a neutropenia (SHI *et al.*, 2014; DURANDT *et al.*, 2019).

Desse modo, a neutropenia é um fator de risco para o desenvolvimento de bacteremia, além de aumentar a mortalidade do paciente. Além disso, a neutropenia é limitante durante o tratamento da infecção pelo HIV, visto que alguns medicamentos como zidovudina, cotrimoxazol, cidofovir, foscarnet, ganciclovir e trimetoprim/sulfametoxazol são tóxicos para medula, ou seja, a mielossupressão é um efeito colateral importante o qual limita a dose e pode impactar negativamente na progressão da doença, interferindo no tratamento anti-retroviral (SHI *et al.*, 2014).

As manifestações apresentadas pelos pacientes com neutropenia podem variar e geralmente há uma redução dos neutrófilos com o avanço da doença, apesar de que em uma pequena parcela de pacientes pode ocorrer uma diminuição dos neutrófilos durante o período inicial da infecção (SHI *et al.*, 2014). A redução dos neutrófilos está associada à perda de células T CD4⁺ e é inversamente relacionada com a carga viral (DURANDT *et al.*, 2019). Em um estudo com 244 pacientes infectados com HIV e com neutropenia associada, o valor das células CD4⁺ eram 30 células/ μ L (SHI *et al.*, 2014).

Por fim, a melhora da neutropenia pode ser alcançada com a restauração da contagem de células CD4+ e com o declínio da carga viral na circulação após o tratamento adequado com terapia antirretroviral. Da mesma maneira, o tratamento da neutropenia melhora a sobrevida do paciente. Portanto, é de suma importância o tratamento adequado dos pacientes com infecção pelo HIV para controle da doença e prevenção de neutropenia em pacientes infectados.

TROMBOCITOPENIA

A infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) desencadeia uma série de alterações complexas no sistema hematopoiético, responsável pela produção de células sanguíneas. Essas mudanças, conhecidas como citopenias, ocorrem quando há uma deficiência em uma ou mais linhagens celulares, como glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas. No caso específico das plaquetas, células fundamentais para a coagulação do sangue, a infecção do megacariócito pelo HIV interfere diretamente na sua produção. A plaquetopenia, caracterizada pela redução do número de plaquetas circulantes, é uma das manifestações hematológicas mais comuns em pacientes infectados pelo HIV. Estudos indicam que aproximadamente 40% dos pacientes desenvolvem essa condição em algum momento durante a progressão da doença. Essa diminuição na contagem de plaquetas pode resultar em complicações hemorrágicas, aumentando o risco de sangramentos espontâneos ou prolongados. Essas mudanças no perfil hematológico são importantes não apenas como marcadores da progressão da infecção pelo HIV, mas também como indicadores do risco de complicações clínicas. Portanto, compreender as implicações da plaquetopenia e outras alterações sanguíneas em pacientes com HIV é crucial para o manejo clínico e o desenvolvimento de estratégias terapêuticas adequadas (LEISSINGER, 2001).

Vale ressaltar que a trombocitopenia em pacientes com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) pode surgir devido a três mecanismos distintos. Primeiramente, o vírus da SIDA pode desencadear uma agressão direta às células precursoras da medula óssea responsáveis pela produção de plaquetas. Esse ataque compromete a capacidade da medula óssea de gerar plaquetas em quantidades adequadas, levando à trombocitopenia. Além disso, a presença de anticorpos produzidos em resposta ao vírus da SIDA pode desencadear uma reação imunológica contra as plaquetas. Esses anticorpos, em vez de apenas combater o vírus, também podem reconhecer e se ligar às plaquetas, marcando-as para destruição pelo sistema imunológico. Esse processo de destruição das plaquetas, especialmente no baço, contribui para a trombocitopenia nos pacientes com SIDA. Por fim, a terapia antirretroviral utilizada no tratamento da SIDA pode também desempenhar um papel na trombocitopenia. Algumas drogas antirretrovirais podem causar efeitos colaterais, como a diminuição da produção de plaquetas ou a própria destruição das mesmas. Essa toxicidade das drogas interfere no processo normal de produção e função das plaquetas, resultando em trombocitopenia nos pacientes com SIDA que estão em tratamento. Esses três mecanismos revelam a complexidade da trombocitopenia em pacientes com SIDA e destacam a importância de uma abordagem multidisciplinar para o diagnóstico, monitoramento e tratamento adequado dessa condição clínica (FELIX *et al.*, 2020).

Além disso, a trombocitopenia associada ao HIV é uma condição complexa que pode surgir de diversas maneiras devido à interação entre o vírus e o sistema hematopoiético do corpo. Uma das principais causas é a destruição imune das plaquetas, que pode ocorrer devido à formação de complexos imunes ou à ligação espe-

cífica entre antígenos e anticorpos, levando à ativação do sistema imunológico contra as plaquetas. Além disso, o uso de certos medicamentos e agentes quimioterápicos na terapia do HIV pode causar supressão da medula óssea, interferindo na produção adequada de plaquetas. Outro mecanismo envolvido é a infecção direta dos megacariócitos na medula óssea pelo HIV, o que prejudica a sua capacidade de produzir plaquetas de forma eficiente. Além disso, a presença de neoplasias que infiltram a medula óssea também pode contribuir para a trombocitopenia associada ao HIV, interferindo no processo de produção de plaquetas. Adicionalmente, as infecções oportunistas que frequentemente ocorrem em pacientes com HIV podem desempenhar um papel importante na trombocitopenia, seja diretamente causando destruição das plaquetas ou indiretamente comprometendo a produção normal de plaquetas pela medula óssea. Por fim, o hiperesplenismo, um aumento do funcionamento do baço, pode levar à sequestro excessivo de plaquetas, contribuindo para a trombocitopenia. Esses diversos mecanismos destacam a complexidade da trombocitopenia associada ao HIV e a importância de abordagens multidisciplinares no seu manejo e tratamento (PIZARRO *et al.*, 2007).

Consoante, o tratamento da plaquetopenia em pacientes que são HIV positivos, é uma questão crucial na gestão clínica desses indivíduos. Uma abordagem terapêutica abrangente visa identificar e tratar a causa subjacente da plaquetopenia, que pode ser multifatorial em pacientes com HIV. A terapia antirretroviral altamente eficaz (HAART) emergiu como uma intervenção fundamental nesse contexto, pois tem sido associada não apenas à supressão viral, mas também à estabilização e normalização dos níveis plaquetários. Estudos recentes, como o conduzido por Carbonara *et al.* (2001) têm documentado essa associação, destacando a

importância da HAART no manejo da plaquetopenia em pacientes HIV positivos. Esses achados fornecem uma base sólida para a inclusão da terapia antirretroviral como parte integrante do tratamento desses pacientes, não apenas para controlar a infecção pelo HIV, mas também para mitigar complicações hematológicas associadas, como a plaquetopenia.

CONCLUSÃO

Em suma, infere-se que a doença causada pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), como patologia crônica e complexa, traz complicações hematológicas não só aos níveis de linfócitos TCD4, mas também compromete células de todas as linhagens, como glóbulos vermelhos, neutrófilos e plaquetas. Essas alterações estão associadas tanto a efeitos do próprio vírus, quanto de seu tratamento, infecções oportunistas e neoplasias associadas.

A ativação, proliferação e diferenciação celular crônicas envolvidas na doença levam à exaustão linfocitária, à capacidade reduzida da produção de interleucinas e à consequente dano à resposta adaptativa contra patógenos oportunistas. A inflamação e a resposta antigênica persistentes tornam esses pacientes mais suscetíveis a neoplasias, que englobam as Neoplasias Definidoras de AIDS e as Neoplasias Não Definidoras de AIDS. Já a infecção direta aos megacariócitos e a destruição imune implicam na redução dos níveis plaquetários. Mesmo o tratamento acaba comprometendo o sistema hematopoiético, através da deficiência nutricional causada por medicamentos como Zidovudina e Lamivudina, que dificultam a absorção de cobalamina, vitamina B12 e ácido fólico, tendo como resultado, quadros de anemia. Além disso, a patogenia viral, o tratamento crônico, a inflamação e os agentes oportunistas em conjunto lesionam a medula óssea, principal responsável pela hematopoiese.

Nesse contexto, percebe-se a necessidade de enfrentar desafios referentes ao acompanhamento e monitoramento contínuo dos pacientes com HIV, como barreiras de adesão, frequência de consultas e de exames (principalmente laboratoriais), tempo de tratamento, adequação aos medicamentos, efeitos colaterais e, sobretudo, estigmas e preconceitos. Dessa for-

ma, devem ser identificados potenciais riscos e complicações clínicas e planejadas estratégias terapêuticas para as alterações hematológicas encontradas, tendo em vista que estas implicam em maior morbimortalidade e menor qualidade de vida, sendo as mais comuns: anemia, neutropenia e trombocitopenia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABIOYE, Ajibola I. et al. Anemia, iron status, and HIV: a systematic review of the evidence. *Advances in Nutrition*, v. 11, n. 5, p. 1334-1363, 2020. DOI:10.1093/advances/nmaa037 . Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S216183132200059X>>. Acesso em: 4 abr. 2024.
- APPAY, Victor; SAUCE, Delphine. Assessing immune aging in HIV-infected patients. *Virulence*, v. 8, n. 5, p. 529-538, 2017. DOI:10.1080/21505594.2016.1195536 . Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.ez119.periodicos.capes.gov.br/pmc/articles/PMC5538339/pdf/kvir-08-05-1195536.pdf>. Acesso em: 04 abr. 2024.
- BHARDWAJ, Subhash *et al.* Hematologic derangements in HIV/AIDS patients and their relationship with the CD4 counts: a cross-sectional study. *International journal of clinical and experimental pathology*, v. 13, n. 4, p. 756, 2020.
- BRANDT, Ludivine *et al.* Sex and Age Impact CD4+ T Cell Susceptibility to HIV In Vitro through Cell Activation Dynamics. *Cells*, v. 12, n. 23, p. 2689, 2023. DOI:10.3390/cells12232689 . Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2073-4409/12/23/2689>>. Acesso em: 04 abr. 2024.
- CARBONARA, S. *et al.* Response of severe HIV-associated thrombocytopenia to highly active antiretroviral therapy including protease inhibitors. *Journal of Infection*, v. 42, n. 4, p. 251-256, 2001. DOI:10.1053/jinf.2001.0833 . Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11545567/>. Acesso em: 05 abr. 2024.
- CARVALHO, Rodrigo Corrêa; HAMER, Erica Ripoll. Perfil de alterações no hemograma de pacientes HIV. *RBAC*, v. 49, n. 1, p. 57-64, 2017. DOI:10.21877/2448-3877.201600464 . Disponível em: <https://www.rbac.org.br/wp-content/uploads/2017/06/RBAC-1-2017-ref.-464.pdf>. Acesso em: 04/04/2024.
- CHAUVIN, Manon; SAUCE, Delphine. Mechanisms of immune aging in HIV. *Clinical Science*, v. 136, n. 1, p. 61-80, 2022. DOI:10.1042/CS20210344
- DE ARAÚJO, Mariana Magalhães; COSTA, Sérgio Henrique Nascente. Alterações hematológicas em pacientes portadores de infecção pelo vírus HIV. *Revista EVS-Revista de Ciências Ambientais e Saúde*, v. 41, n. 3, 2014. DOI:10.18224/est.v41i3.3603 . Disponível em: <https://seer.pucgoias.edu.br/index.php/estudos/article/view/3603/2103>. Acesso em: 04/04/2024
- DURANDT, Chrisna *et al.* HIV and haematopoiesis. *South African Medical Journal*, v. 109, n. 8 Supplement 1, p. S41-S46, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31662148/>. Acesso em: 5 abr. 2024
- FELIX, Zirleide Carlos *et al.* Eutanásia, distanásia e ortotanásia: revisão integrativa da literatura. *Ciência & saúde coletiva*, v. 18, p. 2733-2746, 2013. Disponível em: <https://www.htct.com.br/pt-pdf-S2531137920304351>. Acesso em: 05 abr. 2024.
- HASENKRUG, Kim J.; CHOUGNET, Claire A.; DITTMER, Ulf. Regulatory T cells in retroviral infections. *PLoS pathogens*, v. 14, n. 2, p. e1006776, 2018. DOI:10.1371/journal.ppat.1006776 . Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.ez119.periodicos.capes.gov.br/pmc/articles/PMC5814043/pdf/ppat.1006776.pdf>. Acesso em: 04 abr. 2024.
- JANOTTA, Carolina. Alterações Hematológicas Em Pacientes Portadores Do Vírus HIV. *Academia de Ciência e Tecnologia*, 2015. Disponível em: https://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/biblioteca-digital/hematologia/temas_relacionados/13.pdf . Acesso em: 04/04/2024.
- KERVEVAN, Jérôme; CHAKRABARTI, Lisa A. Role of CD4+ T cells in the control of viral infections: recent advances and open questions. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, n. 2, p. 523, 2021. DOI: 10.3390/ijms22020523 . Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/2/523>. Acesso em: 04 abr. 2024.
- LEISSINGER, Cindy A. Platelet kinetics in immune thrombocytopenic purpura and human immunodeficiency virus thrombocytopenia. *Current opinion in hematology*, v. 8, n. 5, p. 299-305, 2001. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11604565/>. Acesso em: 05 abr 2024.
- MARCHIONATTI, Amanda; PARISI, Mariana Migliorini. Anemia and thrombocytopenia in people living with HIV/AIDS: a narrative literature review. *International Health*, v. 13, n. 2, p. 98-109, 2021. DOI:10.1093/inthealth/ihaa036

MURRAY, Alexandra J. *et al.* The latent reservoir for HIV-1: how immunologic memory and clonal expansion contribute to HIV-1 persistence. *The Journal of Immunology*, v. 197, n. 2, p. 407-417, 2016.

DOI:10.4049/jimmunol.1600343 . Disponível em: <<https://www.ncbi-nlm-nih.ez119.periodicos.capes.gov.br/pmc/articles/PMC4936486/pdf/nihms779811.pdf>>. Acesso em: 04 abr. 2024.

PIZARRO, Rolando; AGUAD, Lucia; CASTRO, Juan L. Trombocitopenia grave e infección por virus de inmunodeficiencia humana: Comunicación de dos casos y revisión de la literatura. *Revista chilena de infectología*, v. 24, n. 1, p. 63-67, 2007. DOI:10.4067/S0716-10182007000100011 . Disponível em:

<<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-443061>>. Acesso em: 05 abr. 2024.

OMS, Organização Mundial de Saúde. Relatório da OMS sobre a Epidemia Global da SIDA. In: ONUSIDA, Editora Suíça; 2019.

SHI, Xin *et al.* Neutropenia during HIV infection: adverse consequences and remedies. *International reviews of immunology*, v. 33, n. 6, p. 511-536, 2014. DOI:10.3109/08830185.2014.893301 . Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4873957/#R46>>. Acesso em: 4 abr. 2024.

THIEBOT, Hugues *et al.* Impact of bone marrow hematopoiesis failure on T-cell generation during pathogenic simian immunodeficiency virus infection in macaques. *Blood*, v. 105, n. 6, p. 2403-2409, 2005.

DOI:10.1182/blood-2004-01-0025 . Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-15388577>. Acesso em: 04 abr. 2024.

VERONESI, Ricardo; FOCACCIA, Roberto. Tratado de Infectologia-2 Volumes-5ª Edição. Editora Atheneu, 2015.

VISHNU, Prakash; ABOULAFIA, David M. Haematological manifestations of human immune deficiency virus infection. *British journal of haematology*, v. 171, n. 5, p. 695-709, 2015. DOI:10.1111/bjh.13783 . Disponível em:

<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26452169/>>. Acesso em: 4 abr. 2024.

ZÁTTERA, Jeisa Paola; LOCATELI, Dayse. Etiologia da anemia em pessoas infectadas com HIV. *Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica*, v. 18, n. 3, p. 174-179, 2020. Disponível em:

<<https://docs.bvsalud.org/biblioref/2022/03/1361582/174-179.pdf>>. Acesso em: 4 abr. 2024.

Capítulo 13

ATUALIZAÇÕES NO TRATAMENTO DA SÍNDROME DE BERNARD-SOULIER

CAROLINE BORGES DE ASSIS¹
KARINE HARUMI DE CASTRO SHIMASAKI¹
DANIELLE MARTINS VIEIRA SANTOS DE ALMEIDA⁵
EDSON JUNIOR PEREIRA¹
THALYTA DOS SANTOS ALENCAR¹
SOFIA FONSECA MATTOS CHAUL¹
BEATRIZ ROCHA RIZZO¹
ESTER FAUSTINO PORFIRIO NOBRE¹
PATRÍCIA RAIANE DA CUNHA NOVAIS²
PRISCILA GOMES RIBEIRO NAVES²
ANA LUIZA PONTES COSTA WOLNEY¹
MAYRA ALGERI SCHIMIN⁴
MARINA OTTONI SILVA BARBOSA³
MARIANA VASCONCELLOS DE OLIVEIRA³
SÂMELA CARVALHO RAMOS DUTRA¹

1. Discente – Medicina da Universidade Evangélica de Goiás – UniEVANGÉLICA – Anápolis (GO).
2. Discente – Medicina da Faculdade Zarns – Itumbiara (GO).
3. Docente – Medicina da Universidade de Rio Verde (GO) – campos Goianésia.
4. Discente – Medicina do Centro Universitário de Maceió – UNIMA | AFYA (AL)
5. Discente – Medicina do Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos - IMEPAC- Araguari(MG).

Palavras-chave: Distúrbio Plaquetário; Síndrome de Bernard-Soulier; Distúrbios Hereditários.

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Bernard-Soulier (SBS), também conhecida como distúrbio hemorrágico de Bernard-Soulier, é uma doença hematológica rara caracterizada pela deficiência ou disfunção do complexo glicoproteico Ib-IX-V, um receptor crucial para a adesão plaquetária no processo de coagulação sanguínea (NURDEN *et al.*, 2020). A SBS é herdada de maneira autossômica recessiva e manifesta-se clinicamente por meio de uma tendência aumentada a sangramentos, que pode variar desde episódios de sangramento leve até hemorragias graves, dependendo da gravidade da deficiência do receptor (FARHAN *et al.*, 2019).

De acordo com a pesquisa conduzida por Farhan *et al.* (2019), inicialmente, os pacientes podem experimentar sinais como hematomas sem causa aparente, sangramento das gengivas, sangramento nasal (epistaxe), menstruação excessivamente abundante (menorragia) entre outros diversos sintomas associados à disfunção da hemostasia primária. Com a persistência desses sintomas, que não são transitórios mas sim precoces e constantes, são necessários exames diagnósticos. Um hemograma, que avalia as três linhas celulares do sangue, com foco especial na contagem de plaquetas - frequentemente reduzida nestes casos - é um dos primeiros passos. Além disso, testes de coagulação são realizados, indicando prolongamento do tempo de coagulação e do tempo de sangramento (REISI, 2020).

Descrita inicialmente por Jean Bernard e Jean-Pierre Soulier em 1948, a síndrome foi reconhecida como uma condição distinta por sua manifestação de trombocitopenia (baixa contagem de plaquetas) acompanhada de plaquetas de tamanho anormalmente grande (macroplaquetas) e uma função plaquetária prejudicada, apesar da presença de plaquetas gran-

des, que tipicamente sugeririam uma função melhorada (BERNARD, 1948; NURDEN *et al.*, 2020).

O diagnóstico da SBS é baseado em achados clínicos, exames laboratoriais que demonstram a presença de macroplaquetas, análises de agregação plaquetária que mostram uma resposta reduzida ao ristocetin (um antibiótico que normalmente promove a aglutinação plaquetária em indivíduos saudáveis) e a confirmação genética da mutação responsável pela doença (LÓPEZ *et al.*, 1998; BONNARD *et al.*, 2021).

O diagnóstico da Síndrome de Bernard-Soulier (BSS) apresenta desafios, pois os sintomas podem ser confundidos com os da Púrpura Trombocitopênica Idiopática (PTI), uma condição que também afeta a contagem de plaquetas, mas cuja causa é desconhecida (NURDEN *et al.*, 2020). Frequentemente, pacientes com BSS são inicialmente tratados para PTI, sem sucesso, levando à continuação da investigação diagnóstica (REISI, 2020).

Um indicador importante é a falta de resposta à ristocetina nos testes de agregação plaquetária. Contudo, a Citometria de Fluxo, que mede a expressão de proteínas na superfície das plaquetas e sua interação com o fator de von Willebrand (FVW), demonstra maior sensibilidade diagnóstica. No entanto, até que se chegue à realização desse teste, muitos outros terão sido conduzidos baseados em diferentes hipóteses diagnósticas (NURDEN *et al.*, 2020; BONNARD *et al.*, 2021).

A investigação sobre a expressão de biomarcadores, como o CD9, para um diagnóstico mais rápido e preciso da BSS enfrentou desafios relacionados ao reconhecimento de epítomos por diferentes anticorpos monoclonais, impactando a imunotipagem de proteínas como a GPIb-V-IX e, por consequência, o diagnóstico (BONNARD *et al.*, 2021). Além disso, o sequenciamento genético surge como uma nova

ferramenta diagnóstica, permitindo a identificação de anomalias e a heterogeneidade genética (FARHAN *et al.*, 2019; REISI, 2020).

O tratamento da SBS é principalmente de suporte e visa a prevenção de sangramentos. Pacientes são aconselhados a evitar medicamentos que possam afetar a função plaquetária, como aspirina. Em casos de sangramento, podem ser necessárias transfusões de plaquetas ou administração de desmopressina (DDAVP), que pode aumentar temporariamente os níveis do fator de Von Willebrand, melhorando a função plaquetária (NURDEN *et al.*, 2019).

Recentes estudos na literatura têm se concentrado em elucidar a patogênese molecular da SBS, bem como em explorar novas abordagens terapêuticas. Por exemplo, a terapia genética, visando corrigir a deficiência do complexo glicoproteico Ib-IX-V diretamente nas células do paciente, representa uma área promissora de pesquisa. Adicionalmente, a utilização de agentes recombinantes ou sintéticos que possam mimetizar a função do complexo glicoproteico Ib-IX-V ou promover a hemostasia de maneira alternativa tem sido investigada (NURDEN *et al.*, 2019).

O objetivo deste artigo é compreender a fisiopatologia e abordar os tratamentos do distúrbio plaquetário “Síndrome de Bernard-Soulier”.

MÉTODO

A metodologia adotada para esta revisão sistemática foi meticulosamente projetada para assegurar a abrangência e a precisão na identificação de literatura relevante sobre a Síndrome de Bernard-Soulier (SBS). Inicialmente, a busca foi conduzida através da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), uma plataforma que integra diversas bases de dados de relevância científica, incluindo PubMed, Scielo, e Lilacs, entre outras. Para garantir a especificidade e a relevância dos resulta-

dos, utilizou-se os descritores "Bernard-Soulier Syndrome" no processo de busca.

O critério inicial resultou na identificação de 39 publicações pertinentes ao tema de interesse. A fim de refinar ainda mais a seleção e assegurar a relevância e a atualidade do material, foram estabelecidos critérios de inclusão e exclusão rigorosos. Excluíram-se artigos que, embora mencionassem a SBS, não abordavam o tema de maneira integral ou focalizavam em síndromes associadas, não diretamente relacionadas ao escopo desta revisão.

Os critérios de inclusão foram definidos para contemplar artigos publicados no intervalo de 2019 a 2024, incluindo tanto artigos pagos quanto de acesso livre, desde que estivessem em inglês e tratassem da SBS de forma abrangente e detalhada. Esta estratégia visou garantir que as informações mais recentes e relevantes sobre o tema fossem capturadas, permitindo uma análise contemporânea e aprofundada da literatura existente.

Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, um total de 11 artigos foi selecionado para compor o núcleo da revisão. Cada artigo selecionado foi submetido a uma análise crítica, com foco na contribuição específica para o entendimento da Síndrome de Bernard-Soulier, abrangendo aspectos como patogênese, diagnóstico, tratamento e avanços recentes na pesquisa.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

FISIOPATOLOGIA

Caracterizada como um distúrbio hemorrágico hereditário raro, a BSS é fundamentalmente associada a anormalidades no complexo glicoproteico GPIb-IX-V das plaquetas. Essas anormalidades resultam em deficiências críticas na função plaquetária, levando a uma propensão a sangramentos, frequentemente manifestada por hemorragias mucocutâneas, trombocitopenia e a presença de plaquetas gigantes (REISI, 2020; FARHAN *et al.*, 2019). Este artigo visa aprofun-

dar a compreensão da fisiopatologia e definição da BSS, explorando as mutações genéticas subjacentes e suas implicações clínicas. A análise de avanços recentes no diagnóstico e a identificação de potenciais biomarcadores fornecerão insights valiosos para aprimorar a gestão desta síndrome complexa. A compreensão detalhada da BSS é essencial para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes e para o manejo adequado de pacientes afetados (NURDEN *et al.*, 2020).

A Síndrome de Bernard-Soulier (BSS) é um distúrbio trombocitopênico autossômico recessivo, caracterizado por um conjunto de manifestações hematológicas devido a defeitos no complexo glicoproteico GPIb-IX-V das plaquetas. Este complexo é composto pelas subunidades GPIb α , GPIb β , e GPIX, essenciais para a adesão plaquetária e a iniciação do processo hemostático, particularmente na ligação ao fator de von Willebrand em locais de lesão vascular (BAROZZI *et al.*, 2021; NURDEN *et al.*, 2020).

Mutação nos genes que codificam estas subunidades, especificamente GP1BA, GP1BB, e GP9, resulta na deficiência ou ausência deste complexo nas membranas de plaquetas e megacariócitos. Isso leva à predisposição para sangramentos severos, caracterizados por hemorragias mucocutâneas e trombocitopenia, com plaquetas notavelmente aumentadas em tamanho, indicando uma macrotrambocitopenia (NURDEN *et al.*, 2020; FERRARI *et al.*, 2019).

Um estudo importante identificou uma mutação no gene GP1BB (c.528_550del), afetando o domínio citoplasmático de GPIb β , levando a uma forma mais leve da BSS. Essa descoberta destaca a complexidade e a variabilidade das apresentações clínicas da BSS, dependendo da natureza específica das mutações genéticas envolvidas. Esta mutação em particular resulta em uma redução na expressão do complexo GPIb-IX e uma

tendência a sangramentos mais leve ou inexistente (BAROZZI *et al.*, 2021).

Avanços recentes na genética molecular têm permitido uma melhor compreensão da variedade de mutações que podem causar a BSS. Estas variações incluem mutações missense, nonsense, inserções, ou deleções, cada uma afetando de maneira distinta a expressão e a função do complexo GPIb-IX-V. Isso enfatiza a importância do sequenciamento genético como uma ferramenta diagnóstica fundamental no manejo da BSS, permitindo uma identificação mais precisa e direcionada das variantes genéticas em cada caso (SAVOIA *et al.*, 2014).

Adicionalmente, as investigações sobre a fisiopatologia da BSS têm sido enriquecidas por modelos experimentais, como o modelo de peixe-zebra, que tem demonstrado a relevância dos papéis de GP9 na trombocitopoiese e na patogênese da doença (LIN *et al.*, 2022).

A Síndrome de Bernard-Soulier (BSS) é definida como uma desordem hemorrágica hereditária, primariamente resultante de mutações nos genes GP1BA, GP1BB e GP9. Essas mutações levam à ausência ou deficiência do complexo glicoprotéico GPIb-IX-V nas plaquetas, fundamental para a adesão plaquetária e a hemostasia primária (REISI, 2020; SAVOIA *et al.*, 2014). A condição é tipicamente herdada em um padrão autossômico recessivo, embora casos de transmissão autossômica dominante tenham sido documentados (NURDEN *et al.*, 2020).

Clinicamente, a BSS se manifesta por meio de um espectro de sintomas hemorrágicos, com variações consideráveis entre os pacientes. Os indivíduos afetados frequentemente apresentam hemorragias mucocutâneas, que se manifestam precocemente na vida. Essas hemorragias incluem epistaxes, sangramento gengival, hematomas espontâneos e, em mulheres, menorragia. Além disso, o aumento do sangramento após cirurgias ou traumas é uma característica notável

(FARHAN *et al.*, 2019; BRAGADOTTIR *et al.*, 2015).

Os pacientes com BSS também exibem trombocitopenia, frequentemente severa, e plaquetas anormalmente grandes (macroplaquetas), detectáveis em exames de sangue e esfregaços periféricos. O tamanho e o número alterados das plaquetas são indicativos da macrotrombocitopenia, uma característica distintiva da síndrome (NURDEN *et al.*, 2020).

O diagnóstico da BSS é confirmado por meio de análises de citometria de fluxo de plaquetas, que revelam ligação defeituosa com anticorpos contra componentes do complexo GP Ib-IX-V. Adicionalmente, a ausência de resposta à ristocetina em estudos de agregação plaquetária é um indicador chave para o diagnóstico da BSS (FARHAN *et al.*, 2019).

O diagnóstico da Síndrome de Bernard-Soulier (BSS) tem se beneficiado significativamente dos avanços na genética molecular e na identificação de biomarcadores. A expressão elevada do marcador CD9 em plaquetas tem surgido como um biomarcador potencial para a BSS, oferecendo uma ferramenta valiosa para distinguir a síndrome de outras desordens plaquetárias (SHARIFI *et al.*, 2022). Isso é particularmente relevante diante dos desafios diagnósticos apresentados pela BSS, que incluem dificuldades em detectá-la utilizando técnicas laboratoriais convencionais como a agregometria e citometria de fluxo.

A necessidade de investigação de novos marcadores é essencial para aprimorar a imunofenotipagem de desordens plaquetárias hereditárias, como a BSS. O estudo de Sharifi *et al.*, (2022) destaca o potencial do CD9 como um biomarcador único para triagem de distúrbios de glicoproteínas, o que pode ajudar a resolver resultados ambíguos na análise de CD42a/CD42b.

Além disso, a integração de métodos de sequenciamento de nova geração (NGS) tem revo-

lucionado o diagnóstico da BSS, permitindo a identificação de mutações específicas responsáveis pela síndrome. Esta abordagem genômica avançada oferece uma compreensão mais profunda da patogênese da doença e facilita um diagnóstico mais preciso (NURDEN *et al.*, 2020; FERRARI *et al.*, 2019).

DIAGNÓSTICO

A Síndrome de Bernard-Soulier (BSS) é uma desordem hemorrágica rara que se manifesta inicialmente com sintomas como hematomas espontâneos, sangramentos gengivais, epistaxe e menorragia, refletindo problemas na função plaquetária. O diagnóstico desta condição pode ser desafiador devido à semelhança dos sintomas com outras desordens plaquetárias (SHARIF *et al.*, 2022).

Inicialmente, os pacientes podem apresentar sintomas como hematomas espontâneos, sangramentos gengivais, epistaxe e menorragia, que são indicativos de problemas na hemostasia primária (FARHAN *et al.*, 2019). Após a persistência e reconhecimento de que os sintomas não são passageiros mas sim constantes e precoces, são realizados exames diagnósticos. O hemograma é um desses exames, e é crucial por avaliar as três linhagens sanguíneas, com ênfase na linhagem plaquetária, que normalmente está diminuída nestes pacientes (REISI, 2020; SHARIF *et al.*, 2022).

Adicionalmente, são realizados testes de coagulação, que incluem o tempo de coagulação e o tempo de sangramento, ambos geralmente prolongados em tais casos. O diagnóstico é complexo e muitas vezes estes pacientes são inicialmente confundidos com aqueles que sofrem de Púrpura Trombocitopênica Idiopática, uma condição que também compromete a linhagem plaquetária, mas com etiologia indeterminada (NURDEN *et al.*, 2020; SHARIF *et al.*, 2022). Essa confusão frequentemente leva ao tratamento para PTI, que não resulta em

melhora, impulsionando assim a continuidade da investigação.

Um marco no diagnóstico da BSS é a ausência de resposta à ristocetina nos testes de agregação plaquetária, que avalia a interação entre o fator de von Willebrand e o complexo GPIb-IX-V nas plaquetas (BERNDT *et al.*, 2011). Esta característica ajuda a distinguir a BSS de outras condições como a doença de von Willebrand.

Outro teste diagnóstico relevante é a ausência de resposta à ristocetina nos testes de agregação plaquetária, que é um marcador distintivo (FARHAN *et al.*, 2019). No entanto, a Citometria de Fluxo é considerada o exame mais sensível, avaliando a expressão de proteínas na superfície das plaquetas e sua interação com o fator von Willebrand (REISI, 2020). A citometria de fluxo tem um papel crucial no diagnóstico da BSS, permitindo a detecção qualitativa e quantitativa das glicoproteínas plaquetárias, especialmente a deficiência do complexo GPIb-IX-V (SAVOIA *et al.*; 2014). Esta análise confirma a hipótese diagnóstica e auxilia na exclusão de outras patologias com manifestações semelhantes.

A pesquisa de biomarcadores, como o CD9, inicialmente prometia um diagnóstico mais rápido e preciso, mas enfrentou desafios devido à variabilidade no reconhecimento de epítomos por diferentes anticorpos monoclonais, o que complicou a imunotipagem das proteínas como a GPIb-V-IX e, conseqüentemente, o diagnóstico (REISI, 2020). Recentemente, o sequenciamento genético tem sido explorado como uma ferramenta diagnóstica para identificar anomalias e heterogeneidade genética, mas a sua implementação requer consideração cuidadosa do custo-benefício (NURDEN *et al.*, 2020). Embora ofereça uma possível solução diagnóstica, é essencial um estudo aprofundado dos elemen-

tos reguladores do DNA para entender como eles afetam a função plaquetária na BSS.

O hemograma, uma das primeiras análises realizadas, pode mostrar uma contagem de plaquetas normal ou ligeiramente reduzida, mas frequentemente revela plaquetas anormalmente grandes, conhecidas como macroplaquetas (BERNDT *et al.*, 2011). No entanto, testes de coagulação, como tempo de protrombina e tempo de tromboplastina parcial ativada, geralmente apresentam resultados normais, visto que a BSS afeta primariamente a função das plaquetas e não a cascata de coagulação.

Outras opções são o uso de ensaios ELISA com anticorpos monoclonais para diagnosticar a BSS, o que proporciona uma abordagem mais direta e menos invasiva comparada a métodos tradicionais (DE MARCO *et al.*, 1986). Além disso, a pesquisa genética tem sido fundamental para identificar mutações específicas nos genes que codificam o complexo GPIb-IX-V, oferecendo não apenas uma confirmação diagnóstica, mas também uma melhor compreensão da base genética da doença (PHAM & WANG, 2007).

TRATAMENTO

A abordagem terapêutica para a Síndrome de Bernard-Soulier (BSS) é complexa e multifacetada, requerendo uma combinação de intervenções clínicas para gerir eficazmente a trombocitopenia grave e os episódios de sangramento associados. Esta síndrome, caracterizada pela ausência ou disfunção do complexo glicoproteico GPIb-IX-V na superfície das plaquetas, compromete a formação do tampão plaquetário e, por conseguinte, a hemostase primária (NURDEN *et al.*, 2020).

Inicialmente, as estratégias de manejo clínico focam-se no uso de transfusões de plaquetas e células vermelhas do sangue, especialmente em casos de sangramentos graves ou procedimentos cirúrgicos. No entanto, a forma-

ção de isoanticorpos contra plaquetas transfundidas pode tornar essas transfusões ineficazes, levando ao uso alternativo de fator VIIa recombinante ativado para melhorar a coagulação (NURDEN *et al.*, 2020). Além disso, agentes antifibrinolíticos como o ácido tranexâmico são comumente recomendados para sangramentos leves e como medida preventiva em cirurgias ou parto em pacientes com BSS (REISI, 2020).

O tratamento da BSS também tem visto avanços com o uso de terapias baseadas em células-tronco e genética. Transplantes de medula óssea e terapias genéticas utilizando vetores lentivirais para a expressão de proteínas funcionais têm mostrado potencial, especialmente em síndromes como a de Wiskott-Aldrich, que compartilha algumas características patológicas com a BSS (NURDEN *et al.*, 2020). A utilização de miméticos de trombopoietina, como eltrombopag ou romiplostim, tem oferecido novas perspectivas para o tratamento ao estimular a produção de plaquetas, sendo especialmente útil em pacientes com mutações específicas e necessidades de procedimentos invasivos (NURDEN *et al.*, 2020).

Recentemente, modelos animais como o peixe-zebra têm sido utilizados para explorar novas abordagens terapêuticas. Estudos demonstraram que a trombopoietina humana recombinante (rhTPO) e a decitabina podem efetivamente aumentar a contagem de plaquetas em zebrafish com deficiências genéticas semelhantes à BSS, sugerindo potenciais aplicações clínicas desses agentes para o tratamento da trombocitopenia em humanos (LIN *et al.*, 2022).

Adicionalmente, a pesquisa sobre a BSS tem destacado a importância do acompanhamento clínico regular e do manejo cuidadoso dos riscos de sangramento, incluindo aconselhamento para evitar medicamentos que possam exacerbar a trombocitopenia, como anti-infla-

matórios não esteroides, e a implementação de cuidados odontológicos especializados para prevenir sangramentos gengivais (REISI, 2020).

Além disso, de acordo com estudos mais recentes, conduzidos por Navajas (2023), o autor discutiu o desenvolvimento de ferramentas de terapia genética para o tratamento da BSS tipo C. Este estudo foca no uso de vetores virais para inserir cópias funcionais do gene que normalmente é defeituoso em pacientes com BSS, oferecendo uma perspectiva promissora para a correção genética direta da disfunção plaquetária inerente a essa condição.

Outrossim, Troncoso *et al.* (2023) exploraram o universo das funções dos parceiros de ligação da galectina em saúde e doença, sugerindo que as galectinas podem ter papéis importantes na modulação da função plaquetária e na patogênese de doenças como a BSS. Embora o foco do estudo não seja exclusivamente na BSS, os insights sobre as interações proteicas podem levar a novos alvos terapêuticos, melhorando o entendimento e tratamento da trombocitopenia severa observada em pacientes com BSS.

PROGNÓSTICO E COMPLICAÇÕES

O prognóstico dos pacientes com BSS varia amplamente, dependendo das mutações genéticas específicas envolvidas e da severidade das manifestações clínicas. Por exemplo, o estudo realizado em um hospital terciário no Paquistão documentou uma ampla gama de manifestações clínicas, desde sangramentos leves até episódios graves que requerem intervenções médicas imediatas (FARHAN *et al.*, 2019). A Síndrome de Bernard-Soulier é caracterizada por sangramentos mucocutâneos frequentes e graves, com a maioria dos pacientes apresentando sintomas logo na infância.

Ainda de acordo com Farhan *et al.* (2019), a variabilidade nos padrões de sangramento e a

severidade dos mesmos são influenciados por fatores genéticos específicos associados a diversas mutações dentro do complexo GPIb-V-IX, essencial para a adesão plaquetária. A contagem de plaquetas nos pacientes variou consideravelmente, com alguns apresentando níveis quase normais, enquanto outros tinham contagens muito baixas. Apesar da contagem variável, o tempo de sangramento prolongado foi uma constante, refletindo a função plaquetária deficiente.

A severidade da manifestação clínica do sangramento varia substancialmente entre os pacientes. Alguns relatos de pacientes com BSS mostram que eles geralmente apresentam purpura espontânea, epistaxis, menorragia e hemorragias pós-traumáticas. Os casos familiares e esporádicos relatados demonstram uma tendência ao sangramento relativamente baixa, o que sugere que a propensão geral ao sangramento é apenas marginalmente aumentada nos pacientes com BSS estudados (FERRARI *et al.*, 2019).

Outros estudos, como o de Bragadottir *et al.* (2015), correlacionam o fenótipo clínico com mutações específicas no complexo GPIb/IX/V, que é crucial para a função das plaquetas. As mutações que resultam em formas bialélicas da doença geralmente estão associadas a um fenótipo mais grave, com complicações significativas durante eventos hemorrágicos.

As complicações na BSS são predominantemente relacionadas a episódios de sangramento que podem ser difíceis de controlar devido à função plaquetária comprometida. Em muitos casos, mesmo pequenos traumas podem levar a sangramentos extensos, o que exige vigilância constante e planos de manejo proativos. Complicações adicionais podem surgir de tratamentos mal ajustados, como transfusões de plaquetas frequentes, que podem levar à aloi-

munização e reduzir a eficácia das transfusões futuras. A maioria dos pacientes experimentou episódios de sangramento leve a moderado, sendo os sangramentos graves menos frequentes. No entanto, a capacidade de resposta ao sangramento e a gestão do mesmo são complicadas pela natureza imprevisível e pela severidade variável das manifestações de sangramento. Complicações graves, como sangramento intracraniano, foram extremamente raras, mas representam um risco significativo devido à natureza da doença (FARHAN *et al.*, 2019).

A compreensão das complicações em BSS está evoluindo, especialmente com a identificação de novas variantes genéticas. Por exemplo, a variante p.Leu60Pro no gene GP1BB descrita no estudo não é relatada em bancos de dados públicos, mas sua análise com software dedicado indicou potencial patogenicidade. Este estudo ressalta a importância de compartilhar dados genotípicos e fenotípicos para estabelecer as consequências moleculares das variantes em pacientes com macrothrombocitopenia, como a BSS (FERRARI *et al.*, 2019).

CONCLUSÃO

A Síndrome de Bernard-Soulier (BSS), caracterizada pela deficiência ou disfunção do complexo glicoproteico GPIb-IX-V, representa um desafio diagnóstico e terapêutico substancial na hematologia. Esta revisão de literatura consolidou conhecimentos cruciais sobre a patogênese, diagnóstico e manejo clínico da BSS, destacando a importância de um diagnóstico preciso para a implementação de estratégias terapêuticas adequadas. Os avanços recentes na genética molecular e na imunofenotipagem, especialmente o uso de marcadores como o CD9 e a implementação do sequenciamento genético, têm melhorado significativamente a capa-

cidade de identificar e caracterizar esta condição rara.

Além disso, a revisão revelou lacunas significativas na literatura, especialmente no que se refere ao manejo de longo prazo e às opções terapêuticas inovadoras, como a terapia genética, que ainda estão em fases exploratórias de pesquisa, além da própria dificuldade em encontrar artigos que contemplassem bem o tema, a exemplo, artigos que falassem sobre os tratamentos da Síndrome. Recomenda-se que futuros estudos se concentrem na elaboração de diretrizes clínicas mais robustas e na avaliação

de novas abordagens terapêuticas que possam oferecer melhor qualidade de vida aos pacientes.

Em conclusão, enquanto o tratamento atual permanece predominantemente paliativo e focado na prevenção de sangramentos, a pesquisa contínua é imperativa. A colaboração entre pesquisadores, clínicos e tecnologias avançadas promete abrir novos caminhos para terapias mais efetivas e potencialmente curativas, enfatizando a necessidade de uma abordagem multidisciplinar no estudo e tratamento da Síndrome de Bernard-Soulier.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BAROZZI, Serena *et al.* A novel mutation in GPIBB reveals the role of the cytoplasmic domain of GPIIb/IIIa in the pathophysiology of Bernard-Soulier syndrome and GPIIb-IX complex assembly. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, n. 19, p. 10190, 2021. DOI:10.3390/ijms221910190 .
- BERNARD, J. Sur une nouvelle variété de dystrophie thrombocytaire hémorragique congénitale. *Semaine des Hôpitaux de Paris*, v. 24, p. 3217-3223, 1948.
- BERNDT, Michael C.; ANDREWS, Robert K. Bernard-soulier syndrome. *Haematologica*, v. 96, n. 3, p. 355, 2011. DOI: DOI:10.3324/haematol.2010.039883 . Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3046265/>>.
- BONNARD, G.; BABUTY, A.; COLLOT, R. *et al.* Platelet features allow to differentiate immune thrombocytopenia from inherited thrombocytopenia. *Annals of Hematology*, v. 100, p. 2677-2682, 2021. DOI:10.1007/s00277-021-04651-4 .
- BRAGADOTTIR, G.; BIRGISDOTTIR, E. R.; GUDMUNDSDOTTIR, B. R. *et al.* Fenótipo clínico na síndrome de Bernard-Soulier heterozigoto e bialélico - um estudo de caso-controle. *AM J HEMATOL*, v. 90, n. 2, p. 149-155, 2015. DOI: 10.1002/ajh.23891
- DE MARCO, Luigi; FABRIS, Fabrizio; CASONATO, Alessandra. *et al.* Bernard-Soulier syndrome: diagnosis by an ELISA method using monoclonal antibodies in 2 new unrelated patients. *Acta haematologica*, v. 75, n. 4, p. 203-208, 1986. DOI:10.1159/000206125 . Disponível em: <<https://karger.com/aha/article-abstract/75/4/203/22125>>.
- FARHAN, S.; IQBAL, I.; AHMED, N. Bernard Soulier syndrome: 10 years' experience at a tertiary care hospital. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, v. 35, n. 3, p. 705, 2019. DOI:10.12669/pjms.35.3.980.
- FERRARI, S.; LOMBARDI, A. M.; CORTELLA, I. *et al.* New heterozygous variant in GP 1 BB gene is responsible for an inherited form of macrothrombocytopenia. *British Journal of Haematology*, v. 184, n. 5, p. 855-858, 2019. DOI:10.1111/bjh.15176
- LIN, Qing *et al.* Establishment of a Bernard-Soulier syndrome model in zebrafish. *Haematologica*, v. 107, n. 7, p. 1655, 2022. DOI:10.3324/haematol.2021.278893
- LÓPEZ, José A.; ANDREWS, Robert K.; AFSHAR-KHARGHAN, Vahid *et al.* Bernard-soulier syndrome. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, v. 91, n. 12, p. 4397-4418, 1998. DOI:10.1182/blood.V91.12.4397
- NAVAJAS, G. M. Development of gene-therapy tools for bernard-soulier syndrome type c treatment. 2023. Apresentado à banca em julho de 2023. Tese de Doutorado. Disponível em: <<https://digibug.ugr.es/bitstream/handle/10481/84671/86595.pdf?sequence=4&isAllowed=y>>.
- NURDEN, A T.; FIORE, M. The complex genetic bases of Bernard Soulier syndrome. *Thrombosis and Haemostasis*, v. 119, n.9, p. 1406-1413, 2019.
- NURDEN, A. T.; NURDEN, P. Inherited thrombocytopenias: history, advances and perspectives. *Haematologica*, v. 105, n. 8, p. 2004, 2020. DOI:10.3324/haematol.2019.233197
- PHAM, A.; WANG, J. Bernard-Soulier syndrome: an inherited platelet disorder. *Archives of pathology & laboratory medicine*, v. 131, n. 12, p. 1834-1836, 2007. DOI:10.5858/2007-131-1834-BSAIPD . Disponível em: <<https://meridian.allenpress.com/aplm/article-abstract/131/12/1834/460083>>.
- REISI, Nahid. Bernard-Soulier syndrome or idiopathic thrombocytopenic purpura: A case series. *Caspian Journal of Internal Medicine*, v. 11, n. 1, p. 105, 2020. DOI:10.22088/cjim.11.1.105.
- SAVOIA, Anna *et al.* Spectrum of the Mutations in Bernard-Soulier Syndrome. *Human Mutation*, v. 35, n. 9, p. 1033-1045, 2014. DOI:10.1002/humu.22607
- SHARIFI, M. J.; VAKILI, E.; ILKHANIPOOR, H. *et al.* Elevated CD9 expression as a potential biomarker for diagnosis of Bernard-Soulier syndrome. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*, v. 33, n. 3, p. 159-161, 2022. DOI:10.1097/MBC.0000000000001117
- TRONCOSO, M. F.; ELOLA, M. T.; BILDNER, A. G. *et al.* The universe of galectin-binding partners and their functions in health and disease. *Journal of Biological Chemistry*, v. 299, n. 12, 2023. DOI:10.1016/j.jbc.2023.105400

Capítulo 14

HIPERFERRITINEMIA SECUNDÁRIA

GABRIELA SPENGLER GOMES¹
ANNA BEATRIZ DE JEZUS¹
BRUNA KELSCH SAÁDI¹
IZABELA DUTRA¹
LAURA MONTEIRO¹
FLÁVIA ZACCHI COELHO¹
JENNIFER DIAZ SKIBINSKI¹
JULIA THAIS DE CORDOVA¹
LAURA PEIXER NICOLAU¹
LETÍCIA PEGORETTI¹
LIARA BORDIN¹
MARINA BERTOLDI BORGES¹
NICOLE PANACIONI MAZOCATO¹
SOFIA PEIXER NICOLAU¹
MARINA COUTO GUEDES²

1. Discente – Universidade do Vale do Itajaí, Santa Catarina.

2. Docente – Departamento de Hematologia da Universidade do Vale do Itajaí, Santa Catarina.

Palavras-chave: Hiperferritinemia; Hiperferritinemia secundária; Ferritina.

INTRODUÇÃO

Mineral imprescindível na manutenção homeostática celular, o ferro é um micronutriente que encontra, na síntese da hemoglobina (Hb) nos eritroblastos, sua principal atribuição. Está presente, também, na formação de outras cromoproteínas transportadoras de oxigênio, como mioglobinas, e também em enzimas, como citocromo oxidase, peroxidase e catalase.

No organismo humano, a concentração normal do ferro encontra-se entre 4g e 5g, com dosagem sérica normal entre 75 e 150 mcg/dL para indivíduos do sexo masculino e entre 60 e 140 mcg/dL para indivíduos do sexo feminino. Sua obtenção pode decorrer tanto pela dieta quanto pela metabolização de hemácias senescentes (SERMINI *et al.*, 2017).

Na dieta, o ferro se apresenta na forma orgânica – grupamentos heme presentes em carnes, ovos e laticínios, por exemplo – ou em sua forma inorgânica – não-heme, presente em cereais, grãos e vegetais. Levando em conta um regime alimentar padrão, dos 13 a 18 mg de ferro presentes nesta, apenas 1 a 2 mg serão absorvidos, sendo tal absorção mediada, majoritariamente, pelo epitélio do intestino delgado, onde serão expressas enzimas e células responsáveis por interiorizar as diferentes formas de apresentação do ferro. No caso de grupos heme, a HCP1 (Proteína transportadora de heme-1) importa o grupamento para o citoplasma dos enterócitos. Para forma inorgânica, há a necessidade de sofrer interconversão da forma férrica (Fe^{3+}) para ferrosa (Fe^{2+}), por meio da enzima DcytB (Duodenal cytochrome B). Uma vez feito isso, a enzima DMT1 transporta a forma divalente convertida para dentro de enterócitos. (DOS SANTOS, 2022).

Já no citoplasma celular, haverá um controle regulatório que direciona as moléculas de acordo com a necessidade de ferro. As proteí-

nas reguladoras – HFE e TfR – serão responsáveis por modificar, positiva ou negativamente, a absorção e reserva de ferro no organismo. Caso haja baixa demanda, o ferro fica armazenado por uma proteína denominada ferritina dentro do enterócito para ser usado em outra ocasião, ficando à mercê da descamação células da mucosa do lúmen. Por outro lado, caso haja alta demanda, o ferro será conduzido para o plasma por meio da ferroportina. Esta proteína, localizada na membrana basal do enterócito, facilitará a passagem do ferro para a corrente sanguínea, onde ele se liga à transferrina – proteína plasmática especializada no transporte de ferro. Já no plasma, o ferro ferroso deve ser convertido novamente para sua forma férrica (Fe^{3+}), processo este, feito pela hefaestina (RAHIMZADEH *et al.*, 2023).

Ligado à transferrina e já no plasma sanguíneo, o ferro será direcionado aos sítios de demanda do organismo, como a medula óssea, onde será utilizado na eritropoiese. Este processo é cuidadosamente controlado por várias proteínas reguladoras, incluindo a proteína HFE (hemocromatose), que é sensível ao grau de saturação das transferrinas, sinalizando ao enterócito se a demanda de ferro está alta ou baixa, regulando a absorção intestinal do ferro de acordo com as necessidades metabólicas do organismo (BARRIOS, 2016).

Uma vez levado à medula óssea, certos precursores, como eritroides, entram em processo de diferenciação e maturação: a eritropoiese. Conforme essas células se desenvolvem, adquirem a nomenclatura de eritrócitos imaturos – reticulócitos – e são liberados na corrente sanguínea, amadurecendo até se tornarem glóbulos vermelhos maduros e, após certo tempo, sofrem hemocaterese.

A fagocitose de hemácias senescentes também é uma fonte fundamental de ferro para o organismo. A vida útil das hemácias é de 90 a

120 dias, e após esse período, começam a apresentar desgastes senis naturais e perdem sua membrana na passagem intra esplênica, para depois serem fagocitadas por macrófagos do baço, medula e células de kupffer no fígado. Durante a fagocitose, os componentes essenciais da hemoglobina são catalisados. Serão devolvidos à circulação ao monóxido de carbono, o ferro, aminoácidos e a bilirrubina. O ferro recém formado pode ficar retido no macrófago, ligado à ferritina, ou ser exportado pela ferroportina e transportado pela transferrina até tecidos que necessitam, principalmente para formação de mais hemoglobina. No metabolismo completo, não existem perdas fisiológicas do ferro, pois é um sistema de reutilização. Perdas mais presentes de ferro seriam pelo suor, fezes, urina, hemorragias ou descamação de células da mucosa gástrica (GUYTON *et al*, 2021).

Falando sobre a homeostase do ferro no organismo, tem-se a regulação por meio de dois métodos: intracelular – levando em conta a quantia de ferro compreendida dentro da própria célula – e extracelular, monitorando os níveis de ferro no plasma sanguíneo. Ambos funcionam em conjunto para garantir que a quantidade de ferro disponível no organismo supra as demandas metabólicas, sem permitir excessos que possam levar a danos oxidativos.

O objetivo deste capítulo é elucidar a hiperferritinemia secundária, que é o aumento dos níveis de ferritina no sangue devido a uma condição médica subjacente, fornecendo uma visão abrangente e atualizada sobre as causas, diagnósticos, sintomatologias e manejos.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa realizada no período de maio a abril de 2024, por meio de pesquisas nas bases de dados: PubMed, Scielo, Lilacs, Medline e Google Scholar. Foram utilizados os descritores: Hiperferritinemia;

Hiperferritinemia secundária; Ferritina. Esta metodologia foi escolhida por utilizar publicações amplas, adequadas para analisar e discutir o desenvolvimento de um determinado tema, ficando a cargo dos autores a identificação e seleção de estudos. Para facilitar o entendimento do tema proposto, foram utilizados também livros, diretrizes e manuais para complementar a compreensão do tema dos artigos escolhidos.

Os critérios de inclusão foram: artigos em português, inglês e espanhol, publicados no período de 2014 a 2024, que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo revisão sistemática ou metanálises, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão. Foram utilizados para a escrita do trabalho 14 artigos, que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: Causas de hiperferritinemia secundária; Diagnóstico das causas de hiperferritinemia secundária; Sintomas e clínica do paciente - de acordo com as causas; Manejo do paciente com hiperferritinemia secundária - de acordo com as causas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

CAUSAS DE HIPERFERRITINEMIA SECUNDÁRIA

A respeito da hiperferritinemia secundária, há várias causas que podem contribuir para essa condição. Geralmente, essas causas estão relacionadas à esteato-hepatite não alcoólica (NASH), síndrome plurimetabólica, anemias com sobrecarga de ferro, doença hepática crônica de etiologia viral, alcoólica ou autoimune, sobrecarga de ferro devido a transfusões, entre outras. É importante notar que a ingestão de

ferro por via oral não costuma causar sobrecarga de ferro, a menos que o indivíduo seja geneticamente predisposto ou apresente eritropoiese ineficaz (MENDONÇA, 2020).

A doença hepática não gordurosa (DHGNA) é o excesso de lipídios nos hepatócitos maior que 5% do peso total do fígado, na ausência de outras etiologias de doenças hepáticas. Ela tem uma relação fisiopatológica com hiperinsulinemia, estado pré-aterogênico e alterações no metabolismo de ferro evidenciadas pela hiperferritinemia secundária e hemocromatose. A ferritina é uma proteína de fase aguda cujos níveis aumentam no soro de pacientes com esteatose hepática gordurosa não alcoólica. O acúmulo e aumento de ferro, desencadeia a formação de radicais livres e danos à função celular, elevando a concentração sérica de ferritina ou a saturação de transferrina, por conta do processo inflamatório, o que leva a uma hiperferritinemia secundária (MENDONÇA, 2020).

A síndrome metabólica, ou plurimetabólica, é um conjunto de condições médicas interligadas, que aumentam o risco de outras patologias, como doenças cardíacas e diabetes. Ela possui alguns fatores de risco, como por exemplo: obesidade, doenças genéticas e sedentarismo. Com isso, ela está associada a um estado inflamatório no organismo, levando a produção aumentada de células inflamatórias e levando a uma inflamação crônica. Essa condição estimula a produção de ferritina pelo fígado, ajudando a causar uma hiperferritinemia. Além disso, essa síndrome promove uma resistência à insulina, o que pode causar distúrbios no metabolismo do ferro, aumentando a absorção intestinal de ferro, e com isso, reduzindo sua captação pelas células, resultando em uma maior liberação de ferritina no sangue. Assim, conclui-se que a síndrome metabólica e a hiperferritinemia secundária, podem estar interliga-

dos por conta de processos inflamatórios e alterações no metabolismo do ferro.

Outra etiologia da hiperferritinemia secundária são as anemias com sobrecarga de ferro, como as hemolíticas congênitas e a talassemia, e os principais mecanismos fisiopatológicos nesses casos estão relacionados ao aumento da reabsorção de ferro e transfusões sanguíneas frequentes, que têm como objetivo aumentar os níveis de hemoglobina, porém, o ferro presente no sangue transfundido se acumula no organismo. As anemias hemolíticas congênitas são doenças genéticas em que a sobrevivência das hemácias é reduzida, e ocorre uma incapacidade da medula óssea de compensar esta disfunção. Já na talassemia, que também é uma doença genética, ocorre uma diminuição/ausência na síntese de certas cadeias de globina, importantes para a formação da hemoglobina.

Doenças hepáticas crônicas de etiologia viral, as quais têm como principal causa as hepatites, podem ter como consequência a sobrecarga de ferro. Uma das funções do fígado é a regulação da homeostase do ferro, e em infecções virais crônicas neste órgão, ocorre um desbalanço do metabolismo do ferro, levando a sobrecarga deste elemento (MANCINELLI, 2020).

DIAGNÓSTICO DAS CAUSAS DE HIPERFERRITINEMIA SECUNDÁRIA

Ao ter um diagnóstico de hiperferritinemia, a investigação deverá ser com anamnese, exame físico, exames laboratoriais e de imagem.

Em relação a anamnese, pergunta-se sobre a presença de comorbidades, doenças genéticas na família, uso de suplementos de ferro, etilismo e transfusões sanguíneas. Já o exame físico deverá incluir dados antropométricos como peso e altura para cálculos de IMC e se há lesões bolhosas na pele (ONG *et al.*, 2016).

O exame de sangue necessário para diferenciar a sobrecarga de ferro de outras causas de

hiperferritinemia é a saturação de transferrina, mesmo ela não sendo 100% específica nem sensível. Se a saturação de transferrina for $\geq 45\%$ para mulheres e $\geq 50\%$ para homens pode indicar a sobrecarga de ferro. Ou seja, se a saturação de ferritina for menor de 45%, é improvável que haja sobrecarga de ferro, sendo a causa hiperferritinemia secundária. Para fazer a investigação é necessário avaliar outras possíveis causas de elevação de ferritina: doenças hepáticas (hepatite B, hepatite C, esteato-hepatite não alcoólica e doença hepática alcoólica); infecção pelo HIV; diabetes e síndrome metabólica; infecções agudas ou crônicas; neoplasias; outros estados inflamatórios, como doenças autoimunes (ONG *et al.*, 2016).

Os testes que irão indicar se a causa é inflamatória, por uma neoplasia, hereditária ou infecciosa são glicemia em jejum, perfil lipídico, proteína-C reativa e taxa de sedimentação de eritrócitos. Porém se tiver uma elevação da ferritina com função anormal do fígado, é necessário realizar o exame de ceruloplasmina, para descartar a doença de Wilson ou aceruloplasminemia, níveis de IgG, fator antinuclear (FAN), anticorpos anti-músculo liso (ASMA), anticorpos microssomal hepáticos e renais, para pesquisa de doenças autoimunes do fígado, IgM de hepatite A, antígeno de superfície da hepatite B, anticorpo da hepatite C, citomegalovírus, IgM do vírus Epstein-Barr para doenças virais e pesquisa de inibidores da protease para deficiência de alfa-1 antitripsina (ONG *et al.*, 2016).

O uso de ultrassom abdominal pode revelar hepatomegalia, gordura no fígado, doenças biliares, cirrose e presença de hipertensão portal. Já a ressonância magnética pode ser utilizada para monitoração do ferro depositado no fígado e fibrose hepática (ONG *et al.*, 2016).

SINTOMAS E CLÍNICA DO PACIENTE - DE ACORDO COM AS CAUSAS

A hiperferritinemia secundária é uma condição multifatorial com manifestações clínicas que variam conforme a etiologia, sendo as quatro principais – alcoolismo, citólise hepática, inflamatória e síndrome metabólica – responsáveis por mais de 90% dos casos (LORCERIE *et al.*, 2017).

No contexto de consumo crônico de álcool, pode haver alterações hepáticas significativas, incluindo esteato-hepatite alcoólica e cirrose. O exame físico desses pacientes pode variar de assintomático a sinais evidentes de etilismo, como hepatomegalia e icterícia (CAMPUZANO-MAYA *et al.*, 2017). Laboratorialmente, a concentração de ferritina é geralmente inferior a 1.000 $\mu\text{g/L}$ e a saturação de transferrina mantém-se normal. Contudo, em aproximadamente 15% dos casos de alcoolismo crônico, observa-se uma ferritina sérica superior a 1.000 $\mu\text{g/L}$ e uma saturação da transferrina acima de 60%. Além disso, a abstinência alcoólica pode reduzir os níveis de ferritina pela metade em cerca de 15 dias, apesar de o retorno aos níveis normais exigir cerca de seis semanas (LORCERIE *et al.*, 2017).

Já a citólise hepática, frequentemente resultante de hepatopatias, manifesta-se com astenia, anorexia, dor no hipocôndrio direito e icterícia, que são indicativos de disfunção hepática (MENDONÇA *et al.*, 2020). Além disso, os achados laboratoriais podem revelar níveis significativamente elevados de marcadores de sobrecarga de ferro e dano hepatocelular, como a ferritina – que pode exceder 10.000 mg/L – e a saturação da transferrina (LORCERIE *et al.*, 2017).

Ademais, a hiperferritinemia secundária por inflamação é frequentemente indicativo de processos inflamatórios sistêmicos, comum em doenças autoimunes como Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), Artrite Reumatoide (AR) e Esclerose Múltipla (EM). Nesses quadros, os pacientes podem experimentar sintomas como artralgia, mialgia e rigidez matinal, além de manifestações específicas da patologia de base, como o rash malar no caso do LES (PERRICONE *et al.*, 2020). A ferritina sérica tende a aumentar um a dois dias após o início da reação inflamatória, atingindo o pico em aproximadamente oito dias, com níveis que geralmente variam entre 500 µg/L e 700 µg/L. Notavelmente, a saturação da transferrina pode apresentar-se baixa, sugerindo uma deficiência de ferro, apesar do aumento da ferritina. Este perfil laboratorial é um reflexo da resposta inflamatória e não necessariamente de um estado de sobrecarga de ferro (LORCERIE *et al.*, 2017).

Por fim, a síndrome metabólica é caracterizada por um conjunto de sinais clínicos que incluem adiposidade central, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia aterogênica e hiperglicemia de jejum (CAMPUZANO-MAYA *et al.*, 2017). Esses sintomas são acompanhados por resistência insulínica e um estado pró-inflamatório crônico, que frequentemente contribuem para a elevação moderada da ferritina sérica, alcançando aproximadamente 500 mg/L e, em alguns casos, superando 1.000 mg/L. A saturação da transferrina, embora geralmente esteja normal, pode estar elevada em até 35% dos pacientes com síndrome metabólica. Além disso, as concentrações séricas de hepcidina tendem a ser altas, refletindo a inflamação crônica e o metabolismo alterado do ferro (LORCERIE *et al.*, 2017).

MANEJO DO PACIENTE COM HIPERFERRITINEMIA SECUNDÁRIA - DE ACORDO COM AS CAUSAS

Os casos de hiperferritinemia devem ser inicialmente investigados repetindo-se a dosagem de ferritina, além da dosagem de saturação de transferrina e hemograma com plaquetas. Deve-se investigar se o paciente tem história familiar de sobrecarga de ferro ou cirrose, história de reposição de ferro em excesso ou sobrecarga secundária a transfusões, uso crônico de álcool, presença de infecções, neoplasias ou outras doenças crônicas.

Na rotina da prática médica, 90% dos pacientes com hiperferritinemia não possuem excesso de ferro (MENDONÇA *et al.*, 2020).

A ferritina sérica está moderadamente elevada na síndrome metabólica, aproximadamente 500 mg/L, mas às vezes pode exceder 1000 mg/L. O ferro sérico e a saturação de transferrina são frequentemente normais. No entanto, a saturação de transferrina pode estar elevada em até 35% dos casos. As concentrações séricas de hepcidina também são altas na síndrome metabólica. Dessa forma, a ressonância magnética hepática deve ser realizada para medir a carga de ferro ($N < 36$ mmol/g), pois é um método não invasivo capaz de quantificar a sobrecarga de ferro em faixas de 50 a 350 mmol/g. Uma ferritina com níveis maiores de 450 mg/L está significativamente relacionada à elevação de transaminases, identificando danos histológicos hepáticos mais graves. A sobrecarga hepática descrita durante a ultrassonografia da síndrome metabólica envolve um aumento de gordura ao invés de ferro.

Assim, a síndrome metabólica está associada a uma maior propensão ao risco cardiovascular devido à inerência a cada um de seus componentes e com a possível evolução ao risco de câncer. Por esse motivo, alguns autores propuseram a flebotomia no tratamento da síndrome metabólica, embora, até o momento, os benefícios desse tratamento não tenham sido avaliados (LORCERIE *et al.*, 2017).

Em pacientes com hiperferritinemia infectados pelo vírus da hepatite C, a diminuição da sobrecarga de ferro é realizada por meio da flebotomia, juntamente com uma terapia para combater a patologia de base, que nesse caso seria uma combinação de interferon alfa com a droga antiviral ribavirina (CAMPUZANO-MAYA *et al.*, 2017).

A hiperferritinemia, em pacientes com esteatose hepática não alcoólica, associa-se com maior frequência à agressão hepatocelular do que com a sobrecarga de ferro hepático. Embora a ferritina seja o pilar para a avaliação clínica inicial da sobrecarga de ferro, a biópsia do fígado é o padrão ouro para quantificar o ferro, porém, atualmente pode-se usar a ressonância magnética para detectar a presença ou não de ferritina no fígado. Dessa forma, o tratamento pode ser indicado da melhor forma para o paciente. Pode ser sugerido as sangrias terapêuticas em casos de níveis séricos maiores que 1000 ng/mL, porém o tratamento preferível é reduzir a esteatose hepática como forma de melhorar a condição metabólica do indivíduo, com mudanças dietéticas e comportamentais (dieta específica e acessível para o paciente), e assim, os níveis de ferritina diminuem. Para a continuidade do tratamento, é de extrema importância solicitar transaminases hepáticas para monitoramento da função hepática do paciente (MENDONÇA *et al.*, 2020).

O tratamento para pacientes com hiperferritinemia secundária com sobrecarga de ferro

consiste em diminuir os níveis de ferro do organismo. Em certos casos, isso pode envolver a extração de sangue através da flebotomia. No entanto, há casos de pessoas com sobrecarga de ferro secundária que necessitam de transfusão para manter níveis adequados de hemoglobina, como pacientes portadores de talassemia, ou que apresentam um quadro anêmico associado. Nesse cenário, como a flebotomia pode agravar a anemia, esses pacientes são submetidos à terapia de quelação do ferro, a qual objetiva manter as concentrações de ferritina sérica abaixo de 1.000 ng/mL ou manter o ferro corpóreo correspondente a concentrações hepáticas de 3,2-7 mg/g de peso de fígado seco. (CONITEC, 2018).

Pacientes que apresentam sobrecarga de ferro de etiologia transfusional ou que possuem concomitantemente anemia e hiperferritinemia, devem prosseguir o tratamento com quelantes, sendo os principais fármacos disponíveis: deferisirox, deferiprona e desferroxamina. A desferroxamina é um quelante altamente específico que age na excreção do Fe⁺ pela urina e bile, sendo empregada no protocolo de manejo convencional para indivíduos com excesso de ferro devido a transfusões sanguíneas, especialmente aqueles diagnosticados com talassemia beta grave, sendo aplicada por via parenteral. O fármaco deferisirox, administrado por via oral, é indicado para pacientes que possuem contra-indicação do uso da desferroxamina para tratar sobrecarga secundária de ferro e transfusões - atua eliminando o ferro pelas fezes. Ainda, a deferiprona é um medicamento também administrado por via oral e proporciona a eliminação do mineral pela urina - também utilizado em casos de contra-indicação do uso da desferroxamina (CONITEC, 2018).

Dado que o risco de mortalidade aumenta quando os níveis de ferritina ultrapassam 2.500 ng/mL, a administração de agentes quelantes

deve ser iniciada quando os níveis de ferritina variam entre 1.000-2.500 ng/mL, ou quando a concentração de ferro no fígado excede 3,2-7 mg/g de peso de fígado seco. Ademais, os pacientes devem ser submetidos a monitoramento trimestral, incluindo avaliação dos níveis de creatinina, AST/TGO (aspartato aminotransferase/transaminase glutâmico-oxalacética), ALT/TGP (alanina aminotransferase/transaminase glutâmico-pirúvica), gama-glutamilttransferase, fosfatase alcalina, bilirrubinas e ferritina sérica (CONITEC, 2018).

CONCLUSÃO

A hiperferritinemia secundária é uma condição que envolve uma pluralidade de quadros clínicos e causas, entre elas a esteato-hepatite não alcoólica, síndrome metabólica, anemias com sobrecarga de ferro, doenças hepáticas crônicas de origem viral, alcoólica ou autoimune.

Em relação ao diagnóstico e caracterização da condição, faz-se necessário a identificação da sobrecarga de ferro, usualmente feita através da saturação de transferrina, sendo necessário também outros exames para identificar causas inflamatórias, neoplásicas ou hereditárias, além da procura de alterações no fígado, por ultrassom abdominal ou ressonância magnética. Assim, as manifestações clínicas e laboratoriais variam de acordo com a causa, porém são frequentes sintomas relacionados a hepatopatias, como dor em hipocôndrio direito, icterícia e marcadores de dano hepatocelular. Dessa forma, a diversidade de etiologias ressalta a importância de uma abordagem sistêmica ao definir o manejo da hiperferritinemia, uma vez que há necessidade de levar em consideração os achados laboratoriais e o quadro clínico específicos de cada paciente, a fim de estabelecer corretamente a causa e definir um tratamento efetivo e individual.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CAMPUZANO-MAYA, Germán. Estudio del paciente con hiperferritinemia. *Medicina & Laboratorio*, v. 23, n. 09-10, p. 411-442, 2021. DOI:10.36384/01232576.19 .

CONITEC, Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Sobrecarga de Ferro: Relatório de Recomendação. Ministério da Saúde. n.331, mar. 2018. Disponível em: <<http://antigo-conitec.saude.gov.br/>>. Acesso em: 05 de abril 2024.

BARRIOS, Mariela Forrellat. Regulación del metabolismo del hierro: dos sistemas, un mismo objetivo. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, v. 32, n. 1, p. 4-14, 2016. Disponível em <http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892016000100002&lng=es&nrm=iso>. Acesso em 27 de março de 2024.

DOS SANTOS, Thays Lane Ferreira *et al.* Avaliação da disponibilidade dietética de ferro e da concentração de hemoglobina em mulheres adultas na idade reprodutiva e em vulnerabilidade social, de Maceió-AL. 2023. 55 f. Dissertação (Mestrado em Nutrição) – Programa de Pós-Graduação em Nutrição, Faculdade de Nutrição, Universidade Federal de Alagoas, Maceió, 2022.

GUYTON, Arthur C.; HALL, Michael E.; HALL, John E.. Tratado de fisiologia médica. 14^a.ed Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2021, 1121 p.

LORCERIE, Bernard *et al.* Diagnosis of hyperferritinemia in routine clinical practice. *La Presse Médicale*, v. 46, n. 12, p. e329-e338, 2017. DOI:10.1016/j.lpm.2017.09.028 .

MANCINELLI, Romina *et al.* Viral hepatitis and iron dysregulation: Molecular pathways and the role of lactoferrin. *Molecules*, v. 25, n. 8, p. 1997, 2020. DOI:10.3390/molecules25081997 .

MENDONÇA, Taiane Menezes *et al.* Hiperferritinemia em pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 3, n. 4, p. 10833-10843, 2020. DOI:10.34119/bjhrv3n4-289.

ONG, Sim Y.; NICOLL, Amanda J.; DELATYCKI, Martin B. How should hyperferritinaemia be investigated and managed?. *European Journal of Internal Medicine*, v. 33, p. 21-27, 2016. DOI:10.1016/j.ejim.2016.05.014 . Disponível em: <[https://www.ejinme.com/article/S0953-6205\(16\)30130-3/abstract](https://www.ejinme.com/article/S0953-6205(16)30130-3/abstract)>.

PERRICONE, Carlo *et al.* COVID-19 as part of the hyperferritinemic syndromes: the role of iron depletion therapy. *Immunologic research*, v. 68, p. 213-224, 2020. DOI:10.1007/s12026-020-09145-5 .

RAHIMZADEH, Mehrdad Rafati *et al.* Iron; Benefits or threatens (with emphasis on mechanism and treatment of its poisoning). *Human & experimental toxicology*, v. 42, p. 09603271231192361, 2023. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/bvsms/resource/pt/mdl-37526177>>. Acesso em: 27 mar. 2024.

SERMINI, Carmen Gloria; ACEVEDO, María José; ARREDONDO, Miguel. Biomarcadores del metabolismo y nutrición de hierro. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, v. 34, p. 690-698, 2017. DOI:10.17843/rpmpesp.2017.344.3182 .

Capítulo 15

AVANÇOS NA NEUROCIRURGIA E ASPECTOS NEUROBIOLÓGICOS DE TUMORES CEREBRAIS E DA MEDULA ESPINHAL NA INFÂNCIA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

DOMINIC DINIZ CARDOSO MOREIRA¹
ANDRESA MARIA ECCARD ANDRÉ¹
CÉLIO DA CUNHA RAPOSO NETO¹
EDUARDA RIBEIRO TAVARES¹
JOÃO PEDRO MARCHETTI FREIXO RAPOSO¹
JOÃO VITOR GALAXE DE ANDRADE PEREIRA¹
LUCAS PIMENTEL BOECHAT¹
LUCAS CUZZUOL BELÉM¹
LUIS FELIPE FLORES SOARES DE OLIVEIRA BARROS¹
PABLO ENCINAS BERAMENDI SILVA¹
PALOMA DE SOUZA SILVA MONTENEGRO¹
PAULA ANDRADE CARVALHO²

1. Discente – Universidade Nova Iguaçu (UNIG) – Campus V – Itaperuna, RJ.

2. Médica especialista em Neurocirurgia Hospital São José do Avaí – Itaperuna, RJ

Palavras-chave: Gliomas; Meduloblastoma; Neurocirurgia.

INTRODUÇÃO

Os tumores do SNC na população pediátrica representam cerca de 20% dos casos de câncer em todo o mundo e representam a principal causa de morbidade e mortalidade relacionada ao câncer. Entre os tumores cerebrais infantis, os gliomas de baixo grau representam 45% de todos os tumores cerebrais do SNC pediátricos (ROACH *et al.*, 2023b). Os tumores espinhais pediátricos são relativamente raros e representam 10% de todos os tumores do SNC em crianças (MARRAZZO *et al.*, 2021).

Os tumores intracranianos nos primeiros dois anos de vida correspondem aos tumores congênitos, podem ser relacionados a 1,4–18% dos casos de tumor cerebral pediátrico e a maioria deles é diagnosticada no primeiro ano de vida. As suas principais classificações geralmente estão associadas à localização supratentorial e podem ser: tumores gliais, tumores do plexo coróide, meduloblastoma e outros tumores embrionários, teratoma e ependimoma. O diagnóstico dessas patologias inciam-se com a ultrassonografia (USG) pré-natal e pós-natal de forma conjunta a ressonância magnética (RNM) e tomografia computadorizada (TC) de crânio. De acordo ao âmbito neurocirúrgico a ressecção é a opção mais consistente acerca desses tumores, análise anatomopatológica, estadiamento e a quimioterapia adjuvante (ENAYET, 2021).

O tratamento neurocirúrgico pode ser desafiador, principalmente devido às janelas microcirúrgicas limitadas e aos ângulos de acesso para alcançar lesões profundas e às posições cirúrgicas desconfortáveis e demoradas necessárias. O objetivo desta revisão é fornecer uma breve visão geral dos tipos de tumores cerebrais e espinhais, abordando oportunidades de tratamento cirúrgico, patologia molecular, tratamento adjuvante e fatores prognósticos.

MÉTODO

O presente artigo original constitui uma revisão bibliográfica, com diversos artigos originais, estes foram observados em bases de dados científicos como LILACS, *Scientific Electronic Library Online* (Scielo), *National Library of Medicine* (NIH), *Frontiers*, *Nature*, *PubMed*, *Medline*, Google Acadêmico. Os termos utilizados nesse estudo referiram-se ao tratamento cirúrgico, suas diferentes abordagens e finalizações. Revisamos os resultados e métodos cirúrgicos da literatura existente e nenhum paciente individual foi envolvido, os descritores utilizados nessa pesquisa foram: “neurocirurgia”, “tumores cerebrais na infância”, “gliomas”, “tumores espinhais”, “astrocitoma”, “quimioterapia”.

O levantamento dos dados foi realizado entre 2020 a 2024, nos últimos 4 anos. Os critérios de inclusão foram estudos disponíveis integralmente e de maneira gratuita online, artigos que constituíram em relatos de casos ou revisão de literatura sobre diferentes métodos cirúrgicos e o impacto de suas intervenções, artigos em língua portuguesa e inglesa. Enquanto os critérios de exclusão para esse artigo foram a exclusão de artigos duplicados, os que não se apresentaram de maneira objetiva sobre os métodos cirúrgicos, trabalhos incompletos, trabalhos pagos e artigos que não estavam em inglês e português.

Foram encontrados 53 artigos originais, dos quais 25 artigos foram excluídos, por não apresentarem resultados objetivos sobre questões cirúrgicas e 28 foram selecionados e estudados, submetidos à leitura de título e resumo para identificação dos critérios de inclusão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Características neurobiológicas e desenvolvimento dos tumores cerebrais e da medula espinhal.

Os nervos são reguladores emergentes da progressão do câncer e consequentemente conectam diversos tecidos no corpo ao SNC, são responsáveis respectivamente às funções como locomoção, cognição, regulação fisiológica dos órgãos e reparação tecidual. As células cancerosas induzem o crescimento de nervos no microambiente tumoral através da liberação de fatores neurotróficos, participam nesse sentido de invasão perineural, enquanto os nervos liberam neurotransmissores que ativam o crescimento e a disseminação do câncer. Embora os nervos simpáticos impulsionem a angiogênese tumoral através da liberação de noradrenalina, os nervos sensoriais e parassimpáticos estimulam as células-tronco cancerígenas (FAULKNER *et al.*, 2019).

A progressão do tumor cerebral está intimamente associada à angiogênese, no glioblastoma incluem: fator básico de crescimento de fibroblastos (bFGF), fator de crescimento de hepatócitos (HGF), fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) e TGF- β , angiopoietinas. Demonstrou-se que os níveis de expressão dos factores de crescimento angiogénico impactam a progressão do tumor. Esses fatores angiogénicos são regulados por fatores genéticos como ativação de oncogene, perda da função do gene supressor de tumor, ou situações que envolvem hipóxia (AHIR *et al.*, 2020).

Neste contexto, pode-se compreender que os tumores no sistema nervoso podem estar presentes no cérebro, na medula espinhal, sistema nervoso periférico, sistema nervoso autônomo, e estruturas meníngeas, esses tumores são uma coleção de células mutantes consideradas neoplásticas, são avaliadas no nível de

diferenciação celular e pleomorfismo, e a sua respectiva capacidade de metastização. A detecção do câncer, especificamente uma detecção precoce, tem o potencial de fazer a diferença no tratamento. Alterações no nível do DNA desempenham um papel crucial na iniciação, progressão e metástase do câncer. Por conseguinte, constatou-se que o sistema nervoso também participa do desenvolvimento de mutações no DNA. Além disso, o sistema nervoso atenua o reparo do DNA e sensibiliza a célula a fatores mutagênicos. Os efeitos pró-mutagênicos do sistema nervoso são mediados principalmente através de sistemas responsáveis pela resposta neuroendócrina ao stress, particularmente o eixo hipotálamo-hipófise-adrenocortical (HPA) (MRAVEC, 2022).

Complementarmente ao exposto acima, o cérebro é um órgão importante no estresse e na sua regulação adaptativa, os mecanismos associados à patologia do câncer são conectados à liberação excessiva de vários hormônios de estresse, superativação de eixo HPA, apoptose, estresse oxidativo. No entanto, o estresse intenso relacionado aos tumores pode desencadear uma variedade de déficits psicológicos e cognitivos, causando ou agravando lesões e doenças que envolvem regiões cerebrais importantes, como o hipocampo, a amígdala, o hipotálamo e o córtex pré-frontal (GUO *et al.*, 2022).

Nesse sentido, os tumores cerebrais pediátricos são a segunda doença maligna mais comum da infância, depois da leucemia aguda (BROWN *et al.*, 2021). O desenvolvimento de tumores cerebrais pediátricos envolve a metilação, sequenciamento completo do genoma. A maioria dos gliomas pediátricos de baixo grau são definidos por alterações na via da proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK), incluindo mutações pontuais (COHEN, 2022).

Por conseguinte, os tumores cerebrais primários são os tumores sólidos mais comuns em

crianças e a principal causa de mortalidade por cancro nesta população. Os tumores cerebrais pediátricos são heterogêneos são classificados em duas categorias principais denominados tumores gliais e neuronais. Os gliomas em pediatria são conhecidos como astrocitomas, oligodendrogliomas, ependimomas, gliomas do tronco cerebral e gliomas do nervo óptico (FAHMIDEH & SCHEURER, 2021).

Segundo Messiaen *et al.* (2023) os macrófagos são um dos principais infiltrados imunológicos no glioma pediátrico, sendo microgliais residentes, células mieloides podem promover o crescimento tumoral através de várias interações entre as células neoplásicas e a micróglia, células T e citocinas, sendo presentes os mecanismos como a senescência induzida por oncogene. Enquanto em gliomas ópticos descobriram que os efeitos combinados de células T e infiltração de microglia pelas células-tronco de glioma óptico resultando em diferenças no padrão de crescimento do tumor.

Enquanto de acordo com Lund *et al.*, (2023) o fator de necrose tumoral (TNF), apresentaria um papel principal em respostas inflamatórias de lesões na medula espinhal e em tumores relacionados a esse local. Em relação à localização, as neoplasias espinhais são divididas em lesões extradurais, as quais originam de ossos, lâminas meníngeas, tecidos moles, e lesões intradurais, as quais geralmente são meningiomas, schwannomas e neurofibromas. De maneira complementar, os tumores espinhais também podem ser definidos como intramedulares, os quais incluiriam tumores gliais, como astrocitomas e ependimomas (MARRAZZO *et al.*, 2021).

De acordo com o autor supracitado, os astrocitomas são os tumores pediátricos intramedulares mais comuns da infância, representam cerca de 60%. Enquanto Santino (2022) descreve o astrocitoma pilocítico como neoplasia

primária infantil mais comum, equivalente à 11,4% dos pacientes, com mutações no gene BRAF correlacionadas dentre 50% a 100% dos casos. Por conseguinte, mutações no gene NF1, gene RAS também foram relatadas. A conexão metabólica entre astrócitos e neurônios constitui uma das essenciais funções cerebrais, pois os astrócitos realizam a regulação de sua plasticidade, promovendo a neuroplasticidade. Por conseguinte, as perturbações que afetam esta cooperação metabólica contribuem para o aparecimento ou desenvolvimento de várias doenças mentais (JARAÍZ-RODRÍGUEZ *et al.*, 2023).

Os astrocitomas pilocíticos são encontrados em estruturas infratentoriais como cerebelo, nervo ótico, hipotálamo e tronco cerebral (SALLES *et al.*, 2020). Pode-se constatar que os sintomas são secundários ao efeito da fossa posterior como hidrocefalia obstrutiva, com cefaleia, náusea e papiledema, caso ocorra a hidrocefalia antes de 18 meses de idade, a circunferência da cabeça pode aumentar, enquanto tumores em hemisfério cerebelar pode resultar em ataxia periférica, dismetria, tremor, nistagmo, disartria e convulsões, lesões do tronco cerebral também estão associadas a paralisias dos 6º e 7º nervos cranianos (GALA *et al.*, 2023).

De forma distinta, há tumores como os ependimomas, os quais representam 30% dos cânceres intrínsecos da coluna vertebral na pediatria e podem estar relacionados à neurofibromatose. A ressonância magnética comumente revela uma borda de baixo sinal T2 nas margens caudal ou cranial, os compartimentos anatômicos envolvidos geralmente são: supratentorial, fossa posterior e medula espinhal (MARRAZZO *et al.*, 2021). Enquanto tumores pediátricos cerebrais como os schwannomas pediátricos desenvolvem-se a partir de células de Schwann, representando cerca de 0,3% dos

tumores intraespinhais, podem surgir na coluna vertebral de maneira intradural ou extradural (KRIEG *et al.*, 2022).

TRATAMENTO ONCOLÓGICO E A NEUROCIRURGIA APLICADA

O tratamento cirúrgico dos tumores cerebrais baseia-se no princípio de que a extensão da ressecção melhora os resultados do paciente, as tecnologias de neuronavegação e de cirurgia melhoraram a nossa capacidade de prolongar a taxa de ressecção, minimizando ao mesmo tempo o risco de induzir novos déficits neurológicos. Dessa forma, podemos considerar a ressonância magnética (RNM) como a referência padrão para avaliação de tumores espinhais pediátricos porque permite avaliação panorâmica do neuroeixo e estudo neuroanatômico da região. A tomografia computadorizada (TC) e a radiografia podem ser utilizados para avaliar o envolvimento ósseo e a estabilidade da coluna vertebral (MARRAZZO *et al.*, 2021).

Pacientes pediátricos com tumores do SNC necessitam de cuidados médicos complexos prestados por uma equipe multidisciplinar de especialistas com acesso a tecnologias avançadas e requer acesso a equipamento cirúrgico especializado, apoio clínico auxiliar e uma unidade de cuidados neurointensivos dedicada. Neste contexto, a neurocirurgia pediátrica é atribuída a um número substancial de casos atribuídos a lesões cerebrais traumáticas, hidrocefalia e defeitos do tubo neural (ROACH *et al.*, 2023).

A área de ressecção realizada na neurocirurgia pode envolver a região cerebral que contém o tumor, ainda está associada ao comprometimento neurocognitivo com efeitos influenciados pela localização do tumor e complicações cirúrgicas. De acordo com Pancaldi *et al.*, (2023) os déficits pós-operatórios da neurocirurgia aparecem precocemente e persistem até

6 anos após a cirurgia, sendo relacionado o tamanho e localização supratentorial como fatores de risco. Enquanto, a ausência de terapia neoadjuvante ou adjuvante, representa vulnerabilidade a esses pacientes e consiste em dificuldades de memória e déficits de funcionamento executivo e motor que persistem ao longo do tempo.

Segundo o autor supracitado, há outros tratamentos que são associados à neurocirurgia como a radioterapia, esta pode ocasionar efeitos agudos, subagudos e tardios no SNC, os efeitos subagudos surgem após 2 a 6 meses após o tratamento com radiação como o sinal de Lhermitte e necrose por radiação, angiogênese, apoptose. Complementarmente, a radiação também afeta o crescimento de novos neurônios no hipocampo, levando à diminuição do volume do hipocampo associado a déficits específicos de memória.

Complementarmente, o glioma do tronco cerebral é um tipo de tumor presente em crianças, geralmente associado à hidrocefalia, e é a principal causa de morbidade e mortalidade entre todos os tumores do sistema nervoso central, sendo 20% de todos os tumores cerebrais pediátricos. Através do desenvolvimento de prática microneurocirúrgica, da ressecção e excisão microneurocirúrgica, estes tumores passaram a ser denominados como gliomas de tronco encefálico difusos e não difusos. Além disso, a excisão microneurocirúrgica é agora considerada um tratamento básico para gliomas não difusos do tronco cerebral. Neste contexto, uma de suas origens consiste no tecido glial subependimário e propagam-se ao IV ventrículo ou uma das cisternas próximo ao tronco cerebral (MAHMOUD *et al.*, 2021).

Os tumores cerebrais pediátricos são frequentemente considerados tumores cirurgicamente desafiadores porque frequentemente se desenvolvem em áreas anatomicamente confi-

nadas e profundas, como a fossa posterior, ventrículos e estruturas da linha média. Além disso, tendem a atingir volumes consideráveis antes de causar comprometimento neurológico devido à maior complacência fisiológica em crianças, levando ao aumento da pressão intracraniana e ao desenvolvimento de déficits focais. No âmbito neurocirúrgico, o microscópio cirúrgico é o padrão-ouro na visualização microcirúrgica, enquanto a introdução da neuroendoscopia trouxe benefícios imediatos em termos de ergonomia do cirurgião, redução da fadiga do cirurgião e facilidade na visualização de ângulos anátomo-topográficos (TREZZA *et al.*, 2024).

No entanto, de acordo com Enayet *et al.*, (2021) relataram como radioterapia em cérebro e medula espinhal imaturos pode ocasionar retardo mental, retardo em seu crescimento, comprometimento do eixo hipotálamo-hipófise que pode levar a comprometimento endócrino grave, especialmente hormônio do crescimento e funções da tireoide. Os vasos sanguíneos intracranianos em crianças muito pequenas também são sensíveis à irradiação, e complicações neurovasculares oclusivas foram relatadas. A quimioterapia parece ser um tratamento primário pós-operatório eficaz para patologias incompletamente ressecadas ou malignas nos dois primeiros anos de vida.

Segundo Greuter *et al.*, (2021) a cirurgia em casos de meduloblastoma é a terapia de primeira escolha, e pode-se utilizar técnicas como derivação temporária de líquido, associar-se à drenagem extraventricular (DVE), terceira ventriculostomia endoscópica, ou drenagem ventrículo-peritoneal (DVP). O objetivo principal da cirurgia é a ressecção total grosseira, entretanto, como o MB pode invadir o assoalho do 4º ventrículo, uma ressecção máxima segura é fundamental para um bom resultado, na população pediátrica, deve-se ter cautela para pou-

par o vermis, pois caso contrário podem desenvolver a síndrome da fossa posterior, uma combinação de mutismo, déficits de nervos cranianos e labilidade emocional. A irradiação cranioespinhal com o manejo da fossa posterior é recomendada para todos os pacientes acima de 3 anos de idade.

Complementarmente, os tumores infantis do SNC, da coluna e do tórax podem levar à deformidade da coluna vertebral, sendo que as taxas de incidência de escoliose após tumores espinhais variam entre 8 e 88%. Na população do nosso estudo, a avaliação radiológica da coluna vertebral foi obtida em 86% dos pacientes e, destes, cerca de um terço (38%) desenvolveu deformidade tridimensional da coluna vertebral moderada a grave. Nesse contexto, um dos principais problemas que levam à deformidade da coluna vertebral é a instabilidade da coluna vertebral após laminectomia ou laminoplastia, embora o último método pareça ser mais favorável.

Em relação aos tumores da medula espinhal há determinadas questões que envolvem a deformidade progressiva da coluna vertebral ao pós-operatório de cirurgia de descompressão, laminectomia, laminoplastia, radioterapia ou do próprio tumor é um risco bem descrito em casos com tumores espinhais. Por conseguinte, podem ocorrer lesões e deformidades progressivas da coluna vertebral na infância, ocasionando às funções cardiopulmonares limitadas, conhecidas como síndrome de insuficiência torácica, as quais podem requerer intervenções cirúrgicas, nesse sentido há um alto risco de complicações neurológicas durante a correção cirúrgica de curvas escolióticas graves. Se o procedimento for feito endoscopicamente, pode-se alcançar uma redução do volume do tumor como preparação para a terapia por feixe de prótons, que é administrada como uma medida adjacente à cirurgia (HELL *et al.*, 2020).

Neste contexto, há o desenvolvimento de terapias diversas segundo Barkley *et al.*, (2024) a administração de imunoterapia viral em pacientes adultos e pediátricos com tumores cerebrais malignos é seguro. Dada a importância dos desfechos clínicos, esses estudos clínicos iniciais têm se concentrado na segurança das viroterapias com objetivos. Concluíram, portanto, que a administração de imunoterapia viral através de cateteres intratumorais para o tratamento de tumores cerebrais malignos é segura e precisa, com efeitos adversos clínicos mínimos no cérebro, incluindo localizações não lobares.

MEDULOBLASTOMAS E O SEU TRATAMENTO CIRÚRGICO

A prevalência de meduloblastoma é maior em homens do que em mulheres, sendo responsável por uma porcentagem maior de tumores cerebrais em crianças do que em adultos (REIHANIAN *et al.*, 2020). O meduloblastoma é o tumor cerebral maligno mais comum em crianças, sendo que a recorrência do tumor ainda traz um prognóstico ruim, com menos de 10% de sobrevida. O meduloblastoma representa cerca de 20% dos tumores cerebrais infantis. É um tumor embrionário primitivo maligno que surge do cerebelo. Na maioria dos casos, o tratamento envolve uma combinação de cirurgia, radioterapia e quimioterapia. A elevada taxa de insucesso do tratamento na recorrência levanta questões sobre se é necessária uma cirurgia adicional ou quimioterapia intensiva nesta fase da doença. A técnica de DVE pode ser usada para facilitar a remoção do líquido cefalorraquidiano (LCR) em pacientes com meduloblastoma que sofrem de hidrocefalia (ROLLAND & AQUILINA, 2021).

A abordagem de tratamento em pacientes com meduloblastoma é cirurgia, radioterapia e quimioterapia, sendo o objetivo principal a res-

secção total do tumor. O meduloblastoma é o tumor do SNC mais comum na infância e constitui aproximadamente 20% de todos os tumores do SNC em crianças de 0 a 14 anos, pode ser associado à síndrome de Gorlin-Goltz, síndrome de Turcot, síndrome de Li-Fraumeni, neurofibromatose tipo 1 e 2, síndromes de Rubinstein-Taybi, anemia de Fanconi e síndrome de quebra de Nijmegen. O meduloblastoma geralmente está localizado na fossa posterior e associado ao quarto ventrículo, sendo caracterizado por dor de cabeça, vômitos, edema papilar, irritabilidade, diplopia, nistagmo e rápido crescimento do perímetro cefálico durante a infância. Esses achados ocorrem devido à hidrocefalia e ao aumento da pressão intracraniana secundário à obstrução tumoral (KARA *et al.*, 2020).

De acordo com Reihanian *et al.*, (2020) o meduloblastoma se localiza na fossa posterior, a coluna vertebral, no supratentório e em ossos, os locais onde as metástases ocorrem com mais frequência. As metástases extraneurais de tumores primários do cérebro são relativamente incomuns e surgem mais regularmente de meduloblastomas em crianças e após o ajuste à incidência do tumor primário em adultos. O meduloblastoma é frequentemente tratado com uma combinação multimodal de cirurgia, radiação ou quimioterapia. Para crianças com meduloblastoma não disseminado, a sobrevida em 5 anos é de aproximadamente 80% e muitos que sobrevivem alcançam a remissão (BROWN *et al.*, 2021). Na ressonância magnética, os meduloblastomas geralmente se apresentam como tumores realçados com margens nítidas, às vezes com captação difusa de realce. Nas imagens ponderadas em T2, os meduloblastomas estão presentes como um sinal heterogêneo.

No perioperatório, os pacientes devem ser monitorados em unidade de terapia intensiva, pois os tumores da fossa posterior podem cau-

sar hidrocefalia aguda e hérnia tonsilar, se há alteração de consciência se coloca um DVE em um ventrículo lateral para aliviar cuidadosamente a pressão intracraniana. A ressecção do tumor é realizada a fim de obter tecido tumoral para exame histopatológico, classificação molecular e diagnóstico. A ressecção total do tumor ajuda a reduzir a pressão intracraniana, a pressão no tronco cerebral e a hidrocefalia. Portanto, a ressecção macroscópica do tumor trata os sintomas causados pelo tumor. A cirurgia para meduloblastoma geralmente é realizada por meio de uma craniotomia infratentorial na linha média, usando um sistema de neuronavegação e *deep learning*. As complicações da craniotomia suboccipital na linha média e da ressecção do tumor incluem sangramento, hidrocefalia, paralisia dos nervos cranianos inferiores, ataxia, distúrbios visuais e disfagia (ENAYET *et al.*, 2021).

A ressonância magnética intraoperatória também é comumente usada para ressecção de tumores gliais, se disponível. Com o uso de ressonância magnética intraoperatória, as taxas totais de ressecção tumoral de tumores gliais são significativamente maiores. Os dados também demonstraram as vantagens da ressonância magnética intraoperatória para tumores pediátricos e tumores da fossa posterior. No entanto, faltam dados relativos à ressonância magnética intraoperatória, especialmente para a ressecção de meduloblastomas, mas parece sensato reali-

zar imagens intraoperatórias para aumentar a qualidade cirúrgica e a segurança do paciente durante a ressecção do tumor (CHALIF *et al.*, 2023).

CONCLUSÃO

Pode-se concluir que há uma grande necessidade de avanços na compreensão da dinâmica biológica dos tumores e na estratificação, para que os tratamentos possam ser otimizados e individualizados no futuro. Dentre os tumores abordados o meduloblastoma em adultos é raro e faltam ensaios com grande número de pacientes, sendo mais comum na população pediátrica. Este capítulo proporcionou conhecimento diversos acerca de prognósticos e tratamentos desses tumores. A pesquisa prospectiva das características patológicas neurobiológicas destes tumores proporcionará oportunidades para estratégias de tratamento mais complexas e orientadas para o paciente, incluindo terapias direcionadas, dependendo da biologia molecular do tumor de pacientes individuais.

No futuro, mais pesquisas serão necessárias para aumentar o sucesso cirúrgico e a segurança para lesões de massa cerebelar, como imagens intraoperatórias e fluorescência, imagens funcionais e neuromonitoramento. A ressecção tumoral neurocirúrgica ainda será relevante nos protocolos de tratamento de meduloblastomas para reduzir complicações e preocupações causadas pela massa tumoral.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AHIR, Bhavesh K.; ENGELHARD, Herbert H.; LAKKA, Sajani S. Tumor development and angiogenesis in adult brain tumor: glioblastoma. *Molecular neurobiology*, v. 57, p. 2461-2478, 2020. DOI:10.1007/s12035-020-01892-8 .
- BARKLEY, Ariana *et al.* The safety and accuracy of intratumoral catheter placement to infuse viral immunotherapies in children with malignant brain tumors: a multi-institutional study. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*, v. 1, n. aop, p. 1-8, 2024. DOI:10.3171/2023.12.PEDS23404 .
- BROWN, Nolan J. *et al.* The 100 most influential publications on medulloblastoma: areas of past, current, and future focus. *World Neurosurgery*, v. 146, p. 119-139, 2021. DOI:10.1016/j.wneu.2020.11.038 .
- CHALIF, Eric J. *et al.* Neurosurgical outcomes for pediatric central nervous system tumors in the United States. *Neurosurgery*, v. 92, n. 2, p. 407-420, 2023. DOI:10.1227/neu.0000000000002215
- COHEN, Alan. R. Brain Tumors in Children. *New England Journal of Medicine*, v. 386, n. 20, p. 1922–1931, 19 maio 2022. DOI:10.1056/NEJMra2116344 .
- ENAYET, Abdelrhman. Brain tumors in the first two years of life. *Egyptian Journal of Neurosurgery*, v. 36, p. 1-8, 2021. DOI:10.1186/s41984-021-00130-0 .
- ENAYET, Abd Elrhman *et al.* Surgical outcome of children with medulloblastoma: a retrospective study of a 405-patient series from Children's Cancer Hospital Egypt (CCHE-57357). *Child's Nervous System*, v. 37, p. 1931-1940, 2021. DOI:10.1007/s00381-021-05082-2
- FAHMIDEH, Maral Adel; SCHEURER, Michael E. Pediatric brain tumors: descriptive epidemiology, risk factors, and future directions. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, v. 30, n. 5, p. 813-821, 2021. DOI:10.1158/1055-9965.EPI-20-1443 .
- FAULKNER, Sam *et al.* Tumor neurobiology and the war of nerves in cancer. *Cancer discovery*, v. 9, n. 6, p. 702-710, 2019. DOI:10.1158/2159-8290.CD-18-1398 .
- GALA, F. *et al.* Multifocal posterior fossa pilocytic astrocytoma in a child: Case report and review of literature. *Journal of Pediatric Neurosciences*, v. 0, n. 0, p. 0, 2023. DOI:10.4103/jpn.JPN_119_21 .
- GREUTER, Ladina; GUZMAN, Raphael; SOLEMAN, Jehuda. Typical pediatric brain tumors occurring in adults — differences in management and outcome. *Biomedicines*, v. 9, n. 4, p. 356, 2021. DOI:10.3390/biomedicines9040356 .
- GUO, Hanmu *et al.* Neurobiological Links between Stress, Brain Injury, and Disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, v. 2022, p. 1–17, 25 maio 2022. DOI:10.1155/2022/8111022 .
- HELL, A. K. *et al.* Spinal Deformities after Childhood Tumors. *Cancers*, v. 12, n. 12, p. 3555, 28 nov. 2020. DOI:10.3390/cancers12123555 .
- JARAÍZ-RODRÍGUEZ, Myriam; DEL PRADO, Lucia; Balsa, Eduardo. Metabolic remodeling in astrocytes: Paving the path to brain tumor development. *Neurobiology of Disease*, p. 106327, 2023. DOI:10.1016/j.nbd.2023.106327 .
- KARA, Buket *et al.* The Treatment Outcomes in Children with Medulloblastoma. *The Journal of Pediatric Academy*, p. 94–98, 27 dez. 2020.
- KRIEG, Sandro M. *et al.* Neurosurgery for eloquent lesions in children: state-of-the-art rationale and technical implications of perioperative neurophysiology. *Neurosurgical Focus*, v. 53, n. 6, p. E4, dez. 2022. DOI:10.3171/2022.9.FOCUS22316 .
- LUND, Minna Christiansen *et al.* The Role of Tumor Necrosis Factor Following Spinal Cord Injury: A Systematic Review. *Cellular and Molecular Neurobiology*, v. 43, n. 3, p. 925–950, abr. 2023. DOI:10.1007/s10571-022-01229-0 .

MAHMOUD, Ayman Tarek; ENAYET, Abdelrhman; ALSELISLY, Ahmed Mohamed Ahmed. Surgical considerations for maximal safe resection of exophytic brainstem glioma in the pediatric age group. *Surgical Neurology International*, v. 12, p. 310, 28 jun. 2021. DOI:10.25259/SNI_318_2021

MARRAZZO, Antonio *et al.* Intradural Pediatric Spinal Tumors: An Overview from Imaging to Novel Molecular Findings. *Diagnostics*, v. 11, n. 9, p. 1710, 18 set. 2021. DOI:10.3390/diagnostics11091710 .

MESSIAEN, Julie; JACOBS, Sandra A.; DE SMET, Frederik. The tumor micro-environment in pediatric glioma: friend or foe? *Frontiers in Immunology*, v. 14, p. 1227126, 13 out. 2023. DOI:10.3389/fimmu.2023.1227126 .

MRAVEC, Boris. Neurobiology of cancer: Definition, historical overview, and clinical implications. *Cancer Medicine*, v. 11, n. 4, p. 903–921, fev. 2022. DOI:10.1002/cam4.4488 .

PANCALDI, Alessia *et al.* Neuropsychological outcomes of children treated for brain tumors. *Children*, v. 10, n. 3, p. 472, 2023. DOI:10.3390/children10030472 .

REIHANIAN, Zoheir *et al.* A Rare Case of Medulloblastoma with Supratentorial Metastasis Two Years after Treatment. *Arquivos Brasileiros de Neurocirurgia: Brazilian Neurosurgery*, v. 39, n. 03, p. 235-238, 2020. DOI:10.1055/s-0040-1713093 .

ROACH, Jordan T. *et al.* The role of neurosurgery in advancing pediatric CNS tumor care worldwide. *Brain and Spine*, p. 101748, 2023. DOI:10.1016/j.bas.2023.101748 .

ROACH, Jordan T. *et al.* Pediatric neurosurgical capacity for the care of children with CNS tumors worldwide: A cross-sectional assessment. *JCO Global Oncology*, v. 9, p. e2200402, 2023. DOI:10.1200/GO.22.00402 .

ROLLAND, A.; AQUILINA, K. Surgery for recurrent medulloblastoma: A review. *Neurochirurgie*, v. 67, n. 1, p. 69–75, fev. 2021. DOI:10.1016/j.neuchi.2019.06.008 .

SALLES, Débora. *et al.* Pilocytic Astrocytoma: A Review of General, Clinical, and Molecular Characteristics. *Journal of Child Neurology*, v. 35, n. 12, p. 852–858, out. 2020. DOI:10.1177/0883073820937225 .

SANTINO, Samara Ferreira. Avaliação da fisiopatologia do astrocitoma pilocítico em adultos: análise histopatológica e imuno-histoquímica. Trabalho de conclusão de curso de graduação em enfermagem. Universidade Federal de São Paulo, 2022.

TREZZA, Andrea *et al.* Exoscopic microneurosurgery in pediatric brain tumors: an ideal tool for complex and peculiar anatomo-topographic scenarios? *Child's Nervous System*, v. 40, n. 2, p. 371–379, fev. 2024.

Capítulo 16

TRANSFUSÃO SANGUÍNEA COMO TERAPÊUTICA DA ANEMIA

CAMILY SCHVECTHER¹
ANA JÚLIA ISHIDA REZENDE¹
LAÍS FRONZA¹
LARISSA HELENA MONTEIRO VARGAS¹
VITÓRIA CAROLINA RODRIGUES COELHO¹

1. *Discentes - Medicina do Centro Universitário de Brusque.*

Palavras-chave: Transfusão sanguínea; Anemia; Tratamento.

INTRODUÇÃO

A anemia é definida como a diminuição da quantidade de eritrócitos na corrente sanguínea, devido a redução da sobrevivência deles ou produção ineficaz. Valores da taxa de hemoglobina abaixo de 13-15 g/dL em indivíduos com volume sanguíneo total normal e a nível do mar indica uma anemia. Esse valor pode ser diferente entre os sexos, podendo ser menor nas mulheres, principalmente gestantes. Apenas a oligocitemia (diminuição do número de eritrócitos) não é o suficiente para definir o estado anêmico, porém está presente com frequência (DE SANTIS, 2019; LORENZI, 2006; JAMESON *et al.*, 2021).

A hemoglobina consiste na maneira de transporte em frações relevantes de oxigênio no sangue e, a partir da saturação de hemoglobina, podemos determinar o conteúdo sanguíneo de oxigênio. Assim sendo, há racionalidade em suprir a escassez de oxigenação tecidual por meio da oferta de concentrado de hemácias (LOBO *et al.*, 2006).

Nesse viés, a transfusão de sangue compreende a transferência segura de hemocomponentes de um doador para um receptor, que sejam compatíveis para tal propedêutica, sendo as amostras devidamente testadas para garantir segurança, diminuindo riscos (LINDER & CHOU, 2021; HOFFBRAND & MOSS, 2018).

O objetivo deste estudo foi relacionar o uso de transfusão sanguínea para casos específicos de anemia, destacando as indicações e contra indicações da transfusão, bem como consequências e complicações após o procedimento.

MÉTODO

O presente estudo trata-se de uma revisão narrativa da literatura, de caráter amplo, realizada durante o mês de março de 2024, analisando-se a produção científica existente nas

seguintes bases de dados: Pubmed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO). Os descritores utilizados foram “Transfusão sanguínea” and “Anemia” para o levantamento de dados dos últimos anos.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas português e inglês, publicados no período de 2006 a 2023 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, do tipo revisão e meta-análise, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão. Além dos artigos utilizados com os descritores citados, foram submetidos à leitura estudos sobre imunomodulação transfusional, associada ou não ao câncer, aspectos estruturais das hemácias, complicações da administração de produtos sanguíneos alogênicos, diretrizes de transfusão sanguínea, manuais da medicina, livros de hematologia e guias hematológicos.

Após os critérios de seleção restaram 12 artigos sobre o tema específico, os quais foram lidos minuciosamente para a coleta de dados; As informações obtidas foram descritas e divididas em categorias abordando: anemias e quais delas que possuem indicação para transfusão sanguínea, indicações e contraindicações do procedimento transfusional, aspectos gerais da transfusão sanguínea, seus benefícios enquanto terapêutica, assim como consequências e complicações pós procedimento.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

ANEMIA

A anemia pode ser classificada em quatro critérios: tempo de instalação (aguda e crônica), redução da produção (hipoproliferativa) ou aumento da produção de eritrócitos (hemólise), morfologia (normocítica, macrocítica e micro-

cítica) e quanto ao volume corpuscular médio (VCM) (ARANGO-GRANADOS *et al.*, 2021).

As manifestações clínicas dependem da velocidade de instalação, etiologia, gravidade, comorbidades e mecanismos compensatórios que o paciente foi capaz de mobilizar. Os principais sintomas que o paciente pode apresentar são dispneia, astenia, fraqueza, letargia, palpitações e cefaléia, exacerbando-se conforme a patologia evolui. Os sinais são separados em geral e específicos. Os sinais específicos são associados apenas aos tipos de anemia, podendo ser coiloníquia ("unhas em colher"), icterícia, úlceras de perna ou deformidades ósseas. Podem aparecer outros achados como petéquias e febre, o que pode indicar síndromes de falência ou infiltração da medula óssea (LORENZI, 2006; DE SANTIS, 2019; JAMESON *et al.*, 2021).

Para que o diagnóstico das anemias seja feito, o principal exame solicitado é o hemograma, já que podemos identificar a presença da alteração nos eritrócitos e classificar o tipo de anemia, além de apresentar a contagem de plaquetas e leucócitos, que auxiliam nesse diagnóstico. A contagem de reticulócitos também é importante, podendo identificar se a causa é de origem central ou de destruição ou perda de eritrócitos (LACROIX *et al.*, 2022).

Além desses, solicitar bilirrubina indireta e desidrogenase láctica, podem ser úteis no diagnóstico de anemias hemolíticas e megaloblástica. A contagem de ferro sérico, transferrina observam-se reduzidas na anemia ferropriva. Nas anemias megaloblásticas concentrações de vitamina B12 (cobalamina) ou ácido fólico estão comumente reduzidas (LORENZI, 2006; DE SANTIS, 2019; JAMESON *et al.*, 2021).

O tratamento irá depender de cada tipo de anemia. Por exemplo, na anemia ferropriva utiliza-se sulfato ferroso, já na anemia perniciosa (deficiência de vitamina B12) utiliza-se vi-

tamina B12 e na anemia falciforme trata-se com hidroxiureia, além de infecções precoces e suplementação de ácido fólico (MUELLER *et al.*, 2019).

O tratamento transfusional com concentrado de hemácias depende da natureza aguda e da gravidade da anemia. O rápido desenvolvimento da anemia grave ou angina, são algumas das indicações para transfusão. Porém não existem valores exatos de alteração de hemoglobina que indiquem fazer a transfusão (LORENZI, 2006; DE SANTIS, 2019; JAMESON *et al.*, 2021).

INDICAÇÕES E CONTRAINDICAÇÕES NO USO DA TRANSFUSÃO PARA ANEMIA

Pode-se elencar duas principais indicações para o tratamento transfusional: prevenção ou atenuação de hipóxia e supressão da eritropoiese anormal como pode ocorrer em consequência à anemia falciforme. A fim de reduzir a hipóxia deve-se considerar a concentração da hemoglobina determinando o grau da anemia; a magnitude das complicações no contexto do paciente; o diagnóstico diante do tipo de anemia; presença de comorbidades e a dose transfusional. Quanto ao valor mínimo de concentração de Hb para que seja indicação absoluta ou imediata não há consenso (DE SANTIS, 2019).

A transfusão de sangue pode ser considerada uma intervenção com o objetivo de reverter um quadro hemorrágico grave, e dessa forma pode-se elevar os níveis de hemoglobina pela reposição de hemoderivados, sendo utilizado de forma ampla em diversos setores hospitalares tais como, unidade de terapia intensiva, pronto socorro e também em ambulatórios. Por conseguinte, a terapêutica está interligada também com a sobrevida intraoperatória em procedimentos cirúrgicos, trauma, queimaduras de terceiro grau e anemia grave (HATTON *et al.*, 2020; LINDER & CHOU, 2021).

A utilização de hemocomponentes pode elevar o metabolismo da oxigenação tecidual em indivíduos com choque séptico e também corrigir um quadro hipovolêmico após hemorragia, pois restabelece os reservatórios de hemoglobina, sendo este um fator para ocorrer a transfusão, em que 10g/dL é o limite para pacientes em estado grave (GRANADOS *et al.*, 2021). Há um consenso de que é recomendado a transfusão de hemoderivados em pacientes cuja concentração de hemoglobina esteja abaixo de 7g/dL (MUELLER *et al.*, 2019). Dessa forma, indivíduos que estão em um quadro severo de hemorragia seja por trauma ou quadro de anemia grave, a propedêutica é efetiva para substituir os fatores de coagulação e fomentar os efeitos da anemia grave, trombocitopenia e quando a função plaquetária está comprometida (LACROIX *et al.*, 2022).

Assim sendo, as estratégias de manutenção de hemoglobina ocorre para que o fluxo sanguíneo de oxigênio seja obtido, mantendo um metabolismo celular adequado para oxigenação dos tecidos, sendo esta uma maneira para melhorar os parâmetros em pacientes com anormalidades hemodinâmicas (GRANADOS *et al.*, 2021). Por outro lado, há benefícios na literatura para utilizar os hemocomponentes para quadro de anemia quando outras intervenções ocorreram e não foram suficientes, e assim traz-se benefício clínico ao paciente como: alívios dos sintomas de diminuição de volume de hemácias, como fadiga, dispnéia, cefaléia (THEMELIN *et al.*, 2021).

Acerca das contraindicações para a realização da transfusão sanguínea está para o tratamento da Púrpura Trombocitopênica idiopática (PTI), por conta do mecanismo de ação quer além de destruir as plaquetas autólogas, destrói as plaquetas transfundidas. Além disso, não há uma indicação plena de transfusão na Púrpura Trombocitopênica Trombótica/Síndrome He-

molítico Uremica (PTT/SHU) ou Trombocitopenia induzida pela Heparina (HIT). Outra contraindicação está em paciente com hiperesplenismo, devido ao sequestro esplênico não ocorre também resposta à transfusão de plaquetas (BRASIL, 2015).

TRANSFUSÃO SANGÜÍNEA NA ANEMIA

Quando houver indicação de transfusão sanguínea na anemia, a fim de prevenir futuros danos ao paciente, deve-se preencher a requisição transfusional, em seguida coletar amostras para teste de compatibilidade transfusional. O hemocomponente deve ser retirado da refrigeração 30 minutos antes de ser infundido com o objetivo de atingir um valor próximo ao da temperatura corporal. Mais uma vez, a devida identificação do paciente, prescrição médica, inspeção do rótulo do hemocomponente, e a condição do mesmo como cor, presença de coágulos deve ser checado rigorosamente (BATISTA *et al.*, 2023).

Após a checagem e devida identificação do hemocomponente, é necessário realizar um acesso venoso de alto calibre, sendo ele exclusivo, não concomitante com outras medicações a serem infundidas. Comumente, em adultos o acesso venoso é feito de forma periférica, sendo infundido 1 ou 2 unidades de sangue, sendo necessário o cuidado para que não ocorre uma infusão excessiva de fluídos, que podem levar a um risco de sobrecarga de volume e hiperviscosidade sanguínea, e dessa forma ocorre uma sobrecarga de ferro ao longo do tempo, necessitando de tratamento com quelação de ferro ou alteração na modalidade de transfusão. O tempo de transfusão pode variar de 60 a 120 minutos, sendo realizada uma dosagem de hemoglobina para avaliar a hemodinâmica do paciente e sua resposta fisiológica perante o procedimento (BRASIL, 2015).

Importante destacar que deve-se aferir os sinais vitais antes da infusão, sendo 15 minutos antes e após a terapêutica, permanecendo o acesso por 30 minutos. Nesse viés, atentar o registro em prontuário frente aos riscos que tal propedêutica possui. Portanto, faz-se necessário seguir recomendações preconizadas para garantir os benefícios esperados de uma transfusão sanguínea (BATISTA *et al.*, 2023).

CONSEQUÊNCIAS E COMPLICAÇÕES PÓS PROCEDIMENTO

Desde a introdução da classificação ABO no século XX, as transfusões sanguíneas têm servido como pilar fundamental do suporte à vida. Seu objetivo fisiológico primordial é restabelecer a oxigenação tecidual adequada quando há uma demanda que excede a oferta. Embora seja uma intervenção terapêutica que frequentemente salva vidas, é importante reconhecer que as transfusões sanguíneas também podem acarretar efeitos adversos significativos (ACKFELD *et al.*, 2022).

Dessa forma, para prevenir a ocorrência de reações transfusionais, a abordagem mais eficaz é evitar transfusões sanguíneas desnecessárias e adotar uma estratégia restritiva em relação às mesmas. Por conseguinte, qualquer sintoma manifestado dentro de um período de 24 horas após a transfusão sanguínea, deve ser prontamente considerado como uma possível reação transfusional e reportado ao sistema de notificação de hemovigilância (SZCZEPIORKOWSKI & DUNBAR, 2022).

Sendo assim, a transfusão sanguínea está relacionada à possibilidade de desencadear reações transfusionais, a potencial transmissão de infecções, causando o aumento da morbidade e mortalidade pós-operatória. Há também o risco de imunossupressão e o incremento dos custos de internação hospitalar (DORNELES *et al.*, 2011). Nesse viés, em 2020, as reações transfusionais mais comuns foram as aloimunizações,

isto é, reações febris não hemolíticas e reações alérgicas. Por outro lado, foram menos frequentes a lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão, a sobrecarga circulatória associada à transfusão e as reações transfusionais sépticas. (ACKFELD *et al.*, 2022).

Desse modo, dentre todos esses desafios, os danos mais evidentes relacionados à transfusão de sangue são atribuídos aos efeitos adversos que podem impactar o sistema imunológico do receptor, conhecido como imunomodulação associada à transfusão, bem como às diversas alterações que afetam as hemácias armazenadas nas bolsas de sangue, algumas delas irreversíveis, podendo comprometer sua funcionalidade, fenômeno denominado de lesão por armazenamento (REFAAI & BLUMBERG, 2013; AZOUZI *et al.*, 2018; YOSHIDA *et al.*, 2019).

A transfusão de sangue é capaz de promover uma série de alterações no sistema imunológico, tais como: diminuição no número de linfócitos T CD4, diminuição da função dos macrófagos *in vitro* e *in vivo*, diminuição no número e atividade das células Natural Killer, entre outros. Apesar de os mecanismos pelos quais a transfusão de sangue induza alterações no sistema imunológico não terem sido completamente esclarecidos, suspeita-se que leucócitos residuais do doador, citocinas, micropartículas, lipídeos bioativos, vesículas extracelulares e outros elementos presentes nas bolsas de sangue possam participar na causa da imunomodulação (SZCZEPIORKOWSKI, & DUNBAR, 2022).

Os fenômenos imunológicos também estão envolvidos no desenvolvimento da lesão pulmonar aguda associada à transfusão, principal complicação causadora de morte da transfusão de sangue e, em geral, subnotificada. Além disso, suspeita-se que alterações imunológicas possam contribuir para maior recorrência de câncer observado em pacientes transfundidos

(FRIEDMAN *et al.*, 2017; GOUBRAN *et.al.*, 2017).

CONCLUSÃO

Desse modo, compreende-se que há casos em que será necessário a realização de uma transfusão com todos os componentes e outros casos em que é feita a reposição de um só componente do sangue. Nesse contexto, várias são as causas que requerem a transfusão de hemocomponentes, seja por quadro grave hemorrágico, quadro de anemia grave, por doença de base ou contextos como procedimentos intraoperatórios, traumas, queimaduras de terceiro grau.

Além disso, oferece melhora nos sintomas do paciente que possui dispnéia, cefaléia e aumenta a oxigenação tecidual.

Somado a isso, verifica-se que a transfusão sanguínea também apresenta benefícios como profilaxia em possíveis prejuízos que o paciente possa vir a ter. Em contrapartida, a transfusão possui riscos e consequências e, por esse motivo, devem ser empregadas estratégias adequadas para evitar transfusões sanguíneas desnecessárias.

Em suma, a transfusão sanguínea como terapêutica da anemia torna-se extremamente relevante, pois, deve-se enfatizar a importância desse tema na sociedade e o quão pertinente é a abordagem descrita.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ACKFELD, Theresa *et al.* Blood transfusion reactions — a comprehensive review of the literature including a swiss perspective. *Journal of Clinical Medicine*, v. 11, n. 10, p. 2859, 2022. DOI:10.3390/jcm11102859
- ARANGO-GRANADOS, María Camila *et al.* Impacto da transfusão de eritrócitos no transporte e no metabolismo de oxigênio em pacientes com sepse e choque séptico: uma revisão sistemática e metanálise. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, v. 33, p. 154-166, 2021. DOI:10.5935/0103-507X.20210017
- AZOUZI, Slim *et al.* Band 3 phosphorylation induces irreversible alterations of stored red blood cells. *Am. J. Hematol*, v. 93, n. 5, p. E110-E112, 2018. DOI:10.1002/ajh.25044
- BATISTA, Airon *et al.* Processo de Transfusão Sanguínea: Análise de Boas Práticas. *Revista Enfermagem Atual In Derme*, v. 97, n. 1, p. e023025-e023025, 2023. DOI:10.31011/reaid-2023-v.97-n.1-art.1531
- BRASIL. Ministério da Saúde. Guia para uso de hemocomponentes. 2ª ed. Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática, 2015.
- DE SANTIS, Gil Cunha. Anemia: definição, epidemiologia, fisiopatologia, classificação e tratamento. *Revista USP Medicina (Ribeirão Preto. Online)*; v. 52 n. 3, p. 239-251, 2019. DOI:10.11606/issn.2176-7262.v52i3.p239-251
- DORNELES, Camila de Christo *et al.* O impacto da hemotransfusão na morbimortalidade pós-operatória de cirurgias cardíacas. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*, v. 26, p. 222-229, 2011. DOI:10.1590/S0102-76382011000200012
- FRIEDMAN, Tamara *et al.* Complications of allogeneic blood product administration, with emphasis on transfusion-related acute lung injury and transfusion-associated circulatory overload. *Advances in Anesthesia*, v. 35, n. 1, p. 159-173, 2017. DOI:10.1016/j.aan.2017.07.008
- GOUBRAN, Hadi *et al.* Transfusion-related immunomodulation and cancer. *Transfusion and Apheresis Science*, v. 56, n. 3, p. 336-340, 2017. DOI:10.1016/j.transci.2017.05.019
- HATTON, C. S. R. *et al.* Blood transfusion. In: FIRTH, John; CONLON, Christopher; COX, Timothy (eds), *Oxford Textbook of Medicine*, 6th ed; online edn, Oxford Academic, 2020. DOI: 10.1093/med/9780198746690.003.0548
- HOFFBRAND, A. Victor; MOSS, Paul A. H. Fundamentos em hematologia de Hoffbrand. 7ª. ed. Porto Alegre: Artmed; 2018.
- JAMESON, J. Larry *et al.* Manual de medicina de Harrison. McGraw Hill Brasil, 2020.
- LACROIX, Ian S. *et al.* Omics markers of red blood cell transfusion in trauma. *International journal of molecular sciences*, v. 23, n. 22, p. 13815, 2022. DOI:10.3390/ijms232213815
- LINDER, Grace E.; CHOU, Stella T. Red cell transfusion and alloimmunization in sickle cell disease. *Haematologica*, v. 106, n. 7, p. 1805, 2021. DOI:10.3324/haematol.2020.270546
- LOBO, Suzana Margareth *et al.* Anemia e transfusões de concentrados de hemácias em pacientes graves nas UTI brasileiras (pelo FUNDO-AMIB). *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, v. 18, p. 234-241, 2006. DOI:10.1590/S0103-507X2006000300004
- LORENZI, Therezinha F. Manual de Hematologia - Propedêutica e Clínica. 4ª edição, 2006.
- MUELLER, Markus M. *et al.* Patient blood management: recommendations from the 2018 Frankfurt Consensus Conference. *Jama*, v. 321, n. 10, p. 983-997, 2019. DOI:10.1001/jama.2019.0554
- REFAAI, Majed A.; BLUMBERG, Neil. Transfusion immunomodulation from a clinical perspective: an update. *Expert review of hematology*, v. 6, n. 6, p. 653-663, 2013. DOI:10.1586/17474086.2013.850026
- SZCZEPIONIOWSKI, Zbigniew M.; DUNBAR, Nancy M. Transfusion guidelines: when to transfuse. *Hematology 2013, the American Society of Hematology Education Program Book*, v. 2013, n. 1, p. 638-644, 2013. DOI:10.1182/asheducation-2013.1.638
- THEMELIN, Nicolas *et al.* Effects of red blood cell transfusion on global oxygenation in anemic critically ill patients. *Transfusion*, v. 61, n. 4, p. 1071-1079, 2021. DOI:10.1111/trf.16284
- YOSHIDA, Tatsuro; PRUDENT, Michel; D'ALESSANDRO, Angelo. Red blood cell storage lesion: causes and potential clinical consequences. *Blood Transfusion*, v. 17, n. 1, p. 27, 2019. DOI:10.2450/2019.0217-18

Capítulo 17

EMERGÊNCIAS ONCOLÓGICAS

ANA JULIA DA SILVA ZSCHORNAK¹
ANNA BEATRIZ DE JEZUS¹
BIANCA RÉGIS¹
BRUNA KELSCH SAÁDI¹
CAIO ARAUJO FIATES¹
DAVI LOSS DOS SANTOS¹
GABRIELA SPENGLER GOMES¹
GIULIA FERRANDIN¹
IZABELA DUTRA¹
LAURA MONTEIRO¹
LUCAS CALGARO MENDONÇA¹
PEDRO HENRIQUE GUASQUE CAVINA¹
PEDRO PIAZZA SCHMIDT¹
RAFAEL PADRÃO SERRA DE ARAÚJO¹
FERNANDA HERBSTRIETH DE SAMPAIO²

1. Discentes - Acadêmico do Curso de Medicina da Universidade do Vale do Itajaí, Santa Catarina.
2. Docente – Departamento de Oncologia da Universidade do Vale do Itajaí, Santa Catarina.

Palavras-chave: Emergências Oncológicas; Neoplasias; Assistência ao paciente.

INTRODUÇÃO

As emergências oncológicas representam um conjunto de anormalidades metabólicas associadas à natureza complexa e imprevisível do câncer, aos efeitos colaterais da quimioterapia ou a outras condições médicas subjacentes, exigindo uma compreensão detalhada das condições agudas que podem surgir ao longo do curso da doença e tratamento. Com a crescente complexidade dos tratamentos sistêmicos e o aumento das taxas de terapia ativa, a frequência e a gravidade das descompensações agudas que exigem intervenção médica imediata têm gerado um impacto nos departamentos de emergência e centros de atendimento de urgência oncológico, necessitando de uma abordagem multidisciplinar e eficaz para minimizar complicações e melhorar significativamente a qualidade de vida desses pacientes (PI *et al.*, 2016).

No decorrer do texto, abordaremos cinco emergências oncológicas: Neutropenia febril, síndrome da lise tumoral, hipercalcemia da malignidade, síndrome da compressão medular e síndrome da veia cava superior. Podemos classificar as emergências oncológicas de diversas maneiras - com base na causa subjacente, sistemas ou órgãos afetados, com base na gravidade, entre outros. Neste capítulo, classificaremos como sistemas afetados: emergência metabólica (Hipercalemia e Síndrome da Lise Tumoral), emergência neurológica (Compressão Medular Maligna), emergência cardiológica (Síndrome da Veia Cava Superior) e emergências infecciosas (Neutropenia Febril) (ROTHBERG *et al.*, 2022).

A Neutropenia febril é uma complicação grave da quimioterapia, causada pela diminuição dos neutrófilos, aumentando o risco de infecções graves. A febre é um sinal crítico de infecção, exigindo tratamento imediato com antibióticos de amplo espectro, enquanto se

investiga a causa. Em alguns casos, é necessário o suporte com fatores de crescimento de células sanguíneas. Geralmente, a hospitalização é necessária para garantir monitoramento e tratamento adequado (FREIFELD *et al.*, 2011).

A Síndrome da lise tumoral é uma complicação grave pós-tratamento de cânceres, sejam eles de origem sólida ou hematológica, resultando na rápida destruição de células tumorais e liberação excessiva de substâncias no sangue. Isso pode levar a complicações metabólicas graves, como desequilíbrios de potássio, fosfato, ácido úrico e cálcio. Estas podem sobrecarregar os sistemas do corpo, causando problemas renais, cardíacos e neurológicos. Seu tratamento visa prevenir essas complicações e proteger órgãos vitais, incluindo hidratação, alcalinização da urina, medicamentos para reduzir o ácido úrico e correção de desequilíbrios eletrolíticos (DARMON *et al.*, 2008).

A Hipercalemia da malignidade é uma condição na qual os níveis de cálcio no sangue estão elevados devido a neoplasia. Ocorre geralmente quando o câncer libera substâncias que afetam o equilíbrio do cálcio, aumentando a concentração desse mineral na corrente sanguínea e provocando sintomas como fadiga, fraqueza muscular, náuseas e confusão. O tratamento envolve hidratação intravenosa, bisfosfonatos para reduzir a liberação de cálcio dos ossos e calcitonina para promover a captação de cálcio pelos ossos. Em casos graves, a hemodiálise pode ser necessária, contudo, tratar o câncer subjacente é fundamental para controlar a hipercalemia (STEWART, 2005; MAJOR & LORTHOLARY, 2009).

A Síndrome da compressão medular é uma condição grave causada pela compressão da medula espinhal, resultando em danos nervosos e sintomas neurológicos incapacitantes. Pode ser causada por tumores, hérnias de disco, abscessos ou fraturas. O impacto dessa compressão

pode levar à interrupção do fluxo sanguíneo e provocar lesões nos nervos da região afetada, resultando em sintomas debilitantes como, dor nas costas, fraqueza muscular, perda de sensibilidade e disfunção dos órgãos de acordo com o nível da raiz nervosa acometida. O tratamento pode envolver cirurgia, radioterapia e medicamentos para dor, com fisioterapia para reabilitação neuromuscular e melhora da qualidade de vida (PATCHELL *et al.*, 2005).

A Síndrome da veia cava superior é causada pela obstrução parcial ou total da veia cava superior - importante via de drenagem do sangue da cabeça, pescoço e membros superiores para o coração. Essa obstrução pode ser causada por diversos fatores, incluindo compressão externa, invasão tumoral, trombose ou problemas de retorno venoso devido a doenças dentro do átrio ou da própria veia, resultando em pressão venosa aumentada e problemas no fluxo sanguíneo de retorno ao coração. Isso gera sinais como dilatação das veias do pescoço e pletora facial, e sintomas como cefaleia, dispneia e edema nos membros superiores. O tratamento é individualizado e depende da causa, extensão da obstrução e gravidade dos sintomas. Pode envolver radioterapia, quimioterapia, cirurgia, anticoagulantes e corticosteroides (CIRINO *et al.*, 2005).

O objetivo desse estudo foi reunir e sintetizar informações sobre as principais emergências oncológicas a fim de que profissionais de saúde reconheçam, diagnostiquem e tratem os pacientes com maior eficácia, visando melhorar a qualidade de vida desses pacientes oncológicos. Além disso, tem como escopo, permitir que pacientes e suas famílias estejam bem informados e preparados para compreender as situações emergenciais, o que melhora a adesão ao tratamento, e melhora a relação médico-paciente.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa realizada no período de Março a Abril de 2024, por meio de pesquisas nas bases de dados: PubMed, SciELO, Medline, Lilacs e Google Scholar. Foram utilizados os descritores: emergências oncológicas, neutropenia febril, síndrome da lise tumoral, hipercalemia da malignidade, síndrome da compressão medular e síndrome da veia cava superior. Esta metodologia foi escolhida por serem publicações amplas, apropriadas para descrever e discutir o desenvolvimento ou o "estado da arte" de um determinado assunto, sob ponto de vista teórico ou contextual (ROTHER, 2007). Para facilitar o entendimento do tema proposto, foram utilizados também livros, diretrizes e manuais para complementar a compreensão do tema dos artigos escolhidos.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas Português, Inglês e Espanhol; publicados no período de 2004 a 2024 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo revisão, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão. Foram utilizados para a escrita do trabalho 26 artigos, que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: neutropenia febril, síndrome da lise tumoral, hipercalemia da malignidade, síndrome da compressão medular e síndrome da veia cava superior.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

NEUTROPENIA FEBRIL

A Neutropenia febril (NF) é uma complicação frequente e potencialmente fatal nos paci-

entes em tratamento quimioterápico. É definida com uma condição de temperatura maior que 38,3°C ou temperatura maior que 38°C por ao menos 1 hora, na ausência de causas ambientais, com contagem de neutrófilos menor que 500 células/mm³, ou contagem menor que 1000/mm³ com previsão de queda para menos de 500/mm³ (PASQUALOTTO, 2004). A gravidade da NF está diretamente relacionada à neoplasia de base e ao protocolo quimioterápico utilizado, e pode ser medida através de diversos escores de risco, sendo o MASCC (Associação Multinacional para Cuidados de Suporte ao Câncer) o mais utilizado, por ser considerado simples, de boa sensibilidade e de alto valor positivo. Dessa maneira, os pacientes são classificados em baixo risco (≥ 21 pontos) ou alto risco (< 21 pontos) com base em 7 critérios (CERQUEIRA, 2022).

Muitas são as substâncias citotóxicas capazes de prejudicar a formação de células sanguíneas, em especial a granulopoiese, que é responsável pela síntese de neutrófilos. A neutropenia, neutropenia febril e infecções podem prejudicar a resposta clínica do tratamento com quimioterapia, pelo risco de morte e pela redução da dose de tratamento. As chances de NF variam conforme o tipo de tratamento utilizado, levando em conta a intensidade e o tipo da quimioterapia, sendo maior o risco nos primeiros ciclos do tratamento. A patologia da NF é multifatorial, sendo os fatores contribuintes a pancitopenia, substituição da medula, defeitos qualitativos da imunidade humoral e celular, mucosite e infecção por cateter venoso central. Infecções bacterianas são muito comuns nos casos de neutropenia induzida por quimioterapia, sendo atualmente as bactérias gram-positivas responsáveis por 60 a 70% das infecções. As bactérias gram-negativas eram os patógenos que mais acometem pacientes com neutrofilia nos anos 80, porém a situação se

inverteu devido ao uso de antibioticoterapia profilática que promoveu a resistência delas, embora haja um aumento em suas infecções novamente. As bactérias gram-negativas são isoladas mais frequentemente de outros sítios de infecção, como urina, trato respiratório e gastrointestinal. Em adição, cerca de 25 a 30% das infecções em neutropênicos são polimicrobianas, e em cerca de 80% destas há participação de gram-negativos. (PASQUALOTTO, 2004; CERQUEIRA, 2022).

Para seu diagnóstico é recomendado uma história clínica minuciosa, sendo imprescindível questionar sobre o uso de antibióticos recentes - seja para tratamento ou profilaxia, internações prévias, procedimentos invasivos recentes e um exame físico completo na tentativa de encontrar o foco da infecção. Entretanto, muitas vezes, o único sinal de infecção é a febre, uma vez que, devido a redução dos neutrófilos (responsáveis por gerar a resposta inflamatória) não haverá outros achados clássicos de infecção. Deve-se sempre incluir uma avaliação de instabilidade hemodinâmica e de sinais vitais. Ademais, uma vez que a resposta inflamatória está diminuída, é essencial repetir o exame físico diariamente na busca de qualquer sinal novo, por mais sutil que seja (CERQUEIRA, 2022).

Os sítios mais acometidos são a cavidade oral e a faringe (25%), o trato respiratório inferior (25%), pele, tecidos moles e cateteres (15%), a região perianal (10%), o trato urinário (5-10%), o nariz e os seios paranasais (5%) e o trato gastrointestinal (15%) (PASQUALOTTO, 2004). São recomendados além do exame físico detalhado, exames de rotina, como hemograma completo, testes de função renal e hepática e marcadores inflamatórios. A hemocultura deve ser feita dentro da primeira hora sem que haja atraso da antibioticoterapia. Em situações mais graves, uma gasometria para lactato venoso

pode ser útil para avaliar sepse (FERREIRA *et al.*, 2017).

A NF deve sempre ser considerada como uma infecção potencialmente fatal, e por isso deve-se iniciar antibioticoterapia dentro de 1 hora de forma padronizada, além de medidas de suporte básico de vida, sendo que a investigação da etiologia não deve atrasar a terapia (CERQUEIRA, 2022). O crescimento da resistência bacteriana aos antibióticos nas últimas décadas torna necessário o uso de antibióticos de amplo espectro, portanto, recomenda-se iniciar a cobertura antibiótica com um β -lactâmico de amplo espectro, ou Aztreonam para alérgicos/intolerantes. Em caso de persistência da febre por mais de 48 horas, vancomicina é adicionada e o β -lactâmico é trocado, e se houver persistência, terapia antifúngica é adicionada. Deve-se manter a terapia até a recuperação neutrofílica ou até a documentação da infecção, que pode vir a mudar a classe utilizada, sendo que pacientes que não tiverem uma terapêutica adequada podem evoluir para bacteremia e morte (KLASTERSKY *et al.*, 2016). A contagem de neutrófilos é o fator mais importante para a descontinuação do uso dos antibióticos. Se nenhuma infecção for identificada após 3 dias, a contagem de neutrófilos estiver maior que 500 células/mm³ por 2 dias consecutivos e o paciente estiver afebril por mais de 48 horas, o antibiótico poderá ser suspenso (PASQUALOTTO, 2004).

Existem métodos para a prevenção da NF em pacientes com risco, como a profilaxia com fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF). O G-CSF, assim como o fator estimulador de colônias de granulócitos/macrófagos (GM-CSF), são liberados na corrente sanguínea para estimular a proliferação ou diferenciação de células progenitoras mediante queda da concentração de granulócitos. A profilaxia com recombinantes de G-CSF (filgrastim, peg-

filgrastim, lenograstim) diminui a taxa de NF, de infecções durante a neutropenia e de mortalidade a partir da aceleração da regeneração de granulócitos protetores após quimioterapia mielosupressora. No entanto, é indicada apenas para casos com fatores de risco adicionais, como: idade ≥ 65 anos se o risco de NF for $> 10\%$, diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica, histórico de quimioterapia anterior, anemia (Hb <12 g/dL), linfocitopenia ($<700/\mu\text{l}$), hipoalbuminemia (<35 g/dl) e hiperbilirrubinemia, entre outros (CERQUEIRA, 2022).

SÍNDROME DA LISE TUMORAL

A Síndrome da lise tumoral (SLT), é caracterizada pelas consequências da liberação de conteúdo tumoral no meio extracelular, devido a destruição (lise) abundante e maciça de células malignas. A SLT é uma das principais urgências hematológicas, devido a suas anomalias laboratoriais e sequelas clínicas, como arritmias, insuficiência renal e convulsões, tendo sua origem, no geral, após o início do tratamento quimioterápico com agentes citotóxicos (DARMON *et al.*, 2008). Os metabólitos, uma vez liberados pela lise tumoral, podem influenciar nos aparatos de regulação do corpo, resultando em quadros de hipercalemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia e hiperuricemia, esses achados permitem diagnosticar a SLT biológica, e quando essa está associada às manifestações clínicas (cardíacas, neurológicas e renais) é possível fazer o diagnóstico clínico. A SLT é um preditor de gravidade e de uma pior morbidade em pacientes com neoplasia de diagnóstico recente, entretanto, pode ser evitada. Dessa forma, é fundamental ter um diagnóstico preciso para o seu tratamento adequado (HOWARD *et al.*, 2011).

Sua fisiopatologia envolve o processo de lise das células tumorais após tratamento que

liberam potássio, fósforo e ácido nucleico, os quais são biotransformados em ureia, produto final da metabolização, gerando uma hiperuricemia. A lise também libera citocinas que causam Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS) e em muitos casos, falência múltipla de órgãos (HOWARD *et al.*, 2011). Fatores como um pH urinário mais ácido reduzem a solubilidade dos uratos, que podem induzir a formação de cristais que causam uma lesão tissular e inflamação local. Já os cristais de fosfato de cálcio podem causar hipocalcemia e precipitar em qualquer lugar do corpo, situação especialmente perigosa quando esse depósito ocorre no tecido de condução cardíaca (HOWARD *et al.*, 2011; DARMON *et al.*, 2008).

A SLT manifesta-se principalmente como uma lesão renal aguda, gerada como consequência da formação de ácido úrico pela hiperuricemia ou pela deposição de fosfatos de cálcio pela hiperfosfatemia. Os sintomas surgem por um funcionamento renal inadequado que, associado às alterações laboratoriais, podem levar a arritmia cardíaca (pela hipercalemia), morte súbita (por hiperfosfatemia) e raramente manifestações neurológicas (DARMON *et al.*, 2008). O diagnóstico é laboratorial ou clínico, sendo classificado SLT laboratorial quando 2 ou mais dos seguintes achados são feitos entre 3 até 7 dias após o início do tratamento: hiperuricemia, hipercalemia, hiperpotassemia e hipocalcemia (HOWARD *et al.*, 2011; DARMON *et al.*, 2008).

O componente mais crítico do médico frente a um paciente com SLT é a identificação de fatores de risco e a implementação de medidas que irão prevenir um possível agravamento do quadro clínico apresentado. Nos casos de baixo risco, os métodos escolhidos, de forma geral, consistem em hidratação endovenosa ativa, evitar potássio exógeno, monitoramento clíni-

co, e laboratório vigilante (MATUSZKIEWICZ-ROWINSKA & MALYSZKO, 2020).

Em quadros de alto risco, está indicado a citorredução, com o objetivo de remover o máximo possível do tumor, antes de iniciar o tratamento agressivo com agentes quimioterápicos, ou, considerar uma escala gradual da sua dose. Ainda nos pacientes que apresentam alto risco de SLT, é importante discutir um plano terapêutico com a equipe de nefrologia, além de realizar a administração da quimioterapia em locais com acesso pronto à diálise. Em caso de acidose, hiperfosfatemia grave, hipercalemia não responsivas à terapia diurética com sobrecarga de fluido, pode se dar início à terapia de substituição renal (MATUSZKIEWICZ-ROWINSKA & MALYSZKO, 2020).

HIPERCALCEMIA DA MALIGNIDADE

A hipercalcemia associada à malignidade é considerada a síndrome neoplásica mais comum, descrita em 20 a 30% dos pacientes oncológicos em alguma etapa da doença e revelando mau prognóstico. Ocorre em pacientes com tumores sólidos e malignidades hematológicas, sendo o câncer de mama, rim, pulmão, células escamosas e mieloma múltiplo os cânceres mais comumente relacionados a essa condição clínica (GUISE & WYSOLMERSKI, 2022).

As manifestações clínicas relacionadas à hipercalcemia dependem dos níveis séricos de cálcio total e da taxa de alteração do cálcio sérico. A hipercalcemia leve (Ca sérico total: 10,5 - 11,9 mg/dL) pode ser assintomática ou ocasionar sintomas leves como letargia e dor musculoesquelética, por outro lado, a hipercalcemia grave (Ca sérico total ≥ 14 mg/dL) pode cursar com disfunção neurocognitiva, depleção de volume, falência renal e alteração do estado mental. As alterações renais (poliúria) e gastrointestinais (anorexia e vômitos) corroboram

com a desidratação do paciente e agravam a hipercalcemia. Além disso, pode haver complicações cardiovasculares como hipertensão, bradicardia, encurtamento do intervalo QT e bloqueio AV (HU, 2021).

A hipercalcemia de etiologia maligna pode ocorrer através de quatro principais mecanismos: metástases osteolíticas, produção excessiva de peptídeo relacionado ao paratormônio (PTHrP), secreção ectópica de paratormônio (PTH) e produção de 1,25 di-hidroxivitamina D pelo tumor (HU, 2021).

Sobre as metástases osteolíticas, estas desencadeiam intensa reabsorção óssea através da indução à osteólise local por células tumorais. Esse mecanismo é responsável por 20% dos casos de hipercalcemia maligna e habitualmente encontrado em tumores sólidos metastáticos para ossos, como o câncer de mama, e em mieloma múltiplo (GOLDNER, 2016).

Em relação a produção excessiva de PTHrP, esta condição é provocada principalmente por tumores de células escamosas, carcinoma de rim, bexiga, ovário, endométrio e mama. A Hipercalcemia humoral maligna (HHM) consiste na secreção de fatores calcemiantes que, por via hematogênica, alcançam os ossos, promovendo reabsorção esquelética por estímulo osteoclástico, e rins favorecendo a reabsorção tubular de cálcio e excreção de fosfato (GOLDNER, 2016).

A Hipercalcemia por secreção ectópica de PTH, também descrita como hiperparatireoidismo ectópico, é um mecanismo reconhecido em alguns casos de tumores de ovário, carcinoma pulmonar de pequenas células e leucemia linfoblástica pediátrica que provoca hipercalcemia a partir do aumento da osteólise osteoclástica não contrabalanceada por estímulo osteoblástico (GOLDNER, 2016).

A Hipercalcemia por produção de 1,25 di-hidroxivitamina D, está intimamente ligado a

linfomas T associados ao HTLV 1, linfomas de ovário, de células B e disgerminomas, esse mecanismo provoca hipercalcemia pelo aumento da absorção intestinal de cálcio, tendo em vista a produção anômala de 1,25 dihidroxivitamina D pelo tumor maligno (GOLDNER, 2016).

A maioria dos pacientes com hipercalcemia maligna apresentam evidências clínicas de malignidade no momento do diagnóstico de hipercalcemia, por isso, a identificação da etiologia desencadeante de tal síndrome neoplásica é importante para a posterior correção clínica. Uma vez confirmada a hipercalcemia, deve-se medir os níveis séricos de PTH e cálcio total. Um valor elevado de PTH indica paratireoidismo primário, todavia na presença de concentrações baixas de PTH, devem ser dosados os metabólitos da vitamina D e os peptídeos relacionados ao PTH. Nesse contexto, dois cenários podem ser encontrados: índices elevados de PTHrP sugerem hipercalcemia humoral de malignidade, por outro lado, caso os níveis de 1,25 dihidroxivitamina D estiverem aumentados deve-se investigar possíveis linfomas ou secreção ectópica de PTH. Contudo, se os metabólitos de PTHrP e vitamina D não estiverem alterados, outra fonte de hipercalcemia deve ser considerada. Serão necessários outros laboratoriais como eletroforese de proteínas séricas para possível mieloma múltiplo, e exames de imagem como radiografias ósseas, para possíveis metástases osteolíticas (DE FARIAS, 2005).

O tratamento da hipercalcemia, embora não corrija diretamente a etiologia maligna, é necessário para melhorar as condições clínicas do paciente durante o tratamento antineoplásico. Primeiramente deve-se interromper o consumo de cálcio e a administração de medicamentos que contribuam para a hipercalcemia (lítio, tiazídicos, suplementação de cálcio e vitamina D) e garantir hidratação parenteral, tendo em

vista que o aumento de volume circulante otimiza a filtração glomerular e promove maior excreção de cálcio pela urina. Para combater a osteólise podem ser usados bisfosfonatos, medicamentos com efeito apoptótico e antiproliferativo sobre os osteoclastos. Além disso, em casos de hipercalcemia por HHM é importante realizar a reposição de fosfato, tendo em vista o efeito fosfatúrico provocado pelo excesso de PTHrP. Por fim, quando a hipercalcemia é devido excesso de 1,25 dihidroxivitamina D o tratamento deve incluir glicocorticoides para reduzir a absorção intestinal de cálcio (DE FA-RIAS, 2005).

SÍNDROME DA COMPRESSÃO MEDULAR

A Síndrome da Compressão Medular (SCM) é um distúrbio provocado pela disseminação de uma neoplasia ao saco dural da medula espinhal ou cauda equina, gerando compressão medular e possíveis sintomas neurológicos. A metástase por vezes se configura como a primeira apresentação sintomática do câncer, e pode advir de diversos sítios corporais, afetando qualquer porção da coluna vertebral. Pelo fato de apresentar prognóstico ruim e alta chance de perda irreversível de função neurológica, configura-se como uma emergência oncológica, e requer intervenção imediata (LAWTON *et al.*, 2018).

A SCM é uma complicação do câncer de incidência relativamente alta, presente em cerca de 5% dos pacientes oncológicos que vão a óbito. Por possuir uma rica vascularização e drenagem linfática, a coluna vertebral é um dos principais sítios de metástases do corpo, sendo a via hematogênica responsável por 85% das disseminações. Apesar de que toda neoplasia de caráter maligno tenha potencial de metastização à coluna vertebral, alguns sítios primários possuem representatividade maior nos casos de SCM, como cânceres de pulmão, próstata e

mama, que somados ultrapassam 50% das etiologias da SCM. A presença de metástases sintomáticas nas diferentes porções vertebrais é marcadamente distinta: 70% são localizadas na coluna torácica, 20% na coluna lombossacral e 10% na região cervical. Simultaneamente, cerca de 20-35% dos pacientes possuem múltiplas compressões em alturas diversas da coluna, a maioria de forma não contígua. Ainda, a SCM pode ser classificada quanto ao local de compressão dentro do canal vertebral: extradural, intradural extramedular (leptomeníngea) e intradural intramedular, sendo a compressão extradural a mais prevalente das três (PATNAIK *et al.*, 2020; LAWTON *et al.*, 2018).

A SCM por vezes é a primeira manifestação sintomática do câncer, sendo motivo de investigação e diagnóstico da neoplasia de base em quase 25% dos casos. Dentre os sinais e sintomas mais comumente observados na síndrome, destacam-se a lombalgia, paresia de membros, déficit sensorial e disfunção autonômica (AL-QURAINY & COLLIS, 2016). A “dor nas costas” é geralmente o primeiro sintoma da SCM, presente em 95% dos pacientes, e precede outros sintomas neurológicos em média no período de oito semanas. Na investigação da dor, mantém-se constante ao longo do dia, com piora do quadro pela manhã e à noite em intensidades variadas entre os pacientes. Fatores como atividade física e tosse intensa são descritos como agravantes da dor. Por ser um sintoma comum e inespecífico, deve-se atentar ao sinais de alerta que levantam a possibilidade de um quadro de SCM: dor na coluna agravada por esforço físico e tosse, dor com piora noturna que impossibilita o sono, dor radicular, paresia de membros, perda sensorial e disfunção autonômica com comprometimento urinário ou intestinal (PATNAIK *et al.*, 2020).

A fisiopatologia da SCM se dá pela massa tumoral obstruindo o fluxo venoso epidural,

causando inicialmente congestão venosa, resposta inflamatória local, edema em substância branca e cinzenta, e desmielinização neuronal. Com manejo adequado, tais sintomas se revertem à normalidade. Entretanto, se há falha terapêutica, pode-se progredir a injúria vascular grave com necrose medular, que são irreversíveis. Indica-se que o paciente com sintomas neurológicos seja manejado em menos de 48 horas, com risco alto de evolução desfavorável (ROBSON, 2014).

O diagnóstico da SCM é clínico-radiológico, sendo necessária a associação dos sinais e sintomas previamente discutidos com um exame de imagem. A Ressonância Nuclear Magnética (RNM) de coluna completa é o método padrão-ouro para a avaliação da SCM, com especificidade de 97% e sensibilidade de 93%. Para pacientes com contra-indicação à RNM, como cardiopatas em uso de marca-passo e pacientes com implantes metálicos, modalidades como a Tomomielografia Computadorizada e o PET-CT podem ser indicadas (PATNAIK *et al.*, 2020).

O manejo do paciente com SCM, como discutido anteriormente, deve ser feito de forma urgente. Algumas modalidades de tratamento são preconizadas: controle algico, infusão de glicocorticóides, radioterapia e intervenção cirúrgica. A dor neuropática representa a maior queixa dos pacientes afetados pela síndrome, e o tratamento principal é feito pela aplicação de opióides, podendo estar associados a adjuvantes como antidepressivos tricíclicos e anticonvulsivantes. Por causarem constipação frequentemente, deve-se atentar ao tratamento com opióides, e a coadministração de laxantes profiláticos é questionável (PATNAIK *et al.*, 2020; LAWTON *et al.*, 2018).

A infusão de glicocorticóides ocorre em altas doses com intuito de reduzir a resposta inflamatória local, pela infra-regulação de Pros-

taglandinas e Fator de Crescimento do Endotélio Vascular (VEGF), dessa forma regredindo o edema e preservando a função neurológica. Quanto à cirurgia, é feita com objetivo de estabilizar a coluna, podendo ser utilizadas próteses metálicas, excisão do tumor ou mesmo sua conservação. Para a triagem de quais pacientes possuem indicação cirúrgica, dois critérios avaliativos são usados em consonância: o *Spinal Instability Neoplastic Score* (SINS) e os critérios prognósticos de Tokunashi. De forma geral, a indicação cirúrgica ocorre em quadros de compressão medular em poucos níveis, prejuízo neurológico importante, instabilidade medular gerando dor e pacientes com radioterapia prévia refratária (PATNAIK *et al.*, 2020).

A radioterapia, por sua vez, está indicada em casos como quando o paciente não está elencado à cirurgia, há acometimento de compressões em diversos níveis medulares, a vértebra se encontra em alto grau de comprometimento pela invasão tumoral e quando o tumor em questão é radiossensível. É realizada com objetivo de descompressão direta da medula e raízes nervosas por lise tumoral, e demonstrou sucesso no alívio neuronal e por consequência no manejo da dor. A radioterapia, quando indicada, deve ser iniciada em até 24 horas após o diagnóstico radiológico por RNM (ROBSON, 2014).

SÍNDROME DA VEIA CAVA SUPERIOR

A síndrome da veia cava superior (SVCS), descrita pela primeira vez em 1757 por William Hunter, compreende um conjunto de manifestações clínicas de obstrução do fluxo sanguíneo por compressão extrínseca ou intrínseca do respectivo vaso. Esteve relacionada, até 1900, a mediastinite sífilítica ou a tuberculose (BRAGA *et al.*, 2014). Atualmente, as principais causas são neoplasias malignas (65% dos casos), as quais exercem compressão extrínseca

no vaso e propiciam sua obstrução. Dentre elas, o carcinoma pulmonar não pequenas células (50%) é o mais expressivo, seguido do de pequenas células (25%), linfomas (principalmente não-Hodgkin) (10%) e metástases. Ainda, o aumento recente no uso de dispositivos endovasculares, como marcapassos e cateteres, elevou os casos de origens benignas, associados a trombose e obstrução vascular intrínseca (FERREIRA *et al.*, 2014).

O principal sintoma da SVCS é a dispneia progressiva, além da tosse, disfagia, cianose e fadiga. Pode ser observado, também, sinais de circulação colateral em região cervical e torácica anterior por meio do sistema ázigos, veias torácicas laterais e subcutâneas. No exame físico, nota-se ingurgitamento das jugulares e edema de face com piora ao deitar-se e edema de membros superiores. O sinal de Pemberton, que configura edema ou pletora facial na elevação de ambos os membros superiores, ou ainda, síndrome de Horner, marcada por ptose palpebral e miose em mesma hemiface, também podem estar presentes (FERREIRA *et al.*, 2014).

Ainda, os pacientes que manifestarem edema cerebral decorrente da SVCS podem apresentar cefaleia, confusão mental e coma. Os sinais de estridor, dispneia grave e disfonia constituem sintomas de emergência e devem ter atendimento médico prontamente. Ressalta-se que 60% dos pacientes com diagnóstico de SVCS associada a neoplasia maligna não tinham diagnóstico prévio de câncer, o que demonstra a importância na identificação semiológica e diagnóstico da síndrome (SAADI *et al.*, 2018).

O diagnóstico é baseado no exame físico, na história clínica e em exames de imagem. Histórico de tabagismo e perda ponderal são importantes dados da anamnese por sugerirem causa neoplásica para SVCS, assim como história pregressa de stent, marca passo e cateter

venoso central podem indicar trombose intravascular. A radiografia de tórax é útil por revelar alargamento mediastinal, massas ou derrame pleural; a tomografia computadorizada com contraste, por sua vez, é eficaz em determinar causas intrínsecas e extrínsecas de obstrução da veia cava superior, sendo solicitada a ressonância magnética em caso de contraindicação ao contraste iodado do exame. Em casos de confirmação de etiologia maligna da SVCS é essencial realizar exame histopatológico para planejar o manejo terapêutico do paciente. Ainda, a cavografia pode demonstrar a extensão da lesão, apesar de não evidenciar a sua etiologia (SAADI *et al.*, 2018; FERREIRA *et al.*, 2014).

Em relação ao tratamento, primeiramente, deve-se observar se o paciente apresenta sinais de obstrução traqueal, como dispneia grave, estridor ou alterações vocais, uma vez que esse quadro configura uma emergência e necessita de atenção médica prontamente, com garantia de via aérea pérvia e possível implantação de stent e radioterapia (FERREIRA *et al.*, 2014).

Nos casos de terapias definitivas, deve-se definir a etiologia que propicia a obstrução da veia cava superior. Se a obstrução for intrínseca por trombos, deve-se anticoagular o paciente antes da colocação de stent, e se estiver associado a presença de cateteres, esses devem ser removidos. Nos casos oncológicos, a quimioterapia é utilizada em tumores quimiossensíveis, como câncer de pulmão de pequenas células, linfomas e tumores germinativos. A radioterapia é indicada em câncer de pulmão não pequenas células e carcinomas metastáticos e pode ser realizada em pacientes oncológicos mesmo sem diagnóstico histológico, com melhora dos sintomas após tratamento de 63-78% dos pacientes (SAADI *et al.*, 2018; FERREIRA *et al.*, 2014).

Além disso, caso existir suspeita clínica de síndrome da veia cava superior, podem ser ado-

tadas medidas de suporte, como a elevação da cabeceira do leito para reduzir o edema, administração de anticoagulantes, glicocorticoides e diuréticos. Por fim, há medidas intervencionistas, eficientes no tratamento estrutural etiológico da síndrome. O stent endovenoso propicia rápido alívio sintomático e é útil no tratamento de neoplasias malignas, à exemplo do câncer de pulmão não pequenas células e mesotelioma, como nos casos de trombose. Ainda, o bypass venoso cirúrgico pode ser uma estratégia relevante a pacientes que apresentam refratariedade ao tratamento e sintomas severos e persistentes (SAADI *et al.*, 2018).

CONCLUSÃO

Portanto, as emergências oncológicas representam um espectro de complicações graves, incluindo um conjunto de anormalidades metabólicas, neurológicas, cardiológicas e infecciosas, associadas à natureza complexa e imprevisível do câncer, aos efeitos colaterais da quimioterapia ou a outras condições médicas subjacentes.

Dessa forma, o conhecimento das emergências oncológicas é fundamental para a compreensão dessas síndromes emergentes em pacientes oncológicos. Cada um destes estados de doença requer uma avaliação cuidadosa dos sintomas do paciente, monitorando parâmetros para condições e medidas e intervenções de cuidados de suporte. Consequentemente, os profissionais de saúde envolvidos no cuidado de pacientes oncológicos precisam estar atentos e familiarizados a essas condições.

Visto isso, a neutropenia febril é uma enfermidade complexa e que antibióticos precoces e de amplo espectro são fundamentais para reduzir a mortalidade.

A síndrome de lise tumoral é um distúrbio metabólico sutil, mas letal, observado com mais frequência em malignidades hematológicas que requer ressuscitação agressiva com fluidos e gerenciamento de eletrólitos. A hipercalcemia da malignidade, anuncia um mau prognóstico e os objetivos do tratamento devem ser abordados ao mesmo tempo em que se fornece ressuscitação com volume intravenoso para combater a diurese osmótica causada pela hipercalcemia. Além disso, a síndrome da compressão medular pode advir de diversos sítios corporais e apresentar prognóstico ruim com perda irreversível de função neurológica, o que requer intervenção imediata, e muitas vezes, se configura como a primeira apresentação sintomática do câncer, tal como a síndrome da veia cava superior.

Logo, esta revisão pretende fornecer uma estrutura para o médico processar estes eventos alarmantes desde a fisiologia até à intervenção, permitindo espaço para novos avanços diagnósticos e farmacológicos que devem continuar a melhorar e se aprimorar nos cuidados do paciente com câncer. As áreas ativas de pesquisa devem incluir a otimização contínua dos percursos clínicos das emergências oncológicas com foco no refinamento de critérios para identificar o diagnóstico dos pacientes, desenvolver intervenções ativas de gerenciamento e abordagens para reconhecer complicações específicas relacionadas à terapêutica e protocolos para seu manejo precoce.

Por conseguinte, o reconhecimento precoce e o tratamento imediato podem reduzir as chances de complicações potenciais e melhorar os resultados clínicos, reduzindo a mortalidade dos pacientes oncológicos e preservando sua qualidade de vida.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AL-QURAINY, Rasha; COLLIS, Emily. Metastatic spinal cord compression: diagnosis and management. *Bmj*, v. 353, 2016. DOI:10.1136/bmj.i2539
- BRAGA, Sandrina Figueiredo *et al.* Síndrome da veia cava superior: caso clínico. *Angiologia e Cirurgia Vascular*, v. 10, n. 1, p. 12-15, 2014. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1646706X14700266?ref=pdf_download&fr=RR-2&rr=86fedf0a1f564111>. Acesso em: 01 abr. 2024. DOI:10.1016/S1646-706X(14)70026-6
- CERQUEIRA, João Pedro Franco *et al.* Uma análise sobre as características da neutropenia febril: revisão de literatura. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, v. 15, n. 3, p. e9869-e9869, 2022. Disponível em: <<https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/9869>>. Acesso em: 04 abr. 2024. DOI:10.25248/reas.e9869.2022
- CIRINO, Luís Marcelo Inaco *et al.* Tratamento da síndrome da veia cava superior. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 31, p. 540-550, 2005. DOI:10.1590/S1806-37132005000600013
- DARMON, Michael *et al.* Síndrome de lise tumoral: uma revisão abrangente da literatura. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, v. 20, p. 278-285, 2008. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rbti/a/PFNmLYRvQwWwysKMypXfjqm/?format=pdf>>. Acesso em: 04 abr. 2024.
- DE FARIAS, Maria Lucia F. A hipercalcemia nas malignidades: aspectos clínicos, diagnósticos e terapêuticos. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v. 49, p. 816-824, 2005. DOI:10.1590/S0004-2730200500050002
- FERREIRA, Juliana Nunes *et al.* Managing febrile neutropenia in adult cancer patients: an integrative review of the literature. *Revista brasileira de enfermagem*, v. 70, p. 1301-1308, 2017. DOI:10.1590/0034-7167-2016-0247
- FERREIRA, Rafael Dal Ponte *et al.* Síndrome da veia cava superior. *Acta méd.(Porto Alegre)*, p. [6]-[6], 2014. Disponível em: <<https://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/04/882861/sindrome-da-veia-cava-superior.pdf>>. Acesso em: 01 abr. 2024.
- FREIFELD, Alison G. *et al.* Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases*, v. 52, n. 4, p. e56-e93, 2011. DOI:10.1093/cid/cir07
- GOLDNER, Whitney. Cancer-related hypercalcemia. *Journal of oncology practice*, v. 12, n. 5, p. 426-432, 2016. Disponível em: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JOP.2016.011155?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed>. Acesso em: 04 abr. 2024. DOI:10.1200/JOP.2016.011155
- GUISE, Theresa A.; WYSOLMERSKI, John J. Cancer-associated hypercalcemia. *New England Journal of Medicine*, v. 386, n. 15, p. 1443-1451, 2022. Disponível em: <<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmcp2113128>>. Acesso em: 04 abr. 2024. DOI:10.1056/NEJMcp2113128
- HOWARD, Scott C. *et al.* The Tumor Lysis Syndrome. *New England Journal*, [S. l.], p. 1844-1854, 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3437249/>>. Acesso em: 04. abr. 2024. DOI:10.1056/NEJMra0904569
- HU, Mimi I. Hypercalcemia of Malignancy, In: *ENDOCRINOLOGY and Metabolism Clinics of North America*. [S. l.: s. n.], v. 50, p. 721-728, 2021. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889852921000669>>. Acesso em: 5 abr. 2024. DOI:10.1016/j.ecl.2021.07.003
- KLASTERSKY, Jean *et al.* Management of febrile neutropaenia: ESMO clinical practice guidelines. *Annals of Oncology*, v. 27, p. v111-v118, 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27664247/>>. Acesso em 04 de abril 2024. DOI:10.1093/annonc/mdw325

LAWTON, Andrew J. *et al.* Assessment and management of patients with metastatic spinal cord compression: a multidisciplinary review. *Journal of Clinical Oncology*, v. 37, n. 1, p. 61-71, 2019. DOI:10.1200/JCO.2018.78.1211

MAJOR, P.; LORTHOLARY, A. Practical management of hypercalcemia of malignancy. *European Journal of Cancer Supplements*, v. 7, n. 5, p. 11-16, 2009.

MATUSZKIEWICZ-ROWINSKA, Joanna; MALYSZKO, Jolanta. Prevention and treatment of tumor lysis syndrome in the era of onco-nephrology progress. *Kidney and Blood Pressure Research*, v. 45, n. 5, p. 645-660, 2020. Disponível em: <<https://karger.com/kbr/article/45/5/645/185868/Prevention-and-Treatment-of-Tumor-Lysis-Syndrome>>. Acesso em: 04 abr. 2024. DOI:10.1159/000509934

PATCHELL, Roy A. *et al.* Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. *The Lancet*, v. 366, n. 9486, p. 643-648, 2005. Disponível em: <[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(05\)66954-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(05)66954-1/fulltext)>. Acesso em: 03 abr. 2024. DOI:10.1016/S0140-6736(05)66954-1

PATNAIK, Surendra *et al.* Metastatic spinal cord compression. *British Journal of Hospital Medicine*, v. 81, n. 4, p. 1-10, 2020. DOI: 10.12968/hmed.2019.0399

PASQUALOTTO, Alessandro Comarú. Neutropenia febril. *Rev. Bras. Oncologia Clínica*, v. 1, n. 3, p. 9-21, 2004. Disponível em: <<https://www.sboc.org.br/sboc-site/revista-sboc/pdfs/3/artigo1.pdf>>. Acesso em: 10 abr. 2024.

PI, Judy *et al.* A review in the treatment of oncologic emergencies. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, v. 22, n. 4, p. 625-638, 2016. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1078155215605661?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed>. Acesso em: 01 abr. 2024. DOI: 10.1177/1078155215605661

ROBSON, Peter. Metastatic spinal cord compression: a rare but important complication of cancer. *Clinical medicine*, v. 14, n. 5, p. 542, 2014. DOI: 10.7861/clinmedicine.14-5-542

ROTHBERG, Bonnie E. Gould *et al.* Oncologic emergencies and urgencies: A comprehensive review. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, v. 72, n. 6, p. 570-593, 2022. Disponível em: <<https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21727>>. Acesso em: 01 abr. 2024. DOI:10.3322/caac.21727

ROTHER, Edna Terezinha. Revisión sistemática X Revisión narrativa. *Acta paulista de enfermagem*, v. 20, p. v-vi, 2007. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/ape/a/z7zZ4Z4GwYV6FR7S9FHTByr/>>. Acesso em: 25 mar. 2024. DOI:10.1590/S0103-21002007000200001

SAADI, Rodrigo Petersen *et al.* Síndrome da veia cava superior. *Acta méd.(Porto Alegre)*, p. 436-444, 2018. Disponível em: <<https://docs.bvsalud.org/biblioref/2023/11/995879/493241.pdf>>. Acesso em 01 abr. 2024.

STEWART, Andrew F. Hypercalcemia associated with cancer. *New England Journal of Medicine*, v. 352, n. 4, p. 373-379, 2005. DOI: 10.1056/NEJMcp042806

Capítulo 18

INCIDÊNCIA DE ADENOCARCINOMA DE CÓLON NA REGIÃO NORTE DE RONDÔNIA, ENTRE 2020 A 2021

RASNA PIASSI SIQUEIRA¹
ELLEN MARIA LUCAS²
SILVIO CESAR DE ALBERNAZ FARIA³

1. *Discente – Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário UNINASSAU- UNIFACIMED. Graduada em Enfermagem pela Faculdade de Ciências Biomédicas de Cacoal – FACIMED (2017). Pós-graduada em Didática do ensino Superior pela Faculdade de Ciências Biomédicas de Cacoal – FACIMED (2018).*
2. *Discente – Enfermagem do Centro Universitário UNINASSAU/UNIFACIMED.*
3. *Docente – Médico Perito Previdenciário concursado no INSS- APS Cacoal. Graduado pela Universidade Federal do Rio Grande - FURG (1995). Residência Médica em Anatomia Patológica, pela Universidade Federal do Rio Grande FURG (1998). Especialista em Anatomia Patológica, titulado pela Sociedade Brasileira de Patologia - SBP (2002). Especialista titulado em Patologia Clínica/ Medicina Laboratorial, pela Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/ Medicina Laboratorial - SBPC/ ML (2017).*

Palavras-chave: CA de colorretal; Estadiamento de neoplasia; CID-10.

INTRODUÇÃO

As neoplasias atualmente são consideradas como uns dos maiores problemas de saúde pública, sendo uma das principais causas de mortalidade em todo o mundo. Trata-se de uma doença crônica degenerativa, caracterizada pelo descontrole de células, onde apresentam um crescimento anormal e modificações em seu material genético, apresentando um alto grau de invasão de estruturas vizinhas, através da corrente sanguínea e do sistema linfático (SANTOS *et al.*, 2020).

Na atualidade as neoplasias são consideradas um problema de saúde pública mundial, tendo as suas características variáveis geográficas em cada região, dessa forma a implantação de políticas públicas reduzem os danos, os custos e a mortalidade (GIRARDON *et al.*, 2022).

De acordo com Baldim *et al.* (2022), a neoplasia colorretal enquadra-se na lista de tumores malignos do intestino grosso (composto pelo cólon ascendente, cólon transverso, cólon descendente, cólon sigmóide, reto e ânus), sendo o órgão mais propenso para neoplasias primárias, os adenomas que são tumores benignos, e os carcinomas ou adenocarcinomas que são tumores malignos (BALDIM *et al.*, 2022).

Fatores importantes na etiopatogenia de neoplasias colorretais são relatados como: idade, dieta rica em gorduras e proteína animal, carboidratos refinados, sedentarismo, fatores étnicos, etilismo, tabagismo e condições como polipose familiar, retocolite ulcerativa e doença de Crohn, fazem o combinado de fatores de risco para o desenvolvimento de neoplasia colorretal (RÊGO, 2012).

Esses tumores crescem através de pólipos que se desenvolvem na parede interna do intestino grosso. Para prevenir o aparecimento de tumores malignos, deve-se realizar a remoção

dos pólipos precocemente (DOS SANTOS *et al.*, 2017).

Como possuem uma evolução assintomática, devemos sempre atentar-se aos sintomas que apresentam se inespecificamente para que não passem despercebidos. Os sinais e sintomas que devemos acionar o sinal de alarme são: algias abdominais, mudanças nos hábitos intestinais e alterações nas fezes que podem ou não apresentar sangramentos visíveis. Já os sintomas menos comuns são: queda do estado geral, anemias, muco nas fezes, obstrução intestinal aguda, peritonite fecal devido a perfuração intestinal e tumor abdominal palpável (MENEZES *et al.*, 2016).

Diante de tais queixas devemos solicitar dois exames para meio de rastreamento e detecção precoce dessa neoplasia que são: a pesquisa de sangue oculto nas fezes e a colonoscopia. Esses exames deverão ser solicitados para pessoas que apresentam idade superior a 50 anos e que possuam histórico familiar de doenças inflamatórias do intestino e de neoplasias colorretais (BALDIM *et al.*, 2022).

De acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA), o estadiamento do caso de neoplasia é considerado uma prioridade, ou seja, irá avaliar o grau de comprometimento e as taxas de sobrevida, que irão mudar quando a neoplasia estiver limitada a apenas um órgão ou quando se abrange a outros órgãos (INCA, 2021). O estadiamento pode ser tanto clínico/cirúrgico como patológico, porém não inclui apenas a extensão da patologia e o crescimento. Mas inclui diversas variáveis como: tamanho, volume do tumor, a distância, localização, diagnóstico histopatológico, invasão direta e linfática e se tem metástases. A União Internacional para o Controle do Câncer (UICC), utiliza o Sistema TNM de Classificação dos Tumores Malignos, que utiliza como critérios de estadiamento as características do tumor primário

(T), as características das cadeias linfáticas em que o tumor se abriga (N), e se possui ou não metástase (M). Nos quais eles recebem as seguintes graduações respectivamente: T0 a T4, N0 a N3 e M0 a M1 (INCA, 2021).

O padrão ouro mais utilizado na prática clínica para diagnosticar a neoplasia de colorretal é colonoscopia com biópsia, sigmoidoscopia flexível e sangue oculto nas fezes. Sendo a colonoscopia o método mais invasivo e com alto custo para o diagnóstico em relação a pesquisa de sangue oculto nas fezes (SILVA, 2021).

Os tratamentos utilizados para as neoplasias de colorretais são: cirurgias, para a excisões localizadas, onde há acometimento neoplásico e metástase, radioterapia, quimioterapia e terapias direcionadas à imunoterapia (SILVA, 2021).

Na maioria dos casos a cirurgia é o tratamento de escolha no casos de neoplasia colorretal, estando associado a quimioterapia e radioterapia, tudo para reduzir a sua morbimortalidade e assim para aumentar a sobrevida das pessoas que não possuem a função normal do órgão, sendo realizado a cirurgia para a elaboração da ostomia, como terapia para ressecção cirúrgica do local afetado (DINIZ *et al.*, 2020).

MÉTODO

Trata-se de um estudo descritivo e retrospectivo com abordagem quantitativa, das taxas de incidência de câncer colorretal, pela décima revisão da Classificação Internacional de Doenças – CID-10 (neoplasia maligna do cólon - C18, junção reto-sigmóide - C19, reto - C20 e reto anus e do canal anal - C21) – (BRASIL, 2007), onde a coleta dos dados ocorreu durante

os meses de junho a agosto de 2022 na instituição hospitalar Centro de Oncologia e Hematologia de Cacoal Hospital São Daniel Comboni, no município de Cacoal-RO.

A pesquisa foi realizada após a autorização do responsável pela instituição, por meio da carta de solicitação de pesquisa universitária. Por se tratar de um estudo com dados secundários, sem a identificação dos participantes e de domínio público, não foi necessário submeter o estudo ao Comitê de Ética e Pesquisa (CEP). Foram utilizados como critérios de exclusão aqueles com que estavam classificados no CID-10 C18 a C23.

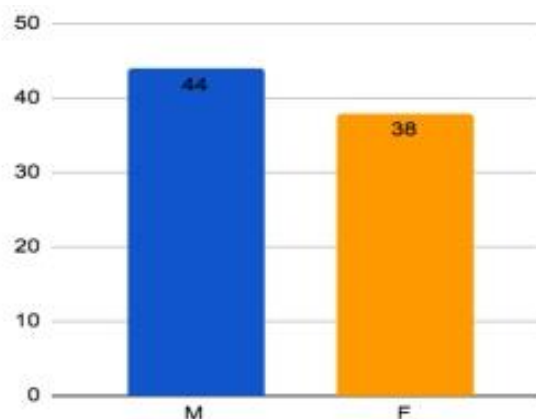
RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram analisados 13.808 dados entre os anos de 2020 e 2021, através de coleta de dados secundários, sendo que somente no ano de 2020 foram 7.535 dados analisados, havendo a duplicação de alguns dados, onde foram utilizados 83 dados somente. Já no ano de 2021 foram analisados 6.273 dados, sendo retirados 77 dados colhidos.

Os dados foram coletados através de planilhas do Excel, no período de agosto a outubro de 2022.

Foram utilizados os critérios de exclusão aqueles dados que não se encaixam ou que não eram do CID-10 relacionado a pesquisa. Houve a exclusão de dados devido haver duplicidade, pois os dados fornecidos eram das planilhas dos pacientes que realizavam tratamento quimioterápicos, onde os mesmos iriam todos os meses em ciclos de 12 quimioterapias, sendo realizadas no tempo de 6 meses.

Gráfico 18.1 Relação dos números de casos dividido por sexo no ano de 2020.

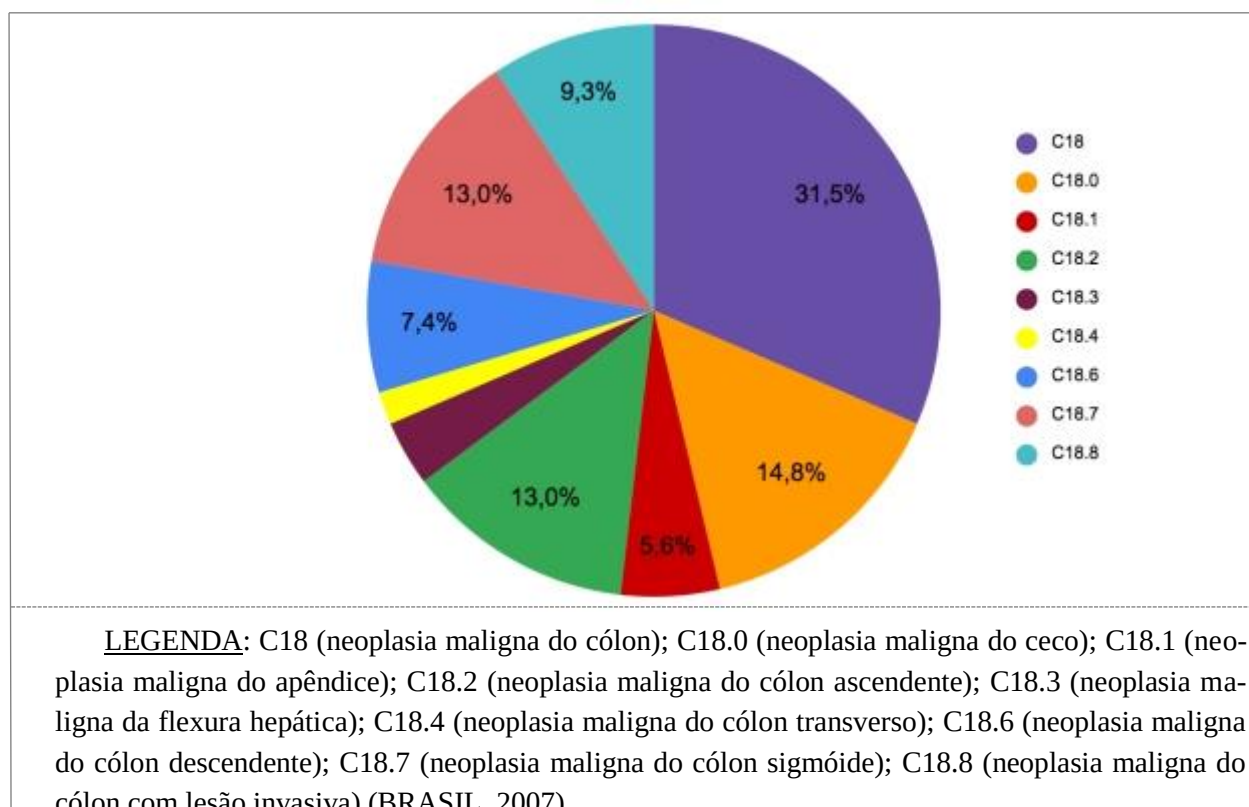


Fonte: Autoria própria.

Os dados do ano de 2020 obtiveram o total de 82 casos, sendo 44 casos (54%) do sexo masculino e 38 casos para o sexo feminino (46%), havendo variantes entre as neoplasias

malignas e entre a faixa etária dos indivíduos, nos quais foram divididos entre a faixa dos 19 anos de idade até ≥ 80 anos de idade, desta amostra.

Gráfico 18.2 Distribuição da relação do número de casos para cada diagnóstico pelo (CID-10) das neoplasias malignas do colorretal e suas variações, no ano de 2020.



Fonte: Autoria própria.

Nesta amostra as neoplasias malignas nas quais ocorreram maior índice de prevalência e acometimento foi a cólon (C18) com 31,5% dos dados acometidos. Seguida da neoplasia maligna de ceco (C18.0) com 14,8% da amostra selecionada.

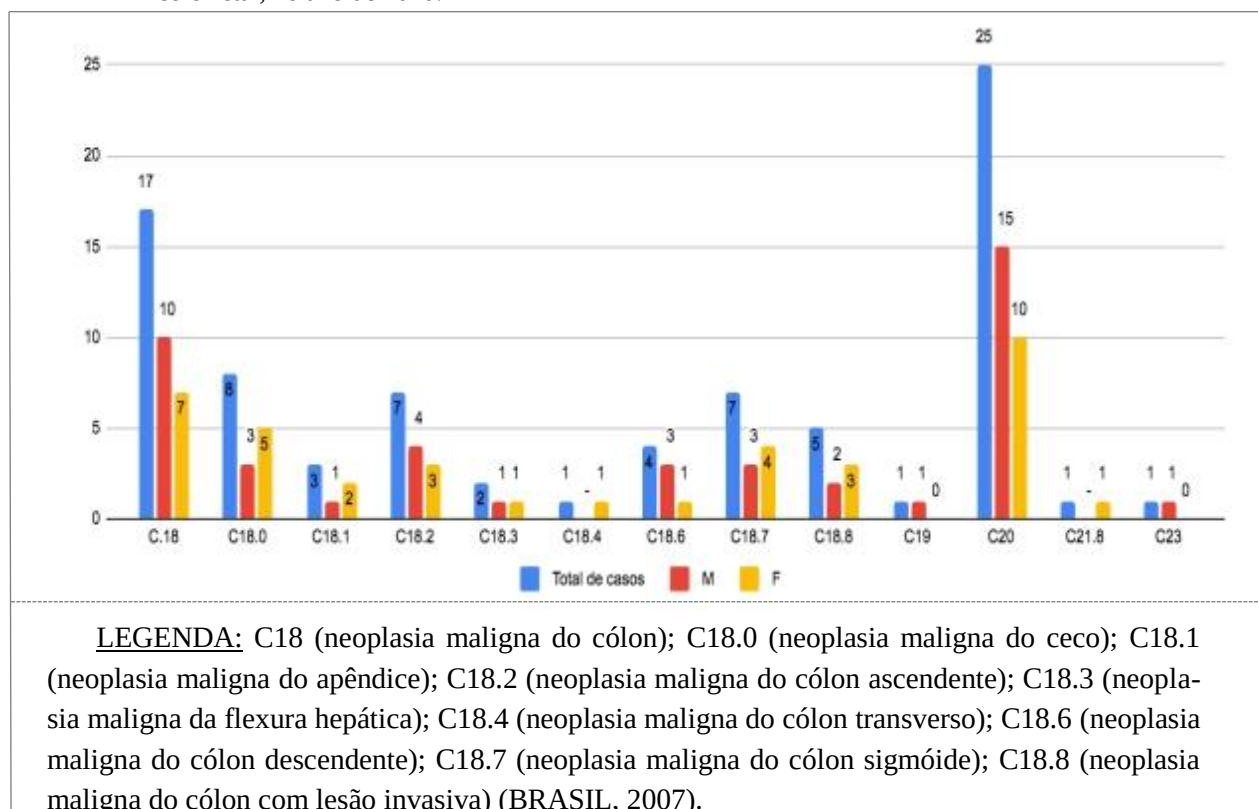
As neoplasias malignas que obtiveram o mesmo percentual de acometimento foram a neoplasia maligna do cólon ascendente (C18.2) e do cólon sigmóide (C18.7), apresentando 13,0% dos dados.

A neoplasia maligna do cólon com lesão invasiva (C18.8), apresentou o seguinte per-

centual de 9,3% da amostra coletada. Seguida pela neoplasia maligna do cólon descendente (C18.6), com 7,4% da amostra. A neoplasia maligna do apêndice (C18.1), apresentou 5,6% na coleta de dados.

As neoplasias que obtiveram menor prevalência desta amostra foram: a neoplasia maligna da flexura hepática (C18.3), com 3,4% dos dados e a neoplasia maligna do cólon transversso (C18.4), com 2% dos dados da amostra coletada.

Gráfico 18.3 Relação dos casos acometidos por sexo para cada diagnóstico pelo (CID10) das neoplasias malignas do colorretal, no ano de 2020.



Fonte: Autoria própria.

As seguintes neoplasias malignas, usando a nomenclatura do CID10 houveram o seguinte acometimento: neoplasia maligna do cólon (C18), houve maior prevalência no sexo mas-

culino com 59% e acometendo a faixa etária entre os 60 a 79 anos.

A neoplasia maligna do céco (C18.0), é mais prevalente no sexo feminino com 63% e

havendo somente 38% casos para o sexo masculino, possui maior prevalência na faixa etária entre os 60 a 79 anos de idade.

Neoplasia maligna do apêndice (C18.1), houve maior prevalência no sexo feminino com 67% dos casos, sendo mais prevalente na faixa etária do 40 a 59 anos, casos nesta amostra.

Neoplasia maligna do cólon ascendente (C18.2), obteve um ganho de prevalência no sexo masculino com 57% dos casos, acometendo a faixa etária dos 60 a 79 anos de idade. Havendo somente 43% dos casos para o sexo feminino, na faixa etária de 40 a 59 anos de idade.

Neoplasia maligna da flexura hepática (C18.3), houve igual distribuição em ambos os sexos com 50% dos casos, porém obteve-se diferentes variantes como as faixas etárias de 20 a 39 anos e 40 a 59 anos de idade, onde tiveram o grau de acometimento amplamente distribuído perante as variáveis.

Neoplasia maligna do cólon transversal (C18.4), teve o único caso registrado acometido pelo sexo feminino na faixa etária dos 20 a 39 anos de idade, ou seja, acometeu somente 1% da amostra.

Neoplasia maligna do cólon descendente (C18.6), apresentando maior prevalência no sexo masculino com 75% dos casos, sendo o sexo feminino ocorrendo somente em 25%, possuindo acometimento entre as faixas etárias dos 20 a 39 anos, 40 a 59 anos, 60 a 79 anos de idade, distribuído igualmente entre as vari-

antes. Neoplasia maligna do cólon sigmóide (C18.7), apresentou acometimento no sexo feminino com 57% e obtendo acometimento nas faixas etárias dos 40 a 59 anos, 60 a 79 anos, ≥ 80 anos de idade. Porém acometendo 43% dos casos no sexo masculino.

Neoplasia maligna do cólon com lesão invasiva (C18.8), prevalente no sexo feminino com 60% dos casos, possuindo acometimento entre as faixas etárias de 40 a 59 anos e sendo mais prevalente nesta faixa etária dos 60 a 79 anos.

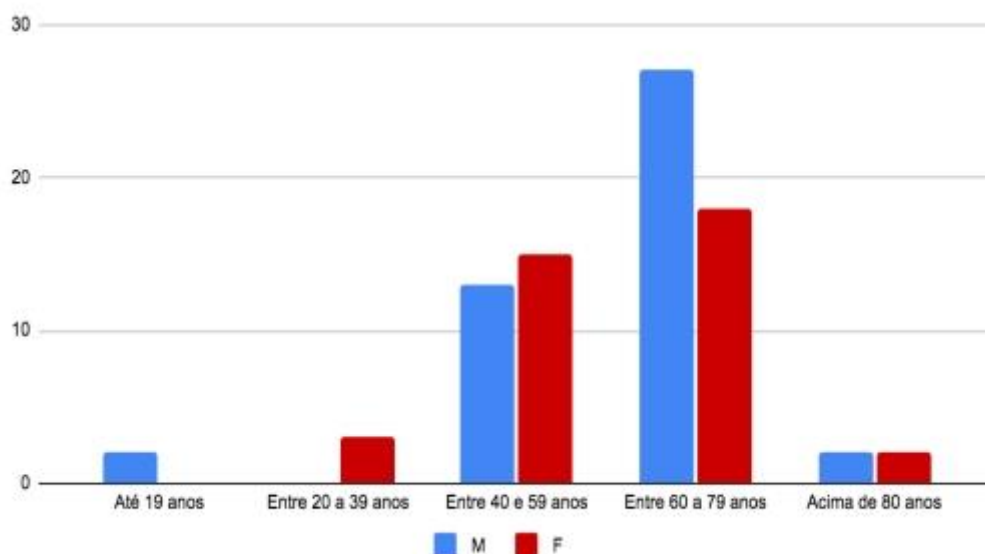
Neoplasia da junção retossigmoide (C19.0), acometendo somente o sexo masculino e a faixa etária de ≥ 80 anos de idade, desta amostra teve 1% dos casos.

Neoplasia maligna do reto (C20), prevalente no sexo masculino com 60% dos casos e no sexo feminino com 40%, acometendo as faixas etárias de 19 anos e ≥ 80 anos de idade, possuindo a mesma distribuição. Porém entre as faixas de 40 a 59 anos e 60 a 79 anos, possui um aumento significativo de 30% em toda a amostra.

C21.8, com 1% dos casos, sendo que acomete o sexo feminino nesta amostra, com prevalência na faixa etária entre os 60 e 79 anos de idade.

Neoplasia maligna da vesícula biliar (C23) acomete o sexo masculino desta amostra, com prevalência na faixa etária entre os 60 e 79 anos de idade. Esta neoplasia acomete 1% da amostra.

Gráfico 18.4 Proporção entre as variantes de sexo e faixa etária das neoplasias malignas do colorretal no ano de 2020.

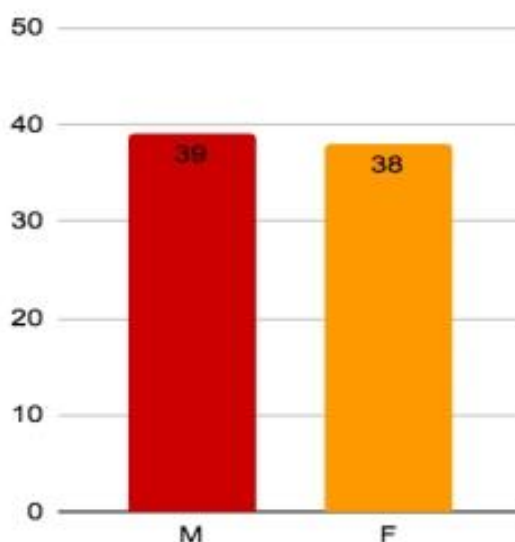


Fonte: Autoria própria.

Os dados do **Gráfico 18.4**, acima, demonstram que houve maior acometimento na faixa etária dos 60 a 79 anos de idade, para o sexo masculino, apresentando 60% dos dados, seguido da faixa etária dos 40 a 59 anos de ida-

de, tendo maior índice de prevalência pelo sexo feminino com 54%. Os dados referentes ao ano de 2021, serão descritos pelos **Gráficos a seguir**.

Gráfico 18.5 Relação dos números de casos divididos por sexo no ano de 2021.

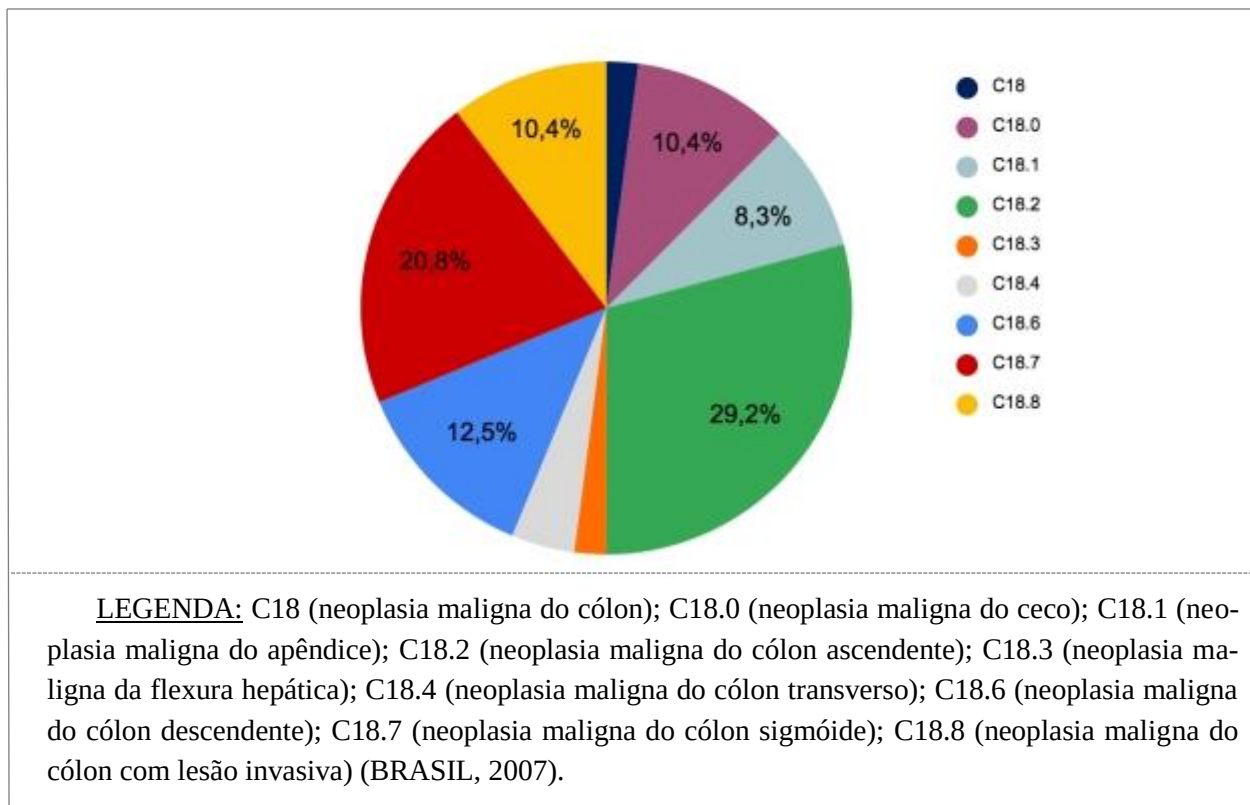


Fonte: Autoria própria.

No ano de 2021 houve o total de 77 casos, sendo 39 casos (51%) do sexo masculino e 38 (49%) do sexo feminino, havendo variantes

das idades entre os 19 anos de idade até ≥ 80 anos de idade dos pacientes, desta amostra.

Gráfico 18.6 Número de casos para diagnósticos de neoplasias malignas do colorretal e suas variantes pelo CID-10, no ano de 2021.

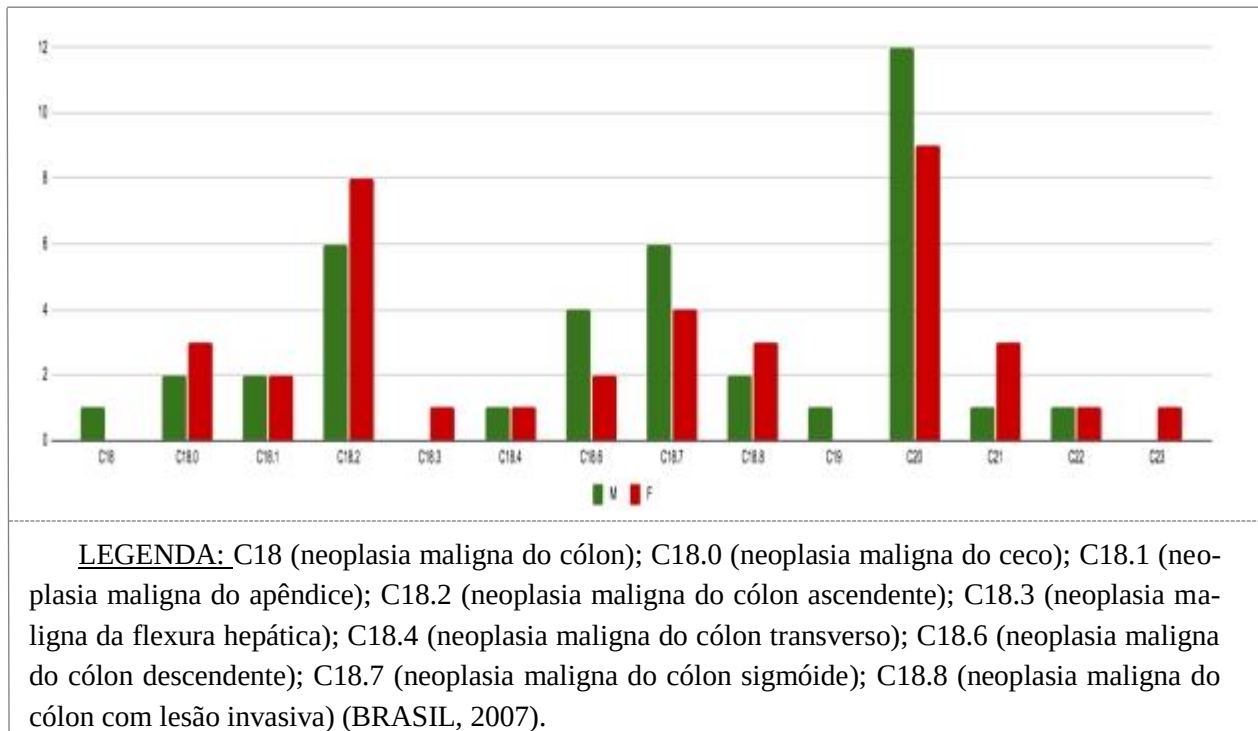


Fonte: Autoria própria.

A neoplasia maligna de maior prevalência foi a neoplasia maligna de cólon ascendente (C18.2), com 29,2%. Seguida da neoplasia maligna do cólon sigmóide (C18.7) com 20,8% da amostra. Já a neoplasia maligna do cólon descendente (C18.6), teve 12,5% dos dados. As neoplasias malignas que apresentaram percentual de distribuição igual foram neoplasia maligna do cólon com lesão invasiva (C18.8) e neoplasia maligna do cólon (C18.0),

com 10,4% dos dados coletados. A neoplasia maligna do apêndice (C18.1), apresentou 8,3% da amostra desta população. As neoplasias malignas com menores índices de prevalência foram a neoplasia maligna do cólon transversal (C18.4), com 4,4%. Seguida da neoplasia maligna do ceco (C18.0) com 2,2% e que obteve o menor de todos os índices de prevalência foi a neoplasia maligna da flexura hepática (C18.3) com 1,8% dos dados colhidos.

Gráfico 18.7 A relação da distribuição dos números de casos por sexo para cada diagnóstico pelo (CID10) das neoplasias malignas do colorretal, no ano de 2021.



Fonte: Autoria própria.

Neoplasia maligna do cólon (C18), neoplasia maligna da junção retossigmóide (C19), mantém o mesmo grau de acometimento no sexo masculino, 100% desta amostra, porém possui alternância entre as faixas etárias como a neoplasia maligna do cólon com lesão invasiva (C18) que acomete dos 60 a 79 anos de idade, entretanto a neoplasia maligna da junção retossigmóide (C19) acomete indivíduos com ≥ 80 anos de idade. A neoplasia maligna do ceco (C18.0), atinge o maior grau de acometimento no sexo feminino 60%, atingindo as faixas etárias de 20 a 39 anos e 40 a 59 anos. A neoplasia maligna do apêndice (C18.1), porém manteve igual distribuição em ambos os sexos com 50%, as faixas etárias de 40 a 59 anos e 60 a 79 anos de idade, tiveram o grau de acometimento amplamente distribuído perante as variáveis. Neoplasia maligna do cólon ascendente (C18.2), teve maior preva-

lência no sexo feminino 57%, havendo variações entre as faixas etárias 40 a 59 anos e 60 a 79 anos.

As neoplasias malignas da flexura hepática (C18.3), canal anal (C21.1), carcinoma de vias biliares intra hepáticas (C22.1) e da vesícula biliar (C23), possuem o mesmo grau de acometimento no sexo feminino com 100%, ocorrendo somente 1 caso de cada neoplasia maligna desta amostra. A neoplasia que apresentou diferenciação entre os sexos foi a neoplasia maligna do reto, ânus e do canal anal com lesão invasiva (C21.8), com 75% dos casos acometendo o sexo feminino e 25% para o sexo masculino. Havendo diferenciação na faixa etária, a neoplasia maligna da flexura hepática (C18.3) acomete entre os 20 a 39 anos, a neoplasia maligna do canal anal (C21.1) teve prevalência entre os 40 a 59 anos, ocorrendo o destaque de percentual das demais

neoplasias malignas supracitadas entre os 60 a 79 anos de idade.

Neoplasia maligna do cólon transverso (C18.4), teve prevalência igualmente distribuída entre o sexo masculino e feminino 50%, variando somente entre as faixas etárias de 40 a 59 anos e 60 a 79 anos.

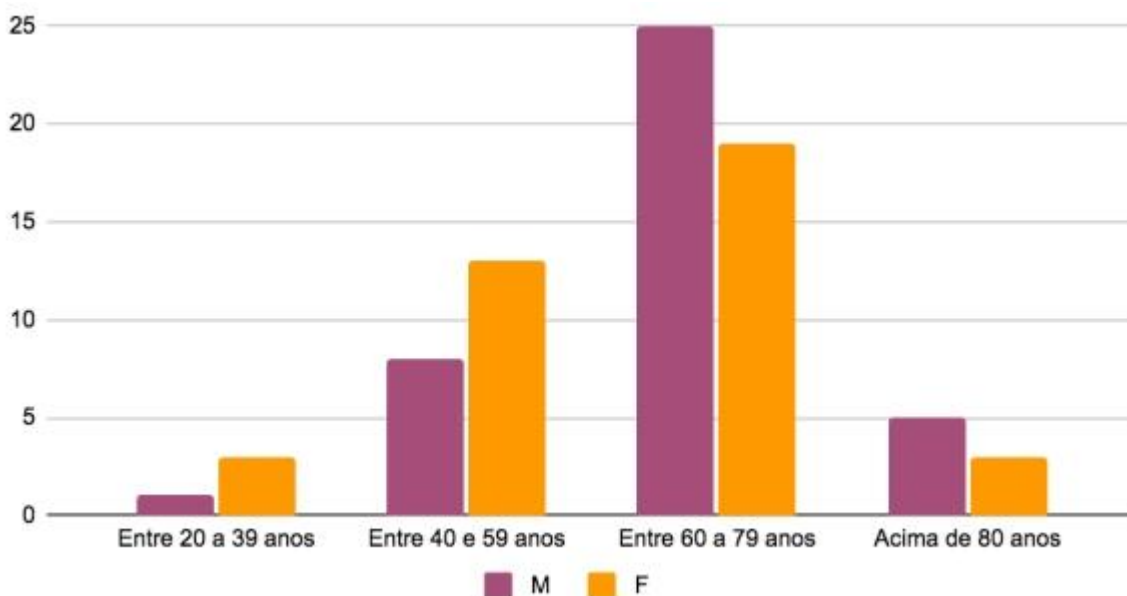
Neoplasia maligna do cólon descendente (C18.6), apresentando elevada prevalência para o sexo masculino 67%, mantendo o mesmo índice de prevalência entre as faixas etárias de 40 a 59 anos e 60 a 79 anos.

Neoplasia maligna do cólon sigmóide (C18.7), acomete mais o sexo masculino 60%, desta amostra, e a faixa etária dos 60 a 79 anos, apresentam maior prevalência, seguida de 40 a 59 anos de idade. Neoplasia maligna do cólon com lesão invasiva (C18.8), acomete mais o sexo feminino 60%, houve variantes entre as faixas etárias, sendo acometidas do 20

a 39 anos, 40 a 59 anos e 60 a 79 anos, onde obtiveram maior percentual de prevalência. Neoplasia maligna do reto (C20), apresentou maior índice de prevalência no sexo masculino com 57% dos dados. Tendo o maior acometimento entre a faixa etária dos 60 a 79 anos.

A neoplasia maligna do ânus e do canal anal (C21) e o carcinoma de células hepáticas (C22.0) e neoplasia maligna da vesícula biliar (C23), esta neoplasia possuem maior prevalência no sexo feminino, com o índice de diferenciação entre eles, como o C21 acometeu 75% do percentual feminino, enquanto o C22.0 teve 50% de acometimento e o C23 teve 100% dos dados da amostra para o sexo feminino. Apresentaram também diferencial entre as faixas etárias, o C21 acomete dos 40 a 59 anos de idade e o C22.0 e C23 dos 60 a 79 anos de idade.

Gráfico 18.8 Número de casos de neoplasias malignas por sexo de cada faixa etária, no ano de 2021.

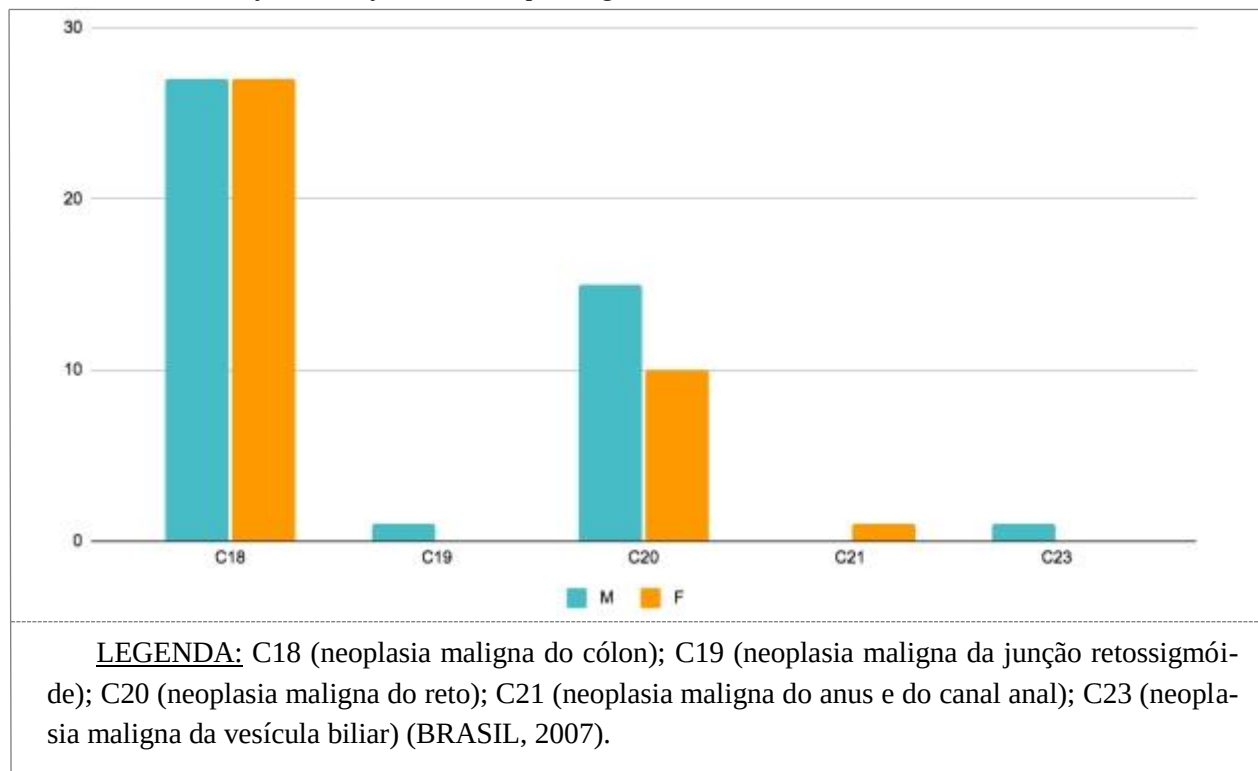


Fonte: Autoria própria.

Os dados corroboram para a faixa etária maior acometimento de todas as neoplasias malignas de colorretal é dos 60 a 79 anos, tendo a maior incidência pelo sexo masculino

(57%). Seguido da faixa etária de 40 a 59 anos, prevalente no sexo feminino com 62% dos dados da amostra.

Gráfico 18.9 Distribuição da relação entre sexo por diagnóstico no ano de 2020.

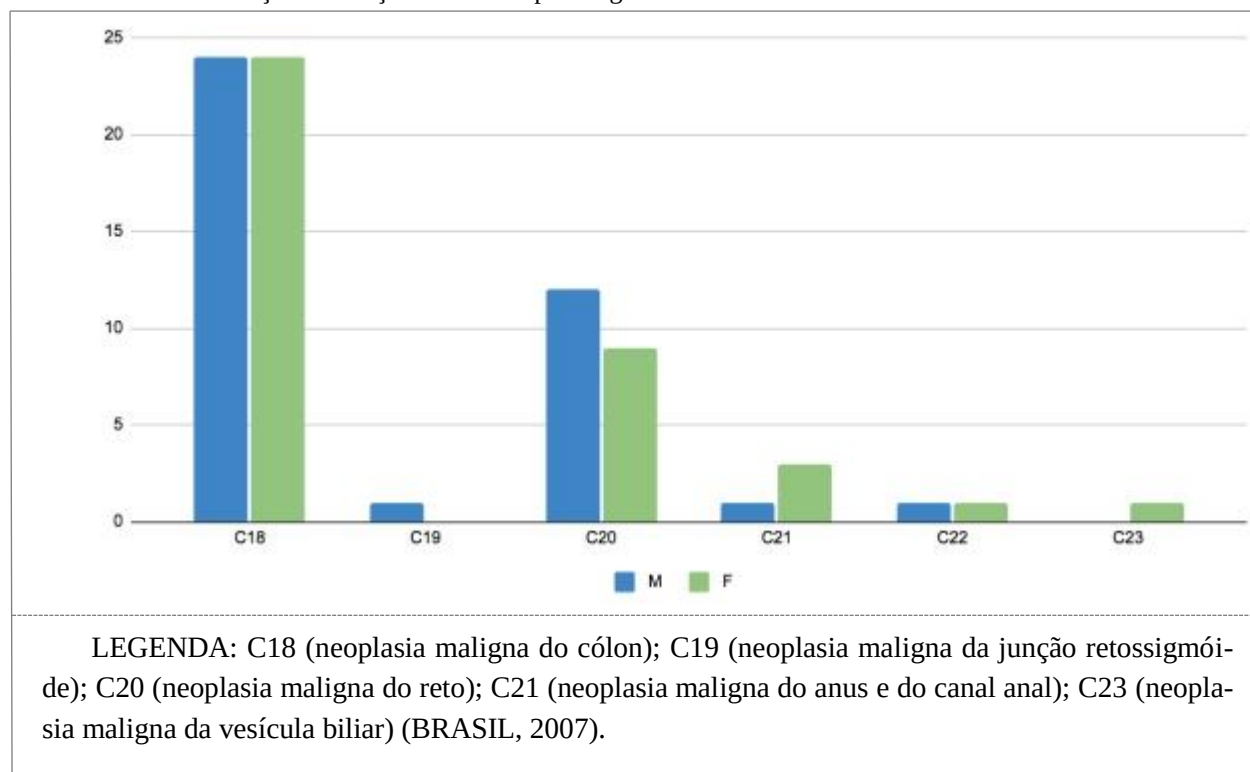


Fonte: Autoria própria.

No ano de 2020 a neoplasia maligna que houve maior acometimento foi a neoplasia maligna do cólon (C18) com 50% dos dados, apresentando ambas distribuições entre as vari-

antes masculino e feminino. Seguida da neoplasia de reto (C20) que acomete mais homens com o percentual de 60% da amostra.

Gráfico 18.10 Distribuição da relação entre sexo por diagnóstico no ano de 2021.



Fonte: Autoria própria.

No ano de 2021, a neoplasia maligna do cólon (C18) manteve a maior prevalência de acometimento com 50% em ambos os sexos, ocorrendo aumento na variação de neoplasia maligna do cólon ascendente (C18.2) no ano de 2021. Seguida da neoplasia maligna do reto (C20) com prevalência entre o sexo masculino com 57% dos dados. A neoplasia maligna do ânus e do canal anal (C21) teve acometimento maior para o sexo feminino com 75% da amostra.

Em comparação a ambos os gráficos demonstrados nos anos de 2020 e 2021, houve permanência do percentual da neoplasia maligna do cólon (C18), apresentando uma distribuição unificada entre as variáveis entre o sexo masculino e feminino, acometendo 50% da amostra em ambos os anos.

Ocorrendo somente a alteração do percentual de algumas neoplasias malignas, como o

aumento do índice de neoplasia maligna do ânus e do canal anal (C21) no ano de 2021 em comparação com o ano de 2020, apresentando o percentual de 75%, para o comprometendo do sexo feminino. E ocorrendo a incidência do acometimento da variante do sexo masculino para o carcinoma de células hepáticas (C22), onde não apresentava percentual nos dados do ano de 2020.

As outras neoplasias como a neoplasia maligna da junção retossigmóide (C19) e da vesícula biliar (C23), não apresentaram alterações de prevalência ou de acometimento das variantes de sexos, durante os anos supracitados.

CONCLUSÃO

Concluimos com esta pesquisa que o sexo de maior acometimento e o sexo masculino e a neoplasia de maior prevalência desta amostra é

a neoplasia maligna de cólon (C18), com prevalência de 50% em ambos os anos supracitados. Seguida de neoplasia maligna do reto (C20), com o percentual de ambos acometendo o sexo masculino.

As medidas de prevenção e bons hábitos alimentares podem diminuir a incidência desta

prevalência de acometimento. Devido esta enfermidade estar ligada a fatores genéticos, ambientais e o principal que são os fatores alimentares e ao sedentarismo.

Porém a prevenção é a prática de atividade física e o consumo de fibras, vegetais e frutas, são fatores que auxiliam na prevenção.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BALDIM, José Ademar *et al.* Câncer Colorretal Sincrônico: Relato De Caso. RECIMA21-Revista Científica Multidisciplinar-ISSN 2675-6218, v. 3, n. 1, p. e31912-e31912, 2022. Disponível em: <<https://recima21.com.br/index.php/recima21/article/view/912>>. DOI:10.47820/recima21.v3i1.912

BRASIL, Ministério da Saúde. Morbidade Hospitalar do SUS - CID-10. DATASUS, Brasília-DF, 2007. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/sih/mxcid10lm.htm>>.

DINIZ, Iraktania Vitorino *et al.* Perfil epidemiológico de pessoas com estomias intestinais de um centro de referência. Estima–Brazilian Journal of Enterostomal Therapy, v. 18, 2020. Disponível em: <<https://www.revistaestima.com.br/estima/article/view/929/347>>. DOI:10.30886/estima.v18.929_PT

DOS SANTOS, Andréia Pereira *et al.* Tendência da Mortalidade por Câncer Colorretal no Estado do Paraná e no Município de Foz do Iguaçu, 1980 a 2013. Revista Brasileira de Cancerologia, v. 63, n. 2, p. 87-93, 2017. Disponível em: <<https://rbc.inca.gov.br/revista/index.php/revista/article/view/138/75>>.

GIRARDON, Dener Tambara; JACOBI, Luciane Flores; DE MORAES, Anaelena Bragança. Epidemiologia de pacientes com câncer colorretal submetidos a tratamento cirúrgico em hospital público de referência. Saúde e Desenvolvimento Humano, v. 10, n. 1, 2022. Disponível em: <https://revistas.unilasalle.edu.br/index.php/saude_desenvolvimento/article/view/7426>. DOI:10.18316/sdh.v10i1.7426

INCA, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estadiamento 2021 8: estadiamento do câncer [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2021. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/estadiamento>>. Acesso em 05 março de 2024.

MENEZES, Camila *et al.* Câncer colorretal na população brasileira: taxa de mortalidade no período de 2005-2015. Revista Brasileira em promoção da Saúde, v. 29, n. 2, p. 172-179, 2016. Disponível em: <<https://periodicos.unifor.br/RBPS/article/view/4261/pdf>>.

RÊGO, Ana Graziela Soares *et al.* Câncer colorretal em pacientes jovens. Revista Brasileira de Cancerologia, v. 58, n. 2, p. 173-180, 2012. Disponível em: <<https://rbc.inca.gov.br/revista/index.php/revista/article/view/616/385>>.

SANTOS, Rita de Cássia Costa; BRANDÃO, Graziela Rita Rodrigues; DA PAZ OLIVEIRA, Josiane Gonçalves. Perfil nutricional de pacientes portadores de neoplasia do trato gastro intestinal (TGI) antes, durante e após tratamento sistêmico. Brazilian Journal of Health Review, v. 3, n. 4, p. 9185-9204, 2020. Disponível em: <<https://www.brazilianjournals.com/index.php/BJHR/article/view/13802>>. DOI:10.18316/sdh.v10i1.7426

SILVA, Carollyne Santos. Avaliação das características clínicas dos pacientes com câncer colorretal atendidos pelo hospital Liga Norte Riograndense Contra o Câncer. 2021. 35f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2021. Disponível em: <<https://repositorio.ufrn.br/handle/123456789/33278>>.

Capítulo 19

TERAPIAS ANTITUMORAIS COM APLICAÇÃO DE NANOPARTÍCULAS DO VÍRUS DO MOSAICO DO FEIJÃO- CAUPI (CPMV)

RENATA KELLY DE FREITAS MANO¹
GABRIEL DE VASCONCELOS²
SAMUEL DE SOUZA FROTA¹
ELISAMA DOS SANTOS OLIVEIRA²
GABRIEL CLAL DE ALMEIDA²
ANGELO MICAEL FREITAS RABELO²
FLÁVIO JOSÉ DE AZEVEDO CARVALHO FILHO²
SARAH LETÍCIA RODRIGUES FREITAS²
MONIQUE MARIA DE SOUZA FROTA³
DÉBORA MARIA DE SOUZA FROTA³
JOÃO CARLOS CARNEIRO DE AGUIAR³
WELLISON MOREIRA ARCANJO²
MARIA EDUARDA PARENTE TORQUATO²
EVARISTO SALVADOR DA CRUZ NETO⁴
LUIS GUSTAVO ARRUDA VERAS²

1. *Discentes – Doutorado em Biotecnologia da Rede Nordeste de Biotecnologia (RENORBIO).*
2. *Discentes – Medicina da Universidade Estadual do Ceará (UECE).*
3. *Discentes – Medicina do Centro Universitário Inta (UNINTA).*
4. *Discente – Medicina da Universidade Federal do Delta do Parnaíba (UFDPAr).*

Palavras-chave: Câncer; CPMV; Nanopartículas.

INTRODUÇÃO

O câncer é reconhecido pelo sistema imunológico dos indivíduos acometidos pela doença. No entanto, tumores mais agressivos têm microambientes tumorais imunossupressores que bloqueiam a resposta imune antitumoral (MAO *et al.*, 2022).

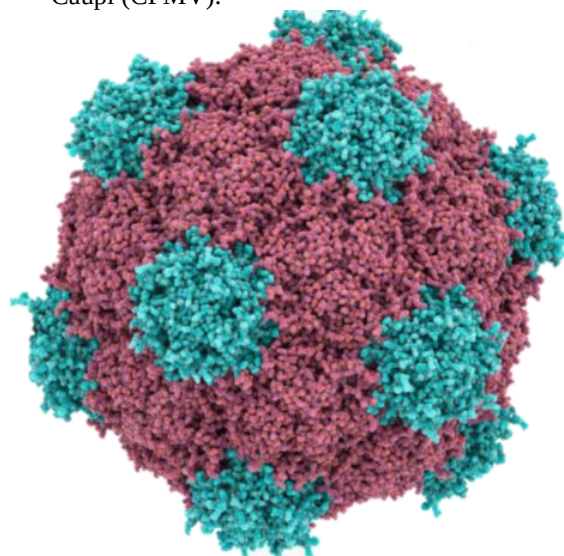
Uma das formas de terapia contra o câncer é a imunoterapia, cujo alvo é potencializar a resposta do sistema imunológico do paciente para reconhecer e eliminar tumores e doenças metastáticas. Diferentemente dos tratamentos convencionais, como quimioterapia, cirurgia ou radiação, a imunoterapia tem o potencial de induzir uma imunidade antitumoral potente e também provocar respostas duradouras e de memória que são capazes de proteger os pacientes de metástase ou da recorrência do câncer (BEISS *et al.*, 2022).

Existem diferentes classes de imunoterapia contra o câncer, incluindo terapias baseadas em vírus oncolíticos que são programados a morte de células cancerígenas, terapias com citocinas imunomoduladoras, vacinas contra o câncer e terapias baseadas em células e inibidores de pontos de controle imunológico (ZHANG & ZHANG, 2020). Classes mais recentes de terapêutica contra o câncer baseada em vírus são nanopartículas de vírus de plantas (VNPs) e partículas semelhantes a vírus (VLP). As nanopartículas de vírus de plantas não infecciosas, genética e fisicamente estáveis têm potencial como adjuvantes em vacinas e imunoterapia devido ao efeito imunogênico. A estrutura proteica do capsídeo somada às cargas de ácidos nucleicos tornam as VNPs bastante visíveis ao sistema imunológico. Além disso, o seu tamanho permite uma livre circulação pela linfa e absorção pelas células do sistema inato, como as células apresentadoras de antígenos (MAO *et al.*, 2022).

As partículas semelhantes a vírus são nanoestruturas constituídas a partir das proteínas estruturais do capsídeo viral e livres de material genético, que, pela estrutura semelhante ao vírus que a derivou, tem também um grande potencial imunogênico (ZDANOWICZ & CHROBOCZEK, 2016).

De particular interesse, o Vírus do Mosaico do Feijão-Caupi (CPMV) vem despertando o interesse por ser imunoestimulante. O CPMV é um picornavírus vegetal com dois RNAs encapsulados separadamente em um capsídeo icosaédrico com 60 cópias de uma subunidade proteica grande (42 kDa) e pequena (24 kDa), conforme mostra a **Figura 19.1**, abaixo (LAM *et al.*, 2018).

Figura 19.1 Estrutura do Vírus do Mosaico do Feijão-Caupi (CPMV).



Fonte: SHOEB *et al.* (2021).

Estudos publicados mostraram que o CPMV e o VLP-CPMV podem mediar potentes efeitos antitumorais. Embora as propriedades de estimulação imunológica sejam claras, os mecanismos pelos quais essas partículas virais são reconhecidas pelas células do sistema imunológico ainda não foram totalmente esclarecidos. Sugere-se que os capsídeos das VNPs e

VLPs do CPMV são reconhecidos por TLR2 dependente TLR4. As VNPs mas não os VLPs, também foram reconhecidas pelo TLR7, que induz a liberação de interferon tipo I (IFN) e também ativam a imunidade inata, desencadeando a morte celular tumoral (MAO *et al.*, 2022).

A aplicação e o desenvolvimento de VLPs e VNPs para a medicina, estão em rápido crescimento, o que leva ao desenvolvimento de pesquisas, incluindo terapias contra o câncer, como encapsular agentes terapêuticos e de contraste, bem como direcionados a ligantes para atingir tecidos específicos usando modificações químicas e genéticas. Essas propriedades possibilitam uma ampla gama de aplicações na terapia do câncer, no *delivery* de drogas, na imunoterapia e no diagnóstico por imagem (CAI *et al.*, 2019).

O objetivo deste estudo foi conhecer e relatar as novas possibilidades de terapias antitumorais através da utilização das Nanopartículas Virais de Planta (VNPs) e das Partículas Semelhantes a Vírus (VLPs) do Vírus do Mosaico do Feijão-Caupi (CPMV).

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa realizada no período de março a abril de 2024, por meio de pesquisas nas bases de dados: PubMed e Science Direct. Foram utilizados os descritores, em inglês, de forma combinada: *cancer*, *immunotherapy*, CPMV e *nanoparticles*.

Os critérios de inclusão foram: artigos publicados na língua inglesa, que abordassem as temáticas propostas para esta pesquisa e que avaliassem o efeito das VNPs e VLPs de CPMV *in vitro* ou *in vivo*, disponibilizados na íntegra. Não foi estabelecido um limite temporal para os artigos incluídos.

Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, trabalhos publicados em eventos, que não abor-

dassem diretamente a proposta estudada e que não atendessem aos demais critérios de inclusão.

Os artigos selecionados foram depositados em *software* para gerenciamento de referências (Mendeley).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O câncer é uma patologia caracterizada por alterações genômicas na qual ocorrem inúmeras mutações pontuais que se acumulam e progridem com mudanças estruturais que culminam no processo de carcinogênese. Essa evolução da progressão tumoral origina antígenos tumorais, que poderiam ser reconhecidos pelo sistema imunológico moléculas estranhas e provocar respostas imunes celulares. O sistema imune desempenha um papel crucial na imunovigilância por meio das células do sistema inato (célula *Natural Killer* (NK), eosinófilos, basófilos, mastócitos, neutrófilos, monócitos, macrófagos e células dendríticas) que atuam matando diretamente as células do tumor ou desencadeando respostas imunes adaptativas. O sistema imune adaptativo, composto por linfócitos B e T, desempenha um papel nas respostas imunes humorais e mediadas por células (ZHANG & ZHANG, 2020).

A imunidade tumoral é caracterizada pelo infiltrado de células imunes inatas e adaptativas no microambiente tumoral (TME) formado por células tumorais, estroma, vasos, linfonodos que drenam o tumor e biomoléculas. Nesse ambiente, ocorrem inúmeros eventos celulares e moleculares que moldam a resposta imune antitumoral e determinam a eficácia das terapias (YU *et al.*, 2019).

O sistema imune possui, portanto, uma maquinaria e uma série complexa de mecanismos para detectar e erradicar células malignas. No entanto, as células tumorais têm a capacidade de se evadirem da resposta imune do hospedeiro.

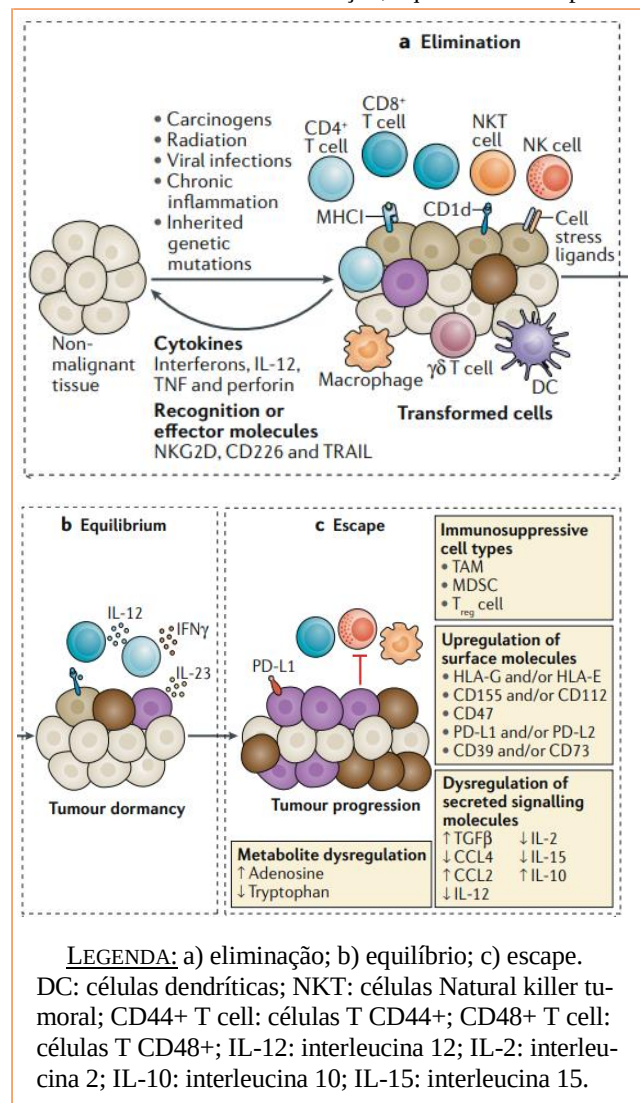
Esses papéis do sistema imune de, por um lado, proteger contra o desenvolvimento do tumor e, ao mesmo tempo, apresentar resistência a ele, é conceituado de imunoeedição do câncer, que acontece por meio de três fases: eliminação, equilíbrio e escape. No decorrer dessas fases, a imunogenicidade do tumor é editada e são adquiridos mecanismos imunossupressores que permitem a progressão da doença (KENNEDY & SALAMA, 2020).

Durante a fase de eliminação o sistema imune inato e adaptativo reconhece e gera uma resposta contra os antígenos específicos do tumor. As células tumorais que escapam da eliminação entram na fase de equilíbrio, na qual o sistema adaptativo promove uma resposta que impede o crescimento total do tumor. Algumas células malignas desenvolvem resistência à resposta imune tumoral e escapam (**Figura 19.2**, a seguir). Esse escape pode ocorrer por alteração ou perda dos antígenos do tumor, manipulação da expressão de citocinas ou ainda por regulação positiva das proteínas de controle imunológico (O'DONNELL *et al.*, 2019).

As imunoterapias anticâncer tornaram-se uma estratégia clínica poderosa para o tratamento das malignidades, sendo considerada um avanço imenso e uma revolução para a oncologia. Atualmente, há um grande número de aprovações de medicamentos imunoterápicos e diversos estudos em fase clínica e pré-clínica. As mais antigas imunoterapias foram aprovadas em 1986 pela *Food and Drug Administration* (FDA) para a leucemia de células pilosas e se baseavam em versões recombinantes de interferon- α (IFN α). Em seguida, a interleucina-2 recombinante (IL-2) foi aprovada pela FDA para o câncer renal metastático em 1992. Nos anos 2000, houve uma estagnação na evolução das investigações das imunoterapias para câncer devido, em grande parte, ao fracasso nos ensaios clínicos de vacinas para câncer, até que

em 2010 foi aprovada a primeira vacina terapêutica para câncer de próstata. Logo depois, em 2013, foi aprovado o primeiro inibidor de *checkpoint* imunológico para melanoma e, a partir de então, vieram as demais classes de imunoterapias (RILEY *et al.*, 2019).

Figura 19.2 Mecanismo de imunoeedição do câncer em três fases: eliminação, equilíbrio e escape.



Fonte: O'DONNELL *et al.* (2019).

A imunoterapia, que visa aumentar as defesas naturais para eliminar as células malignas, esses tratamentos funcionam superando ou aliviando a imunossupressão induzida pelo tumor, permitindo assim a eliminação do tumor imunomediada. As células do sistema imune são,

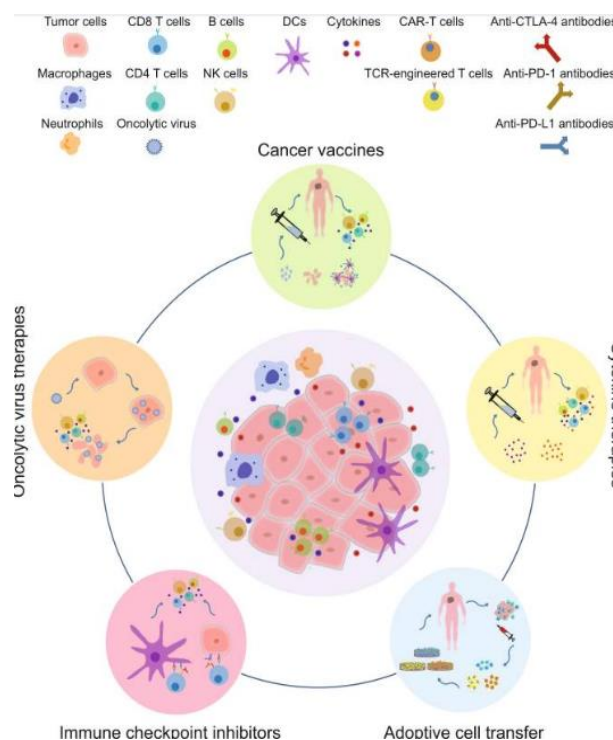
portanto, o cerne da imunoterapia, sendo crucial a compreensão dos infiltrados imunológicos no TME para potencializar as taxas de respostas positivas e desenvolver novas estratégias imunoterápicas. Mesmo com uma pluralidade de células imunes, as tecnologias unicelulares direcionadas são as ferramentas mais poderosas contra o tumor. Embora haja um maior direcionamento para as células T, outras células imunes inatas e adaptativas também demonstram papel importante para a progressão tumoral e para respostas imunoterápicas, como células dendríticas, macrófagos, células NK e células B (ZHANG & ZHANG, 2020).

As medicações imunoterápicas foram desenvolvidas baseadas em estudos dos mecanismos de escape do tumor, visando superar essas vias que levam à fuga. Dessa forma há cinco classes: terapias com citocinas como IL-2 e IFN α ; terapia com vírus oncolíticos; inibidores de checkpoint imunológico (ICIs) cujos principais alvos são o antígeno 4 de linfócitos T citotóxicos (CTLA-4), a proteína 1 de morte celular programada (PD-1) e seu ligante PD-L1; vacinas terapêuticas; transferência celular adotiva que consiste na modificação ex vivo das células T do paciente para gerar reatividade antitumoral específica, conforme ilustrado na Figura 19.3, a seguir (KENNEDY & SALAMA, 2020; RILEY *et al.*, 2019).

Embora muitas vezes sejam mais eficazes e melhor toleradas do que as terapias tradicionais, as imunoterapias utilizadas na prática clínica enfrentam diversos desafios em relação à eficácia uma vez que como nem todos os pacientes respondem às imunoterapias torna-se difícil prever a resposta de cada paciente ao tratamento, sendo de grande interesse a elaboração de imunoterapias específicas para cada paciente tendo como base a expressão de biomarcadores em células cancerígenas e na avaliação de estratégias de tratamento combinado

para melhorar as taxas de resposta. Além disso, as imunoterapias foram originalmente desenvolvidas para cânceres hematológicos, sendo difícil a aplicação em tumores sólidos pelo seu microambiente tumoral compacto (RILEY *et al.*, 2019).

Figura 19.3 As principais categorias de imunoterapia.



Fonte: ZHANG & ZHANG (2020).

As imunoterapias contra o câncer podem levar a perfis de toxicidade específicos, distintos das toxicidades de outras terapias contra o câncer, dependendo do seu mecanismo de ação, podendo induzir efeitos colaterais autoimunes em alguns pacientes, levando a ataques a tecidos saudáveis. Tal como observado com a terapia com IL-2, muitas imunoterapias causam síndrome de liberação de citocinas e síndrome de vazamento vascular, que levam a hipotensão grave, febre, disfunção renal e outros efeitos adversos potencialmente letais. Estas toxicidades requerem frequentemente um tratamento específico, que pode incluir esteroides e terapia

imunomoduladora, para as quais foram publicadas diretrizes de consenso (KENNEDY & SALAMA, 2020).

Dessa forma, para melhorar a eficácia das imunoterapias são necessárias novas abordagens para administrar a imunoterapia de uma forma mais segura e controlada, assim poderia potencializar o efeito curativo destes agentes terapêuticos a uma gama mais ampla de pacientes e também poderiam reduzir a toxicidade. Em particular, tecnologias de distribuição melhoradas poderiam aumentar a acumulação de imunoterapias nos tecidos doentes, permitir um direcionamento mais eficaz do tumor desejado e/ou células imunitárias e reduzir os efeitos adversos. Estão em curso pesquisas para desenvolver novas plataformas de entrega para imunoterapias, incluindo nanopartículas (RILEY *et al.*, 2019).

A nanomedicina está sendo desenvolvida com a finalidade de aprimorar o diagnóstico e tratamento de patologias. As nanopartículas têm alta aplicabilidade na terapia alvo, a fim de moderar os efeitos colaterais. As características dos nanomateriais são suportar uma alta carga de fármacos e/ou reagentes de fluorescência e de contraste e a aptidão de arquitetar as nanopartículas com ligantes específicos, reafirmando a sua habilidade no diagnóstico e tratamento direcionado. Dentre as nanopartículas e nanomateriais em evolução estão as nanoesferas, lipossomas, anticorpos e partículas virais (SHOEB *et al.*, 2021).

Devido a sua nanoestrutura e simetria delineada que são maleáveis no nível atômico por manejo genômico, as partículas virais se tornam uma boa opção para a nanomedicina, por possuírem biocompatibilidade natural, mediada por proteínas. As VNPs oferecem vários locais para modificação: a superfície externa, a superfície interna, a interface da proteína de revestimento e a cavidade interna, todos utilizados pa-

ra modificação e conjugação com outras moléculas (MAO *et al.*, 2022).

Os vírus não patológicos, por exemplo, os vírus de planta, têm se mostrado seguros em diferentes terapias, uma vez que têm sido usados como transportadores para administração direcionada de medicamentos contra o câncer. Uma utilização mais recente é sua aplicação como agentes imunomoduladores e aplicação na imunoterapia contra o câncer (CAI *et al.*, 2019).

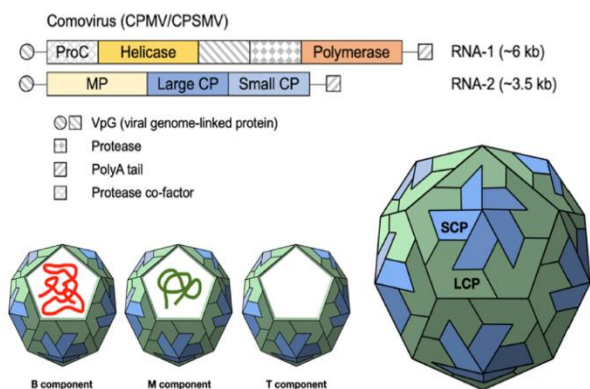
O vírus de plantas não são infecciosos aos humanos, principalmente, pelo fato do tecido vegetal ser morfologicamente diferente do tecido animal. Nas plantas os vírus se movimentam pelo plasmodesma e pelo fluxo de soluto dos feixes vasculares, permitindo a passagem para novas folhas. No tecido animal esses vírus, se conectam a receptores e atravessam a membrana plasmática celular, por endocitose e são liberados por exocitose. As VNPs possuem meia-vida baixa e por isso, são eliminados rapidamente do corpo. Análises *in vitro* demonstraram que VNPs não induzem hemólise e em modelos de embriões de galinhas não foram tóxico e nem teratogênicos, esse estudo, contribui para a análise da toxicidade dos VNP e abre portas para o aprimoramento dessa nanotecnologia (EIBEN *et al.*, 2019).

Dentre os vírus de plantas destaca-se o Vírus do Mosaico do Feijão-Caupi (CPMV), que pertence à ordem *Picornavirales*, à família *Secoviridae* e gênero *Comoviridae* que infectam de modo natural a *Vigna unguiculata* (Feijão-Caupi). Esses comovírus possuem capsídeo icosaédrico, o qual tem a incumbência de proteger o material genético, em torno de 30nm de diâmetro compostos de 60 cópias de cada proteína de revestimento, intituladas S e L do inglês small (S) com 24 kDa e large (L) com 42 kDa, devido aos seus tamanhos, com simetria

pseudo T simetria ($pT = 3$) (BEATTY & LEWIS, 2019).

O CPMV dispõe de um genoma de sentido positivo bipartido composto por RNA-1 e RNA-2, armazenados separadamente por constituintes do capsídeo. Assim, têm-se as partículas B do inglês bottom (detém o RNA-1), M de Middle (mantém o RNA-2) e T de Top (componente vazio). Cada fragmento de RNA possui uma proteína básica (VPG: proteína viral ligada ao genoma) e proteinases específicas do vírus, de suma importância para o início da síntese de RNA. O RNA-1 é o mais pesado, com 5957 nts, tem a função de codificar proteínas do maquinário de replicação, e o RNA-2, com 3732 nts codifica proteínas de estrutura e de movimento, permitindo a passagem do vírus às células (BEISS *et al.*, 2022).

Figura 19.4 Organização do genoma e empacotamento do RNA de CPMV.



Fonte: BEISS *et al.* (2022).

Das VNPs surgiu a ideia de produzir partículas semelhantes a vírus (VLPs), que são uma subclasse de VNPs desprovidas de material genético e, portanto, deficientes de replicação (SHOEB *et al.*, 2021). No entanto, as VLPs mantêm a estrutura do capsídeo, podendo, consequentemente, provocar uma resposta imune semelhante ao vírus. Por essas características, as VLPs são partículas ideais para imunoterapia,

além de terem a capacidade de encapsular moléculas terapêuticas dentro dos capsídeos para geração de imagens, bem como para diversas aplicações de distribuição de medicamentos (ZHENG *et al.*, 2019).

As VNPs e VLPs de CPMV se ligam, no corpo humano, à vimentina, uma proteína que está localizada na superfície celular e tem regulação positiva na evolução tumoral, sendo assim, um bom biomarcador e interessante para o tratamento do câncer. Essa interação possibilita o uso dessas nanopartículas como estratégia de direcionamento tumoral, para se ligar às células tumorais com expressão da vimentina (POKORSKI & STEINMETZ, 2011).

Uma das possibilidades de aplicação das VNPs e VLPs é no desenvolvimento de vacinas contra o câncer. Uma inovação recente no campo das vacinas é a criação de vacinas contra o câncer *in situ*, onde um agente imunestimulante é administrado diretamente no local do tumor. Essa modalidade de vacina provoca uma forte resposta imune antitumoral de memória, induzindo a morte imunogênica de células cancerígenas, o que facilita a liberação de antígenos associados a tumores, aumenta o número de células apresentadoras de antígenos e aumenta a indução de respostas antitumorais de células T, resultando em uma resposta antitumoral sistêmica (ZHENG *et al.*, 2019).

Recentemente, foi demonstrado que VNPs de CPMV foram capazes de induzir respostas antitumorais em vários modelos murinos de câncer quando introduzido em um microambiente tumoral como uma vacinação *in situ*. O vírus ativou a resposta imune inata e estimulou uma resposta imune adaptativa para eliminar células malignas em modelos de melanoma, câncer de ovário, mama e cólon (LIZOTTE *et al.*, 2016).

Essa resposta demonstra o potencial de uma nanopartícula de vírus gerar uma resposta imu-

ne eficaz e duradoura contra tumores por meio da vacinação *in situ*. Algo que pode ser justificado pelo fato de, embora não sejam infecciosos para mamíferos, os vírus de planta apresentam padrões moleculares associados à patógenos (PAMPs) e ativam receptores de reconhecimento de patógenos (PRRs) como o TLRs (receptores Toll-like) (BEISS *et al.*, 2022).

O conjunto do capsídeo e RNA das VNPs contribuem para o seu efeito imunoestimulante, uma vez que o RNA encapsulado ativa TLR7 e as proteínas do capsídeo ativam TLR2 e TLR4. Portanto, as VNPs de CPMV podem gerar uma resposta mais potente que as VLPs devido à presença do RNA gerar uma sinalização adicional do TLR7 levando à secreção de interferon tipo I. Além disso, a vacinação *in situ* de VNPs de CPMV ativa células imunes inatas (mudança de macrófagos M2 para M1, recrutamento e ativação de células Natural Killer, células dendríticas e neutrófilos N1), iniciando assim uma cascata de mecanismos de morte de células tumorais, resultando na geração de uma imunidade antitumoral adaptativa funcionalmente ativa via CD4⁺ específico para antígeno tumoral e células T efectoras CD8⁺ e células T de memória (WANG & BEISS, 2019).

Ademais, a eficácia das VNPs de CPMV já foram estudadas em tratamento combinado com radiação, quimioterapia, e inibidores de checkpoint (CAI *et al.*, 2019; WANG & STEINMETZ, 2020).

Em relação ao *delivery* de drogas, foi realizado um estudo *in vitro* usando o CPMV encapsulado com mitoxantrona, garantiu a entrega e manteve a eficiência da droga em células de glioblastoma, tais resultados podem levar ao desenvolvimento de terapias com menos toxicidade e efeitos colaterais para os pacientes, proporcionando melhor qualidade de vida (LAM *et al.*, 2018).

No que diz respeito às VLPs de CPMV, foram utilizadas na terapêutica de vários modelos de tumores murinos pouco imunogênicos, sendo capaz de induzir imunidade antitumoral de longa duração e erradicar locais metastáticos. Além disso, as VLPs de CPMV foram comparadas com outras nanopartículas de vírus de planta e se mostraram se uma imunoterapia superior. Quando combinadas com radiação, as VLPs foram capazes de tratar com eficácia melanoma oral avançado em animais de estimação (ZHENG *et al.*, 2019).

CONCLUSÃO

Neste trabalho, apresentamos a aplicação das VNPs e VLPs de CPMV para uso na imunoterapia contra o câncer, especialmente como vacinação *in situ*, combinadas com outra terapias e como *delivery* de drogas.

A combinação de terapias contra o câncer está se tornando um padrão para obter eficácia e segurança nos tratamentos. De tal modo que a compreensão dos mecanismos imunoterápicos facilita a utilização de nanopartículas de vírus de plantas, uma vez que essas oferecem a possibilidade de transportar medicamento, atuar como adjuvante em vacinas, combinados com quimioterapia, radioterapia e outras imunoterapias. Ademais, a vacinação *in situ* de VNPs e VLPs de CPMV possui um potencial terapêutico significativo por múltiplas razões positivas.

Posto que aqui foram apresentados brevemente alguns dos mecanismos de reconhecimento das nanopartículas de CPMV, os mecanismos celulares que medeiam a resposta não são claros. Sendo, portanto, indispensável a investigação detalhada dos mecanismos de ação dessas nanopartículas, bem como testá-las em outros modelos de câncer e em combinações terapêuticas diversas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BEATTY, Perrin H.; LEWIS, John D. Cowpea mosaic virus nanoparticles for cancer imaging and therapy. *Advanced Drug Delivery Reviews*, [s. l.], v. 145, p. 130–144, 2019. DOI:10.1016/j.addr.2019.04.005
- BEISS, Veronique *et al.* Cowpea Mosaic Virus Outperforms Other Members of the Secoviridae as in Situ Vaccine for Cancer Immunotherapy. *Molecular Pharmaceutics*, [s. l.], v. 19, n. 5, p. 1573–1585, 2022. DOI:10.1021/acs.molpharmaceut.2c00058
- CAI, Hui *et al.* Cowpea Mosaic Virus Immunotherapy Combined with Cyclophosphamide Reduces Breast Cancer Tumor Burden and Inhibits Lung Metastasis. *Advanced Science*, [s. l.], v. 6, n. 16, 2019. DOI:10.1002/advs.201802281
- EIBEN, Sabine *et al.* Plant virus-based materials for biomedical applications: Trends and prospects. *Advanced Drug Delivery Reviews*, [s. l.], v. 145, p. 96–118, 2019. DOI:10.1016/j.addr.2018.08.011
- KENNEDY, Lucy Boyce; SALAMA, April K. S. A review of cancer immunotherapy toxicity. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, [s. l.], v. 70, n. 2, p. 86–104, 2020. DOI:10.3322/caac.21596
- LAM, Patricia; LIN, Richard D.; STEINMETZ, Nicole F. Delivery of mitoxantrone using a plant virus-based nanoparticle for the treatment of glioblastomas. *Journal of Materials Chemistry B*, [s. l.], v. 6, n. 37, p. 5888–5895, 2018.
- LIZOTTE, P. H. *et al.* In situ vaccination with cowpea mosaic virus nanoparticles suppresses metastatic cancer. *Nature Nanotechnology*, [s. l.], v. 11, n. 3, p. 295–303, 2016. DOI:10.1038/nnano.2015.292
- MAO, Chenkai *et al.* Cowpea mosaic virus stimulates antitumor immunity through recognition by multiple MYD88-dependent toll-like receptors. [s. l.], p. 1–30, 2022. DOI:10.1016/j.biomaterials.2021.120914
- O'DONNELL, Jake S.; TENG, Michele W.L.; SMYTH, Mark J. Cancer immunoediting and resistance to T cell-based immunotherapy. *Nature Reviews Clinical Oncology*, [s. l.], v. 16, n. 3, p. 151–167, 2019. DOI:10.1038/s41571-018-0142-8
- POKORSKI, Jonathan K.; STEINMETZ, Nicole F. The art of engineering viral nanoparticles. *Molecular Pharmaceutics*, [s. l.], v. 8, n. 1, p. 29–43, 2011. DOI:10.1021/mp100225y
- RILEY, Rachel S. *et al.* Delivery technologies for cancer immunotherapy. *Nature Reviews Drug Discovery*, [s. l.], v. 18, n. 3, p. 175–196, 2019. DOI:10.1038/s41573-018-0006-z
- SHOEB, Erum *et al.* Frontiers in bioengineering and biotechnology: Plant nanoparticles for anti-cancer therapy. *Vaccines*, [s. l.], v. 9, n. 8, p. 1–15, 2021. DOI:10.3390/vaccines9080830
- WANG, Chao; BEISS, Veronique; STEINMETZ, Nicole F. Cowpea mosaic virus nanoparticles and empty virus-like particles show distinct but overlapping immunostimulatory properties. *Journal of virology*, v. 93, n. 21, p. 10.1128/jvi.00129-19, 2019. DOI:10.1128/jvi.00129-19
- WANG, Chao; STEINMETZ, Nicole F. A combination of cowpea mosaic virus and immune checkpoint therapy synergistically improves therapeutic efficacy in three tumor models. *Advanced functional materials*, v. 30, n. 27, p. 2002299, 2020. DOI:10.1002/adfm.202002299
- YU, Wei Di *et al.* Mechanisms and therapeutic potentials of cancer immunotherapy in combination with radiotherapy and/or chemotherapy. *Cancer Letters*, [s. l.], v. 452, n. February, p. 66–70, 2019. DOI:10.1016/j.canlet.2019.02.048
- ZDANOWICZ, Michał; CHROBOCZEK, Jadwiga. Virus-like particles as drug delivery vectors. *Acta Biochimica Polonica*, [s. l.], v. 63, n. 3, p. 469–473, 2016. DOI:10.18388/abp.2016_1275
- ZHANG, Yuanyuan; ZHANG, Zemin. The history and advances in cancer immunotherapy: understanding the characteristics of tumor-infiltrating immune cells and their therapeutic implications. *Cellular and Molecular Immunology*, [s. l.], v. 17, n. 8, p. 807–821, 2020. DOI:10.1038/s41423-020-0488-6
- ZHENG, Yi *et al.* Freeze-Drying to Produce Efficacious CPMV Virus-like Particles. *Nano Letters*, [s. l.], v. 19, n. 3, p. 2099–2105, 2019. DOI:10.1021/acs.nanolett.9b00300

ÍNDICE REMISSIVO

- Abordagens cirúrgicas → 42
Anemia → 141
Anemia falciforme → 89
Assistência ao paciente → 148
CA de colorretal → 161
Câncer → 7, 175
Carcinoma hepatocelular → 66
Carcinoma Oral → 20
CID-10 → 161
Cigarro Eletrônico → 20
CPMV → 175
Cuidados Paliativos → 1
Distúrbio Plaquetário → 112
Distúrbios Hereditários → 112
Doenças hematológicas → 101
Emergências Oncológicas → 148
Estadiamento de neoplasia → 161
Fatores de Risco → 26
Ferritina → 122
Gliomas → 131
Hematologia, 7
Hiperferriinemia secundária → 122
Hiperferritinemia → 122
HIV → 101
Hormônio → 15
Imunoterapia → 66
Linfoma Hodgkin → 76
Linfoma não Hodgkin → 76
Meduloblastoma → 131
Mieloma Múltiplo → 7, 26
Nanopartículas → 175
Neoplasia → 15, 32
Neoplasias → 42, 148
Neoplasias hematológicas → 76
Neurocirurgia → 131
Oncologia → 1, 66
Pediatría → 1
Perspectiva → 26
Plexo braquial → 42
Pulmão → 32
Reação Transfusional → 52
Síndrome de Bernard-Soulier → 112
Tabagismo → 20
Talassemia → 89
Terapia gênica → 89
Transfusão → 52
Transfusão sanguínea → 141
Transfusão Sanguínea → 52
Tratamento → 141
Trombocitopenia → 101
Tumor fibroso → 32
Útero → 15