

Oncologia e Hematologia

Organizadores

Guilherme Barroso Langoni de Freitas
Ana Flávia Palhares Resende

Edição X

ONCOLOGIA E HEMATOLOGIA

Edição X

Organizadores

Guilherme Barroso Langoni de Freitas
Ana Flávia Palhares Resende



2024

2024 by Editora Pasteur
Copyright © Editora Pasteur

Editor Chefe:

Dr. Guilherme Barroso Langoni de Freitas

Corpo Editorial:

Dr. Alaercio Aparecido de Oliveira

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

Dra. Aldenora Maria Ximenes Rodrigues

MSc. Aline de Oliveira Brandão

(Universidade Federal de Minas Gerais - MG)

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 hematolo./ FREITAS, G.B.L.; RESENDE,
A.F.P. - Irati: Pasteur, 2024.

1 livro digital; 197 p.; ed. VIII; il.

Modo de acesso: Internet

ISBN 978-65-6029-191-1

<https://doi.org/10.59290/978-65-6029-191-1>

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

I. Título.

CDD 610

CDU 616-006

Oncologia e Hematologia

Edição X

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. X.

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

SUMÁRIO

Capítulo 1

ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA DOS CASOS DE NEOPLASIA MALIGNA DE TIREOIDE NA REGIÃO SUDESTE DO BRASIL 1

Capítulo 2

COLETA SANGUÍNEA EM HEMOFÍLICOS: ESTRATÉGIAS PARA UM MANEJO SEGURO E EFICAZ 9

Capítulo 3

INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL: APLICAÇÕES NO DIAGNÓSTICO DE CÂNCER DE MAMA 18

Capítulo 4

TUMORES DE ESTROMA GASTROINTESTINAL: DA PATOGÊNESE ÀS SÍNDROMES GENÉTICAS 27

Capítulo 5

TUMORES DE ESTROMA GASTROINTESTINAL: DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO 35

Capítulo 6

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA SOBRECARGA DE FERRO: TERAPIAS ATUAIS E PROMISSORAS 42

Capítulo 7

ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA DAS LEUCEMIAS, LINFOMAS E MIELOMA MÚLTIPLO. 61

Capítulo 8

PREVENÇÃO E DIAGNÓSTICO PRECOCE DO CÂNCER BUCAL 94

Capítulo 9

CUIDADOS NECESSÁRIOS NO TRATAMENTO ODONTOLÓGICO DE PACIENTES COM CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO 102

Capítulo 10

REFLEXÕES SOBRE FATORES DE RISCO, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DO CÂNCER COLORRETAL 115

SUMÁRIO

Capítulo 11	
LINFOMA DE BURKITT ABDOMINAL	124
Capítulo 12	
ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA: ESTADIAMENTO E ABORDAGEM TERAPÊUTICA	128
Capítulo 13	
CARCINOMA BASOCELULAR: DIAGNÓSTICO, GESTÃO E AVANÇOS TECNOLÓGICOS	136
Capítulo 14	
TRATAMENTO E DIAGNÓSTICO DE CÂNCER DE MAMA TRIPLO-NEGATIVO: UMA REVISÃO LITERÁRIA (2020-2024)	141
Capítulo 15	
ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA DE PARATIREOIDECTOMIA TOTAL NA ONCOLOGIA	155
Capítulo 16	
O CÂNCER CERVICAL E A IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO PRECOCE E VACINAÇÃO CONTRA O PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV)	164
Capítulo 17	
CIRURGIA ROBÓTICA NO TRATAMENTO DO CÂNCER COLORRETAL: INOVAÇÃO, IMPACTO E DESAFIOS FUTUROS	175
Capítulo 18	
IMPACTO DOS CUIDADOS PALIATIVOS NA QUALIDADE DE VIDA DOS PACIENTES ONCO-HEMATOLÓGICOS	Erro! Indicador não definido.

Capítulo 1

ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA DOS CASOS DE NEOPLASIA MALIGNA DE TIREOIDE NA REGIÃO SUDESTE DO BRASIL

GABRIELA SANCHES GUERATO¹
JÚLIA BRANDÃO COSTA²
PRISCILA CARDOSO ALVES AURELIANO³
ANDRÉ PASTORE MESQUITA²
SAMYRA ROBERTA ASSIS SOUZA⁴
MAICON JEAN DE ALMEIDA DA SILVA⁵
RAZZO DA SILVA FERREIRA⁶
LUCAS DA SILVA TEIXEIRA⁷

¹Discente - Graduanda em Medicina pela Universidade Municipal de São Caetano do Sul.

²Discente - Graduanda em Medicina pela Universidade Santo Amaro.

³Discente - Graduanda em Medicina pela Universidade Maurício de Nassau

⁴Discente- Graduanda em Medicina pela Universidade de Marília

⁵Discente- Graduando em Medicina pela Universidade Nove de Julho

⁶Discente - Graduando em Medicina pela Universidade São Judas Tadeu

⁷Discente - Graduando em Medicina pela Universidad Privada Maria Serrana - PY

Palavras-Chave: Oncologia Endócrina; Epidemiologia; Câncer de Tireoide.

INTRODUÇÃO

A tireoide é uma glandula responsável por regular a função de órgãos como coração, cérebro, fígado e rins (“O que é-a Tireoide?- Departamento de tireoide da SBEM”, [s.d]). Também interfere no crescimento e desenvolvimento de crianças e adolescentes, regulação de ciclos menstruais, infertilidade, peso, memória, concentração, humor e controle emocional.

Localizada na porção anterior do pescoço, engloba a traqueia e é formada por dois lóbulos que são conectados pelo istmo (GRIMM, 2022). Responsável pela produção dos hormônios triiodotironina (T3) e tiroxina (T4), recebe comandos da hipófise anterior, que por sua vez responde ao hipotálamo (“O que é-a Tireoide?- Departamento de tireoide da SBEM”).

O câncer de tireoide é a neoplasia maligna mais comum do sistema endócrino e sua incidência tem aumentado a partir da década de 1990 (BORGES *et al.*, 2020). Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), no Brasil entre 2020 e 2022, forma. Diagnosticados mais de 13 mil casos da doença, sendo a maioria em mulheres (“Câncer de tireoide”).

Embora seja a neoplasia mais comum do sistema endócrino, o cancer de tireoide nao apresenta impacto significativo na mortalidade (BRAY, *et al.*, 2015). Este fato pode estar relacionado. Ao diagnostico mais precoce e ao bom prognóstico do tratamento (LA VECCHIA, *et al.*, 2014).

Entre os fatores que podem auxiliar no desenvolvimento de câncer de tireoide, pode-se destacar a exposição ambiental ou profissional a radiação, doença tireoidiana benigna prévia, como adenomas e bócio, há ainda os fatores hormonais, como anormalidades no ciclo menstrual, paridade, obesidade, além de histórico familiar positivo para câncer. Não menos importante, há os fatores de risco associados com a

ingestão de iodo e alimentos iodados (RICARDO *et al.*, 2024).

As neoplasias da glândula tireoide podem ser carcinoma papilífero, folicular, medular, anaplásico. Sendo destes, o papilífero o mais comum, representando cerca de 80% dos casos, histologicamente caracteriza-se por padrões papilares e células com núcleos amplos e irregulares. O segundo tipo mais comum é o carcinoma folicular, o qual apresenta folículos tireoidianos bem definidos e pode ser encapsulado ou não (“Câncer de Tireoide – Departamento de Tireoide da SBEM”; DRUMOND & DRUMOND, 2021).

Entre as neoplasias da tireoide também há os de menor incidência, como o carcinoma medular e o anaplásico. O carcinoma medular é derivado das células C da tireoide, as quais são responsáveis pela produção de calcitonina, podem estar relacionados com neoplasias endócrinas múltiplas. Já o carcinoma anaplásico é um dos tipos mais raros e agressivos, geralmente afeta pessoas idosas e tem prognóstico muito ruim, com alta capacidade de metástase.

Assim, torna-se necessário analisar de forma detalhada a incidência de casos de neoplasia maligna de tireoide, avaliar a prevalência da doença, bem como os fatores que provocaram esse aumento, principalmente na região Sudeste.

MÉTODO

Este estudo caracteriza-se como documental, quantitativo, retrospectivo e descritivo, com foco na análise de dados epidemiológicos referentes aos casos de neoplasia maligna de tireoide na região Sudeste do Brasil. Os dados foram extraídos do banco **TABNET/DATASUS**, abrangendo o período de 2013 a 2024. A fonte de dados utilizada inclui registros do Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA) e de outros módulos disponíveis no DATASUS, o

que garante a confiabilidade e abrangência das informações.

As variáveis analisadas foram:

Sexo: Masculino e feminino.

Faixa etária: Classificações etárias determinadas pelo sistema DATASUS.

Unidade federativa: Distribuição dos casos nos estados de São Paulo, Rio de Janeiro, Minas Gerais e Espírito Santo.

Estadiamento: Comparação dos estádios dos tumores por estado.

A análise dos dados foi realizada de forma comparativa, buscando identificar variações nas taxas de incidência e prevalência entre os estados da região Sudeste e ao longo do período estudado. O estudo também avalia a evolução dos casos de acordo com as faixas etárias e o sexo, permitindo uma caracterização detalhada da população acometida.

Os dados foram organizados e tratados utilizando ferramentas de análise estatística descritiva, visando traçar um panorama epidemiológico da neoplasia maligna de tireoide na região. Foram seguidos critérios rigorosos de inclusão e exclusão de dados, garantindo a relevância e atualidade das informações analisadas. Esta abordagem permite que os resultados reflitam com precisão a realidade epidemiológica da neoplasia na região, fornecendo uma base sólida para discussões sobre políticas públicas de saúde e estratégias de prevenção e controle.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A região Sudeste do Brasil registrou um total de 21.532 casos de neoplasia maligna de tireoide no período estudado, o que representa aproximadamente 42,6% dos 50.545 casos identificados em todo o país. A distribuição de casos na região por estado foi a seguinte: São Paulo registrou 15.225 casos (70,7% dos casos do Sudeste), seguido por Minas Gerais com 3.707 casos (17,2%), Rio de Janeiro com 1.945

casos (9%), e Espírito Santo com 655 casos (3,0%). O número de casos em São Paulo merece destaque, pois este estado, embora seja o mais populoso, apresenta uma incidência desproporcionalmente alta em comparação com os demais. Considerando as populações estimadas de cada estado – São Paulo com 44 milhões de habitantes, Minas Gerais com 20 milhões, Rio de Janeiro com 16 milhões e Espírito Santo com 4 milhões – seria esperada uma distribuição proporcional de casos de neoplasia maligna de tireoide. Dessa forma, uma distribuição homogênea indicaria aproximadamente 9.395 casos em São Paulo, 4.270 casos em Minas Gerais, 3.416 casos no Rio de Janeiro e 854 casos no Espírito Santo. Entretanto, observa-se que o número de casos em São Paulo (15.225) é 62% superior ao esperado, enquanto Minas Gerais apresenta um número 13% menor que o esperado, e Rio de Janeiro e Espírito Santo registram quantidades 43% e 23% menores, respectivamente. Esses dados sugerem uma concentração mais elevada de diagnósticos em São Paulo, que pode estar associada a fatores como maior disponibilidade de exames de diagnóstico, diferenças ambientais e socioeconômicas, além de possíveis variações nos fatores de risco regionais.

Dos 21.532 casos de neoplasia maligna de tireoide registrados na região Sudeste, 18.344 ocorreram em mulheres e 3.188 em homens. Isso significa que 85,2% dos casos foram diagnosticados no sexo feminino e 14,8% no sexo masculino. Assim, as mulheres foram acometidas cerca de 5,8 vezes mais frequentemente do que os homens. A análise por estado indica os seguintes dados sobre a predominância de casos no sexo feminino na região. Em São Paulo, foram diagnosticados 13.222 casos em mulheres e 2.003 em homens, indicando que as mulheres foram afetadas 6,6 vezes mais do que os homens. No Rio de Janeiro, registraram-se 1.570 casos em mulheres e 375 em homens, uma

diferença de 4,2 vezes. No Espírito Santo, foram 537 mulheres e 118 homens, com as mulheres sendo acometidas 4,6 vezes mais. Em Minas Gerais, houve 3.015 casos em mulheres e 692 em homens, com uma proporção de 4,4 vezes mais casos em mulheres do que em homens. Isso indica que a proporção de diagnósticos de neoplasia maligna de tireoide em mulheres em São Paulo é cerca de 1,14 vezes maior do que a proporção geral de toda a região Sudeste. Comparando-se com os outros estados, observa-se que a proporção de casos em mulheres em São Paulo é 1,57 vezes maior do que no Rio de Janeiro, 1,43 vezes superior do que

no Espírito Santo e 1,5 vezes maior do que em Minas Gerais. Esses dados evidenciam que São Paulo não apenas concentra proporcionalmente a maior parte dos diagnósticos, como também exibe uma predominância feminina mais acentuada do que nos demais estados da região Sudeste.

A população de 40 a 69 anos foi a mais acometida por neoplasia maligna de tireoide, totalizando 14.414 casos, o que corresponde a aproximadamente 66,9% dos 21.532 casos registrados na região Sudeste (**Figura 1.1 e 1.2**)

Figura 1.1 Número de casos por faixa etária

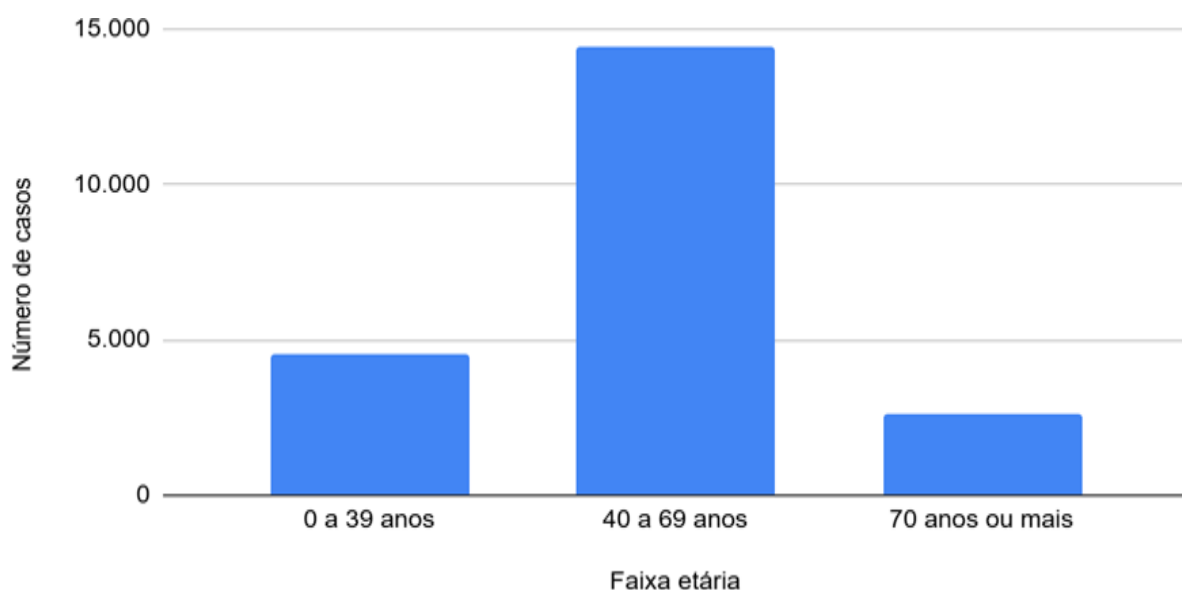
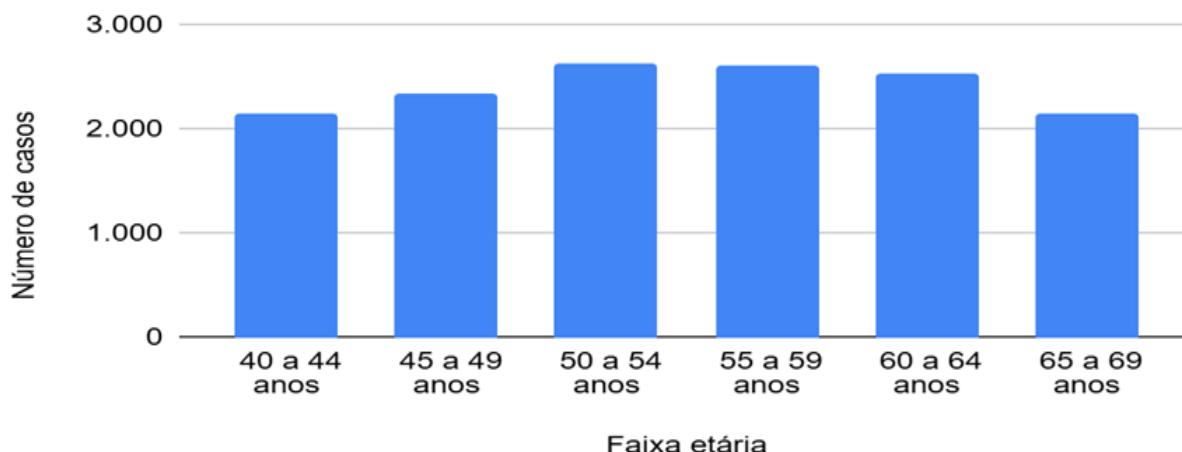


Figura 1.2 Número de casos por Faixa etária

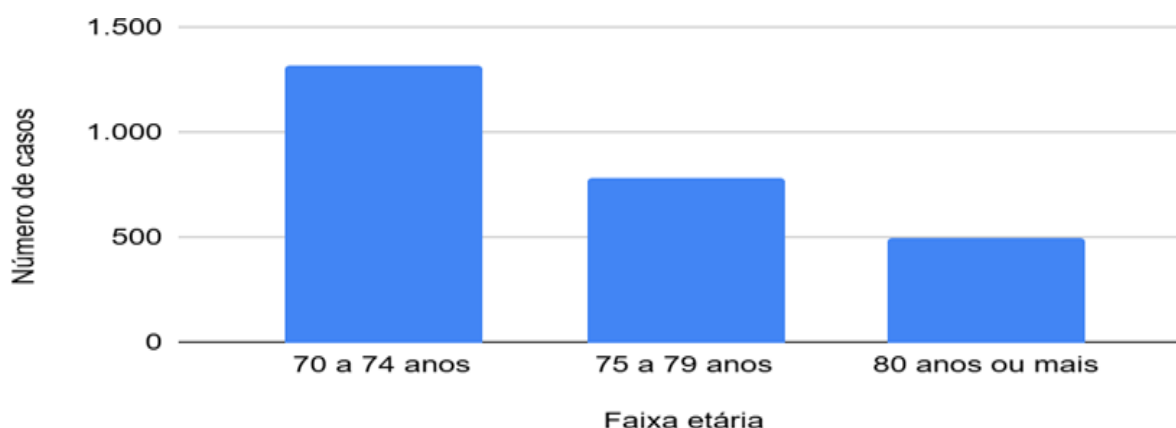


Dentro desse grupo, a faixa etária de 50 a 54 anos destacou-se como a mais afetada, com 2.622 casos, representando 12,2% do total de casos na região.

Na população de 70 anos ou mais, observou-se uma queda gradual no número de casos com o avanço da idade. Após os 65 a 69 anos, com 2.160 casos, o número caiu para 1.324 na faixa de 70 a 74 anos, representando uma queda de aproximadamente 38,7%. A redução conti-

nuou de 70 a 74 anos para 75 a 79 anos, com o número de casos caindo de 1.324 para 788, uma diminuição de 40,5%. Por fim, entre 75 a 79 anos e a faixa de 80 anos ou mais, houve nova redução de 37,2%, com os casos diminuindo de 788 para 495. No total, a população de 70 anos ou mais registrou 2.607 casos, confirmando a tendência de menor incidência de casos com o envelhecimento além dos 70 anos (**Figura 1.3**).

Figura 1.3 Número de casos por faixa etária



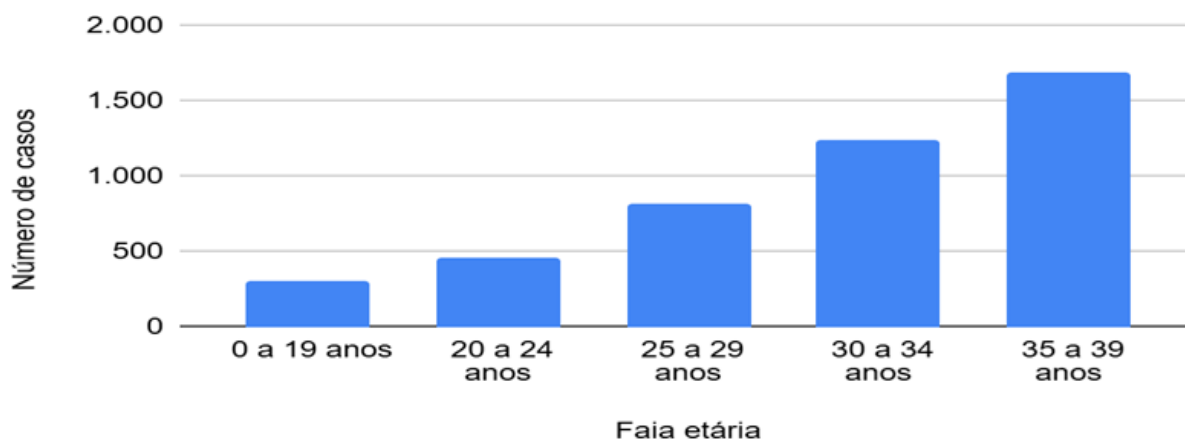
As faixas etárias mais jovens também apresentaram um aumento progressivo nos casos com o avanço da idade. Entre 0 a 19 anos, foram registrados 303 casos. Na faixa de 20 a 24 anos, o número subiu para 460, um crescimento de

51,8%. Dos 25 aos 29 anos, o aumento continuou, apresentando 821 casos, um incremento de 78,5% em relação à faixa anterior. Na faixa de 30 a 34 anos, os casos aumentaram para 1.239, representando um crescimento de 50,9%

em relação aos 25 a 29 anos. Finalmente, entre 35 e 39 anos, o número de casos chegou a

1.688, um aumento de 36,2% em relação à faixa de 30 a 34 anos (**Figura 1.4**).

Figura 1.4 Número de casos por faixa etária



Esse padrão de distribuição etária sugere uma incidência crescente na população de meia-idade, com pico entre 50 a 54 anos e, posteriormente, uma redução significativa nas faixas de 70 anos ou mais.

Os dados de estadiamento para os casos de neoplasia maligna de tireoide são limitados, uma vez que, dos 21.532 casos totais, apenas 723 (ou 3,4%) possuem informações disponíveis sobre o estadiamento. Entre os demais, 8.930 casos foram classificados como "Não se aplica" e 11.879 como "Ignorado". Dos 723 casos com estadiamento conhecido, 60 foram classificados como estadiamento 0, representando 8,3% dos casos analisados. Os 60 casos foram distribuídos da seguinte forma: São Paulo registrou 45 casos (75%), o que é 4,3 pontos percentuais acima do esperado; Minas Gerais teve 13 casos (21,7%), 4,5 pontos acima do esperado; o Rio de Janeiro apresentou 2 casos (3,3%), 5,7 pontos abaixo do esperado; e o Espírito Santo não teve registros, 3 pontos abaixo do esperado. No estadiamento 1, dos 33 casos registrados (4,6% dos 723 casos), 20 foram em São Paulo (60,6%), representando 10,1 pon-

tos percentuais abaixo do esperado; Minas Gerais registrou 8 casos (24,2%), 7 pontos acima do esperado; o Rio de Janeiro, com 4 casos (12,1%), ficou 3,1 pontos acima do esperado; enquanto o Espírito Santo, com 1 caso (3%), apresentou o valor esperado. No estadiamento 2, com 32 casos (4,4% dos casos com estadiamento), São Paulo teve 16 (50%), 20,7 pontos percentuais abaixo do esperado. Minas Gerais registrou 9 casos (28,1%), 10,9 pontos acima do esperado; o Rio de Janeiro, com 7 casos (21,9%), ficou 12,9 pontos acima do esperado; e o Espírito Santo não registrou casos, 3 pontos abaixo do esperado. Para o estadiamento 3, que compreendeu 124 casos (17,2%), São Paulo apresentou 55 casos (44,4%), 26,3 pontos abaixo do esperado. Minas Gerais, com 29 casos (23,4%), ficou 6,2 pontos acima do esperado; o Rio de Janeiro teve 34 casos (27,4%), 18,4 pontos acima do esperado; e o Espírito Santo registrou 6 casos (4,8%), 1,8 pontos acima do esperado. Já o estadiamento 4, com 474 casos (65,6%), teve a seguinte distribuição: São Paulo apresentou 243 casos (51,3%), 19,4 pontos percentuais abaixo do esperado; Minas Gerais teve

132 casos (27,8%), 10,6 pontos acima do esperado; o Rio de Janeiro, com 65 casos (13,7%), ficou 4,7 pontos acima do esperado; e o Espírito Santo, com 34 casos (7,2%), apresentou 4,2 pontos acima do esperado. Esses resultados indicam que, apesar de São Paulo concentrar a maioria dos casos totais, sua proporção de casos nos estadiamentos avançados foi inferior ao esperado, enquanto Minas Gerais e Rio de Janeiro apresentaram uma sobre-representação nesses mesmos estágios. Esse padrão sugere possíveis diferenças nos estágios de detecção entre os estados, com São Paulo tendo maior proporção de casos nos estágios iniciais em comparação aos demais.

CONCLUSÃO

A análise epidemiológica dos casos de neoplasia maligna de tireoide na região Sudeste do Brasil revelou um perfil característico da doença na região. Observou-se uma maior prevalência em mulheres, especialmente na faixa etária entre 40 e 69 anos, corroborando com estudos nacionais e internacionais. A concentração de casos em São Paulo, apesar de esperada de-

vido à maior população, evidencia a necessidade de investigações mais aprofundadas sobre os fatores que influenciam essa disparidade em relação aos demais estados da região. Os resultados deste estudo possuem importantes implicações para a prática clínica e para a formulação de políticas públicas de saúde. A identificação de grupos populacionais mais vulneráveis, como mulheres da faixa etária entre 50 a 54 anos, residentes sumariamente em São Paulo, permite direcionar as ações de prevenção e controle para essas população mais afetada. Além disso, a necessidade de aprimorar os sistemas de informação e a coleta de dados mais detalhados sobre os casos de câncer de tireoide é evidente. Em suma, os resultados deste estudo demonstram a importância de realizar análises epidemiológicas para compreender a distribuição e os fatores associados à neoplasia maligna de tireoide. As informações obtidas podem auxiliar na formulação de políticas públicas mais eficazes e na melhoria da qualidade de vida dos pacientes. É fundamental continuar investindo em pesquisas nessa área, com o objetivo de prevenir e controlar as neoplasias malignas de tireóide no sudeste brasileiro.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BIBLE, K. C., *et al.* (2021). American Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer. **Thyroid**, 31(3), 337–386.

BORGES, A. K. da M., *et al.* (2020). Câncer de tireoide no Brasil: estudo descritivo dos casos informados pelos registros hospitalares de câncer, 2000-2016. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, 29(4).

RAY, F., *et al.* (2015). Cancer incidence in five continents: inclusion criteria, highlights from volume X and the global status of cancer registration. **International Journal of Cancer**, 137(9), 2060–2071.

DRUMOND, E. de F., & Drumond, M. C. F. (2021). Câncer de tireoide no Brasil: o que dizem e o que não dizem os registros hospitalares de câncer. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, 30(3).

GRIMM, D. (2022). Recent advances in thyroid cancer research. **International Journal of Molecular Sciences**, 23(9), 4631.

LA VECCHIA, C., *et al.* (2014). Thyroid cancer mortality and incidence: a global overview. **International Journal of Cancer**, 136(9), 2187–2195.

RICARDO, P. G., *et al.* (2024). Fatores de risco para carcinoma bem diferenciado de tireoide: análise crítica de 463 casos [Internet]. Recuperado de <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-639244>.

O QUE É A TIREOIDE? – Departamento de Tireoide da SBEM [Internet]. Recuperado de <https://www.tireoide.org.br/para-o-publico/o-que-e-a-tireoide/>.

CÂNCER DE TIREOIDE [Internet]. Recuperado de <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/tireoide>.

CÂNCER DE TIREOIDE – Departamento de Tireoide da SBEM [Internet]. Recuperado de <https://www.tireoide.org.br/para-o-publico/disturbios/cancer-de-tireoide/>.

Capítulo 2

COLETA SANGUÍNEA EM HEMOFÍLICOS: ESTRATÉGIAS PARA UM MANEJO SEGURO E EFICAZ

ANDRESSA VANESSA ALVES DE AMORIM¹
FRANCISCA GABRIELA RODRIGUES DA SILVA¹
LARA STEPHANNY BARROS DA SILVA¹
MARILLIA SOUSA FREITAS¹
ANTONIEL DE OLIVEIRA SOARES²

¹Discente – Curso de biomedicina, Universidade Potiguar, Mossoró, RN, Brasil.

²Docente – Curso de Bacharelado de Biomedicina, Universidade Potiguar, Mossoró, RN, Brasil.

Palavras-Chave: Hemofilia; Coleta Sanguínea; Coagulação.

INTRODUÇÃO

A coleta sanguínea, também conhecida como flebotomia, surgiu da necessidade de aprimorar os conhecimentos em saúde para manter o equilíbrio corporal e promover a homeostasia. Ao longo do tempo, essa prática evoluiu, permitindo diagnósticos mais precisos e tratamentos mais eficazes, contribuindo para a identificação de doenças subjacentes, mesmo em pacientes assintomáticos (MCCALL, 2021). Atualmente, a flebotomia é um procedimento essencial no cotidiano dos profissionais de saúde, que seguem protocolos rigorosos para garantir a segurança do paciente e a confiabilidade dos resultados laboratoriais. Esses protocolos incluem a identificação correta do paciente, a preparação dos materiais, a antisepsia do local da punção e a coleta em si, seguida pela adequada identificação e transporte das amostras (MCCALL, 2021).

No entanto, em casos específicos, como em pacientes com distúrbios de coagulação, a flebotomia pode apresentar riscos adicionais. A hemofilia é um exemplo notável, sendo um distúrbio hemorrágico hereditário causado pela deficiência nos fatores de coagulação VIII (hemofilia A) ou IX (hemofilia B) (STREIFF, 2023). A gravidade da hemofilia está associada ao nível de deficiência desses fatores, em que uma menor quantidade implica em maior risco de sangramentos graves. Indivíduos com formas moderadas ou graves da doença podem apresentar sangramentos espontâneos ou provocados por traumas mínimos, como uma simples coleta sanguínea, o que pode levar a complicações sérias, incluindo hematomas extensos e, em casos raros, síndrome compartimental, uma condição que pode causar danos permanentes aos músculos e nervos se não tratada rapidamente (LASSANDRO *et al.*, 2021).

Portanto, mesmo seguindo protocolos rigorosos de coleta, é essencial que os profissionais de saúde compreendam as adaptações necessárias para minimizar os riscos ao realizar flebotomias em pacientes hemofílicos. Esta revisão tem como objetivo aprofundar o conhecimento sobre os procedimentos padrões de coleta sanguínea e explorar as adaptações necessárias para garantir a segurança desses pacientes, contribuindo para um cuidado mais eficiente e seguro.

METODOLOGIA

Para conduzir esta revisão literária, foram pesquisadas em bases de dados eletrônicos como PubMed, Google acadêmico, e Scielo, utilizando palavras-chave como “sangue”, “coleta sanguínea”, “hemofilia”, “*venipuncture complications*”, “*blood collection in hemophilia*”, “*coagulation disorders*”, e “*hemophilia management*”. Os critérios de inclusão envolveram artigos publicados entre 2020 e 2024, em inglês e português, que abordassem tanto os procedimentos padrão de coleta de sangue quanto as complicações em pacientes com hemofilia. Também foram feitas pesquisas em livros que abordassem a hematologia e artigos que discutisse casos clínicos de pacientes hemofílicos com complicações após punção venosa.

Foram excluídos estudos que não apresentavam informações detalhadas sobre as complicações ou que focassem em populações não relevantes para o contexto da revisão. A seleção final incluiu 9 artigos que proporcionaram uma visão abrangente dos temas em questão. Os dados foram extraídos e categorizados em duas principais áreas de foco: (1) práticas padrão de coleta de sangue e (2) complicações e manejo de pacientes hemofílicos.

Para investigar as práticas padrão de coleta de sangue, a metodologia incluiu a seleção de estudos que detalhavam os procedimentos comuns e protocolos utilizados em diferentes contextos clínicos. Esses estudos deveriam fornecer informações sobre tipos de tubos e aditivos utilizados, detalhamento das técnicas de punção venosa, incluindo a escolha do local da punção, os materiais utilizados, calibres das agulhas, procedimento de antisepsia, cuidados pós-coleta, como a aplicação de pressão no local da punção, uso de gelo, e monitoramento de complicações imediatas, como hematomas e sangramentos menores.

Para a análise das complicações e manejo de pacientes hemofílicos, a metodologia focou na seleção de estudos que discutissem os riscos específicos enfrentados por pacientes com hemofilia durante procedimentos de coleta de sangue e as estratégias para minimizar esses riscos. Esses estudos foram selecionados com base nas descrições de complicações hemorrágicas, como hematomas, hemorragias prolongadas, e formação de inibidores de fator de coagulação após a punção venosa, protocolos de prevenção e tratamento, estudos de casos detalhados que abordavam complicações específicas.

Essa abordagem dupla permitiu uma compreensão abrangente das práticas padrão de coleta de sangue e das necessidades específicas de pacientes hemofílicos, destacando áreas para aprimoramento e implementação de práticas baseadas em evidências.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Este capítulo aborda os resultados e discussões da revisão bibliográfica, estruturalmente dividido em procedimentos de coleta sanguínea e o manejo clínico de pacientes com hemofilia, apresentando dois casos de estudo que evidenciam a importância de protocolos bem estabele-

cidos, afim de lidar com complicações na coleta sanguínea de um paciente hemofílico.

Procedimento padrão de coleta de sangue

Há alguns procedimentos padrões que são fundamentais para que uma coleta sanguínea seja realizada com eficácia e segurança tanto para os pacientes quanto para os profissionais da área. Esse processo envolve algumas etapas que devem ser realizadas de forma sistemática para minimizar complicações e garantir que a amostra seja íntegra.

Antes de iniciar a coleta, o profissional da saúde deve preparar todos os materiais necessários para realização do procedimento, como luvas descartáveis, antissépticos (álcool 70% ou iodopovidona), torniquetes, gaze ou algodão, agulhas descartáveis de calibres adequados, tubos de coleta específicos de acordo com o exame solicitado e adesivos curativos, que são depositados no local da punção após o sangramento ter parado (MCCALL, 2021). Após a coleta, é fundamental que o profissional certifique-se da lista de materiais que serão usados.

A identificação correta do paciente é crucial para evitar que aconteçam erros na amostragem. É necessário confirmar o nome completo, data de nascimento do paciente antes da coleta e sempre verificar as etiquetas dos tubos de coleta para garantir que estarão devidamente preenchidas com as informações corretas. Para minimizar riscos de erros de identificação, algumas unidades de saúde utilizam sistemas de código de barras, em que flebotomistas usam leitores de códigos para gerar as etiquetas de amostras de forma precisa (MCCALL, 2021). E após realizar todo esse processo, é importante confirmar todos os dados com os pacientes a fim de diminuir qualquer erro de identificação.

O local de punção deve ser escolhido cuidadosamente, geralmente com preferência pela veia antecubital, que oferece visualização e a-

cesso mais fácil e causa menos dor ao paciente. Em pacientes hemofílicos, que estão mais propensos a complicações na coleta sanguínea, uma boa visualização da veia antes da punção é indispensável para evitar furos desnecessários e minimizar o risco de hematomas. Após essa escolha, a área deve ser limpa com antisséptico em movimentos circulares, sempre de dentro para fora, deixando-a secar naturalmente. A antisepsia do local é de extrema importância para prevenir possíveis infecções que poderá acometer o paciente.

Após a escolha do local, é importante fazer um torniquete com espaçamento de aproximadamente 10cm do local da punção. Ele vai comprimir a veia e restringir o fluxo sanguíneo para o local da punção, além de deixar a veia maior e mais perceptível, facilitando assim a coleta. O torniquete deve ser aplicado corretamente: ele deve comprimir o fluxo venoso sem bloquear o fluxo arterial, e precisa ser removido logo após o início do fluxo sanguíneo na seringa, pois não se deve deixar o torniquete por mais de 1 minuto, haveria a restrição de fluxo sanguíneo que pode alterar os componentes do sangue do paciente (MCCALL, 2021).

Após a coleta, a agulha deve ser removida suavemente, e o local da punção deve ser pressionado com gaze ou algodão por pelo menos cinco minutos para interromper o sangramento; em seguida, o profissional deve aplicar um adesivo colante no local. Também deve ser evitado que o paciente dobre o braço da coleta após o procedimento, pois poderá causar um novo extravasamento sanguíneo no local (MCCALL, 2021).

Após a coleta de sangue, é importante rotular corretamente os tubos para garantir a integridade da amostra e evitar erros de identificação do paciente e também do exame solicitado. Existem vários tipos de tubos de coleta, sendo que cada um contém um aditivo específico para

preparar a amostra para uma análise laboratorial ou apenas preservar a amostra. Após a rotulagem, as amostras devem ser encaminhadas para o laboratório.

Manejo clínico de pacientes com hemofilia

O corpo humano possui diversos mecanismos que mantêm o equilíbrio e reagem a lesões.

Quando ocorre um trauma, como um corte ou perfuração, o corpo ativa uma série de processos para reparar o dano e interromper o sangramento. Um dos principais mecanismos envolvidos é a cascata de coagulação, uma sequência de reações que resulta na formação de um coágulo para selar a lesão (CAGNOLATI D. *et al.*).

A cascata de coagulação é dependente de múltiplos fatores de coagulação, que são proteínas no sangue. Esses fatores atuam de forma sequencial: cada fator ativa o próximo, desencadeando uma série de reações que resultam na formação de fibrina, uma proteína que cria uma rede para estabilizar o coágulo. Por exemplo, o Fator VIII ativa o Fator IX, que por sua vez ativa o Fator X, essencial para a formação de trombina e, finalmente, para a conversão de fibrinogênio em fibrina, resultando em uma camada protetora no local do corte. (CAGNOLATI *et al.*)

Quando há uma deficiência de fatores de coagulação, como o Fator VIII ou IX, o processo de coagulação é comprometido. Isso significa que a formação do coágulo é mais lenta ou insuficiente, resultando em um sangramento prolongado ou até espontâneo, sem trauma aparente. Essa condição é característica de distúrbios hemorrágicos como a hemofilia, onde mesmo lesões mínimas podem levar a sangramentos significativos que são difíceis de controlar. (CAGNOLATI D. *et al.*)

De acordo com o artigo "*The Life Cycle of Coagulation Factor VIII in View of Its Structure and Function*" publicado no *Blood Jour-*

nal, a hemofilia A é uma condição hemorrágica hereditária causada pela falta ou não funcionamento do fator de coagulação VIII. Essa proteína é essencial na cascata de coagulação, atuando como um cofator na ativação do fator X pela enzima fator IXa. A ausência ou disfunção do fator VIII interrompe essa ativação, isso compromete a formação de trombina e, por sua vez, a conversão de fibrinogênio em fibrina, que é crucial para a formação de coágulos sanguíneos.

A severidade da hemofilia A varia conforme o nível de atividade do fator VIII presente no sangue. Pacientes com níveis extremamente baixos de fator VIII (<1%) apresentam sintomas graves, enquanto aqueles com níveis moderadamente reduzidos têm sintomas mais leves.

A hemofilia B é causada pela deficiência ou mau funcionamento do fator de coagulação IX. O fator IX se faz necessário para formar o complexo ativador do fator X, que é um passo essencial na via intrínseca da coagulação. Quando o fator IX é deficiente ou disfuncional, a formação do fator Xa é prejudicada; isso resulta em uma redução da formação de trombina e compromete a coagulação (BOS, *et al.*, 2023).

Assim como na hemofilia A, a hemofilia B leva a sangramentos prolongados ou espontâneos devido à incapacidade de gerar coágulos sanguíneos estáveis. A hemofilia B também varia em severidade dependendo da quantidade de atividade do fator IX presente no sangue, com os casos mais severos resultando em menos de 1% da atividade normal do fator IX. Ambas as hemofilias requerem tratamentos que substituem os fatores deficientes para controlar os episódios de sangramento e prevenir complicações hemorrágicas.

Enquanto os procedimentos padrão de coleta são geralmente suficientes para a maioria dos pacientes, os hemofílicos necessitam de cuida-

dos adicionais para evitar complicações. A punção venosa em pacientes hemofílicos é considerada uma técnica invasiva com potencial de sangramento maciço e requer procedimentos padronizados para prevenir complicações (LASSANDRO *et al.*, 2021).

Os riscos associados à coleta de sangue em pacientes hemofílicos vão além dos hematomas. Complicações mais graves, como hemorragias e até mesmo a síndrome compartimental, uma condição rara, mas grave, ela ocorre quando o sangramento interno aumenta a pressão em um compartimento muscular, ocasionando danos nervosos e musculares (LASSANDRO *et al.*, 2021).

É fundamental realizar corretamente a fase pré-analítica, prestando atenção ao histórico médico do paciente para identificar a presença de hemofilia. Dessa forma, medidas preventivas podem ser adotadas, como usar pequenas agulhas borboletas de calibre 23 ou 25, evitando assim as complicações descritas e tornando o procedimento mais seguro para o paciente. Além disso, é essencial aplicar pressão no local após o procedimento e, se necessário, repousar com gelo para minimizar o risco de hematomas. Em caso de sangramento persistente, uma terapia de reposição deve ser conduzida imediatamente (LASSANDRO *et al.*, 2021).

Em pacientes com hemofilia grave, a profilaxia regular com fatores de coagulação, como o fator VIII ou IX, é uma estratégia eficaz para manter níveis suficientes de fator e reduzir a incidência de sangramentos espontâneos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015). Em complemento, o *Protocolo de Atenção Integral às Pessoas com Hemofilias A e B* do Hemocentro de Brasília sugere que, para procedimentos invasivos, a administração de uma dose adicional de fator de coagulação antes do procedimento pode ser necessária (SECRETARIA DE SAÚDE DO DISTRITO FEDERAL, 2018).

Isso ocorre porque, embora a profilaxia ajude a manter níveis de fator adequados para atividades de rotina, esses níveis podem não ser ideais para situações que envolvem trauma direto aos vasos sanguíneos, como punções arteriais e lombares. Nesse contexto, a punção venosa, sendo também um procedimento invasivo, poderia se beneficiar de medidas profiláticas adicionais para garantir um nível de fator mais elevado e específico para o procedimento, reduzindo o risco de hemorragia localizada ou formação de hematomas, complicações comuns em pacientes com hemofilia grave.

Contudo, na literatura atual se faz presente uma divergência significativa sobre o manuseio da punção venosa em pacientes hemofílicos. Alguns estudos defendem que a administração de fatores de coagulação anteriormente à punção se faz necessária para minimizar riscos de hematomas e hemorragias.

Em contrapartida, outros estudos expressam apenas o uso de agulhas de menor calibre para aliviar a dor do paciente, e a aplicação de pressão no local e realização de compressas de gelo após o manejo clínico, reservando a reposição profilática de fatores de coagulação apenas em casos de sangramento ativo ou hemorragias. A divergência na literatura evidencia a necessidade de um padrão clínico, pois a ausência de um consenso pode ocasionar incertezas na prática clínica, dificultando o manejo seguro e eficaz desses pacientes. Mais estudos focados na comparação dessas abordagens poderiam oferecer dados concretos para uma prática clínica mais segura e adaptada às necessidades dos pacientes com hemofilia.

Estudo de Caso I

Este estudo de caso foi analisado, retirado da revista SPANDIDOS (LYU *et al.* 2016), relata o caso de um paciente do sexo masculino de 22 anos, diagnosticado com hemofilia A severa há 20 anos, sem histórico familiar relevante para a condição. Um mês antes da admissão no hospital em fevereiro de 2013, uma coleta de sangue foi realizada em uma veia no cotovelo direito do paciente. A punção venosa foi seguida por dor no braço direito e desenvolvimento de uma hemorragia no local. Dez dias após a punção, foi detectada uma hemorragia ulcerativa com necrose cutânea, levando à internação do paciente no Departamento de Medicina Interna do Hospital da China Ocidental.

Os testes de coagulação revelaram um tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) prolongado de 104,6 segundos (valor normal: 20-40 segundos) e uma atividade do fator VIII de apenas 1,0% (valor normal: 60-150%). Esses resultados indicaram uma hemorragia articular associada à artropatia hemofílica e à formação de inibidores do fator VIII. A radiografia mostrou erosão óssea e formação de cisto no cotovelo.

O tratamento inicial incluiu a evacuação do hematoma no cotovelo, onde se observou uma lesão resistente com várias fases de hemorragia. Durante a cirurgia, a lesão foi completamente removida, incluindo parte do músculo e tendão do bíceps braquial devido à extensão da hemorragia e necrose tecidual. Devido ao tamanho significativo da ferida cutânea, a incisão não pôde ser suturada e foi coberta com gaze de vaselina. Mesmo após a administração de 2.800 unidades de fator VIII a cada 12 horas por quatro dias, o TTPA do paciente permaneceu elevado em 102,3 segundos (**Figura 2.1 e 2.2**).

Figura 2.1 Extensão da hemorragia na cirurgia



Fonte: LYU *et al.* 2016

Figura 2.2 Fechamento da incisão da cirurgia



Fonte: LYU *et al.* 2016

Dez dias após a primeira cirurgia, uma segunda operação foi realizada para tratar o tecido necrótico e permitir a sutura da ferida cutânea. O diagnóstico patológico indicou que a lesão era principalmente hemorrágica, com presença de membrana sinovial e depósitos de hemossiderina. Após a segunda operação, o paciente recebeu 2.400 unidades de fator VIII a cada 24 horas por três dias, resultando em uma redução do TTPA para 80,6 segundos.

O acompanhamento de um ano revelou que o paciente permaneceu em boa saúde, sem déficits ou sintomas, indicando uma recuperação bem-sucedida e o controle efetivo da hemorragia com o tratamento administrado.

Este caso expõe como pode ser desafiador manejar complicações hemorrágicas em paci-

entes com hemofilia A, principalmente quando há formação de inibidores contra o fator VIII, o presente caso também ressalta a importância de intervenções cirúrgicas e terapias de reposição adequadas.

Estudo de caso II

Este estudo de caso foi examinado e extraído da revista HEMATOLOGY REPORTS (L-ASSANDRO, *et al.* 2021), relata um recém-nascido do sexo masculino, de mãe polonesa, com histórico familiar de hemofilia severa (dois tios maternos). O bebê nasceu de parto vaginal a termo (40 semanas) sem complicações aparentes durante a gravidez. No entanto, após sete dias de vida, sua mãe notou diversos hematomas na área torácica. O recém-nascido foi levado a um hospital periférico sem uma seção especializada em hemofilia, onde, suspeitando-se de um distúrbio de coagulação, foi realizada uma punção venosa para exames de sangue.

O hemograma completo mostrou-se normal, mas os estudos de coagulação revelaram um tempo de tromboplastina parcial ativado (a-PTT) prolongado isoladamente. Para investigar esses resultados, foi realizada uma segunda punção venosa para medir os fatores de coagulação (VIII, IX, XI) e realizar o estudo de von Willebrand. Os resultados mostraram um nível extremamente baixo do fator VIII no plasma (<1%), confirmando o diagnóstico de hemofilia A severa.

Com base nesse diagnóstico, os pais foram instruídos a levar o recém-nascido a um centro de tratamento regional para hemofilia pediátrica (PHTC) o mais rapidamente possível. Três dias depois, o recém-nascido foi conduzido ao PHTC, apresentando um inchaço com extensa equimose no braço direito. A ultrassonografia revelou um grande hematoma muscular (45x39 mm) com sinais de sofrimento cutâneo, mas

sem alterações no fluxo sanguíneo dos vasos ao estudo Doppler (**Figura 2.3**).

Figura 2.3 Primeira observação clínica do braço direito do recém-nascido.



Fonte: LASSANDRO, *et al.* 2021.

O paciente foi imediatamente tratado com fator VIII recombinante por sete dias consecutivos. O hematoma reduziu significativamente, sem áreas necróticas de pele, e a ultrassonografia não mostrou sinais de dor vascular. Ao receber alta, iniciou-se um programa de profilaxia com fator VIII recombinante três vezes por semana. Após duas semanas, em um retorno ao hospital, o exame físico mostrou uma melhora clínica adicional sem sequelas, mas os exames de sangue revelaram o aparecimento de um inibidor contra o fator VIII (100 BU).

A profilaxia foi interrompida devido à ineficácia da terapia de reposição. Seis meses depois, o inibidor persistia (89 BU), e o braço do recém-nascido não apresentava lesões. Os médicos propuseram iniciar a profilaxia subcutânea com Emicizumab para proteger contra possíveis sangramentos e o risco de artropatia (**Figura 2.4**).

Figura 2.4 Braço direito do paciente seis meses depois



Fonte: LASSANDRO, *et al.* 2021.

Este caso destaca o nível de complexidade do manejo de neonatos hemofílicos, principalmente em relação às complicações relacionadas à punção venosa e à formação de inibidores contra o fator VIII.

CONCLUSÃO

Este artigo revisou as práticas padrão de coleta de sangue e o manejo clínico de pacientes com hemofilia, destacando os principais achados e suas implicações na prática clínica. Observe-se que, embora os procedimentos padrão sejam adequados para a maioria dos pacientes, eles representam riscos consideráveis para indivíduos com hemofilia, devido à propensão a complicações como hematomas, hemorragias prolongadas e síndrome compartimental. Esse cenário evidencia a necessidade de adaptações específicas, que incluem o uso de técnicas menos invasivas e a limitação de coletas desnecessárias, o que reduz os riscos de complicações hemorrágicas.

As implicações clínicas reforçam a importância de protocolos personalizados para pacientes hemofílicos, não apenas para evitar complicações, mas também para aprimorar o atendimento e a segurança desses indivíduos. Entre as adaptações recomendadas estão o uso de agulhas de menor calibre, monitoramento cuidadoso durante e após a coleta e treinamento especializado para profissionais de saúde envolvidos em punções venosas de pacientes com distúrbios de coagulação.

Para pesquisas futuras, torna-se essencial investigar a eficácia das diferentes técnicas de manejo em situações de emergência, bem como explorar o desenvolvimento de novos agentes profiláticos que possam reduzir a formação de inibidores dos fatores VIII ou IX. Estudos adicionais também poderiam focalizar no aprimoramento de tecnologias para o diagnóstico precoce de distúrbios hemorrágicos, facilitando um tratamento preventivo mais eficaz e personalizado para pacientes hemofílicos. Assim, seguiremos em direção a práticas clínicas mais seguras e eficazes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BOS, Mettine HA; VAN DIEST, Rianne E.; MONROE, Dougald M. Blood coagulation factor IX: structural insights impacting hemophilia B therapy. *Blood*, v. 144, n. 21, p. 2198-2210, 2024 <https://doi.org/10.1182/blood.2023023276>.

CAGNOLATI, D.; SANKARANKUTTY, AK; ROCHA, JPS; CERVEJA, A.; CASTRO e SILVA, O. Hemostasia e Distúrbios da Coagulação. 1.ed. Ribeirão Preto: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP, sd Disponível em: https://sites.usp.br/dcdp/wp-content/uploads/sites/273/2017/05/hemostasia_revisado.pdf. Acesso em: 26 ago. 2024

LASSANDRO, G.; AMORUSO, A.; PALLADINO, V.; PALMIERI, VV; GIORDANO, P. O risco da punção venosa em recém-nascidos com hemofilia grave: relato de caso de hemorragia de cotovelo grande e revisão da literatura sobre síndrome compartimental. *Hematology Reports*, v. 13, n. 2, p. 8967, 2021 DOI: <https://doi.org/10.4081/hr.2021.8967>.

LENTING, Peter J.; VAN MOURIK, Jan A.; MERTENS, Koen. O ciclo de vida do fator VIII da coagulação em vista de sua estrutura e função. *Blood*, v. 92, n. 11, p. 3983-3996, 1998 DOI: <https://doi.org/10.1182/blood.V92.11.3983>.

LYU, C.; ZHU, L.; CHEN, F.; ZHANG, Z.; LIU, C.; ZHOU, Y.; LI, Y. Grande hemorragia devido à punção venosa no cotovelo de um paciente com hemofilia grave: relato de caso e revisão de literatura. *Medicina Experimental e Terapêutica*, v. 12, n. 6, p. 3681-3684, 2016 DOI: <https://doi.org/10.3892/etm.2016.2990>.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (Brasil). Manual de hemofilia. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2015. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_hemofilia_2ed.pdf. Acesso em: 1 nov. 2024.

MCCALL, Ruth E. *Phlebotomy Essentials*. Enhanced Edition, 7ª ed. Burlington: Jones & Bartlett Learning, 2021. Disponível em: <https://www.vitalsource.com/products/phlebotomy-essentials-enhanced-edition-ruth-mccall-v9781284242416>. Acesso em: 25 ago. 2024.

SECRETARIA DE SAÚDE DO DISTRITO FEDERAL (Brasil). Protocolo de atenção integral às pessoas com hemofilias A e B. Brasília: Secretaria de Saúde do Distrito Federal, 2018. Disponível em: <https://www.hemocentro.df.gov.br/wp-content/uploads/2018/05/Protocolo-de-Atencao-Integral-a-pessoas-com-Hemofilias-A-e-B-1.pdf>. Acesso em: 1 nov. 2024.

STREIFF, MB MERCK MANUAIS. Hemofilia. Disponível em: <https://www.merckmanuals.com/professional/hematology-and-oncology/coagulation-disorders/hemophilia>. Acesso em: 15 ago. 2024.

Capítulo 3

INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL: APLICAÇÕES NO DIAGNÓSTICO DE CÂNCER DE MAMA

ALICE WEISS JUNG¹
AMANDA SEUS PAZ¹
FLÁVIA FACHINI MOREIRA¹
GABRIELLE DE SOUZA CASTANHO¹
IGOR GIROTO¹
INÁCIO KEHL¹
JÚLIA CRESTANA RANGEL¹
LUCAS MARIANO PINHEIRO¹
LUÍSA MOSTARDEIRO TABAJARA FRANCHE¹
PEDRO HENRIQUE PEREIRA PINTO¹
RAFAELA JUNG KURTZ RODRIGUES¹
SOLANA MELO¹
THIAGO BONATTO ARLAQUE¹
VALENTINA BORTOLAN ZANATTA¹
VITOR CHAO CHUANG¹

¹Discente - Medicina em Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS)

Palavras-Chave: Câncer de Mama; Inteligência Artificial; Diagnóstico.

INTRODUÇÃO

Câncer de Mama

O câncer de mama é a malignidade mais diagnosticada em mulheres no mundo e uma das principais causas de mortalidade feminina. De acordo com dados da Organização Mundial da Saúde, em 2022, foram registrados mais de 2,3 milhões de casos novos de câncer de mama globalmente (WHO, 2024). No Brasil, o câncer de mama é a neoplasia maligna que apresenta maior incidência e maior mortalidade na população feminina, excetuando-se os tumores de pele não melanoma (INCA, jun. 2022). As taxas de incidência de câncer de mama estão aumentando progressivamente em países de médio e baixo desenvolvimento, como os da América do Sul, sendo esse aumento associado ao envelhecimento da população, às mudanças de estilo de vida e ao sobrediagnóstico relacionado à difusão do rastreamento com mamografia (INCA, 2022).

Embora a fisiopatologia do câncer de mama feminina ainda não seja completamente elucidada, sabe-se que diversos fatores de risco contribuem para o aumento da suscetibilidade a essa neoplasia. Esses fatores podem ser classificados como constitucionais, como idade avançada, histórico familiar de câncer de mama, e alterações genéticas hereditárias, como mutações genéticas, ou modificáveis, incluindo obesidade, sedentarismo, consumo excessivo de álcool, tabagismo e exposição prolongada a hormônios. Assim, a compreensão desses elementos é essencial para promover uma abordagem mais holística e eficaz na prevenção, diagnóstico precoce e tratamento do câncer de mama, permitindo intervenções personalizadas e estratégias de conscientização mais eficazes. (INCA, set. 2022)

Atualmente, a mamografia é o método de rastreio de escolha para detecção precoce de

câncer de mama. Diversos estudos já mostraram que o rastreamento regular com mamografia em faixas etárias específicas pode reduzir a mortalidade por câncer de mama em até 20%. Dessa forma, acredita-se que o rastreamento proporciona um melhor prognóstico, com tratamento mais efetivo e menor morbidade associada. No Brasil, o Ministério da Saúde recomenda rastreamento mamográfico uma vez a cada dois anos para mulheres de 50 a 69 anos. (INCA, 2015)

Diversos avanços tecnológicos recentes, especialmente na análise de imagens mamográficas, têm revolucionado o rastreamento e a detecção do câncer de mama, aumentando a precisão e a eficiência dos diagnósticos. Entre essas inovações, a inteligência artificial (IA) se destaca, permitindo análises rápidas e detalhadas que identificam padrões muitas vezes imperceptíveis aos métodos tradicionais. A IA, aliada à interpretação clínica, pode melhorar a sensibilidade e a especificidade, reduzir falsos negativos e otimizar o trabalho dos radiologistas.

Inteligência Artificial

A Inteligência Artificial vem sendo cada vez mais aplicada na prática médica, tanto no raciocínio diagnóstico, quanto no desenvolvimento de pesquisas e de bancos de dados. No câncer de mama, diversos estudos recentes analisam a eficácia e a sensibilidade da IA no diagnóstico de neoplasias mamárias a partir da análise do exame de mamografia.

Conforme estudos de revisão sistemática, até o ano de 2020 não haviam ensaios-clínicos randomizados que descrevessem a aplicação da IA no diagnóstico por imagem, afirmando que as evidências do período ainda não permitiam o julgamento da precisão da IA em programas de triagem de câncer de mama, visto que os sistemas ainda não se apresentavam suficientemente

específicos para substituir a leitura dupla do radiologista. Desse modo, a extração de dados concretos acerca da sensibilidade dessa aplicação, visando formar um banco de dados consistente, que abrangesse informações das diferentes populações, tornou-se um desafio. Além disso, abordou-se a necessidade de cautela na aplicação de um algoritmo fixo para todas as populações, pois percebeu-se que a etnia e a idade eram fatores importantes nas variáveis do algoritmo para diagnóstico do câncer de mama. (ANDERSON, A. W. *et al.*, 2022; FREEMAN, K. *et al.*, 2021)

Atualmente, com o ensaio-clínico randomizado MASAI, publicado na “The Lancet Oncology” no ano de 2023, pôde-se analisar com maior clareza a aplicação da IA no diagnóstico por imagem do câncer de mama, quando comparado a um grupo controle, avaliado por um médico radiologista, evidenciando que o uso de IA na triagem mamográfica é seguro. Ademais, outros estudos recentes indicaram que a tecnologia de IA para detecção automatizada de câncer de mama em mamografia tem apresentado progresso significativo e tem grande potencial para melhorar programas de triagem nos próximos anos (DÍAZ, *et al.*, 2024). Por fim, observou-se também que a aplicação de IA no diagnóstico do câncer de mama pode diminuir em até 60% o tempo gasto pelo médico radiologista na realização de laudos. Essa redução contribui para mitigar o desgaste profissional, especialmente em um cenário de escassez de especialistas. Além disso, a economia de tempo permite que os profissionais se dediquem a análises mais complexas, focadas em casos que apresentam maior risco de câncer de mama, conforme identificado na triagem prévia ao exame. (BRANCO, *et al.*, 2024). Assim, progressivamente, contesta-se a insegurança do ano de 2020, baseando-se em evidências recentes do avanço positivo da aplicação da tecnologia de IA na análise do exame

de mamografia para diagnóstico de neoplasias de mama.

Métodos de IA no Câncer de Mama: CAD, AI-CAD e XAI

Os avanços recentes destacam a capacidade da IA de auxiliar em várias etapas do manejo clínico, incluindo diagnóstico, planejamento de tratamento e previsão de desfechos. Isso é possível pela aplicação de técnicas modernas que transformam imagens médicas em representações quantitativas, facilitando a segmentação, classificação e prognóstico de casos clínicos (ZHANG *et al.*, 2023). Diversos métodos foram desenvolvidos para atender às demandas crescentes da medicina de precisão, sendo os sistemas CAD, AI-CAD e XAI os mais representativos.

CAD (Computer-Aided Detection): Os sistemas de detecção assistida por computador (CAD) foram os primeiros a introduzir o uso de IA na análise de imagens médicas. Os CAD tradicionais baseiam-se em metodologias baseadas em regras para extrair características específicas, como textura, forma e valores de pixels, para identificar possíveis lesões. Contudo, a aplicação dessa tecnologia enfrenta diversos desafios, que limitam sua eficiência e abrangência em contextos mais complexos, como baixa especificidade, alta taxa de falsos positivos e dependência de conhecimento humano para engenharia de características (ZHANG *et al.*, 2023; AHN *et al.*, 2023). Estudos mostram que, embora tenham melhorado a eficiência dos radiologistas ao indicar regiões de interesse (ROIs), os CAD tradicionais não conseguiram oferecer precisão suficiente para evitar o sobrecarregamento dos profissionais com exames desnecessários (AHN *et al.*, 2023).

AI-CAD (Artificial Intelligence-Enhanced CAD): Com o avanço das técnicas de aprendizado profundo (DL), os sistemas CAD evoluíram para o AI-CAD. Esses novos sistemas

utilizam grandes volumes de dados rotulados para aprender automaticamente as características relevantes das lesões, superando as limitações do CAD tradicional. Ao contrário de seus predecessores, o AI-CAD não depende de engenharia manual de características, mas utiliza redes neurais convolucionais (CNNs) para identificar padrões complexos e sutis que podem passar despercebidos ao olho humano (ZHANG *et al.*, 2023; AHN *et al.*, 2023). Estudos recentes indicam que os sistemas AI-CAD atingem taxas de detecção significativamente superiores, mantendo alta especificidade e apresentando menor propensão a falsos positivos. Essas características não apenas aumentam a precisão diagnóstica, mas também melhoram a eficiência dos radiologistas ao reduzir o tempo necessário para a análise de exames, especialmente em modalidades como mamografia digital (DM) e tomossíntese digital (DBT) (AHN *et al.*, 2023).

XAI (Explainable Artificial Intelligence): Embora os sistemas AI-CAD apresentem desempenho superior, sua aceitação na prática clínica é desafiada pelo "enigma da caixa preta", que dificulta a explicação das decisões tomadas por esses modelos. O "enigma da caixa preta" refere-se à dificuldade em compreender como os sistemas de inteligência artificial, especialmente os modelos de aprendizado profundo, tomam decisões. Nesse contexto, surge a inteligência artificial explicável (XAI), que tem como objetivo tornar as decisões dos modelos de IA mais transparentes e interpretáveis para profissionais de saúde (ZHANG *et al.*, 2023; AHN *et al.*, 2023). Os métodos XAI fornecem mapas de ativação que ajudam os radiologistas a compreender quais características específicas das imagens foram utilizadas pelo modelo para chegar a um diagnóstico. Isso aumenta a confiança no uso de IA e facilita a integração desses sis-

temas em fluxos de trabalho clínicos (ZHANG *et al.*, 2023; AHN *et al.*, 2023).

Aplicações da IA no diagnóstico, tratamento e prognóstico do Câncer de Mama: Melhorias em Imagens Médicas

Uma das áreas de maior impacto da IA é no aprimoramento da qualidade das imagens utilizadas no diagnóstico. Técnicas como redes adversariais generativas (GANs) têm sido empregadas para melhorar a resolução de imagens, reduzir ruídos e uniformizar características de imagens obtidas em diferentes condições técnicas. Por exemplo, a aplicação de redes GAN resultou em imagens de ressonância magnética de alta resolução, permitindo diagnósticos mais precisos. Além disso, estratégias de adaptação de domínio baseadas em IA têm mostrado eficácia em reduzir as diferenças entre imagens oriundas de protocolos distintos, facilitando a padronização em estudos multicêntricos (ZHANG *et al.*, 2023).

Ainda, outra contribuição significativa é a capacidade de síntese de imagens para reduzir exposição à radiação. GANs têm sido usados para gerar imagens de mamografia digital (DM) a partir de tomossíntese digital da mama (DBT), garantindo alta consistência entre as imagens reais e sintetizadas. Da mesma forma, no ultrassom (US), técnicas avançadas possibilitam a geração de ultrassonografias elastográficas com sensibilidade comparável às imagens reais, reduzindo custos e aumentando a acessibilidade ao diagnóstico avançado (ZHANG *et al.*, 2023). Ademais, sistemas CAD baseados em IA, têm sido associados a reduções substanciais no tempo de leitura dos exames pelos radiologistas, sem comprometer, e em alguns casos até melhorando, a sensibilidade diagnóstica (AHN *et al.*, 2023).

Deteção e Segmentação Automatizadas: O uso de IA para deteção e segmentação de lesões mamárias é outro avanço notável. Redes

neurais como U-Net e seus derivados, além de transformers, têm sido empregadas para identificar e delinear lesões com alta precisão. Na mamografia e na tomossíntese, essas redes atingiram índices de similaridade superiores a 80%, destacando sua confiabilidade. Em ultrassom, a combinação de redes convolucionais e transformers tem permitido a extração de informações contextuais de longo alcance, melhorando ainda mais a precisão em casos complexos (ZHANG *et al.*, 2023). Já, na ressonância magnética, a segmentação baseada em IA tem sido reforçada pelo uso de imagens pré e pós-contraste, maximizando a identificação de tumores e reduzindo erros de supersegmentação. Essa abordagem permite que a IA extraia características semânticas fundamentais para análises subsequentes, como subtipagem molecular e estadiamento do tumor (ZHANG *et al.*, 2023).

Diagnóstico e Subtipagem Molecular: O diagnóstico auxiliado por inteligência artificial, além de classificar lesões como benignas ou malignas, também inclui a subtipagem molecular de tumores, categorizando-os em grupos como Luminal A, Luminal B, HER2-positivo e triplo-negativo. Esses subtipos, por sua vez, apresentam diferentes prognósticos e implicações terapêuticas, o que torna sua identificação fundamental para a definição de estratégias de tratamento. Para isso, técnicas baseadas em redes neurais convolucionais (CNNs) e aprendizado por transferência têm demonstrado alta precisão na identificação dessas categorias, utilizando imagens provenientes de DM, US e ressonância magnética. Consequentemente, essa capacidade reduz a necessidade de procedimentos invasivos, como biópsias, tornando o processo diagnóstico não apenas mais rápido, mas também menos desconfortável e economicamente mais acessível para os pacientes (ZHANG *et al.*, 2023).

Prognóstico e Planejamento Terapêutico: Além do diagnóstico, a IA também contribui significativamente para a previsão de resultados clínicos. Modelos baseados em IA têm sido utilizados para prever a resposta ao tratamento e para estratificar pacientes quanto ao risco de recorrência ou metástase. Por exemplo, a integração de dados multi-ômicos (radiômica, genômica, patômica) possibilita a criação de modelos personalizados de prognóstico, que consideram não apenas imagens médicas, mas também informações biológicas e genéticas dos tumores (ZHANG *et al.*, 2023). Além disso, o estadiamento TNM (Tumor, Nódulo e Metástase) e a graduação tumoral também se beneficiam da IA. Modelos automatizados para detecção de linfonodos e classificação de graus de agressividade são capazes de reduzir a carga de trabalho dos clínicos, ao mesmo tempo em que aumentam a padronização e a precisão desses processos (ZHANG *et al.*, 2023).

Deste modo, embora existam desafios significativos a serem superados, o impacto da IA na melhoria da precisão diagnóstica, eficiência dos fluxos de trabalho e personalização do tratamento já é evidente e representa um marco significativo na medicina oncológica (ZHANG *et al.*, 2023; AHN *et al.*, 2023).

MÉTODO

Trata-se de uma revisão de literatura realizada em novembro de 2024. A busca de referências foi realizada na base *PubMed*, durante o período de 11/11/2024 a 14/11/2024, os descritores utilizados foram: “*Artificial Intelligence*” OR “*AI*” AND “*Screening*” AND “*Breast Cancer*”. Os critérios de inclusão foram: artigos publicados em língua inglesa publicados entre 2020 a 2024 dos tipos meta-análise, revisões sistemáticas e estudos clínicos randomizados disponíveis na íntegra e que abordaram o assunto proposto. Foram excluídos artigos du-

plicados e que não tratavam da temática determinada. Assim, para a coleta de dados, foram selecionados e analisados minuciosamente 11 artigos. Os resultados obtidos foram avaliados e apresentados de forma descritiva, explorando a aplicação da inteligência artificial em exames de imagem dedicados ao rastreamento e detecção do câncer de mama.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

AUC

A Área Sob a Curva (AUC) é uma métrica estatística amplamente utilizada em inteligência artificial para avaliar o desempenho de modelos preditivos, refletindo a capacidade do modelo em distinguir entre casos positivos e negativos. Derivada da curva ROC (Receiver Operating Characteristic), a AUC relaciona a sensibilidade (verdadeiros positivos) com a taxa de falsos positivos, oferecendo uma visão clara da eficácia do modelo. Esse valor representa a probabilidade de o modelo classificar corretamente um caso positivo como mais provável do que um caso negativo. Quanto mais próximo de 1 for o valor da AUC, maior será a capacidade do modelo em fazer acertos, indicando um bom desempenho na discriminação entre as classes. Por outro lado, valores próximos a 0,5 indicam um desempenho equivalente ao acaso, sugerindo que o modelo não possui uma capacidade preditiva significativa. Dessa forma, a AUC se torna uma ferramenta crucial para avaliar a qualidade dos modelos preditivos, especialmente em contextos onde é essencial garantir precisão e confiabilidade nas classificações realizadas (FLETCHER *et al.*, 2021).

Ao comparar as capacidades da IA e dos radiologistas na leitura de mamografia digital, as diferenças nas estimativas agrupadas da área sob a curva (AUC) não mostraram significância estatística em interpretações retrospectivas. Já nos estudos com leitores, a AUC foi significati-

vamente maior para a IA (AUC 0,87 vs 0,81). Nos estudos que compararam a leitura de tomossíntese digital da mama (DBT), a AUC também se mostrou maior para a inteligência artificial (AUC 0,90 vs. 0,79) (YOON, J., 2023).

Ademais, outro estudo revelou que a AUC dos radiologistas apresentou variações entre 0,62 e 0,87, enquanto a IA isolada teve uma AUC variando de 0,66 a 0,94. Quando combinados, radiologistas e IA alcançaram uma AUC entre 0,80 e 0,89. (ANDERSON, A. W., 2022). Os estudos também observaram uma melhoria significativa no desempenho dos radiologistas com o auxílio da IA, embora a IA isolada não tenha mostrado diferença significativa em relação ao desempenho dos radiologistas. No entanto, quando comparada a radiologistas com mais de 20 anos de experiência, a IA apresentou um desempenho inferior (AUC 0,904 e 0,778, respectivamente). (BRANCO, P. *et al.*, 2024). Além disso, é importante destacar que a AUC varia dependendo do tipo de modalidade analisada, com IA mostrando maior vantagem na detecção de tumores em mamas densas e em contextos que envolvem imagens tridimensionais.

Sensibilidade e Especificidade

A mamografia continua sendo o exame padrão-ouro para o rastreamento do câncer de mama, com valores de sensibilidade em torno de 85%, e especificidade de 90% (RENTIYA, Z. S. *et al.*, 2024). Um estudo que utilizou um algoritmo treinado a partir de redes neurais convolucionais demonstrou que radiologistas apresentaram menor sensibilidade e maior especificidade quando comparado à IA (RENTIYA, *et al.*, 2024). Tal dado corrobora com as informações obtidas por JONES, M. A. *et al.*, 2022, que compila os dados de sensibilidade e de especificidade de 16 artigos, totalizando 1 108 328

exames, os quais revelaram que os radiologistas tiveram sensibilidade e especificidade de 73,6% e 89,6%, enquanto a IA demonstrou valores de 80,6% e 85,7%, respectivamente.

Apesar dos dados serem favoráveis ao uso de IA, um estudo acerca da perspectiva de uma possível substituição do radiologista pela inteligência artificial mostrou-se como ainda sendo inviável. Nesse contexto, FREEMAN, K. *et al*, 2021 reitera que não somente há uma falta de resultados sólidos que mostram uma superioridade quanto a acurácia por parte das IA's no rastreo, como também atesta uma inferioridade quando comparada com o consenso de 2 radiologistas. Nesse sentido, o artigo cita o estudo DREAM, composto por 68 008 mulheres, no qual foram comparados radiologistas e IA's sozinhos, resultando em uma diferença de especificidade entre 88% e 96.7%, respectivamente. Sob essa ótica, estudos mostraram que a IA apresentou maior sensibilidade e menor especificidade na detecção de câncer de mama, o que pode levar a um aumento no número de falsos positivos (YOON, J., 2023).

Outrossim, apesar do uso IA, quando programada para performar a sensibilidade de um radiologista humano, apresentar uma sensibilidade relativa potencial aproximadamente 5% maior, ela exige o dobro da carga de trabalho envolvida nas discussões de consenso, sugerindo que o cenário combinado de IA e leitor humano, juntamente com o limiar do algoritmo de IA associado, pode ser mais adequado para programas de rastreamento que visam reduzir a carga de trabalho e, ao mesmo tempo, garantir uma sensibilidade similar à dupla leitura por diferentes radiologistas (AHN, *et al.*, 2023), conclusão sustentada por meio dos achados de ANDERSON, *et al.* 2022, que agrupou estudos que compararam radiologistas versus radiologistas + IA (7 coortes em 5 estudos), mostrando

um aumento consistente na precisão para radiologistas + IA.

Acerca da segurança clínica relacionada ao uso de Inteligência Artificial em exames de mamografias para diagnóstico de câncer de mama, o estudo MASAI, realizado na Suécia, randomizou mais de 80.000 mulheres e avaliou a eficácia do screening de câncer de mama com suporte de inteligência artificial em comparação à dupla leitura padrão. Os resultados demonstraram uma margem segura para o uso dessa ferramenta, visto que a taxa de detecção de anormalidades (6,1 a cada 1000 participantes) permanece acima do limite mínimo de segurança, apresentando-se similar às taxas de detecção por dupla leitura sem o uso de IA (5,1 a cada 1000). É necessário ressaltar, ainda, que o uso de IA não influenciou as taxas de reconvocação, falsos positivos ou reuniões de consenso, em quanto a carga de trabalho de leitura de triagem foi reduzida em quase metade (LÅNG, K. *et al.*, 2023). Portanto, o uso de sistemas de IA, quando combinada com a análise dos radiologistas, pode apresentar-se como um recurso importante para uma melhoria da sensibilidade e da especificidade dos exames.

Nesse sentido, estudos compararam a sensibilidade e especificidade entre o uso isolado de IA e o seu uso em conjunto a um radiologista, revelaram um aumento da sensibilidade somado a uma manutenção da especificidade (BRANCO, *et al*, 2024). Também, foram realizados três estudos, os quais demonstraram um aumento de sensibilidade de +3,0% e aumento de especificidade para +2,0% para aqueles que foram auxiliados pela IA (FREEMAN, *et al*, 2021).

Por conseguinte, aponta-se que os algoritmos de IA utilizados no rastreamento do câncer de mama passaram a ser considerados um instrumento para ajudar a melhorar a eficiência e a precisão dos radiologistas, além de também

auxiliam médicos menos experientes a identificar lesões potencialmente cancerígenas (BRANCO, *et al.*, 2024), o que permite uma nova abordagem, mais segura e efetiva, para o diagnóstico do câncer de mama.

Tempo e carga de trabalho

A crescente sobrecarga do sistema de saúde, associada à grande carga de trabalho e ao sobrediagnóstico em estágios iniciais de câncer de mama, tem colocado os radiologistas sobrecarregados. O diagnóstico excessivo de casos de baixo risco consome tempo e recursos que poderiam ser direcionados a situações mais críticas, como estágios mais avançados de câncer de mama. Essa realidade é agravada pela escassez global de radiologistas, com projeções preocupantes, como a estimativa de uma redução de 40% desses profissionais no Reino Unido até 2027. Nesse cenário, a inteligência artificial (IA) se destaca como uma ferramenta promissora para aliviar a pressão sobre o sistema, ao remover casos de baixo risco da carga de trabalho e direcionar a atenção dos especialistas para os casos mais complexos, onde sua experiência é mais essencial. (AHN, *et al.*, 2023)

A aplicação da IA na radiologia tem demonstrado resultados concretos na redução da carga de trabalho e na otimização dos fluxos clínicos. Estudos recentes destacam, por exemplo, uma redução de 44,3% no volume de leitura de exames, com 36.886 mamografias a menos avaliadas em grupos assistidos por IA (Lång *et al.*, 2023). Outros levantamentos apontam que a tecnologia pode diminuir o volume de trabalho

dos radiologistas em até 60% ou mais (BRANCO *et al.*, 2024). Essa abordagem, baseada em sistemas de detecção e CAD, vem sendo desenvolvida nas últimas três décadas para melhorar a precisão e a eficiência na análise de imagens médicas (JONES *et al.*, 2022). Além de aliviar o intenso fluxo de trabalho, a IA reduz diagnósticos excessivos, promovendo um cuidado mais direcionado e minimizando complicações para os pacientes (ZHANG *et al.*, 2023).

CONCLUSÃO

Conforme os progressos mencionados, a inteligência artificial se revelou um instrumento crucial no diagnóstico e na gestão do câncer de mama. A sua incorporação na prática clínica possibilita não apenas aprimorar a precisão e a sensibilidade diagnóstica, mas também se apresenta como uma resposta eficiente à falta de profissionais e ao aumento da complexidade na procura por serviços de saúde. Além de que, a IA possibilita abordagens menos invasivas e contribui para o aprimoramento de análises prognósticas e terapêuticas personalizadas. Apesar dos desafios ainda existentes no uso dessa ferramenta, como a exigência de maior clareza nos modelos e a necessidade de bases de dados sólidas, os resultados indicam um futuro promissor, onde a Inteligência Artificial pode se estabelecer como uma ferramenta útil ao médico no combate ao câncer de mama, trazendo benefícios tanto para os profissionais de saúde quanto para os pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHN, J. S. *et al.* Artificial Intelligence in Breast Cancer Diagnosis and Personalized Medicine. *Journal of Breast Cancer*, v. 26, n. 5, 1 jan. 2023. Disponível em: <<https://doi.org/10.4048/jbc.2023.26.e45>>.

ANDERSON, A. W. *et al.* Independent External Validation of Artificial Intelligence Algorithms for Automated Interpretation of Screening Mammography: A Systematic Review. *Journal of the American College of Radiology*, v. 19, n. 2, Part A, p. 259–273, 1 fev. 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jacr.2021.11.008>>.

BRANCO, P. E. S. C. *et al.* Artificial intelligence in mammography: a systematic review of the external validation. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, v. 46, 1 jan. 2024. Disponível em: <<https://doi.org/10.61622/rbgo/2024rbgo71>>.

DÍAZ, O.; RODRÍGUEZ-RUIZ, A.; SECHOPOULOS, I. Artificial Intelligence for breast cancer detection: Technology, challenges, and prospects. *European journal of radiology*, v. 175, n. 111457, p. 111457, 1 jun. 2024. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2024.111457>>.

FLETCHER, Robert H.; FLETCHER, Suzanne W.; FLETCHER, Edward H. *Epidemiologia clínica: elementos essenciais*. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2021. ISBN 978-65-5882-015-4.

FREEMAN, K. *et al.* Use of artificial intelligence for image analysis in breast cancer screening programmes: systematic review of test accuracy. *BMJ*, v. 374, p. n1872, 1 set. 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1136/bmj.n1872>>.

GURMESSA, D. K.; JIMMA, W. Explainable machine learning for breast cancer diagnosis from mammography and ultrasound images: a systematic review. *BMJ health & care informatics*, v. 31, n. 1, p. e100954, 1 fev. 2024. Disponível em: <<https://doi.org/10.1136/bmjhci-2023-100954>>.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). *Diretrizes para a detecção precoce do câncer de mama no Brasil*. Rio de Janeiro, Brasil: Instituto Nacional de Câncer (INCA), 2015. ISBN 978-85-7318-274-3.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). *Estatísticas de câncer*. Disponível em: <<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros>>. Publicado em: 23 jun. 2022.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). *Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil*. Rio de Janeiro, Brasil: Instituto Nacional de Câncer (INCA), 2022. ISBN 978-65-88517-10-9.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). *Fatores de risco: Fatores relacionados ao aumento do risco de desenvolver o câncer de mama*. Disponível em: <<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/gestor-e-profissional-de-saude/controlado-cancer-de-mama/fatores-de-risco>>. Publicado em: 16 set. 2022.

JONES, M. A. *et al.* Applying artificial intelligence technology to assist with breast cancer diagnosis and prognosis prediction. *Frontiers in Oncology*, v. 12, 31 ago. 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.3389/fonc.2022.980793>>.

LÂNG, K. *et al.* Artificial intelligence-supported screen reading versus standard double reading in the Mammography Screening with Artificial Intelligence trial (MASAI): a clinical safety analysis of a randomised, controlled, non-inferiority, single-blinded, screening accuracy study. *Lancet Oncology*, v. 24, n. 8, p. 936–944, 1 ago. 2023. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(23\)00298-x](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(23)00298-x)>.

RENTIYA, Z. S. *et al.* Revolutionizing Breast Cancer Detection With Artificial Intelligence (AI) in Radiology and Radiation Oncology: A Systematic Review. *Cureus*, v. 16, n. 4, 4 abr. 2024. Disponível em: <<https://doi.org/10.7759/cureus.57619>>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). *Breast Cancer*. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>>. Publicado em: 13 mar. 2024

YOON, J. H. *et al.* Standalone AI for breast cancer detection at screening digital mammography and digital breast tomosynthesis: A systematic review and meta-analysis. *Radiology*, v. 307, n. 5, 23 mai. 2023. Disponível em: <<https://doi.org/10.1148/radiol.222639>>.

ZHANG, J. *et al.* Recent advancements in artificial intelligence for breast cancer: Image augmentation, segmentation, diagnosis, and prognosis approaches. *Seminars in Cancer Biology*, v. 96, p. 11–25, 1 nov. 2023. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2023.09.001>>.

Capítulo 4

TUMORES DE ESTROMA GASTROINTESTINAL: DA PATOGENESE ÀS SÍNDROMES GENÉTICAS

ANA LAURA STÜRMER¹
ANA LUIZA SCORTEGAGNA¹
ANA PAULA DOS SANTOS FLORES¹
GABRIEL ALTISSIMO BORELLA¹
ISADORA WALBER MACHADO¹
JÚLIA FÁVERO PIZZI¹
JULIA TOCHETTO¹
LAÍS FERNANDA SEGALA DE OLIVEIRA¹
LEONARDO RICCI CAIROS¹
LUIZA SOLDATELLI TREVISAN¹
LUIZ OTÁVIO FELIN SANTI¹
NATHALIA BIANCA DA SILVA LIMA¹
PATRIKE MATHEUS THEOBALD¹
PEDRO LUCAS DROSS¹
VANESSA MARQUES ORSATO¹

¹Discente – Escola de Medicina da Universidade de Passo Fundo

Palavras-Chave: Tumor de Estroma Gastrointestinal; GIST; Revisão de Literatura.

INTRODUÇÃO

O presente capítulo empreende uma discussão acerca de tumores de estroma gastrointestinal (GIST) que, embora raro, tem uma incidência de aproximadamente 7 a 19 casos por milhão anualmente em todo o mundo, e é o sarcoma mais comum do trato gastrointestinal (TGI) (SHARMA *et al*, 2022). A idade média de detecção dos GISTs é de 65 anos, sem diferença significativa na incidência entre homens e mulheres (YAN *et al*, 2023). O tumor origina-se das células intersticiais de Cajal (CICs) e pode surgir de qualquer parte do TGI, mais comumente no estômago (51%), seguido pelo intestino delgado (36%), seguido do cólon, reto e esôfago.

Os GISTs são, em grande parte, causados por mutações oncogênicas no receptor de tirosina quinase KIT e/ou no receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas alfa (PDGFR- α) que podem gerar manifestações clínicas de sangramentos do TGI, como melena aguda e hematêmese, acompanhados de anemia, fraqueza, distensão e desconforto devido ao efeito de massa causado pelo tumor. Estudos ainda evidenciaram que 15% a 30% dos pacientes são assintomáticos, com seus tumores sendo descobertos incidentalmente durante autópsias *post-mortem* ou cirurgias realizadas para o tratamento de outras condições (AKAHOSHI *et al*, 2018).

O presente capítulo empreende uma revisão detalhada acerca dos GISTs e o que traz a bibliografia atual mais especificamente quanto à epidemiologia, patogênese, as manifestações clínicas da doença e as síndromes genéticas associadas. Diante desse estudo, o capítulo contribui para a expansão do conhecimento acerca desses tumores raros, traz à discussão de assuntos não abordados em aulas comuns, mas que afetam muitas pessoas quando recebido o dia-

gnóstico. Além disso, reforça a importância de estudos mais teóricos como a investigação do mecanismo e da fisiopatologia desses cânceres, dando abertura à pesquisa de novas terapias potenciais e o bom uso das já consolidadas.

MÉTODO

O trabalho se caracteriza como uma revisão da literatura por meio de pesquisas nas bases de dados Pubmed, Scielo, Medline, Lilacs e ScienceDirect durante o mês de novembro de 2024. Foram selecionados artigos com os seguintes critérios de inclusão: artigos publicados em português, inglês e espanhol, com delimitação temporal para publicação entre os anos de 2017 e 2024, que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa e disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão incluíram: artigos duplicados, disponíveis apenas como resumo, que não abordavam diretamente o tema proposto ou que não atendiam aos critérios de inclusão estabelecidos. Após a aplicação dos critérios de seleção, os artigos foram cuidadosamente lidos para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, organizados em categorias temáticas e, em seguida, analisados de forma detalhada.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Definição e epidemiologia

O Tumor Estromal do Trato Gastrointestinal (GIST) é denominado como um tumor mesenquimal originário de células semelhantes às células intersticiais de Cajal do plexo mioentérico intestinal. É classificado como raro e corresponde a menos de 1% de todas as neoplasias gastrointestinais, mesmo assim este tumor é considerado o mais frequente do trato gastrointestinal (MOCA; UpToDate; 2024).

Os GISTs são conhecidos por apresentarem incidência de 15 a 20 casos por milhão de habi-

tantes ao ano, com cerca de cinco mil novos casos anualmente descobertos nos Estados Unidos, incluindo apresentação benigna e maligna. Tais dados diferem de acordo com a população, como, por exemplo, na Polônia, em que acontecem 4,5–16 por milhão de habitantes por ano, sendo 20 a 30% GIST de alto risco (CICHOŹ-LACH *et al*, 2008).

Os GISTs costumam ocorrer em adultos com idade entre 60 e 65 anos, apresentando leve predominância masculina (MIETTINEN & LASOTA, 2014). Estima-se que somente 20% dos casos afetem indivíduos com idade inferior a 40 anos, sendo extremamente raro abaixo dos 20 anos (CICHOŹ-LACH *et al*, 2008). Também são mais frequentes em pacientes com neurofibromatose (MIETTINEN & LASOTA, 2014) e de raça negra (CICHOŹ-LACH, 2008). Os sítios mais acometidos são estômago (60%), jejuno e íleo (30%), duodeno (4-5%), reto (4%), cólon e apêndice (1-2%) e esôfago (<1%) (MIETTINEN & LASOTA, 2014).

Patogênese

Os GISTs, como mencionado anteriormente, são tumores mesenquimais relativamente incomuns, e são caracterizados por comportamento imprevisível e potencial para malignidade (MOGA *et al.*, 2024). Suas células de origem - as células intersticiais de Cajal (ICC), apresentam características morfológicas mistas, que se assemelham às células musculares lisas com filamentos de actina e células similares a fibroblastos. Por conta da necessidade constante na produção de energia, apresentam uma grande quantidade de mitocôndrias e retículo endoplasmático, proporcionando uma maior síntese de energia e proteínas, uma vez que as ICC são imunologicamente positivas para a proteína KIT, uma proteína receptora de tirosina quinase que faz a regulação da proliferação celular (HUIZINGA *et al.*, 2021).

A fisiopatologia desses tumores está diretamente relacionada com a desregulação das vias de sinalização, principalmente envolvendo os genes KIT (CD117), em 70% dos casos, e PDGFRA (MOGA *et al*, 2024), em 10 a 15% dos casos, mas pode envolver genes SDH, RAS, BRAF, NF1, (NISHIDA *et al*, 2021) dentre outros de menor relevância. Essas mutações são responsáveis por desencadear a cascata de proliferação celular, por meio de diversas vias, impedindo a apoptose, estimulando a angiogênese e a evasão dos mecanismos do sistema imunológico. Tais alterações genéticas são mutuamente exclusivas e, portanto, não ocorrem de modo conjunto em GISTs primários (MOGA *et al*, 2024).

A maioria dos casos que envolve o gene KIT apresenta alterações na sequência do gene que afetam os éxons 11 e 9, sendo presentes também, mas em menor frequência, mutações nos éxons 13 e 17. Há casos em que mutações genéticas em KIT e PDGFRA estão ausentes e, nesses casos, as mutações se manifestam, principalmente, na via BRAF e no complexo SDH, succinil-desidrogenase (FÉRNANDEZ-HERNÁNDEZ *et al*, 2022). Considerando esses tipos, GISTs com alterações em SDH são frequentemente resistentes a tratamento com inibidores da tirosina quinase, diferentemente dos relacionados com mutação em KIT e PDGFRA (NISHIDA *et al*, 2021).

Considerando as mutações genéticas, há quadros de GIST classificados como tipo selvagem, os GIST *wild type*. Esse tipo não apresenta quaisquer alterações em genes KIT, PDGFRA, BRAF ou SDH. Assim sendo, as alterações responsáveis pelo desenvolvimento da neoplasia são as que afetam o receptor NRTK3, receptor neurotrófico tipo III e o FGFR1 (fator de crescimento de fibroblastos) ou o fator de transcrição ETV (FÉRNANDEZ-HERNÁNDEZ *et al*, 2022).

Apresentação clínica

As manifestações clínicas variam amplamente. Cerca de 70% dos pacientes apresentam sintomas, 20% são assintomáticos e outros 10% são encontrados em estudos de autópsia. A manifestação mais frequente foi sangramento gastrointestinal (45%), seguido de dor abdominal (30%) (OLIVEROS *et al.*, 2021). Os sintomas são altamente dependentes das dimensões do tumor. Tumores maiores que 6 cm são geralmente sintomáticos, enquanto lesões menores que 2 cm são indolentes (OLIVEROS *et al.*, 2021).

Os GISTs também podem se manifestar com síndromes paraneoplásicas: hipotireoidismo de consumo e hipoglicemia secundária à produção do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 2 (IGF-II). Podem ser esporádicos ou associados a síndromes como neurofibromatose tipo 1 (NF1), síndrome da tríade de Carney e síndrome de Carney Stratakis (MORENO GALEANA *et al.*, 2021). Além de que durante o curso evolutivo do GIST podem ocorrer outras neoplasias associadas, principalmente gastrointestinais e urogenitais, em sua maioria neoplasias malignas atingiram 89% (MORENO GALEANA *et al.*, 2021).

Síndromes genéticas

As últimas décadas representaram grandes avanços em diagnósticos moleculares na medicina, os quais permitiram que os padrões genéticos e as mutações dos GISTs fossem cada vez mais elucidados, tendo grande contribuição na pesquisa e elaboração de novas terapias farmacológicas e trazendo novas esperanças ao tratamento de GISTs.

Sabe-se que os eventos oncogênicos relacionados ao ganho de função do gene *KIT* e com mutações no gene *PDGFRA* (exons 12, 14 e 18 predominantemente), relacionados à síndrome GIST familiar, representam até 90% da car-

cinogênese desses tumores. Cerca de 10 a 15% tem relação com mutações e alterações de metilação nos genes *SDH*, *B*, *C*, *D*, *BRAF* e *NF1* (GOPIE *et al.*, 2018). Essas mutações em linhas germinativas das subunidades *SDHA*, *SDHB*, *SDHC* e *SDHD* do gene *SDH* (complexo mitocondrial ou succinato redutase) levam à perda da expressão de *SDHB* e prejudicam diretamente o ciclo de Krebs e a cadeia respiratória. São mais frequentes no sexo feminino, com apresentação em idade mais jovem e maior frequência de metástases em linfonodos (RECHT *et al.*, 2020).

Com contribuição significativa, temos a Síndrome de Carney-Stratakis e a Tríade de Carney, entidades separadas, mas que apresentam anormalidades em *SDH*. A perda da expressão do gene pode ser detectada através de Imunohistoquímica, usada consequentemente na caracterização de tumores com alterações no complexo succinato redutase (FIALA *et al.*, 2017).

A síndrome hereditária autossômica dominante de Carney-Stratakis com penetrância incompleta inclui a ocorrência de GIST familiares gástricos. Nessa apresentação neoplásica, paragangliomas são mais frequentes e carcinomas de células renais mais raros, com mutações inativadoras constitucionais de *SDHB*, *SDHC* ou *SDHD* na maioria dos casos conhecidos. A tríade de Carney, por sua vez, inclui a combinação de GIST e condroma pulmonar, paraganglioma ou ambos, também associada a leiomioma esofágico e adenoma cortical adrenal, com diminuição na atividade enzimática do *SDH* e possíveis mutações em alguma subunidade (*SDH-x*), as quais foram reconhecidas há pouco tempo (FIALA *et al.*, 2017).

Apesar dos estudos serem recentes e de provar-se ser um mundo amplo a ser pesquisado para o reconhecimento de padrões genéticos na Tríade de Carney (LOBATO *et al.*, 2023), a epidemiologia mostra-se como predominante em

mulheres jovens, expressão com localização majoritária no estômago, importante invasão linfovascular e curso clínico indolente, mesmo com características de uma patologia metastática (PITSAVA *et al.*, 2021). Além disso, esses pacientes estão suscetíveis ao subdiagnóstico, que pode ocorrer devido à ampla variedade de padrões clínicos (LOBATO *et al.*, 2023).

Nesse mesmo grupo das síndromes GIST familiares, inclui-se as neurofibromatoses. São classificadas como distúrbios heterogêneos que incluem o tipo 1 (NF1), tipo 2 (NF2) e schwannomatose. A neurofibromatose do tipo 1, também conhecida como doença de von Recklinghausen, é a mais prevalente, já que possui alta predisposição ao câncer envolvendo o sistema nervoso (central e periférico) juntamente com um envolvimento multissistêmico. Seu gene é de supressão tumoral, estando localizado no braço longo do cromossomo 17. Muitos estudos relacionam a alteração da neurofibromina como um supressor tumoral, contribuindo para a formação de tumores e revelando que a heterogeneidade clínica pode refletir em diversas influências sexualmente dimórficas, genéticas e genômicas da linha germinativa (CIMINO & GUTMANN, 2018).

No segmento gastrointestinal as lesões incluem neurofibromas em fígado, mesentério, retroperitônio, estômago, intestinos delgado e grosso, além do reto. A clínica normalmente se apresenta por meio de dores abdominais, náuseas, distensão abdominal, diarreia, constipação, perfuração intestinal ou sangramento do próprio TGI. Portanto, recomenda-se o seguimento regular dos doentes, em razão do risco aumentado do aparecimento de neoplasias. Para diagnosticar essa patologia utilizamos sete critérios, sendo necessária a presença de dois deles para determinar a presença da doença: dois ou mais neurofibromas cutâneos de qualquer tipo (ou um neurofibroma plexiforme), efélides in-

guinais ou axilares, glioma do nervo óptico, uma displasia da asa do esfenóide ou de um osso longo, seis ou mais manchas café-com-leite, dois ou mais hamartomas pigmentados na íris (nódulos de Lisch), e/ou algum familiar de primeiro grau acometido pela doença (MANÇANO & ALEXANDRE, 2022).

Outra síndrome genética que se relaciona diretamente com o desenvolvimento de tumores de estroma gastrointestinal é a de Li-Fraumeni. Uma síndrome hereditária autossômica dominante com alta penetrância sendo a grande maioria dos pacientes que atendem aos critérios clínicos para esse diagnóstico portadores da mutação germinativa do gene TP53, localizada no cromossomo 17p13. O risco do desenvolvimento de câncer próximo dos 50% aos 31 anos para as mulheres e 46 anos para os homens e 100% para ambos os sexos a partir dos 70 anos. Esse gene garante uma importância significativa na estabilidade genômica, principalmente por ser um supressor tumoral. Sendo assim, a proteína p53 (produto do gene TP53) pode atrasar a progressão do ciclo celular, desencadeando uma reparação do ADN ou apoptose. Na ausência dessa proteína, a transformação cancerígena torna-se mais rápida, por conta das células que contêm o DNA danificado sobreviverem e proliferarem. Para detectar essas mutações, pode-se utilizar sequenciamento de próxima geração, sequenciamento Sanger tradicional e detecção de grandes rearranjos, que avaliam o gene inteiro e uma região específica, respectivamente (CAMEJO *et al.*, 2018).

CONCLUSÃO

O GIST é o sarcoma mais comum do trato gastrointestinal, afetando principalmente adultos entre 60 e 65 anos, com ligeira predominância masculina. Sua origem está nas células intersticiais de Cajal (CICs), e pode ocorrer em

qualquer parte do trato gastrointestinal, sendo mais comum no estômago e intestino delgado. A principal causa de GISTs são mutações nos genes KIT e PDGFRA, responsáveis pela proliferação celular descontrolada. Aproximadamente 70% dos pacientes apresentam sintomas, como sangramento gastrointestinal e dor abdominal, enquanto 20% são assintomáticos e 10% diagnosticados incidentalmente.

A correlação entre patogênese dos GISTs contribui significativamente para o fomento de pesquisas de rastreio e diagnóstico em paciente

suscetíveis ou com manifestações clínicas suspeitas. O estudo das síndromes genéticas deve ganhar investimento, uma vez que se associa diretamente ao diagnóstico, tratamento e prognóstico dos pacientes, além de rastreio de familiares em casos indicados, no âmbito das síndromes familiares. Diante dessas perspectivas, anualmente novos estudos pesquisando sobre a doença estão sendo publicados trazendo atualizações e boas esperanças estão sendo criadas para um futuro breve.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AKAHOSHI, K.; OYA, M.; KOGA, T.; SHIRATSUCHI, Y. Current clinical management of gastrointestinal stromal tumor. *World Journal of Gastroenterology*, v. 24, n. 26, p. 2806–2817, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i26.2806>.
- CAMEJO, N. *et al.* Síndrome de Li Fraumeni: análisis clínico de un caso y revisión de la literatura. *Revista Uruguaya de Medicina Interna*, Montevideo, v. 3, n. 3, p. 20-26, out. 2018. Disponível em: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2393-67972018000300020.
- CICHOŻ-LACH, H.; KASZTELAN-SZCZERBIŃSKA, B.; SŁOMKA, M. Gastrointestinal stromal tumors: epidemiology, clinical picture, diagnosis, prognosis and treatment. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*, v. 118, n. 4, p. 2026-221, 2008.
- CIMINO, P. J.; GUTMANN, D. H. Neurofibromatosis type 1. *Handbook of Clinical Neurology*, v. 148, p. 799-811, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64076-5.00051-X>.
- FIALA, L. *et al.* Carneyho trias [Carney triad]. *Rozhl Chir*, v. 96, n. 6, p. 267-272, 2017.
- FERNÁNDEZ-HERNÁNDEZ, J. A. *et al.* Avances en tumores del estroma gastrointestinal: ¿hacia dónde vamos? *Cirugía y Cirujanos*, v. 90, n. 2, p. 267-277, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.24875/CIRU.20001318>.
- GOPIE, P. *et al.* Classificação de síndromes tumorais estromais gastrointestinais. *Endocrine-Related Cancer*, v. 25, n. 2, p. R49-R58, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1530/ERC-17-0329>.
- HUIZINGA, J. D.; HUSSAIN, A.; CHEN, J. H. Interstitial cells of Cajal and human colon motility in health and disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, v. 321, n. 5, p. G552-G575, nov. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00264.2021>.
- LOBATO, E. C. *et al.* Three cases of Carney-Stratakis syndrome: A genetically heterogeneous disease. *JCEM Case Reports*, v. 1, n. 6, p. luad139, nov. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/jcemcr/luad139>.
- MANÇANO, A. D. Neurofibromatose tipo 1. *Radiol Bras* [Internet], v. 55, n. 1, p. VII–I, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0100-3984.2022.55.1e2>.
- MIETTINEN, M.; LASOTA, J. Gastrointestinal stromal tumors. *Gastroenterol Clin North Am*, v. 42, n. 2, p. 399-415, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2013.01.001>.
- MOC: Manual de Oncologia Clínica Brasileira. São Paulo, 2020. Disponível em: <https://mocbrasil.com/moc-tumores-solidos/sarcomas-de-partes-moles/41-tumor-estromal-do-trato-gastrintestinal-gist>.
- MOGA, D. F. *et al.* Understanding Gastric GIST: From Pathophysiology to Personalized Treatment. *J Clin Med*, v. 13, n. 14, p. 3997, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/jcm13143997>.
- MORENO GALEANA, S.; REGALADO AQUINO, A.; RIVERA MARTÍNEZ, J. C. Tumores del estroma gastrointestinal en un Hospital de México. *Rev Cubana de Cirugía*, v. 60, n. 4, 2021. Disponível em: <https://revcirugia.sld.cu/index.php/cir/article/view/1127/666>.
- NISHIDA, T. *et al.* Recent Progress and Challenges in the Diagnosis and Treatment of Gastrointestinal Stromal Tumors. *Cancers (Basel)*, v. 13, n. 13, p. 3158, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/cancers13133158>.
- OLIVEROS WILCHES, R. *et al.* Tumores estromales gastrointestinales (GIST) gástricos, serie de casos. *Rev Colombiana De Gastroenterología*, v. 36, n. 2, p. 172–179, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.22516/25007440.569>.
- PITSAVA, G. *et al.* Carney Triad, Carney-Stratakis Syndrome, 3PAS and Other Tumors Due to SDH Deficiency. *Front Endocrinol (Lausanne)*, v. 12, p. 680609, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.680609>.

RECHT, H. S.; FISHMAN, E. K. Carney-Stratakis syndrome: A dyad of familial paraganglioma and gastrointestinal stromal tumor. *Radiology Case Reports*, v. 15, n. 11, p. 2071-2075, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.radcr.2020.08.002>.

SHARMA, A. K. *et al.* Gastrointestinal Stromal Tumor: New Insights for a Multimodal Approach. *Surg Oncol Clin North Am*, v. 31, n. 3, p. 431-446, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.soc.2022.03.007>.

UPTODATE [Internet]. EUA, novembro de 2024. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-diagnosis-and-prognosis-of-gastrointestinalstromaltumors>.

YAN, M. *et al.* Diagnosis, Treatment, and Prognosis of Patients with Primary Familial Gastrointestinal Stromal Tumor: A Case Report and Literature Review. *The Oncologist*, v. 28, n. 12, p. e1134-e1141, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyad168>.

Capítulo 5

TUMORES DE ESTROMA GASTROINTESTINAL: DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

ANA LAURA STÜRMER¹
ANA LUIZA SCORTEGAGNA¹
ANA PAULA DOS SANTOS FLORES¹
GABRIEL ALTISSIMO BORELLA¹
ISADORA WALBER MACHADO¹
JÚLIA FÁVERO PIZZI¹
JULIA TOCHETTO¹
LAÍS FERNANDA SEGALA DE OLIVEIRA¹
LEONARDO RICCI CAIROS¹
LUIZA SOLDATELLI TREVISAN¹
LUIZ OTÁVIO FELIN SANTI¹
NATHALIA BIANCA DA SILVA LIMA¹
PATRIKE MATHEUS THEOBALD¹
PEDRO LUCAS DROSS¹
VANESSA MARQUES ORSASTO¹

¹Discente – Escola de Medicina da Universidade de Passo Fundo

Palavras-Chave: Tumor de Estroma Gastrointestinal; GIST; Revisão.

INTRODUÇÃO

O diagnóstico e o tratamento adequados dos tumores do estroma gastrointestinal (GIST) são fundamentais devido à sua complexidade clínica, potencial maligno e impacto na qualidade de vida do paciente. Identificar precocemente o GIST permite um manejo mais eficaz, reduzindo complicações associadas ao crescimento tumoral, como hemorragias gastrointestinais, obstruções e efeitos de massa. Além disso, o diagnóstico correto ajuda a diferenciar os GISTs de outras neoplasias do trato gastrointestinal, garantindo um tratamento direcionado.

Os avanços no entendimento molecular dos GISTs, como a identificação de mutações nos genes KIT e PDGFR- α , têm revolucionado o manejo desses tumores. Essas descobertas possibilitaram o uso de terapias-alvo, como o imatinibe, que demonstraram melhorar significativamente a sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes, especialmente na doença metastática ou inoperável. No entanto, o uso dessas terapias depende de um diagnóstico molecular preciso, reforçando a importância de técnicas avançadas, como imunohistoquímica e sequenciamento genético.

Além disso, a abordagem cirúrgica, quando indicada, continua sendo o tratamento curativo primário para tumores ressecáveis. A definição de margens cirúrgicas adequadas e a avaliação do risco de recorrência são aspectos críticos para o planejamento terapêutico. Assim, a combinação de estratégias diagnósticas e terapêuticas personalizadas é essencial para otimizar os resultados clínicos.

A relevância de um diagnóstico e tratamento adequados também se estende à necessidade de acompanhamento a longo prazo, considerando o risco de recidiva e os efeitos adversos das

terapias-alvo. Dessa forma, um manejo multidisciplinar, envolvendo oncologistas, cirurgiões, patologistas e geneticistas, é crucial para garantir uma abordagem abrangente e eficaz.

O presente capítulo traz uma revisão detalhada acerca dos GISTs e o que traz a bibliografia atual mais especificamente quanto ao diagnóstico e tratamento. Diante desse estudo, o capítulo contribui para a expansão do conhecimento acerca desses tumores raros, traz à discussão de assuntos não abordados em aulas comuns, mas que afetam muitas pessoas quando recebido o diagnóstico. Além disso, reforça a importância de estudos mais teóricos como a investigação desses cânceres, dando abertura à pesquisa de novas terapias potenciais e o bom uso das já consolidadas.

MÉTODO

O trabalho se caracteriza como uma revisão da literatura por meio de pesquisas nas bases de dados Pubmed, Scielo, Medline, Lilacs e ScienceDirect durante o mês de novembro de 2024. Foram selecionados artigos com os seguintes critérios de inclusão: artigos publicados em português, inglês e espanhol, com delimitação temporal para publicação entre os anos de 2017 e 2024, que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa e disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão incluíram: artigos duplicados, disponíveis apenas como resumo, que não abordavam diretamente o tema proposto ou que não atendiam aos critérios de inclusão estabelecidos. Após a aplicação dos critérios de seleção, os artigos foram cuidadosamente lidos para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, organizados em categorias temáticas e, em seguida, analisados de forma detalhada.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Diagnóstico

Os tumores do estroma gastrointestinal (GIST) representam os tumores mesenquimais mais comuns do trato digestivo, originados das células intersticiais de Cajal. Seu diagnóstico, embora complexo, envolve uma combinação de achados clínicos, exames de imagem e análises histopatológicas.

Em primeiro lugar, é importante ressaltar que o diagnóstico de GIST frequentemente encontra desafios por conta do quadro clínico inespecífico, como dor abdominal, sangramento digestivo ou até mesmo obstrução intestinal, geralmente em estágios avançados da doença. Em 25% dos casos, os tumores têm detecção incidental através de exames de imagem de rotina ou cirurgias exploratórias por outras razões. Além disso, agudizações devido a oclusões intestinais acontecem em 16% dos casos, enquanto sangramentos do trato gastrointestinal são encontrados em 12,5% (PINEDO VEGA *et al.*, 2023).

Os métodos de imagem desempenham um papel crucial no diagnóstico e conduta. A tomografia computadorizada é extremamente utilizada na abordagem inicial, no planejamento cirúrgico e no acompanhamento após o tratamento. Ela permite a identificação de componentes exofíticos e endofíticos do tumor, além de metástases regionais e distantes. Os GISTs frequentemente se apresentam como tumores submucosos com margens bem definidas, podendo exibir calcificação, necrose intratumoral ou ulceração (INOUE *et al.*, 2022). Somado a isso, tumores menores, geralmente homogêneos, contrastam com os maiores, que apresentam padrões heterogêneos associados a degenerações intratumorais (PINEDO VEGA *et al.*, 2023). A ressonância magnética (RM), por sua vez, é particularmente útil na detecção de metástases

hepáticas, fornecendo imagens de alta resolução para diferenciação de componentes tumorais sólidos e císticos. Imagens ponderadas em T2 frequentemente revelam hiperintensidade, enquanto o contraste com gadolínio contribui para uma avaliação mais detalhada da vascularização e das estruturas tumorais internas. A ultrassonografia endoscópica é eficaz na identificação de lesões submucosas pequenas e bem delimitadas no trato gastrointestinal. No contexto dos GIST, esses tumores geralmente aparecem como massas hipocogênicas homogêneas localizadas na camada muscular. No entanto, é difícil diferenciá-los de outras lesões benignas, como leiomiomas ou schwannomas e, frequentemente exige exames complementares para tal (INOUE *et al.*, 2022).

A confirmação definitiva do diagnóstico depende de análises histopatológicas e imuno-histoquímicas. A presença da proteína KIT (CD117) é característica em aproximadamente 70 % dos casos, sendo um marcador essencial para diferenciar GISTs de outros tumores mesenquimais (PINEDO VEGA *et al.*, 2023). Em casos onde CD117 é negativo, outros marcadores, como DOG1, podem ser utilizados em combinação com análises moleculares para detectar mutações nos genes KIT e PDGFRA, que auxiliam na confirmação do diagnóstico (QIAN *et al.*, 2020).

Tratamento

Atualmente, o tratamento padrão para tumores do estroma gastrointestinal (GIST) é a ressecção cirúrgica completa da massa tumoral. Entretanto, nem todos os tumores são passíveis de ressecção, sendo o tratamento cirúrgico aplicável apenas a tumores sintomáticos, maiores de dois centímetros e não disseminados (MAZZOCA *et al.*, 2019). O objetivo principal do procedimento cirúrgico é a ressecção R0, com remoção total do tumor e mantendo a pseudo-

cápsula intacta, evitando ruptura do tumor e mantendo uma margem cirúrgica de pelo menos 1 cm (SERRANO *et al.*, 2023). Tanto a cirurgia laparoscópica quanto a aberta têm o mesmo objetivo, mas não é recomendada a metodologia laparoscópica em tumores maiores de 10 cm devido ao alto risco de ruptura da cápsula (SERRANO *et al.*, 2023).

A cirurgia em pacientes com doença metastática ainda é controversa, podendo ser usada de forma paliativa em pacientes sintomáticos ou naqueles em que a disseminação é localizada e que respondem bem ao tratamento medicamentoso (MAZZOCA *et al.*, 2019). Alguns dos critérios radiológicos que impossibilitam a ressecção cirúrgica incluem a infiltração do tronco celíaco ou da artéria mesentérica superior (POVEDA *et al.*, 2017).

Com o objetivo de tratar pacientes com doença metastática, surgiram novos métodos de tratamento que envolvem o uso de biologia molecular, destacando-se o uso do Imatinib. A introdução desse medicamento no tratamento aumentou a sobrevida média dos pacientes com GIST avançado de 18 para 60 meses (POVEDA *et al.*, 2017).

A aprovação do Imatinib para o tratamento de pacientes com GIST avançado pela Administração de Alimentos e Medicamentos (FDA) ocorreu em 2002, baseada nos resultados de um estudo multicêntrico e randomizado que avaliou a segurança e eficácia do imatinib em dois níveis de dose (400 mg e 600 mg diariamente) (KELLY *et al.*, 2021). O imatinib é geralmente bem tolerado, tendo como efeitos adversos mais comuns a erupção cutânea, náusea, diarreia, retenção de líquidos e, em particular, edema periorbital (KLUG *et al.*, 2021).

Quanto à terapia adjuvante e neoadjuvante, o Imatinib é o medicamento de destaque, mostrando-se promissor, especialmente para a terapia neoadjuvante. Em um estudo asiático de

fase II, a terapia neoadjuvante com Imatinib na dose de 400 mg/dia via oral, administrado por um período de 6 a 9 meses, seguido de ressecção cirúrgica, mostrou-se promissora para pacientes com GISTs gástricos ≥ 10 cm, com uma taxa de ressecção de 91% (YUKINORI *et al.*, 2017). Além disso, o uso prévio desse medicamento reduz os riscos de ressecções de órgãos adjacentes (EDITORIAL BOARD, 2023).

Na terapia adjuvante, o Imatinib pode ser administrado a pacientes no pós-operatório de GISTs localizados e completamente ressecados, mas que apresentam alto risco de recidiva (Editorial Board, 2023). De acordo com um estudo chinês que analisou o efeito do Imatinib no uso a longo prazo, comparando o uso por 1, 2 e 3 anos, o prognóstico tende a melhorar conforme o aumento do tempo de uso do medicamento (JIAN-XIAN *et al.*, 2017). Portanto, tanto a terapia adjuvante quanto a neoadjuvante com Imatinib são promissoras para a ressecção completa do GIST e para a obtenção do melhor desfecho para o paciente.

Além do Imatinib, também foi aprovado pela FDA no ano de 2006 o uso do Sunitinibe no tratamento de GIST avançado. Outro estudo de fase II examinou o benefício de um esquema de dosagem alternativo de Sunitinibe administrado de forma contínua, diariamente (37,5 mg uma vez ao dia), em pacientes com GIST avançado refratário ao Imatinib. O estudo evidenciou que um esquema de dosagem diária contínua de sunitinibe é comumente usado para tratar pacientes com GIST avançado, demonstrando que o genótipo molecular do GIST está correlacionado com a eficácia do Sunitinibe, sendo observadas taxas de resposta mais altas entre pacientes com GIST tratados com sunitinibe que apresentavam mutações primárias do exon. (KELLY *et al.*, 2021).

Estratificação de risco e prognóstico

Os tumores estromais gastrointestinais (GISTs) são neoplasias mesenquimatosas que geralmente se originam na submucosa do trato gastrointestinal. Embora apresentem comportamento maligno em uma proporção relativamente baixa de casos, cerca de 20% a 30%, esses tumores podem exibir crescimento invasivo, disseminação para a cavidade peritoneal ou metástases hematogênicas. Dado seu potencial de agressividade, a avaliação do risco de recorrência e a estratificação adequada desses tumores são fundamentais para determinar a melhor abordagem terapêutica (KERSTING *et al.*, 2022). Ao longo dos anos, diferentes modelos de classificação foram desenvolvidos para identificar o risco de malignidade, com foco em parâmetros como o tamanho do tumor, a localização, a taxa mitótica e, mais recentemente, características moleculares.

O primeiro modelo de estratificação amplamente reconhecido foi proposto pelo NIH (National Institutes of Health) em 2002. Nesse sistema, o tamanho do tumor e a contagem de mitoses por 50 campos de grande aumento (CGA) foram usados como principais parâmetros para prever o risco de recorrência. Tumores com mais de 5 cm ou mais de 5 mitoses por CGA eram considerados de alto risco. No entanto, esse modelo demonstrou limitações, principalmente em relação a casos de GISTs gástricos pequenos, mas com características de agressividade. Em 2006, o modelo foi aprimorado ao incluir a localização anatômica como um fator de estratificação. GISTs gástricos, por exemplo, apresentaram menores taxas de recorrência em comparação com tumores localizados em outras áreas, como o intestino delgado, que tem se mostrado associado a um pior prognóstico (PARAB *et al.*, 2019).

Além dos aspectos macroscópicos e histopatológicos, as características moleculares tam-

bém se mostraram de grande importância na avaliação prognóstica. Mutações nos códons 557 e 558 do exon 11 do gene KIT, conhecidas como "mutações críticas", estão frequentemente relacionadas a um maior risco de recorrência nos primeiros anos após a ressecção do tumor. Em contraste, mutações no gene PDGFRA costumam ser associadas a melhores resultados prognósticos. Em pesquisas recentes, como a realizada pelo grupo Conticanet, que demonstrou que a presença dessas mutações deve ser considerada independentemente dos modelos tradicionais de estratificação, especialmente em GISTs gástricos classificados como de risco intermediário (SERRANO *et al.*, 2023).

Outro parâmetro importante na avaliação dos GISTs é a taxa de proliferação celular, comumente medida pelo marcador MIB-1. Embora se saiba que uma taxa de proliferação superior a 5% está relacionada a piores desfechos e a um risco mais elevado de recorrência, a utilidade desse marcador como um fator prognóstico independente ainda é debatida. Em particular, a taxa de proliferação tem se mostrado um indicativo relevante em casos de metástase hepática, mas sua eficácia em tumores classificados como de baixo risco ou em tumores com malignidades secundárias permanece limitada. Estudos indicam que, em aproximadamente 70 % dos pacientes com malignidades secundárias, os GISTs apresentaram uma taxa de proliferação abaixo de 5%, sugerindo que nem todo tumor com potencial maligno segue um curso clínico agressivo (KERSTING *et al.*, 2022).

Apesar de a classificação tradicional, como a do NIH, continuar sendo amplamente utilizada para orientar o planejamento terapêutico, ela apresenta limitações importantes, especialmente em casos que fogem das tendências gerais. Tumores inicialmente classificados como de baixo risco podem, em alguns casos, demonstrar um comportamento mais agressivo. Isso

ressalta a necessidade de incorporar parâmetros adicionais, como a análise molecular de mutações nos genes KIT e PDGFRA, para oferecer uma estratificação de risco mais precisa e uma previsão mais confiável da resposta ao tratamento com medicamentos como os inibidores de tirosina quinase (KERSTING *et al.*, 2022).

Com o avanço das ferramentas de avaliação de risco, a personalização do tratamento tem se tornado cada vez mais possível, permitindo um acompanhamento contínuo, mesmo em pacientes classificados inicialmente como de baixo risco. O futuro das estratégias terapêuticas deve integrar uma combinação de fatores clínicos, moleculares e histopatológicos, visando aprimorar as previsões de prognóstico e otimizar os resultados clínicos dos pacientes com GISTs (KERSTING *et al.*, 2022).

CONCLUSÃO

Os tumores estromais gastrointestinais (GISTs) destacam-se como a neoplasia mesenquimal mais comum do trato digestivo, com desafios diagnósticos e terapêuticos que refletem sua complexidade clínica e molecular. O diagnóstico efetivo requer uma abordagem multi-

disciplinar, integrando dados clínicos, métodos de imagem avançados e análises histopatológicas e moleculares. A presença de marcadores como CD117 e DOG1, além de mutações nos genes KIT e PDGFRA, é fundamental para diferenciar os GISTs de outras lesões e para o planejamento terapêutico. No tratamento, a ressecção cirúrgica continua sendo o padrão-ouro para casos localizados, enquanto terapias moleculares, como o uso de inibidores de tirosina quinase (Imatinib e Sunitinibe), oferecem melhores desfechos para pacientes com doença avançada ou metastática. Essas abordagens, combinadas à estratificação de risco baseada em parâmetros clínicos, histopatológicos e genéticos, têm aprimorado a personalização do manejo dos GISTs.

Apesar dos avanços, limitações nas classificações tradicionais e na previsão de comportamento clínico destacam a importância da integração de novas ferramentas prognósticas e terapêuticas. O futuro do manejo dos GISTs reside na individualização dos tratamentos e na incorporação de biomarcadores moleculares, visando ampliar a eficácia terapêutica e melhorar os resultados clínicos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (EUA). Tratamento de tumores estromais gastrointestinais (PDQ®): versão para profissionais de saúde. Resumos de informações sobre câncer do PDQ [Internet]. Bethesda (MD): Instituto Nacional do Câncer (EUA); 2002-. Disponível em: <https://doi.org/10.1530/ERC-17-0329>. Acesso em: 1 dez. 2024.

INOUE, A.; OTA, S.; YAMASAKI, M. *et al.* Gastrointestinal stromal tumors: a comprehensive radiological review. *Japanese Journal of Radiology*, v. 40, p. 1105–1120, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11604-022-01305-x>. Acesso em: 1 dez. 2024.

KELLY, C. M.; GUTIERREZ SAINZ, L.; CHI, P. The management of metastatic GIST: current standard and investigational therapeutics. *J Hematol Oncol*, v. 14, n. 2, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13045-020-01026-6>. Acesso em: 1 dez. 2024.

KERSTING, S.; JANOT-MATUSCHEK, M. S.; SCHNITZLER, C. *et al.* GIST: Correlation of risk classifications and outcome. *Journal of Medicine and Life*, v. 15, n. 8, p. 932–943, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.25122/jml-2021-0110>. Acesso em: 1 dez. 2024.

KLUG, L. R.; KHOSROYANI, H. M.; KENT, J. D. *et al.* New treatment strategies for advanced-stage gastrointestinal stromal tumours. *Nature Reviews Clinical Oncology*, v. 19, p. 328–341, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41571-022-00606-4>. Acesso em: 1 dez. 2024.

KUROKAWA, Y.; YANG, H. K.; CHO, H. *et al.* Estudo de fase II do imatinibe neoadjuvante em grandes tumores estromais gastrointestinais do estômago. *Jornal Britânico de Câncer*, v. 117, n. 1, p. 25-32, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/bjc.2017.144>. Acesso em: 1 dez. 2024.

LIN, J. X.; CHEN, Q. F.; ZHENG, C. H. *et al.* Is 3-years duration of adjuvant imatinib mesylate treatment sufficient for patients with high-risk gastrointestinal stromal tumor? A study based on long-term follow-up. *J Cancer Res Clin Oncol*, v. 143, n. 4, p. 727-734, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00432-016-2334-x>. Acesso em: 1 dez. 2024.

MAZZOCCA, A.; NAPOLITANO, A.; SILLETA, M. *et al.* New frontiers in the medical management of gastrointestinal stromal tumours. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, v. 11, p. 1758835919841946, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/1758835919841946>. Acesso em: 1 dez. 2024.

PARAB, T. M.; DEROGATIS, M. J.; BOAZ, A. M. *et al.* Gastrointestinal stromal tumors: a comprehensive review. *Journal of Gastrointestinal Oncology*, v. 10, n. 1, p. 144–154, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.21037/jgo.2018.08.20>. Acesso em: 1 dez. 2024.

PINEDO VEGA, Á. D.; OREA ESTUDILLO, D.; ALQUICIRA ALCÁNTARA, E. *et al.* Tumores del estroma gastrointestinal: experiencia en una unidad de oncología. *Cirujano General*, v. 45, p. 76–81, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.35366/111508>. Acesso em: 1 dez. 2024.

POVEDA, A. *et al.* GEIS guidelines for gastrointestinal sarcomas (GIST). *Cancer Treatment Reviews*, v. 55, p. 107-119, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2016.12.003>. Acesso em: 1 dez. 2024.

QIAN, X. H.; YAN, Y. C.; GAO, B. Q. *et al.* Prevalence, diagnosis, and treatment of primary hepatic gastrointestinal stromal tumors. *World Journal of Gastroenterology*, v. 26, p. 6195–6206, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i40.6195>. Acesso em: 1 dez. 2024.

SERRANO, C.; MARTÍN-BROTO, J.; ASECIO-PASCUAL, J. M. *et al.* 2023 GEIS Guidelines for gastrointestinal stromal tumors. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, v. 15, p. 17588359231192388, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/17588359231192388>. Acesso em: 1 dez. 2024.

Capítulo 6

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA SOBRECARGA DE FERRO: TERAPIAS ATUAIS E PROMISSORAS

SABRINA RODRIGUES BERTOLI¹
JANDINAY GONZAGA ALEXANDRE MAGESKI¹
JEFERSON HORSTH SATHLER²
MÁRCIO BARCELOS SILVEIRA⁴
PAULO CALEB JÚNIOR DE LIMA SANTOS³
RENATA ANDRADE ÁVILA²
SUSANA CURRY EVANGELISTA GÓES²
VINICIUS BERMOND MARQUES²
LEONARDO DOS SANTOS²

¹*Faculdade Novo Milênio.*

²*Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas da Universidade Federal do Espírito Santo.*

³*Departamento de Farmacologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo.*

⁴*Centro de Hematologia e Hemoterapia do Estado do Espírito Santo – Secretaria Estadual de Saúde.*

Palavras-Chave: Sobrecarga de Ferro; Hemocromatose; Terapia Quelante; Terapias Adjuvantes.

INTRODUÇÃO

O ferro é um mineral obtido pela alimentação na forma livre ou associado ao grupo Heme. Ambas as formas são absorvidas principalmente no duodeno e, dentro do enterócito, pode ser armazenado conjugado à ferritina ou exportado para a circulação pela ferroportina na membrana basolateral. Esta exportação do ferro pela ferroportina é controlada por um hormônio hepático responsivo à concentração sanguínea, a hepcidina. Na circulação, o ferro é transportado acoplado à transferrina, sendo o percentual de saturação da transferrina um importante marcador dos níveis de ferro circulante. Assim, quando a saturação da transferrina excede 35%, uma considerável quantidade de ferro lábil circula no plasma (como ferro não ligado à transferrina – FNLT e ferro plasmático lábil – FPL).

Embora estes processos de absorção, transporte e estoque de ferro sejam bem regulados em indivíduos saudáveis, não há mecanismos conhecidos que regulem a excreção do ferro. Assim, tanto causas genéticas como adquiridas que cursam com aumento do aporte corporal de ferro, podem levar a um quadro de alta saturação de transferrina e quantidade de ferro lábil. Fígado, baço, coração e órgãos endócrinos como pâncreas, tireóide e suprarrenais são alguns locais onde o ferro pode ser depositado e, em excesso, provocar danos à sua morfofisiologia, mediados por estresse oxidativo, inflamação e morte celular.

A sobrecarga de ferro pode ser causada pela ingestão intencional ou acidental de ferro ou compostos que contêm ferro, o que caracteriza intoxicação por ferro (CID 10 T45.4), por doenças relacionadas ao metabolismo do ferro (CID 10 E83.1) que podem ter causa genética como a hemocromatose, ou pode ser consequência de transfusões sanguíneas recorrentes utilizadas

para tratar anemias hemolíticas (BRASIL, 2018).

Indivíduos com sobrecarga de ferro podem apresentar bronzeamento da pele, perda de peso e dores articulares à medida que o conteúdo corporal deste metal aumenta. Além disso, o acúmulo de ferro no organismo tem repercussões endócrinas que podem cursar com o desenvolvimento de diabetes, alterações da função tireoideana, disfunção erétil, alterações menstruais, doença hepática com inflamação, esteatose, cirrose, câncer e insuficiência hepática, e repercussões cardíacas graves como arritmias e insuficiência cardíaca (que é a principal causa de morte dos pacientes com sobrecarga de ferro).

Segundo o último Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Sobrecarga de Ferro do Ministério da Saúde, o diagnóstico da sobrecarga de ferro é clínico e laboratorial, mas exames de imagem e biópsia do fígado podem ser utilizados para fim de confirmação. De acordo com esse protocolo, a sobrecarga é caracterizada por saturação de transferrina acima de 50% e ferritina sérica acima de 336,2 ng/mL e 306,8 ng/mL para homens e mulheres, respectivamente, embora se considerem clinicamente relevantes aqueles valores de ferritina acima de 1000 ng/mL em medida única, ou valores em ascensão a partir dos limites superiores.

A biópsia hepática é padrão ouro para confirmar sobrecarga de ferro no tecido hepático e ajuda na diferenciação das condições inflamatórias ou metabólicas da elevação da ferritina. No entanto, trata-se de exame invasivo e hoje consegue ser substituído com segura correlação pela ressonância magnética T2* hepática, podendo também ser realizada a cardíaca. (BRASIL, 2018a).

Para amenizar os efeitos sobrecarga de ferro, a principal estratégia terapêutica se baseia em reduzir a concentração de ferro livre no organismo. Pacientes com hemocromatose (so-

brecarga primária) tem a flebotomia como principal forma de tratamento, embora o uso de quelantes de ferro possa ser indicado em alguns casos raros, como na hemocromatose juvenil grave ou em pacientes que toleram mal a flebotomia vigorosa (ZOLLER *et al.*, 2022). Os pacientes com anemias que cursam com sobrecarga de ferro devido eritropoiese ineficaz e/ou terapia transfusional, e não toleram sangrias, têm no uso de quelantes sua principal forma de tratamento. Estão incluídos nesse grupo aqueles pacientes com sobrecarga secundária em decorrência de transfusões sanguíneas recorrentes em quadros de anemias hemolíticas crônicas como as talassemias e a anemia falciforme (BRASIL, 2018a).

Além da redução da concentração de ferro lábil e seu depósito nos tecidos, é racional que as complicações presentes (ex.: diabetes, cardiomiopatia, disfunção erétil e outras manifestações secundárias) sejam abordadas conforme indicação específica da situação. Entretanto, considerando os avanços no conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos, e na cinética celular do ferro lábil, os bloqueadores de canais de cálcio, além de agentes antioxidantes e anti-inflamatórios, têm mostrado potencial terapêutico e redução significativa nos níveis de ferro e/ou danos associados à sobrecarga de ferro. Ademais, a suplementação de hepcidina ou terapias sensibilizadoras de hepcidina – hormônio responsável pelo controle da absorção, armazenamento e transporte do ferro – também são perspectivas.

Diante disso, este capítulo pretende apresentar uma atualização a respeito das terapias farmacológicas convencionais e adjuvantes disponíveis para o tratamento de pacientes com sobrecarga de ferro, assim como evidências científicas que apontam para potenciais perspectivas.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa realizada por meio de pesquisas nas bases de dados *PubMed* e *Medline*. As chaves de busca foram “*hemochromatosis*”, “*iron overload*”, “*iron chelation*”, “*iron overload syndrome*”, “*iron overload sickle cell disease*”, “*iron overload thalassemia*”, “*iron overload therapeutics*”, “*iron overload treatment*”.

Os critérios de inclusão foram: artigos escritos em língua inglesa; publicados no período de 2014 a 2024 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 continham apenas dados clínicos de diagnóstico ou que continham tratamento para deficiência de ferro e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: Mecanismos Fisiopatológicos e Alvos Terapêuticos, Terapia quelante de ferro, Terapias Adjuvantes Utilizadas em Situações Específicas, e Novas Terapias em Estudo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Mecanismos fisiopatológicos e alvos terapêuticos

A maioria das disfunções associadas à presença do ferro em altas concentrações nos tecidos depende do estresse oxidativo em decorrência da alta capacidade redox do ferro (DEV; BABITT, 2017; GUDJONCIK *et al.*, 2014). É sabido que o ferro reage com outras espécies químicas e atua como catalisador em reações que geram espécies reativas do oxigênio (ER-Os), como nas reações de Fenton e Haber-Weiss (DOS SANTOS *et al.*, 2022). De fato, essa relação entre ferro e estresse oxidativo tem sido amplamente demonstrada em estudos experi-

mentais e também em humanos, tanto em casos de sobrecarga de ferro primária quanto secundária (GAENZER *et al.*, 2002; KUKONGVIRIYAPAN *et al.*, 2008; VINCHI *et al.*, 2019).

Combinadas às ações pró-inflamatórias do ferro, essas alterações podem predispor a diversas complicações sistêmicas. Assim, o uso de compostos antioxidantes é uma proposta adjuvante valiosa para esses pacientes e, de fato, há relatos na literatura de que a administração de antioxidantes mitiga o dano tecidual em modelos animais e pacientes com sobrecarga de ferro primária e secundária. A atividade pró-inflamatória decorrente do aumento do ferro no organismo está associada a alterações funcionais nos macrófagos induzidas pelo estresse oxidativo, afetando seu metabolismo lipídico. Dada essa relação, as vias inflamatórias também representam alvos terapêuticos promissores para futuros estudos translacionais. De maneira

interessante, vários compostos bioativos de ação antioxidante e anti-inflamatória presentes em produtos naturais (como polifenóis e flavonoides), já com fundamentação farmacológica, podem ser considerados como propostas adjuvantes ou alternativas no tratamento ou prevenção de disfunções associadas ao excesso de ferro, ampliando as possibilidades terapêuticas.

Ademais, a ferroptose é um dos mecanismos fisiopatológicos associados à sobrecarga de ferro que tem sido alvo de investigação. Trata-se de uma via regulada de morte celular dependente do ferro, caracterizada pelo acúmulo de peróxidos lipídicos intracelulares e por intenso estresse oxidativo, principalmente mitocondrial, gerado por reações químicas como a de Fenton. Similar às características das células apoptóticas, as células em ferroptose apresentam comprometimentos funcionais na membrana plasmática e organelas, com danos significativos às mitocôndrias. Esse tipo de lesão e morte celular tem sido frequentemente relacionado

a complicações da sobrecarga de ferro, como cardiomiopatias, artropatias e doenças neurodegenerativas (BIERI; MÖLLER; AMSLER, 2024; FATIMA *et al.*, 2024) representando, assim, também um potencial alvo terapêutico.

Terapia quelante de ferro

A terapia quelante para sobrecarga de ferro é amplamente consolidada e apresenta benefícios significativos para os pacientes com sobrecarga transfusional, visto que estes pacientes normalmente não devem realizar flebotomia terapêutica em razão do nível já reduzido de hemoglobina e eritrócitos (BRUZZESE *et al.*, 2023). Mas por outro lado, também é indicada como tratamento de segunda linha para aqueles indivíduos diagnosticados com sobrecarga primária que são refratários ou não toleram a realização de flebotomias (HSU *et al.*, 2022). O uso destes agentes tem efeitos importantes nos níveis circulantes de FNLT e FLP, e em algumas situações também dos estoques de ferro, com consequente redução da formação de ER-Os em órgãos como coração, fígado, pâncreas e cérebro.

Os quelantes foram desenvolvidos ainda na década de 1970, e vem sendo aperfeiçoados com o desenvolvimento de novas tecnologias, embora permaneçam com objetivo de ligar-se ao ferro lábil e facilitar sua excreção hepática ou renal. Atualmente estão disponíveis três medicamentos autorizados pela ANVISA bem como pela agência reguladora americana (Food and Drug Administration), sendo eles a deferoxamina, a deferiprona e o deferasirox. Esses fármacos se diferenciam pelo peso e tamanho molecular e pela absorção intestinal e biodisponibilidade no organismo (BRASIL, 2018).

Deferoxamina

A deferoxamina (DFO) foi o primeiro quelante desenvolvido, ainda na década de 1970. A deferoxamina (DFO) se liga ao ferro e facilita

excreção de ferro pela urina, via sua metabolização renal, e pela bile, através de sua metabolização hepática. Em razão de sua farmacocinética e curta meia-vida, são utilizados esquemas de infusão parenteral longa ou até contínua, por 5-7 dias/semana. A infusão subcutânea ou intravenosa noturna tem como objetivo resultar em excreção urinária de 20-50 mg de ferro por dia, para impedir acúmulo adicional e reduzir estoques de ferro no organismo. Em abordagens mais agressivas, nos casos de pacientes que já apresentam sobrecarga grave ou não toleram a via subcutânea, a infusão contínua (24 horas/dia) pode ser feita por cateter intravenoso. Ademais, um terceiro esquema, utilizado em adultos, é a administração conjugada de 2.000 mg de concentrado de hemácias durante a infusão, para reduzir efeitos adversos e melhorar sua tolerabilidade e adesão (BRASIL, 2018b).

A DFO é indicada principalmente para pacientes com talassemia maior, pela sua maior tolerância e também por fortes evidências de que reduz o ferro hepático e interrompe a progressão da fibrose, além de aumentar a sobrevida nesses indivíduos com cardiomiopatia (JAMES VELASQUEZ & ANTON WRAY., 2023).

De fato, dos medicamentos liberados e disponíveis atualmente, apenas a DFO tem efeito comprovado sobre a morbimortalidade em longo prazo, por coortes mais recentes (BRASIL, 2018b). Apesar disso, sua efetividade é limitada pela difícil adesão ao tratamento, em razão dos regimes de administração parenteral. Outro fator que influencia no uso da DFO são os efeitos adversos que incluem neurotoxicidades visual e auditiva, redução do crescimento ósseo em crianças (terapia crônica), e distúrbios gastrointestinais, hipotensão e anafilaxia (complicações agudas). Uso de altas doses também se associam com piora de doença pulmonar, incluindo hi-

pertensão pulmonar, e risco aumentado de mucormicose, principalmente em pacientes com insuficiência renal (BELLOTTI & REMELLI, 2021). De fato, seu uso é contraindicado em pacientes com insuficiência renal crônica grave ou com clearance de creatinina abaixo de 30 mL/min (exceto se realizado em diálise periódica), e também é estritamente proibido em gestantes e nutrízes (BRASIL, 2018b).

Deferiprona

Até o final de década de 1990, apenas DFO estava disponível para o tratamento de sobrecarga de ferro, num contexto em que a adesão era o principal desafio na terapia quelante e motivava o desenvolvimento de novos agentes que pudessem ser administrado oralmente. A deferiprona (DFP), que começou a ser comercializado a partir de 1995, é um quelante oral, administrado em 75–100 mg/kg/dia, 3 vezes ao dia, aprovado para o tratamento de pacientes talassêmicos dependentes de transfusão quando a DFO inadequada ou não tolerada. Além do uso oral, outra vantagem da DFP é que o quelato de ferro (III) passa pelas membranas com maior facilidade, permitindo assim maior remoção de ferro livre a partir dos tecidos, como o fígado (YAN *et al.*, 2021).

A DFP tem sido testada não só em pacientes com talassemia maior mas também na anemia falciforme, e tem mostrado capaz de estabilizar os níveis de ferritina e aumentar a excreção urinária de ferro. Uma meta-análise abrangente avaliou a eficácia e efetividade da DFP no tratamento da sobrecarga de ferro em pacientes talassêmicos e os resultados demonstraram redução dos níveis de ferro, conforme evidenciado pela diminuição da ferritina sérica e pelo aumento da excreção urinária de ferro (ADDIS *et al.*, 1999).

Embora a maioria dos pacientes tolere bem o tratamento e a DFP apresente um perfil de se-

gurança geralmente favorável, efeitos adversos como agranulocitose, neutropenia, elevação das transaminases hepáticas, desconforto gastrointestinal e dores nas articulações podem ocorrer (QIU *et al.*, 2020). Assim como a DFO, a DFP é estritamente contraindicada em gestantes e lactantes, e além disso também em pacientes com menos de 6 anos de idade, pelo baixo número de estudos envolvendo indivíduos nessa faixa etária. Ademais, é contraindicada em pacientes com histórico de agranulocitose ou neutropenia ou, que utilizem outras drogas que possam causar essas condições durante o tratamento (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

Deferasirox

O deferasirox (DFX) é o mais recente em uso, sendo administrado oralmente em doses diárias de 10-20 mg/kg. A eliminação do ferro ocorre principalmente pelas fezes, em razão de sua metabolização hepática e ligação a proteínas plasmáticas. Atualmente é o agente quelante mais utilizado no Brasil, em razão de sua alta adesão, poucos efeitos adversos e contraindicações, além da possibilidade de uso em crianças (a partir de 2 anos de idade), com evidências de eficácia e segurança em estudos clínicos. É indicado para pacientes com beta-talassemia e anemia falciforme, bem como mielodisplasias e outros agravos em que há necessidade de reposição de hemotransfusões (BRASIL, 2018b).

As reações adversas mais frequentes incluem manifestações cutâneas (erupções bolhosas e prurido), gastrointestinais (náuseas, vômitos e diarreia), além de danos renal e ao sistema hepato-biliar com possível manifestação para insuficiência hepática, razão que justifica monitoramento rigoroso (SALEM *et al.*, 2023). Contudo, a maioria dos pacientes tolera bem o tratamento com pouca ou nenhuma reação, e a in-

terrupção do uso é necessária em apenas 8-10% dos casos (KONTOGHIOGHES, 2021).

O uso do DFX é contraindicado para pacientes com hipofunção renal (clearance <40mL/min, creatinina plasmática > duas vezes o valor de referência, ou proteinúria moderada e razão proteína/creatinina urinárias > 0,5mg/mg), e hepática (especialmente pacientes com hepatite B ou C em período de latência ou com vírus ativo). Além disso, não é indicado em pacientes com bloqueio atrioventricular grau II ou III, alargamento do segmento QT ou em uso de cardiotônicos, e deve ser cuidadosamente avaliado em pacientes com síndrome mielodisplásica de alto risco ou outras malignidades nas quais a baixa expectativa de vida não permita os benefícios da terapia quelante. Finalmente, em razão das características lipofílicas, é contraindicado em gestantes e lactantes devido ao risco de passagem para o leite materno, e em crianças menores de 2 anos por falta de estudos de segurança nessa faixa etária (BRASIL, 2018).

Atualmente, o DFX está disponível em duas formulações: a primeira desenvolvida é uma suspensão oral que requer a diluição do comprimido em água ou suco e deve ser tomada em jejum. No entanto, a preparação da suspensão é demorada e muitos pacientes relatam sabor desagradável e problemas gastrointestinais. E a formulação mais recente, um comprimido revestido que pode ser tomado com ou sem alimentos, oferecendo maior conveniência e menor impacto sobre o trato gastrointestinal (KABIL & NASR, 2024).

Por fim, é importante notar que a combinação de quelantes de ferro pode ser usada para tratar a sobrecarga de ferro, quando a monoterapia não é efetiva. De fato, até a introdução do DFX, a combinação de DFO e DFP era considerada a abordagem mais eficaz em pacientes que não respondiam adequadamente à monoterapia com DFO. A expectativa era que a com-

binação desses dois agentes quelantes resultasse em um efeito sinérgico, com a DFP (lipofílica) mobilizando o ferro intracelular, e a DFO (maior afinidade pelo ferro), sequestrando esse ferro no espaço extracelular e aumentando sua excreção. Embora essa hipótese de sinergia não tenha sido totalmente comprovada em ensaios clínicos, a terapia combinada demonstrou um efeito aditivo significativo (LINK *et al.*, 2001).

Atualmente existem inúmeros relatos de casos, estudos prospectivos, coortes observacionais, e até estudos randomizados placebo-controlados, que demonstram resultados positivos

de diferentes combinações entre as três drogas, e também em terapias com uso alternado (AY-DINOK, 2023; CASSINERIO *et al.*, 2014). O importante fato é que a terapia de quelação combinada pode oferecer uma abordagem mais flexível para a individualização do tratamento, melhorando assim a tolerabilidade, a adesão e a qualidade de vida. No entanto, deve-se ressaltar que a adesão é um fator crucial. Assim, pacientes que não aderem à terapia parenteral com DFO provavelmente também não aderirão à terapia combinada com este fármaco (**Tabela 6.1**).

Tabela 6.1 Resumo dos três quelantes usados na prática clínica atualmente no Brasil

	Via de administração	Indicações de uso	Efeitos adversos	Contraindicações de uso
Deferoxamina	Parenteral (SC ou IV)	Sobrecarga de ferro secundária – Talassemias alfa e beta, e Talassemia Maior	neurotoxicidade visual e auditiva (crônicos); distúrbios gastrointestinais, hipotensão e anafilaxia (agudos); risco aumentado de mucormicose; piora de doença pulmonar prévia, incluindo HP.	Gestação e lactação; IRC grave (ClCr < 30mL/min) exceto se em diálise.
Deferiprona	Oral (comprimido)	Talassemia maior e anemia falciforme; Mielodisplasia (contraindicados para DFO); pacientes com sobrecarga primária refratários à flebotomia	Agranulocitose e neutropenia; elevação de enzimas hepáticas; desconforto gastrointestinais e artralgias	Gestação e lactação; idade abaixo de 6 anos; história ou risco de agranulocitose ou neutropenia
Deferasirox	Oral (suspensão ou comprimido revestido)	Talassemias e anemia falciforme; Mielodisplasia e outras condições que necessitem hemotransfusão frequente, pacientes pediátricos (entre 2-6 anos); indivíduos com sobrecarga primária e refratários à flebotomia.	Manifestações cutâneas e gastrointestinais; mialgia e artralgia; danos renal e hepatobiliar;	Gestação e lactação; idade inferior a 2 anos; disfunção renal (ClCr < 40mL/min, CrP > 2xVR, PU/CrU > 0,5mg/mg); hepatite B ou C; arritmias (BAV ou QT longo) e uso de cardiotônico; ; SMD de alto risco e neoplasias com baixa expectativa de vida.

Abreviações: SC: subcutânea; IV: intravenosa; HP: hipertensão pulmonar; IRC: insuficiência renal crônica; ClCr: clearance de creatinina; DFO: desferoxamina; CrP: creatinina plasmática; PU/CrU: razão proteinúria/creatinúria; BAV: bloqueio átrio-ventricular. Fonte: (BRASIL, 2018b)

Terapias adjuvantes utilizadas em situações específicas de sobrecarga de ferro

Atualmente, também vem sendo estudada a associação dos quelantes com outros medicamentos particularmente úteis em algumas condições. Como já mencionado neste capítulo, as complicações que acompanham a sobrecarga de ferro também podem necessitar de intervenções específicas, o que também implica em terapias combinadas, uso de fármacos adjuvantes, e que devem ser abordados em cada caso. Nessas próximas sessões, reunimos as evidências de benefício e indicações de terapias farmacológicas na cardiomiopatia, hipertensão pulmonar, doenças neurodegenerativas e artropatia relacionadas à sobrecarga de ferro.

Cardiomiopatia por sobrecarga de ferro

Evidências indicam que a quelação de ferro melhora a função cardíaca, previne arritmias e reduz a mortalidade, especialmente na sobrecarga de ferro transfusional na talassemia (CHUANG *et al.*, 2020). Alguns estudos demonstraram ainda superioridade da DFP na redução do depósito de ferro no coração e na melhora da função cardíaca, bem como redução na morbidade e mortalidade (KUO & MRKOBRADE, 2014). Embora a excreção total de ferro promovida pela DFP seja supostamente menor do que a alcançada pelos demais quelantes, ela pode exercer um efeito cardioprotetor mais significativo devido à sua capacidade de atravessar as membranas celulares (CHUANG *et al.*, 2020). Outra questão interessante é que, a melhor resposta na redução da deposição cardíaca e função ventricular tem sido obtida por meio de terapia combinada, em comparação a terapia com apenas um quelante (SALIBA; EL RASSI; TAHER, 2016) (CHUANG *et al.*, 2020). No

entanto, ainda existem relativamente poucos estudos clínicos bem controlados que investigam a eficácia cardioprotetora de regimes de quelação combinada com DFO+DFX ou DFP+DFX, e como as complicações cardíacas continuam como a principal causa de morte mesmo em pacientes com sobrecarga de ferro que já foram submetidos à terapia de quelação, novas abordagens terapêuticas são necessárias (KUO; MRKOBRADE, 2014).

Além da quelação de ferro, novas estratégias terapêuticas na cardiomiopatia relacionada à sobrecarga de ferro estão focadas no bloqueio dos canais de cálcio tipo (L e tipo T), ambos comprovadamente capazes de transportar ferro para os cardiomiócitos em condições de sobrecarga (PADHANI *et al.*, 2023); (KUMFU *et al.*, 2023). De fato, vários estudos demonstraram que os bloqueadores de canais de cálcio (BCC) podem exercer efeitos benéficos no coração sob sobrecarga de ferro (KHAMSEEKAEW *et al.*, 2017; KUMFU *et al.*, 2016). Em estudos “in vitro” e “in vivo”, a efonidipina (um bloqueador de cálcio tipo T) (KUMFU *et al.*, 2016), bem como verapamil e amlodipina (bloqueadores de canais de cálcio tipo L) (CHEN *et al.*, 2014), reduziram o acúmulo de ferro nos cardiomiócitos em condições de sobrecarga. Em concordância, os BCC também se mostraram capazes de reduzir a captação de ferro e sua deposição no coração, associados a melhora da função mitocondrial e contrátil do miocárdio em modelos de roedores com sobrecarga crônica de ferro, incluindo animais talassêmicos (KUMFU *et al.*, 2023; KUMFU; CHATTIPAKORN; CHATTIPAKORN, 2022; PADHANI *et al.*, 2023). Embora essas evidências suportam fortemente o potencial cardioprotetor do BCC

na sobrecarga de ferro, e atualmente existam alguma quantidade de dados de estudos clínicos sobre bloqueadores de canais de cálcio tipo L, ainda não existe nível de evidência em estudos clínicos que apoiem as indicações dos dos estudos pré-clínicos a respeito do canal de cálcio tipo T.

Ademais, outro alvo promissor na abordagem da cardiomiopatia por sobrecarga de ferro é a lipocalina-2 (LCN-2), ou lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos (NGAL), uma proteína originalmente encontrada em neutrófilos humanos que desempenha um papel na imunidade inata ao sequestrar ferro de bactérias, prevenindo assim seu crescimento. É sabido que cardiomiócitos expressam produzem LCN-2 e expressam seus receptores (LCN-2R) em níveis elevados na insuficiência cardíaca (CHAN; SUNG; SWEENEY, 2015; YANG *et al.*, 2023), e que esses níveis se associam a maior risco para aterosclerose e lesão miocárdica (CHENG *et al.*, 2014; DONG; LI; TANG, 2015). Ademais, estudos experimentais demonstram que cardiomiócitos expostos à LCN-2 apresentaram aumento nos níveis de ferro intracelular e indução de apoptose (CHAN *et al.*, 2015), e que a regulação negativa dos LCN-2R aumenta a viabilidade dos cardiomiócitos em cultura celular, por meio da redução da captação de ferro e da apoptose, e melhoria da dinâmica mitocondrial. Considerando que os níveis de LCN-2 são encontrados elevados no soro e no coração de pacientes com insuficiência cardíaca e talassemia, propõe-se que o bloqueio da via de ativação da LCN-2R e seu receptor possam desempenhar um alvo promissor para a cardiomiopatia relacionada à sobrecarga de ferro.

O fato é que há cada vez mais evidências que sugerem que a combinação de um quelante de ferro com outras intervenções farmacológicas, seja com BCC, agentes antioxidantes, inibidores de apoptose ou ferroptose, ou modu-

ladores da dinâmica mitocondrial, podem melhorar o fenótipo cardíaco na sobrecarga, com efeitos superiores à monoterapia.

Hipertensão pulmonar em pacientes com sobrecarga de ferro

A sobrecarga de ferro tem sido associada a alterações importantes na vasculatura pulmonar, como remodelamento arterial e disfunção endotelial, contribuindo para o aumento da pressão arterial pulmonar e grande incidência de hipertensão pulmonar (HP) especialmente na sobrecarga secundária (transfusional) em pacientes com anemias hemolíticas crônicas. Embora outros fatores possam estar envolvidos (hemólise, inflamação e hipercoagulabilidade), estudos em animais e humanos sugerem um papel direto do ferro no desenvolvimento da HP (BERTOLI *et al.*, 2018; GUPTA *et al.*, [s.d.]; PINTO *et al.*, 2022). Assim, é compreensível que a terapia de quelação de ferro, destinada a reduzir o conteúdo corpóreo de ferro, seja considerada como uma reconhecida estratégia eficiente também para reduzir o desenvolvimento ou até mesmo tratar a hipertensão pulmonar (HP) nesses pacientes (VLACHODIMITROPOULOU *et al.*, 2024). O fato é que ainda existem evidências limitadas para o uso de terapias normalmente utilizadas na HP como vasodiladores pulmonares, antagonistas da endotelina-1, potencializadores do óxido nítrico, etc, para tratar HP associada a anemias hemolíticas crônicas e outras condições de sobrecarga de ferro (FRAIDENBURG & MACHADO, 2016).

É bem conhecido que a endotelina-1 (ET-1) é um potente vasoconstritor derivado do endotélio, envolvido na vasoconstrição e remodelamento arterial da HP (TSAI; MALIK; TJEN-ALLOI, 2024). Nesse sentido, um relato de caso evidenciou melhora clínica e dos parâmetros hemodinâmicos de um paciente com talassemia e HP confirmada por cateterismo cardíaco direito tratado com antagonista do receptor de

ET-1, bosentana (ANTHI *et al.*, 2021). Além disso, vale salientar que a prostaciclina, um produto do metabolismo do ácido araquidônico, produz vasodilatação e inibe o remodelamento vascular, além de inibir agregação plaquetária, com utilizada comprovada na HP. Igualmente, existem apenas relatos de caso envolvendo situações de sobrecarga transfusional em pacientes talassemicos apoiando possíveis benefícios nessas condições de HP, seja de análogos dessa molécula (XIAO *et al.*, 2024), seja com a própria prostaciclina (USSAVARUNGSI; BURGER, 2014). Por fim, recentemente, um estudo controlado randomizado envolvendo 60 crianças com β -talassemia maior e HP demonstrou que tanto a L-arginina quanto o sildenafil foram eficazes na melhora funcional do quadro (ELKHATEEB *et al.*, 2022).

Assim, até que dados mais robustos estejam disponíveis, não é possível estabelecer diretrizes padronizadas para o tratamento desses indivíduos.

Doença neurodegenerativa associada a sobrecarga de ferro

A distribuição de ferro no cérebro humano, conforme evidenciado por estudos de imagem, apresenta naturalmente uma distribuição heterogênea: os núcleos da base concentram os maiores níveis, enquanto regiões como córtex cerebral, substância branca, tronco encefálico e cerebelo exibem concentrações menores. (LEVI *et al.*, 2024). O ferro está contido tanto nos neurônios quanto nas células da glia; sendo que além das funções já mencionadas do ferro, nos neurônios apresenta essencial papel no processo de mielinização (ASHRAF *et al.*, 2018).

Porém, em condições em que o acúmulo é excessivo levando a estresse oxidativo e inflamação que culminam em morte neuronal progressiva (ferroptose), é notado considerável comprometimento das funções cerebrais que caracterizam as doenças neurodegenerativas as-

sociadas à sobrecarga de ferro (CHENG *et al.*, 2022; MARTINS *et al.*, 2022). A hemocromatose, por exemplo, tem sido descrita como fator de risco para Doença de Parkinson (DP) e Doença de Alzheimer (DA) (LEE; ANDERSEN; KAUR, 2006). Além disso, outras doenças neurodegenerativas, embora não tenha ligação direta com situações de sobrecarga sistêmica de ferro, cursam com suas lesões acompanhadas de acúmulo local desse metal, tal como Esclerose Lateral Amiotrófica, Ataxia de Friedreich, e Neurodegeneração com acúmulo de ferro no cérebro. Embora nenhuma dessas doenças tenha cura, a redução do acúmulo de ferro pode ser uma meta importante no controle dos sintomas e melhora da qualidade de vida dos pacientes (CHENG *et al.*, 2022; LEVI *et al.*, 2024; WANG *et al.*, 2022).

Em especial, os quelantes usados nessas condições precisam ser capazes de atravessar a barreira hematoencefálica (BHE), a fim de eficientemente reduzir os depósitos cerebrais transferindo o ferro para a circulação (NUÑEZ; CHANA-CUEVAS, 2018). Apesar de pouco permeável à BHE, estudos utilizando o DFO intranasal (rápida absorção e menor efeito adverso sistêmico) evidenciaram melhora de déficits motores e maior sobrevivência de neurônios dopaminérgicos em pacientes com DP e DA (KOSYAKOVSKY *et al.*, 2021; MARUPUDI; XIONG, 2024). O uso de DFP em doses baixas (quelação conservadora) se mostrou seguro e viável reportado por pequenos estudos em pacientes com NBIA (MARCHAND *et al.*, 2022) e Ataxia de Friedreich (KONTOGHIORGHE; KONTOGHIORGHES, 2016; NUÑEZ; CHANA-CUEVAS, 2018), associado a melhora dos sintomas de marcha e outros déficits neurológicos a longo prazo. Além disso, outros quelantes alternativos são mencionados em revisões, na medida em que as características ideais para o tratamento das lesões neurodegene-

rativas associadas ao acúmulo de ferro devem compreender alta seletividade para ferro, boa capacidade antioxidante ou varredora de EROs, distribuição mitocondrial e também capacidade de bloquear a formação de agregados protéicos (MARUPUDI; XIONG, 2024a)(GLEASON; BUSH, 2021).

De fato, considerando o potencial oxidativo do ferro no tecido neuronal, agente antioxidantes com boa biodisponibilidade no tecido cerebral são também potenciais adjuvantes. Por exemplo o ácido α -lipoico (ALA) se mostrou neuroprotetor quando utilizado em cultura de células microgлияis, reduzindo acúmulo de ferro e a formação de EROs, prevenindo assim, os efeitos inflamatórios causados pela exposição ao ferro (CAROTA *et al.*, 2022).

Entretanto, por falta de nível de evidência robusta, quaisquer dessas terapias adjuvantes devem ser consideradas com base na avaliação médica de cada caso, ajudando a proteger a saúde cerebral e a retardar a progressão da neurodegeneração associada ao excesso de ferro.

Artropatias relacionadas à sobrecarga de ferro

Condições patológicas que afetam a homeostase do ferro também podem levar ao acúmulo desse mineral em estruturas articulares, como na artropatia associada à hemocromatose, na artropatia hemofílica e da talassemia, apesar dos mecanismos distintos (KARIM *et al.*, 2022). Na artropatia hemofílica, o acúmulo de ferro é consequente de episódios recorrentes de hemorragia articular, com acúmulo de ferro oriundo do grupo Heme e internalização pelo DMT-1 ((a) KARIM *et al.*, 2022; (a) LIU *et al.*, 2024). Em contrapartida, na hemocromatose é a mutação no gene HFE que medeia o acúmulo anormal de ferro no fluido sinovial e na cartilagem e membrana sinovial (KARIM *et al.*, 2022). Entretanto, o excesso de ferro, independente da condição associada, leva a danos e sin-

tomas limitantes desde dor, edema, estreitamento do espaço articular, e osteosclerose subcondral (KARIM *et al.*, 2022; LIU *et al.*, 2024b).

Dessa forma, racionalmente o tratamento convencional envolve também o uso dos quelantes disponíveis atualmente, embora terapias adjuntas possam ser consideradas. Inibidores clássicos da ferroptose, como a liproxstatina-1 e a ferrostatina-1, demonstraram resultados significativos com redução no inchaço, menor hiperplasia sinovial e resposta inflamatória diminuída (LIU *et al.*, 2024b), enquanto a melatonina também apresentou potencial terapêutico ao reduzir a ferroptose em modelo celular de degeneração de disco intervertebral promovido por sobrecarga de ferro (DOU *et al.*, 2023).

Vale ressaltar que alguns compostos naturais (vegetais e animais) exibiram resultados interessantes, tal como a o fitoquímico biochanina A que reduziu perda de espessura da cartilagem hialina, com redução da apoptose e indução de hipertrofia dos condrócitos, associado a redução do depósito de ferro articular em camundongos com osteoartrite associada à sobrecarga de ferro (HE *et al.*, 2023). Além disso, a melitina (peptídeo derivado da peçonha da abelha *Apis mellífera*) apresentou potencial anti-inflamatório, reduziu o processo apoptótico da medula espinal e melhorou quantitativamente o depósito de ferro em modelo de estenose espinal lombar em animais com sobrecarga de ferro (KIM *et al.*, 2022).

Finalmente, assim como para as demais condições mencionadas anteriormente, os tratamentos adjuntos visam reduzir o acúmulo de ferro, diminuir a presença e ação das EROs e, assim, melhorar os sinais e sintomas provocados pelo excesso de ferro nas articulações. Enquanto alguns tratamentos já estão bem estabelecidos na literatura, outros ainda são experimentais, ainda que promissores.

Novas terapias em estudo

Como a sobrecarga de ferro pode ter inúmeras causas, algumas delas associadas a condições que merecem especial atenção aos seus mecanismos fisiopatológicos subjacentes, e inclusive implicando em abordagens direcionadas a esses aspectos, inúmeros medicamentos estão sendo avaliados desde a bancada do laboratório até mesmo na prática clínica, como alternativa adjuvante à quelação de ferro e à flebotomia. Nesse sentido, as principais áreas de pesquisa incluem a modulação da eritropoiese, a manipulação do metabolismo do ferro e a investigação de novos fármacos com atividade quelante e anti-inflamatória, como fitoquelatores e fitoquímicos.

A descoberta da hepcidina foi um evento crucial no entendimento de como o fígado regula a homeostase do ferro e como sua desregulação contribui para as doenças relacionadas a sobrecarga. Como já mencionado, sobretudo na hemocromatose, diferentes defeitos genéticos na sinalização do ferro para a hepcidina levam às hepcidinopatias. Além disso, a desregulação da hepcidina também é um cofator patogênico em anemias com eritropoiese ineficaz e em anemia de inflamação (anemia de doença crônica). Assim, experimentos com modelos animais pré-clínicos forneceram fortes evidências de que a restauração de níveis apropriados de hepcidina e sua ação, seria útil nas condições de sobrecarga de ferro, o que incentivou um rápido desenvolvimento farmacêutico nessa área. Como a hepcidina natural seria inviável para aplicação humana devido as suas características estruturais e farmacológica desfavoráveis (cara construção da estrutura secundária com 4 ligações dissulfeto, meia-vida muito curta e baixa absorção oral), vários agonistas e antagonistas da hepcidina, bem como indutores e inibidores da expressão da hepcidina foram desenvolvidos, estando alguns deles avaliados em ensaios

clínicos (KATSAROU; PANTOPOULOS, 2018).

Minihepcidinas

As minihepcidinas, pequenos peptídeos projetados racionalmente que imitam a atividade da hepcidina, têm se mostrado eficiente em restringir a absorção de ferro em modelos animais de hemocromatose e talassemia. O tratamento com minihepcidinas demonstrou reduzir a absorção intestinal de ferro e diminuir a sobrecarga de ferro em órgãos como baço, fígado e rim, reduzindo a formação de hemossiderina e EROs (AGHAJAN *et al.*, 2016; CASU *et al.*, 2016). E de forma promissora, uma melhoria adicional foi observada quando a administração da minihepcidina M009 foi combinada com o quelante DFP (KATSAROU; PANTOPOULOS, 2018).

Indutores da síntese ou agonistas da hepcidina

Vários compostos (incluindo BMP6 recombinante, e outras moléculas que interferem na via de sinalização molecular para produção de hepcidina pelos hepatócitos, e uma variedade de pequenos compostos (naturais e sintéticos) demonstraram ter potencial farmacológico na indução da expressão de hepcidina (KATSAROU; PANTOPOULOS, 2018). Jing Liu e colaboradores avaliaram uma biblioteca sintética de 210 compostos, e identificaram 3 promissores estimuladores da produção hepática de hepcidina, inclusive na situação de sobrecarga (LIU *et al.*, 2019). Em modelo murino de hemocromatose com deficiência de hepcidina, os três compostos impediram o desenvolvimento de sobrecarga de ferro e provocaram a redistribuição de ferro do fígado para o baço. Além disso, também reduziram a sobrecarga de ferro e atenuaram a eritropoiese ineficaz em camundongos β -talassêmicos (LIU *et al.*, 2019). Estudos demonstram que a inibição da serina pro-

tease TMPRSS6 elevam os níveis de hepcidina séricos, e o tratamento combinado com RNAs de interferência ou oligonucleotídeos antisense de TMPRSS6 juntamente com o quelante DFP resultaram em melhor correção da eritropoiese e prevenção de sobrecarga secundária de ferro em camundongos talassêmicos (AGHAJAN *et al.*, 2016; SCHMIDT *et al.*, 2018). Em camundongos transgênicos que mimetizam a hemocromatose do tipo Hfe, estudos com a proteína morfogenética óssea 6 (BMP6) recombinante também demonstraram aumento da expressão de hepcidina bem como redução dos níveis séricos de ferro, embora tenha sido associado a calcificações peritoneais (provavelmente pela administração IP), o que parece limitar sua aplicação clínica no contexto da sobrecarga, devido a sua ação em outras BMPs do organismo (KATSAROU; PANTOPOULOS, 2018). Além disso, recentemente foi descoberto que o lactato induz a hepcidina pela via PKA, e assim, Liu e colaboradores demonstraram que o tratamento com lactato pode reduziu efetivamente os níveis de ferro sérico e hepático, e também melhorou o estresse oxidativo hepático em modelos murinos de sobrecarga de ferro, tanto com hemocromatose quanto por em camundongos β -talassêmicos (LIU *et al.*, 2024).

Na verdade, atualmente existem diversos estudos com vários diferentes indutores da expressão de hepcidina com resultados *in vitro* e *in vivo* pré-clínicos, envolvendo por exemplo: fator nuclear eritroide 2 relacionado ao fator 2 (Nrf2), sintase de prostaciclina (PGIS), proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK), componente-1 do receptor de membrana para progesterona (PRMC-1) e a proteína quinase A (PKA). Porém, tal como revisado por Katsarou & Pantopoulos, há somente um estudo clínico de fase 1 em andamento, utilizando oligonucleotídeos anti-sense para suprimir a matriptase-1,

uma conhecida inibidora da expressão de hepcidina (KATSAROU; PANTOPOULOS, 2018).

Inibidores da ferroportina

Teoricamente, os efeitos farmacológicos da terapia de reposição de hepcidina também poderiam ser alcançados pela inibição da síntese ou da atividade exportadora de ferro pela ferroportina, o que poderia ser até mais apropriado em casos em que há resistência à hepcidina, em vez da deficiência na sua produção (KATSAROU; PANTOPOULOS, 2018).

O vamifeport (VIT-2763), foi o primeiro inibidor oral da ferroportina, e que está mais avançado atualmente em fase clínica. Seus primeiros resultados experimentais foram bastante positivos, com redução do FNLT, melhora da eritropoiese ineficaz e a homeostase desregulada do ferro em camundongos com sobrecarga transfusional, como também em modelos de talassemia, anemia falciforme e hemocromatose (KALLEDA *et al.*, 2023; NYFFENEGGER *et al.*, 2022, 2024).

Pelos dados preliminares de estudos clínicos em pacientes com talassemia maior não transfusional, aqueles dependentes de transfusão, e também na anemia falciforme (desde estudos de fase 1 até fase 2 duplo-cego e randomizado, placebo-controlado) se confirmam sua segurança e eficácia. Especialmente no caso dos estudos já parcialmente concluídos na talassemia, há redução dos níveis de ferro, embora não demonstre melhorias significativas nos marcadores hematológicos com seu uso isolado. Entretanto, os estudos envolvendo pacientes com anemia falciforme, os dados positivos obtidos pelo vamifeport nos modelos pré-clínicos ainda precisam ser confirmados (PILO; ANGELUCCI, 2024; PORTER *et al.*, 2021).

CONCLUSÕES

A sobrecarga de ferro é uma condição complexa que pode levar a diversas complicações sistêmicas, especialmente quando não tratada adequadamente. A terapia quelante representa o principal pilar do tratamento, com a deferriamina, a deferiprona e o deferasirox sendo os agentes mais utilizados. Cada um apresenta perfis de segurança e de eficácia distintos, sendo a escolha do medicamento idealizada de forma individualizada, inclusive considerando a possibilidade de quelação combinada, de acordo com as características clínicas de cada paciente. No entanto, a adesão ao tratamento continua sendo um grande desafio, especialmente para os regimes parenterais.

A cardiomiopatia, hipertensão pulmonar, hepatopatias e doenças neurodegenerativas são complicações frequentes da sobrecarga de ferro, demandando estratégias terapêuticas específicas. Neste contexto, a combinação de quelantes com outros fármacos, como bloqueadores de canais de cálcio, antioxidantes e inibidores da ferroptose, tem mostrado potencial para melhorar os resultados clínicos.

A compreensão dos mecanismos moleculares envolvidos na sobrecarga de ferro e suas complicações tem avançado significativamente nos últimos anos. O papel do estresse oxidativo,

da inflamação e da ferroptose na patogênese dessas doenças tem sido cada vez mais elucidado, abrindo novas perspectivas para o desenvolvimento de terapias mais eficazes e personalizadas.

Além disso, o desenvolvimento de novos fármacos que modulam a homeostase do ferro, como as minihepcidinas e os inibidores da ferroportina, representa uma nova fronteira no tratamento da sobrecarga de ferro. Essas moléculas têm o potencial de reduzir a absorção intestinal de ferro, aumentar a sua excreção e diminuir a deposição em órgãos críticos. No entanto, são necessários mais estudos clínicos para avaliar a eficácia e segurança dessas novas terapias.

A personalização do tratamento é fundamental para o manejo da sobrecarga de ferro. A

escolha da terapia mais adequada deve considerar as características clínicas de cada paciente, incluindo a etiologia da sobrecarga, a presença de comorbidades e a tolerância aos medicamentos. A combinação de diferentes abordagens terapêuticas pode otimizar os resultados e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

Em conclusão, a pesquisa contínua nessa área é fundamental para o desenvolvimento de novas terapias mais eficazes, seguras e personalizadas, com o objetivo de prevenir e tratar as complicações associadas a essa condição.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADDIS, A. *et al.* Meta-analytic review of the clinical effectiveness of oral deferiprone (L1). *European Journal of Clinical Pharmacology*, v. 55, n. 1, p. 1–6, 1999.
- AGHAJAN, M. *et al.* Developing a Galnac-conjugated Tmprss6 antisense therapy for the treatment of β -thalassemia. *Blood*, v. 128, n. 22, p. 1013–1013, 2 dez. 2016. DOI:10.1182/blood.V128.22.1013.1013.
- ANTHI, A. *et al.* The wide spectrum of β -thalassaemia intermedia-induced pulmonary hypertension: two case reports on the possible role of specific pulmonary arterial hypertension therapy. *Pulmonary circulation*, v. 11, n. 3, 2021. DOI: 10.1177/20458940211030490.
- ASHRAF, A.; CLARK, M.; SO, P. W. The aging of iron man. *Frontiers in Aging Neuroscience* Frontiers Media S.A., 12 mar. 2018. DOI: 10.3389/fnagi.2018.00065.
- AYDINOK, Y. Combination chelation therapy. *Annals of the New York Academy of Sciences*, v. 1529, n. 1, p. 33–41, 1 nov. 2023. DOI: 10.3389/fnagi.2018.00065.
- BELLOTTI, D.; REMELLI, M. Deferoxamine B: a natural, excellent and versatile metal chelator. *Molecules* 2021, Vol. 26, Page 3255, v. 26, n. 11, p. 3255, 28 maio 2021. DOI: 10.3390/molecules26113255.
- BERTOLI, S. R. *et al.* Chronic iron overload induces vascular dysfunction in resistance pulmonary arteries associated with right ventricular remodeling in rats. *Toxicology Letters*, v. 295, p. 296–306, 1 out. 2018. DOI: 10.1016/j.toxlet.2018.07.010.
- BIERI, S.; MÖLLER, B.; AMSLER, J. Ferroptosis in arthritis: driver of the disease or therapeutic option? *International Journal of Molecular Sciences*, v. 25, n. 15, p. 8212, 27 jul. 2024. DOI: 10.3390/ijms25158212.
- BRASIL. PORTARIA CONJUNTA Nº 7, de 23 de fevereiro de 2018: Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Sobrecarga de Ferro. p. 1–26, 2018.
- BRUZZESE, A. *et al.* Iron chelation therapy. *European journal of haematology*, v. 110, n. 5, p. 490–497, 1 maio 2023. DOI: 10.1111/ejh.13935.
- CAROTA, G. *et al.* Neuroprotective role of α -lipoic acid in iron-overload-mediated toxicity and inflammation in in vitro and in vivo models. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, v. 11, n. 8, 1 ago. 2022. DOI: 10.3390/antiox11081596.
- CASSINERIO, E. *et al.* Combination of deferasirox and deferoxamine in clinical practice: an alternative scheme of chelation in thalassemia major patients. *Blood cells, molecules & diseases*, v. 53, n. 3, p. 164–167, 2014. DOI: 10.1016/j.bcmd.2014.04.006.
- CHAN, Y. K.; SUNG, H. K.; SWEENEY, G. Iron metabolism and regulation by neutrophil gelatinase-associated lipocalin in cardiomyopathy. *Clinical science (London, England : 1979)*, v. 129, n. 10, p. 851–862, 2015. DOI: 10.1042/CS20150075.
- CHEN, M. P. *et al.* Iron overload and apoptosis of HL-1 cardiomyocytes: effects of calcium channel blockade. *PloS one*, v. 9, n. 11, 12 nov. 2014. DOI: 10.1371/journal.pone.0112915.
- CHENG, J. M. *et al.* Circulating osteoglycin and NGAL/MMP9 complex concentrations predict 1-year major adverse cardiovascular events after coronary angiography. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*, v. 34, n. 5, p. 1078–1084, 2014. DOI: 10.1161/ATVBAHA.114.303486.
- CHENG, R. *et al.* Mitochondrial iron metabolism and neurodegenerative diseases. *NeuroToxicology* Elsevier B.V., 1 jan. 2022. DOI: 10.1016/j.neuro.2021.11.003.
- CHUANG, T. Y. *et al.* Combined chelation with high-dose deferiprone and deferoxamine to improve survival and restore cardiac function effectively in patients with transfusion-dependent thalassemia presenting severe cardiac complications. *Annals of hematology*, v. 99, n. 10, p. 2289–2294, 1 out. 2020. DOI: 10.1007/s00277-020-04196-y.

DEV, S.; BABITT, J. L. Overview of iron metabolism in health and disease. *Hemodialysis International*, v. 21, n. Suppl 1, p. S6–S20, 2017. DOI: 10.1111/hdi.12542.

DONG, H.; LI, X.; TANG, Y. Serum retinol-binding protein-4 level is a high risk factor for coronary heart disease in chinese. *Clinical laboratory*, v. 61, n. 11, p. 1675–1678, 2015. DOI: 10.7754/clin.lab.2015.141216.

DOS SANTOS, L. *et al.* Iron overload, oxidative stress and vascular dysfunction: Evidences from clinical studies and animal models. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*, v. 1866, n. 9, p. 130172, set. 2022. DOI: 10.1016/j.bbagen.2022.130172.

DOU, X. *et al.* Therapeutic potential of melatonin in the intervertebral disc degeneration through inhibiting the ferroptosis of nucleus pulposus cells. *Journal of cellular and molecular medicine*, v. 27, n. 16, p. 2340–2353, 1 ago. 2023. DOI: 10.1111/jcmm.17818.

EL-KHATEEB, E. *et al.* Randomized clinical and biochemical study comparing the effect of l-arginine and sildenafil in beta thalassemia major children with high tricuspid regurgitant jet velocity. *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics*, v. 27, 2022. DOI: 10.1177/10742484221132671.

FATIMA, S. *et al.* Role of ferroptosis in the pathogenesis of heart disease. *Frontiers in Physiology*, v. 15, 10 set. 2024. DOI: 10.3389/fphys.2024.1450656.

FRAIDENBURG, D. R.; MACHADO, R. F. Pulmonary hypertension associated with thalassemia syndromes. *Annals of the New York Academy of Sciences*, v. 1368, n. 1, p. 127–139, 1 mar. 2016. DOI: 10.1111/nyas.13037

GAENZER, H. *et al.* Association between increased iron stores and impaired endothelial function in patients with hereditary hemochromatosis. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 40, n. 12, p. 2189–2194, 2002. DOI: 10.1016/s0735-1097(02)02611-6.

GLEASON, A.; BUSH, A. I. Iron and ferroptosis as therapeutic targets in Alzheimer’s disease. *Neurotherapeutics: the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, v. 18, n. 1, p. 252–264, 1 jan. 2021. DOI: 10.1007/s13311-020-00954-y.

GROTTO, H. Z. W. Fisiologia e metabolismo do ferro. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v. 32, p. 08–17, 2010. DOI: 10.1590/S1516-84842010005000050.

GUDJONCIK, A. *et al.* Iron, oxidative stress, and redox signaling in the cardiovascular system. *Molecular Nutrition and Food Research*, v. 58, n. 8, p. 1721–1738, 2014. DOI: 10.1002/mnfr.201400036.

GUPTA, V. *et al.* Pulmonary artery hypertension in transfusion-dependent thalassemia. *Indian Pediatrics*, v. 61, 2024.

HE, Q. *et al.* Biochanin A protects against iron overload associated knee osteoarthritis via regulating iron levels and NRF2/System xc-/GPX4 axis. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, v. 157, 1 jan. 2023. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113915.

HSU, C. C. *et al.* Iron overload disorders. *Hepatology Communications*, v. 6, n. 8, p. 1842–1854, 1 ago. 2022. DOI: 10.1002/hep4.2012.

VELASQUEZ J, WRAY AA. Deferoxamine. Em: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls 2024. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557654/>

KABIL, M. F.; NASR, M. Deferasirox: A comprehensive drug profile. *Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology*, v. 49, p. 1–18, 1 jan. 2024. DOI: 10.1016/bs.podrm.2023.11.001.

KALLEDA, N. *et al.* Ferroportin inhibitor vamifeport ameliorates ineffective erythropoiesis in a mouse model of β -thalassemia with blood transfusions. *Haematologica*, v. 108, n. 10, p. 2703–2714, 1 out. 2023. DOI: 10.3324/haematol.2022.282328.

KARIM, A. *et al.* The role of disrupted iron homeostasis in the development and progression of arthropathy. *Journal of orthopaedic research: official publication of the Orthopaedic Research Society*, v. 40, n. 6, p. 1243–1250, 1 jun. 2022. DOI: 10.1002/jor.25323.

- KATSAROU, A.; PANTOPOULOS, K. Hepcidin therapeutics. *Pharmaceuticals* 2018, Vol. 11, Page 127, v. 11, n. 4, p. 127, 21 nov. 2018. DOI: 10.3390/ph11040127.
- KHAMSEEKAEW, J. *et al.* Effects of iron overload, an iron chelator and a T-Type calcium channel blocker on cardiac mitochondrial biogenesis and mitochondrial dynamics in thalassemic mice. *European journal of pharmacology*, v. 799, p. 118–127, 2017. DOI: 10.1016/j.ejphar.2017.02.015.
- KIM, H. *et al.* Melittin regulates iron homeostasis and mediates macrophage polarization in rats with lumbar spinal stenosis. *Biomedicine & pharmacotherapy*, v. 156, 1 dez. 2022. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113776.
- KONTOGHIORGHE, C. N.; KONTOGHIORGHE, G. J. New developments and controversies in iron metabolism and iron chelation therapy. *World Journal of Methodology*, v. 6, n. 1, p. 1, 2016. DOI: 10.5662/wjm.v6.i1.1.
- KONTOGHIORGHE, G. J. Differences between the European Union and United States of America in drug regulatory affairs affect global patient safety standards and public health awareness: The case of deferasirox and other iron chelating drugs. *Medicines* 2021, Vol. 8, Page 36, v. 8, n. 7, p. 36, 7 jul. 2021. DOI: 10.3390/medicines8070036.
- KOSYAKOVSKY, J. *et al.* Mechanisms of intranasal deferoxamine in neurodegenerative and neurovascular disease. *Pharmaceuticals* MDPI AG, 1 fev. 2021. DOI: 10.3390/ph14020095.
- KUKONGVIRIYAPAN, V. *et al.* Endothelial dysfunction and oxidant status in pediatric patients with hemoglobin E- β thalassemia. *Pediatric Cardiology*, v. 29, n. 1, p. 130–135, 2008. DOI: 10.1007/s00246-007-9107-x.
- KUMFU, S. *et al.* Dual T-type and L-type calcium channel blocker exerts beneficial effects in attenuating cardiovascular dysfunction in iron-overloaded thalassaemic mice. *Experimental physiology*, v. 101, n. 4, p. 521–539, 1 abr. 2016. DOI: 10.1113/EP085517.
- KUMFU, S. *et al.* Ferroptosis inhibitor improves cardiac function more effectively than inhibitors of apoptosis and necroptosis through cardiac mitochondrial protection in rats with iron-overloaded cardiomyopathy. *Toxicology and applied pharmacology*, v. 479, 15 nov. 2023. DOI: 10.1016/j.taap.2023.116727.
- KUMFU, S.; CHATTIPAKORN, S. C.; CHATTIPAKORN, N. Iron overload cardiomyopathy: Using the latest evidence to inform future applications. *Experimental biology and medicine (Maywood, N.J.)*, v. 247, n. 7, p. 574–583, 1 abr. 2022. DOI: 10.1177/15353702221076397.
- KUO, K. H. M.; MRKOBRAHA, M. A systematic review and meta-analysis of deferiprone monotherapy and in combination with deferoxamine for reduction of iron overload in chronically transfused patients with β -thalassemia. *Hemoglobin*, v. 38, n. 6, p. 409–421, 1 dez. 2014. DOI: 10.3109/03630269.2014.965781.
- LEE, D. W.; ANDERSEN, J. K.; KAUR, D. Iron dysregulation and neurodegeneration: the molecular connection. *Molecular interventions*, v. 6, n. 2, p. 89–97, abr. 2006. DOI: 10.1124/mi.6.2.6.
- LEVI, S. *et al.* Iron imbalance in neurodegeneration. *Molecular Psychiatry* Springer Nature, 1 abr. 2024. DOI: 10.3389/fnins.2019.00180.
- LINK, G. *et al.* Exploring the “iron shuttle” hypothesis in chelation therapy: effects of combined deferoxamine and deferiprone treatment in hypertransfused rats with labeled iron stores and in iron-loaded rat heart cells in culture. *The Journal of laboratory and clinical medicine*, v. 138, n. 2, p. 130–138, 2001. DOI: 10.1067/mlc.2001.116487.
- LIU, J. *et al.* New thiazolidinones reduce iron overload in mouse models of hereditary hemochromatosis and β -thalassemia. *Haematologica*, v. 104, n. 9, p. 1768–1781, 1 set. 2019. DOI: 10.3324/haematol.2018.209874.
- LIU, W. *et al.* Lactate administration improves laboratory parameters in murine models of iron overload. *Blood*, v. 143, n. 11, p. 1045–1049, 14 mar. 2024a. DOI: 10.1182/blood.2023021695.
- LIU, Y. *et al.* Heterogeneous ferroptosis susceptibility of macrophages caused by focal iron overload exacerbates rheumatoid arthritis. *Redox biology*, v. 69, 1 fev. 2024b. DOI: 10.1016/j.redox.2023.103008.

MARCHAND, F. *et al.* Conservative Iron Chelation for Neuroferritinopathy. *Movement Disorders*, v. 37, n. 9, p. 1948–1952, 1 set. 2022. DOI: 10.1002/mds.29145.

MARTINS, A. C. *et al.* Iron overload and neurodegenerative diseases: What can we learn from *Caenorhabditis elegans*? *Toxicology Research and Application*, v. 6, p. 239784732210918, jun. 2022. DOI: 10.1177/23978473221091852.

MARUPUDI, N.; XIONG, M. P. Genetic Targets and Applications of Iron Chelators for Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation. *ACS Bio and Med Chem Au*American Chemical Society, 19 jun. 2024. DOI: 0.1021/acsbiomedchemau.3c00066.

NUÑEZ, M. T.; CHANA-CUEVAS, P. New perspectives in iron chelation therapy for the treatment of neurodegenerative diseases. *Pharmaceuticals MDPI AG*, 1 dez. 2018. DOI: 10.3390/ph11040109.

NYFFENEGGER, N. *et al.* The oral ferroportin inhibitor vamifeport improves hemodynamics in a mouse model of sickle cell disease. *Blood*, v. 140, n. 7, p. 769–781, 18 ago. 2022. DOI: 10.1182/blood.2021014716.

NYFFENEGGER, N. *et al.* The oral ferroportin inhibitor vamifeport prevents liver iron overload in a mouse model of hemochromatosis. *HemaSphere*, v. 8, n. 9, 1 set. 2024. DOI: 10.1002/hem3.147.

PADHANI, Z. A. *et al.* Calcium channel blockers for preventing cardiomyopathy due to iron overload in people with transfusion-dependent beta thalassaemia. *The Cochrane database of systematic reviews*, v. 11, n. 11, 17 nov. 2023. DOI: 10.1002/14651858.CD011626.pub2.

PILO, F.; ANGELUCCI, E. Vamifeport: Monography of the First Oral Ferroportin Inhibitor. *Journal of clinical medicine*, v. 13, n. 18, 1 set. 2024. DOI: 10.3390/jcm13185524.

PINTO, V. M. *et al.* Mortality in β -thalassemia patients with confirmed pulmonary arterial hypertension on right heart catheterization. *Blood*, v. 139, n. 13, p. 2080–2083, 31 mar. 2022. DOI: 10.1182/blood.2021014862.

PORTER, J. *et al.* Oral ferroportin inhibitor vamifeport for improving iron homeostasis and erythropoiesis in β -thalassemia: current evidence and future clinical development. *Expert Review of Hematology*, v. 14, n. 7, p. 633–644, 3 jul. 2021. DOI: 10.1080/17474086.2021.1935854.

QIU, Y. *et al.* The Application of Ferroptosis in Diseases. *Pharmacological Research*, v. 159, p. 104919, 1 set. 2020. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.104919.

SALEM, A.; DESAI, P.; ELGEBALY, A. Efficacy and safety of combined deferiprone and deferasirox in iron-overloaded patients: a systematic review. *Cureus*, v. 15, n. 11, 5 nov. 2023. DOI: 10.7759/cureus.48276.

SALIBA, A. N.; EL RASSI, F.; TAHER, A. T. Clinical monitoring and management of complications related to chelation therapy in patients with β -thalassemia. *Expert review of hematology*, v. 9, n. 2, p. 151–168, 1 fev. 2016. DOI: 10.1586/17474086.2016.1126176.

SCHMIDT, P. J. *et al.* RNAi-mediated reduction of hepatic Tmprss6 diminishes anemia and secondary iron overload in a splenectomized mouse model of β -thalassemia intermedia. *American Journal of Hematology*, v. 93, n. 6, p. 745–750, 1 jun. 2018. DOI: 10.1002/ajh.25079.

TSAI, J.; MALIK, S.; TJEN-A-LOOI, S. C. Pulmonary hypertension: Pharmacological and non-pharmacological therapies. *Life (Basel, Switzerland)*, v. 14, n. 10, 1 out. 2024. DOI: 10.3390/life14101265.

USSAVARUNGSI, K.; BURGER, C. D. Pulmonary arterial hypertension in a patient with β -thalassemia intermedia and reversal with infusion epoprostenol then transition to oral calcium channel blocker therapy: review of literature. *Pulmonary circulation*, v. 4, n. 3, p. 520–526, 1 set. 2014. DOI: 10.1086/677367.

VINCHI, F. *et al.* Atherosclerosis is aggravated by iron overload and ameliorated by dietary and pharmacological iron restriction. *European Heart Journal*, p. 1–16, 2019. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz112.

VLACHODIMITROPOULOU, E. *et al.* Pregnancy outcomes and iron status in β -thalassemia major and intermedia: a systematic review and meta-analysis. *Blood advances*, v. 8, n. 3, p. 746–757, 13 fev. 2024. DOI: 10.1182/bloodadvances.2023011636.

WANG, F. *et al.* Iron dyshomeostasis and ferroptosis: a new Alzheimer's disease hypothesis? *Frontiers in Aging Neuroscience* Frontiers Media S.A., 22 mar. 2022. DOI: 10.3389/fnagi.2022.830569.

XIAO, L. *et al.* Efficacy of oral treprostinil for treating pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Advances in interventional cardiology*, v. 20, n. 3, p. 258–263, 2024. DOI: 10.5114/aic.2024.143558.

YAN, H. FA *et al.* Ferroptosis: mechanisms and links with diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy* 2021 6:1, v. 6, n. 1, p. 1–16, 3 fev. 2021. DOI: 10.1038/s41392-020-00428-9.

YANG, H. H. *et al.* Lipocalin family proteins and their diverse roles in cardiovascular disease. *Pharmacology & therapeutics*, v. 244, 1 abr. 2023. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2023.108385.

ZOLLER, H. *et al.* EASL Clinical practice guidelines on haemochromatosis. *Journal of Hepatology*, v. 77, n. 2, p. 479–502, 1 ago. 2022. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.03.033.

Capítulo 7

ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA DAS LEUCEMIAS, LINFOMAS E MIELOMA MÚLTIPLO

GABRIELE SANTOS DE LIMA¹
MYLENA SANTOS MONTEIRO¹
NATALIA SOUSA COELHO¹
PEDRO EGYDIO OLIVEIRA ZAMBOTTI¹
RENAN SANTOS BARBOSA¹
WANESSA APARECIDA DE OLIVEIRA LOPES¹

¹*Discente - Biomedicina da Universidade Santo Amaro.*

Palavras-Chave: Leucemia; Linfoma; Mieloma Múltiplo.

INTRODUÇÃO

As neoplasias hematológicas (NH) são um conjunto de doenças malignas que afetam células hematopoiéticas imaturas e maduras. Em estudos hematológicos publicados, as NH são normalmente divididas em leucemias, linfoma de Hodgkin e não-Hodgkin e mieloma múltiplo, sendo assim, em análises epidemiológicas são comumente separadas de acordo com o seu devido CID, isolando o termo neoplasia hematológica. O Ministério da Saúde classificou as NH como doenças mieloproliferativas crônicas; Doenças mielodisplásicas/mieloproliferativas; Neoplasias de células linfóides B; Leucemia mieloide aguda, SOE; Leucemia aguda de linhagem ambígua; Neoplasia de células linfóides T e NK; Linfoma de Hodgkin; Neoplasias de células histiocíticas e dendríticas; Mastocitose. Entretanto, estudos epidemiológicos recentes não compilam dados das principais doenças onco-hematológicas (leucemias mieloide e linfóides, linfoma de Hodgkin e não-Hodgkin e mieloma múltiplo), sendo de suma valia um estudo com o objetivo analisar dados epidemiológicos das neoplasias hematológicas (leucemias, linfoma de Hodgkin e não-Hodgkin e mieloma múltiplo), compilando seus dados e informações em um único local.

Portanto, este estudo tem como principal objetivo analisar dados epidemiológicos das neoplasias hematológicas (leucemias, linfoma de Hodgkin e não-Hodgkin e mieloma múltiplo) no Brasil, durante o período de 2000 a 2022, assim fornecendo uma análise ampla e separada das doenças onco-hematológicas.

MÉTODO

Para este trabalho, foram utilizadas bases de dados como Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Pub-Med, Instituto Nacional de Câncer (INCA), Governo Federal Brasileiro e

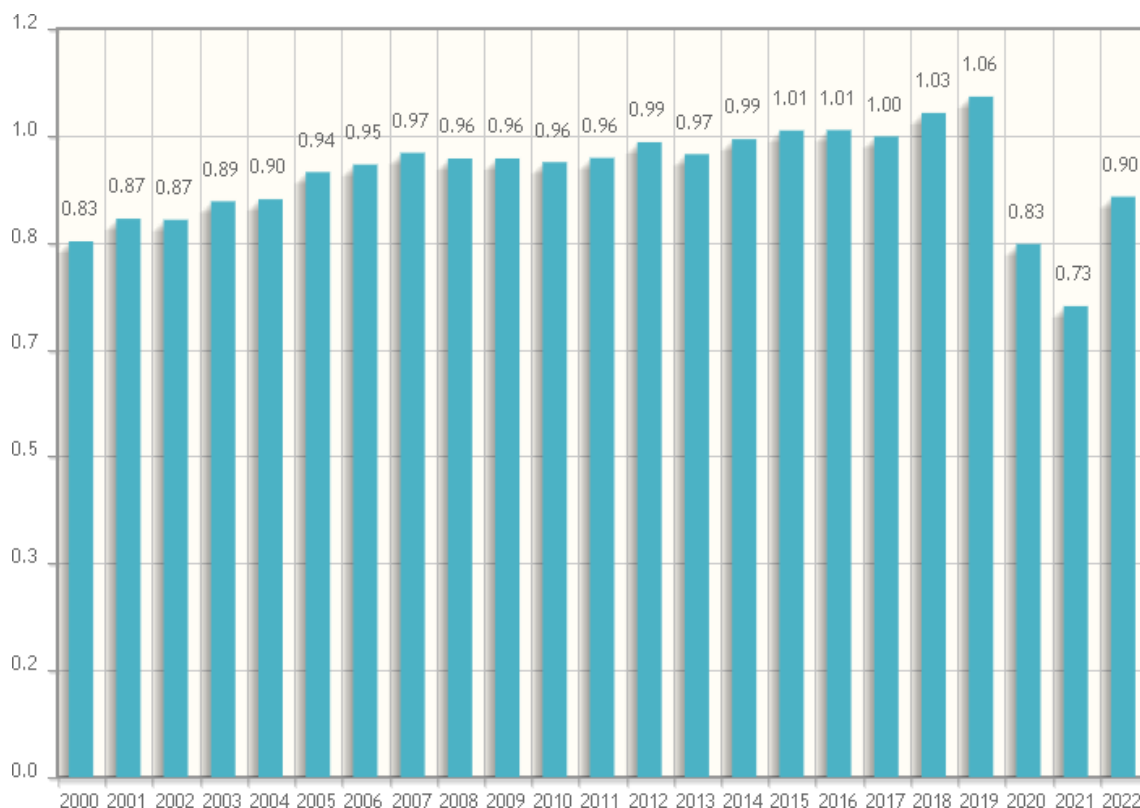
livros didáticos relacionados ao tema. Os descritores utilizados foram “Neoplasias Hematológicas”, “Leucemia Mieloide”, “Leucemias Agudas e Crônicas”, “Leucemia Linfóide”, “Linfoma de Hodgkin”, “Linfoma de Não-Hodgkin” e “Mieloma Múltiplo”. Como critério de inclusão foram utilizados artigos e publicações que abordaram o tema e que continham uma ordem explicativa de surgimento de uma neoplasia, que tivessem sido publicados entre 2000 e 2022 para análise comparativa. Como critério de exclusão foram descartados artigos que estivessem fora do período estabelecido e que não estivessem correlacionados ao tema.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Mediante os dados encontrados na literatura, entende-se que as NH são responsáveis por inúmeros óbitos ao longo do tempo no Brasil. Diante das duas últimas décadas é possível observar diferentes perspectivas com relação ao desenvolvimento dessas doenças e como os avanços na área da saúde podem ou não ter contribuído para a diminuição nesse número de óbitos. Além das mortes, o número de diagnósticos também revela um importante cenário a ser discutido. Levando em consideração a base de dados utilizada para a pesquisa, a compreensão acerca da epidemiologia desse grupo de doenças demonstra a necessidade de novos estudos serem realizados a fim de elucidar dados mais claros, sobretudo a proporção entre o número de casos e o número de óbitos.

No período de 2000 a 2022, as NH alcançaram 258.075 óbitos no Brasil, neste intervalo de tempo houve um aumento de 43,41%, sendo que em 2000 o Brasil sofreu com 7.884 óbitos, enquanto em 2022 com 13.931 óbitos, sendo o ano com mais mortes por neoplasias hematológicas. Entre os anos 2019 e 2020 houve um grande decaimento da taxa de óbito por NH, cerca de 0,23, essa queda está associada a pandemia do COVID-19 e o aumento de óbitos pela mesma (**Figura 7.1**).

Figura 7.1 Mortalidade proporcional não ajustada por câncer, Brasil ou Região, homens e mulheres ou grupoCid e por ano ou período selecionado



Fonte: Atlas On-line de Mortalidade do Instituto Nacional de Câncer, 2022

Com isso em mente, entendendo sobre a relevância das NH no cenário de saúde pública brasileira, é de suma importância que se compreenda quais são os principais grupos pertencentes as neoplasias hematológicas, e são elas as leucemias, os linfomas e o mieloma múltiplo. O abrangimento dessas doenças, é suficiente para que seja apresentado o real impacto causado, visto que, tanto os óbitos quanto diagnósticos, compõe majoritariamente os números gerais das NH.

Para um bom funcionamento do organismo, é necessário que haja manutenções celulares com a finalidade de garantir o bom desempenho, no combate de patogenicidades, por exemplo. O processo de hematopoiese é responsável pela renovação celular do organismo e é iniciado a partir de células-tronco pluripotentes que irão se dividir e se diferenciar dando origem a

células progenitoras que seguem a linhagem mielocítica formando neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monócitos, eritrócitos e megacariócitos ou linhagem linfocítica produzindo linfócito tipo B, tipo T ou tipo NK (natural killer) (OLIVEIRA, *et al.*, 2015).

Em casos de mutações e proliferações dessas alterações na manutenção dos leucócitos, a nível medular, pode se originar em um tumor, que se diagnosticado maligno, caracterizado por alta proliferação e extravasamento para demais tecidos pode transformar-se em câncer, que neste caso, conhecido como leucemia. (ABREU *et al.*, 2021)

Leucemias

As leucemias são doenças de caráter maligno no sangue, ou seja, um grupo heterogêneo de neoplasias cuja origem ocorre na medula óssea podendo ocasionar consequências fisiológicas

graves para seu portador. Podem ser classificadas mediante seu desenvolvimento, sendo aquelas com progressão mais rápida cujas células não conseguem completar sua maturação denominadas de agudas, enquanto aquelas com progressão mais lenta que atingem sua maturidade, porém, em virtude de defeitos genéticos, com morfologia e funcionamento prejudicados, sendo denominadas de crônicas. Bem como a classificação mediante sua progressão e patogênese, elas podem ser separadas em grupos que vão de acordo com o clone hematopoiético afetado, sendo assim da linhagem mieloide ou linfóide (ABREU *et al.*, 2021).

O Instituto Nacional de Câncer (INCA) estabelece como sendo os principais tipos de leucemias aquelas que correspondem a linhagem mieloide aguda ou crônica e linfóide aguda ou crônica. Por meio de estudos epidemiológicos, é revelado a projeção de que, no Brasil, entre os anos de 2023 e 2025 ocorram 11.540 casos, o que apresenta um risco estimado de 5,33 por 100 mil habitantes. Segundo os mesmos levantamentos, a população mais afetada, pertence ao sexo masculino, sendo 6.250 casos previstos enquanto no sexo feminino este número cai para 5.290, ou seja 5,90 casos novos a cada 100 mil homens e 4,78 a cada 100 mil mulheres (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2023)

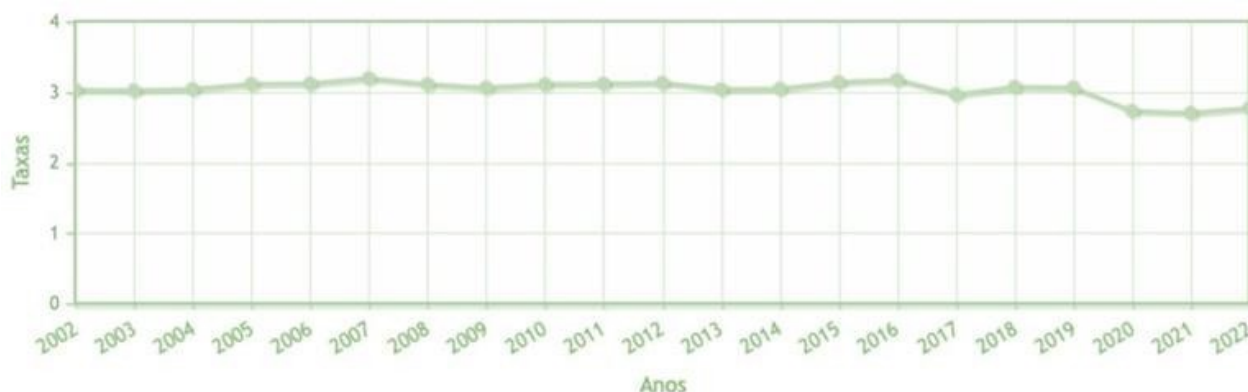
Ao analisar individualmente as regiões do país, as leucemias no sexo masculino correspondem ao sexto tipo de câncer mais comum nas regiões Norte e Nordeste, correspondendo a 4,53 casos por 100 mil habitantes no Norte e 5,54 casos por 100 mil habitantes no Nordeste. A seguir, as regiões Sudeste e Centro-Oeste as leucemias ocupam o 11º e o 12º lugar na in-

cidência de neoplasias no sexo masculino, respectivamente, equivalendo a 5,83 por 100 mil no Sudeste e 4,29 por 100 mil no Centro-Oeste. Por último, na Região Sul as leucemias ocupam a 14ª posição, sendo 7,28 casos por 100 mil habitantes (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2023).

Por outro lado, verificando a incidência no sexo feminino, observa-se que as leucemias acometem 3,64 mulheres para cada 100 mil habitantes na Região Norte, dando a doença o sexto lugar na prevalência de neoplasias, ao passo que na Região Nordeste, diferentemente do sexo masculino, é o nono tipo mais comum de câncer, sendo 5,08 casos em 100 mil habitantes, seguida pela Região Sul, em que as leucemias estão em 11º lugar com 6,97 por 100 mil habitantes. Nas regiões Centro-Oeste e Sudeste, a incidência é de 3,27 por 100 mil e 4,36 por 100 mil, garantindo o 13º e 14º lugar como o tipo de câncer mais comum respectivamente (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2023).

Olhando para o número de óbitos nos últimos anos, observa-se que o triênio correspondente ao período de 2020 a 2022, apresentou um decréscimo na média de óbitos. Apesar da diminuição observada, nota-se que os números dos últimos 20 anos se mantiveram bem consistentes, atingindo um pico máximo de 3,20 mortes a cada 100 mil habitantes em 2007, e um pico mínimo de 2,70 por 100 mil habitantes em 2021, sendo assim, o número de mortes do Brasil no período de 2002 a 2022 sofreu uma variação de 0,50 a cada 100 mil habitantes, bem como mostra a figura 2, refletindo a estabilidade no número de mortes ocasionadas pelas leucemias (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2022) (**Figura 7.2**).

Figura 7.2 Taxas de mortalidade por leucemia na população brasileira, por 100.000 homens e mulheres entre 2002 e 2022

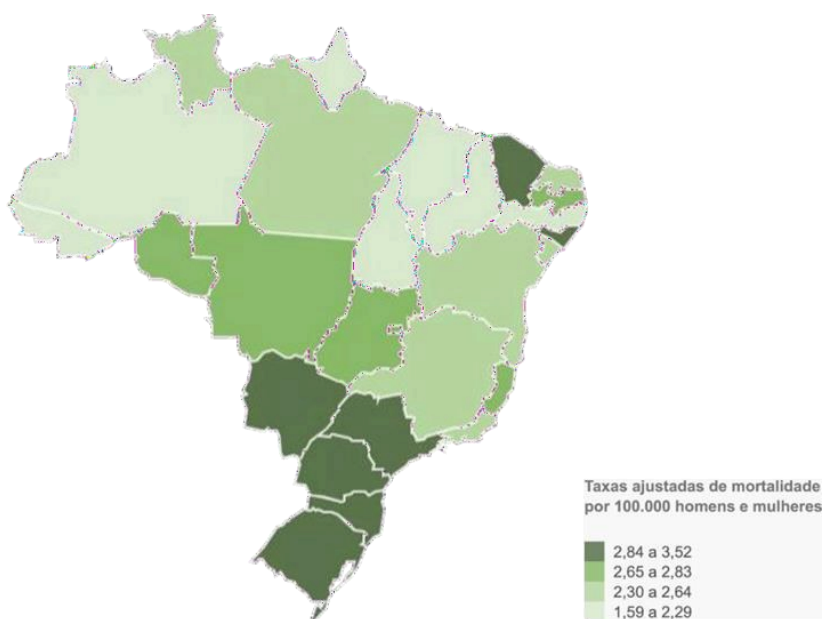


Fonte: Atlas On-line de Mortalidade do Instituto Nacional de Câncer, 2022.

Seguindo esse panorama, cada estado brasileiro apresentou uma taxa diferente de mortalidade ocasionada pelas leucemias em 2022. De todos os estados e Distrito Federal, não diferenciando sexo feminino de masculino, o Rio Grande do Sul foi o estado que apresentou maior número de mortes, sendo 3,52 óbitos para cada 100 mil habitantes, enquanto o Amapá ficou na última posição com 1,59 óbitos por 100 mil. Os únicos estados que representaram os maiores números de óbitos, ou seja, aqueles acima

de 3,0 óbitos por 100 mil habitantes foram o Mato Grosso do Sul (3,09), Paraná (3,27), Santa Catarina (3,46) e o Rio Grande do Sul (3,52). Por outro lado, a maioria dos estados permaneceram entre 2,0 e 3,0 óbitos por 100 mil habitantes, com exceção do Amapá (1,59) e o Tocantins (1,90), cujos valores são inferiores a 2,0 óbitos por 100 mil habitantes, bem como mostra a **Figura 7.3** (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2022).

Figura 7.3 Representação espacial das taxas de mortalidade por leucemia, por 100.000 homens e mulheres, pelas unidades da federação do Brasil, no ano de 2022

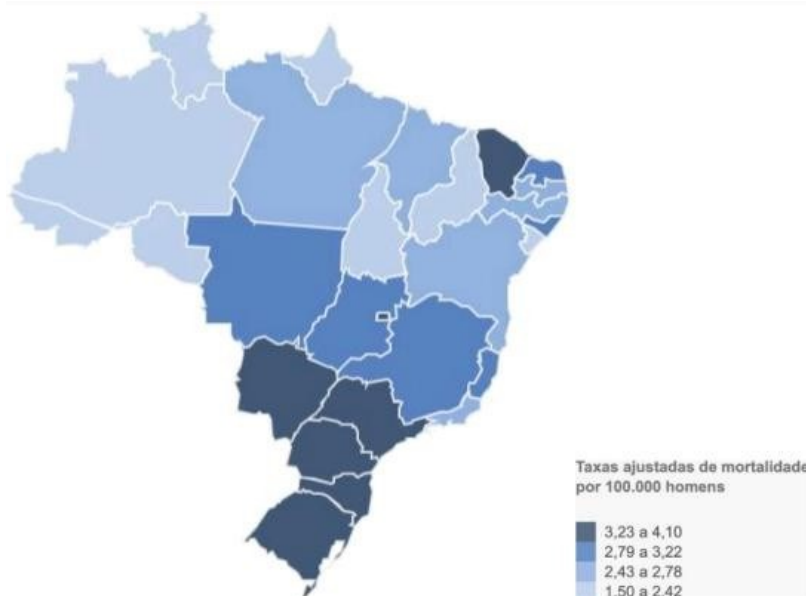


Fonte: Atlas de Mortalidade do Instituto Nacional de Câncer, 2022.

Sem diferenciar a idade, no ano de 2022, essas neoplasias foram as responsáveis por gerar, no sexo masculino, 3,30 óbitos a cada 100 mil habitantes no Brasil, sendo que na Região Centro-Oeste, a incidência de óbitos no ano de 2022 foi de 3,27 por 100 mil habitantes, enquanto no Nordeste este número cai para 2,92. Já na Região Norte, ocorreram neste mesmo ano 2,43 óbitos por 100 mil pessoas, ao passo

que na Região Sudeste o número cresceu para 3,32 óbitos. Enquanto isso, na Região Sul, foram registrados 4,12 óbitos para cada 100 mil indivíduos, sendo assim, a Região com maior número de óbitos neste ano, corroborando com os demais dados que apontam a Região Sul como a mais prevalente no que diz respeito a número de casos de leucemias (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2022) (**Figura 7.4**).

Figura 7.4 Representação espacial das taxas de mortalidade por leucemia, por 100.000 homens, pelas unidades da federação do Brasil, no ano de 2022

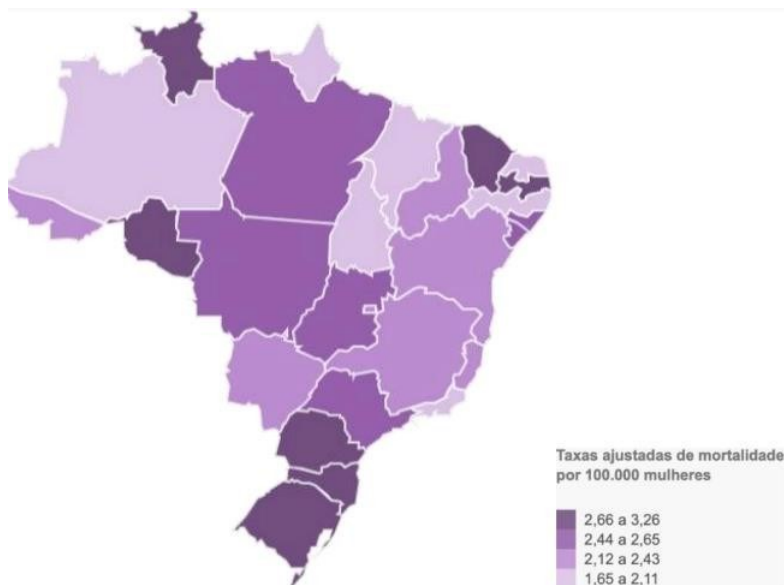


Fonte: Atlas On-line de Mortalidade do Instituto Nacional de Câncer, 2022.

No sexo feminino, também sem diferenciar idade, a incidência de óbitos foi inferior no ano de 2022 se comparada a do sexo masculino, visto que, no país, foram registradas 2,35 mortes em 100 mil habitantes, sendo que na Região Centro-Oeste foram 2,31 por 100 mil, na Região Nordeste foram 2,16 por 100 mil, enquanto na Região Norte 2,27 para cada 100 mil habitantes. O Sudeste apresentou 2,23 óbitos por 100 mil indivíduos enquanto a Região Sul, novamente ocupa o primeiro lugar em número de óbitos por leucemia do sexo feminino, sendo 2,86 por 100 mil (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2022).

Importante observar que o sexo feminino possui uma prevalência inferior quanto ao número de óbitos se comparado ao sexo masculino, contribuindo para o fato de que as leucemias são um grupo de doenças mais prevalentes no sexo masculino do que no sexo feminino, ocorrendo uma diferença significativa comparando os números obtidos no ano de 2022. Apesar dessa notável diferença, os números de óbitos por Região e Estados, incluindo o Distrito Federal, também obedecem a essa proporção (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2022) (**Figura 7.5**).

Figura 7.5 Representação espacial das taxas de mortalidade por leucemia, por 100.000 mulheres, pelas unidades da federação do Brasil, no ano de 2022



Fonte: Atlas On-line de Mortalidade do Instituto Nacional de Câncer, 2022.

Os dados brutos acerca da incidência e mortalidade das leucemias são de suma valia no que diz respeito a análise epidemiológica das neoplasias hematológicas. Os dados analisados revelam um cenário onde, ainda atualmente, ocorrem perdas significantes por essas doenças. Com o passar dos anos e o avanço tecnológico, é possível observar que as terapias aplicadas estão implicando em mudanças neste cenário, mas ainda assim é necessário olhar para os números e compreender que ainda existe um caminho a ser percorrido.

Para entender melhor como e porque as leucemias implicam em tantos óbitos, é necessário olhar para os indivíduos que compõe esse grupo, sendo assim as leucemias mieloide e linfóide subclassificadas em agudas ou crônicas, para que dessa forma possa ser estabelecida uma perspectiva mais íntima quanto a real epidemiologia das neoplasias hematológicas, so-

bretudo neste grupo que, dentro dessa classificação de neoplasias, mediante o Instituto Nacional de Câncer e os dados aqui apresentados, as leucemias são hoje as mais prevalentes em todo o território nacional.

Leucemias Linfóides

Ao analisar o número de óbitos por leucemia linfóide entre os anos de 2000 a 2010, é perceptível que a maior quantidade foi registrada próximos ao fim da década. A partir do ano de 2007 com uma média de 1.727 mortes durante os quatro últimos anos. Ademais, ao fazer um comparativo com o aumento no número de casos a cada 5 anos dentro desta década, houve um acréscimo de 15,7%, equivalente à 237 óbitos (2000 a 2005). Em relação ao ano de 2005 a 2010, o acréscimo foi de 14,7% que corresponde à 260 mortes (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2022) (**Figura 7.6**)

Figura 7.6 Mortalidade proporcional não ajustada por Leucemia Linfóide, homens e mulheres, Brasil, entre 2000 e 2010

Ano	Total óbito	Total óbito p/ câncer	%
2000	946686	1267	0,13
2001	961492	1387	0,14
2002	982807	1392	0,14
2003	1002340	1410	0,14
2004	1024073	1512	0,15
2005	1006827	1504	0,15
2006	1031691	1600	0,16
2007	1047824	1707	0,16
2008	1077007	1672	0,16
2009	1103088	1765	0,16
2010	1136947	1764	0,16

Fonte: Atlas On-line de Mortalidade do Instituto Nacional de Câncer, 2022

No ano de 2021, foram diagnosticados 11.540 novos casos de leucemias sendo 6.250 homens e 5.290 mulheres. No ano anterior foram constatadas 6.738 mortes por leucemia (sem determinação de linhagem e nem agravamento como aguda ou crônica) entre elas, 3.703 homens e 3.035 mulheres. Ao realizarmos uma análise entre os anos de 2010 e 2022, no Brasil foram confirmadas uma média de 1.969 mortes por Leucemia Linfóide, sendo que o ano com o maior número de óbitos foi em 2019 com 2.208 mortes, sendo 1.212 homens que corresponde à 54,8%. Ainda é visível que os maiores números de falecimentos foram em pacientes com 50 anos ou mais com uma média de 3.468 óbitos (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2022) (Figuras 7.7 e 7.8).

Figura 7.7 Mortalidade proporcional não ajustada por Leucemia Linfóide, homens e mulheres, Brasil, entre 2010 e 2022

Ano	Total óbito	Total óbito p/ câncer	%
2010	1136947	1764	0,16
2011	1170498	1889	0,16
2012	1181166	1904	0,16
2013	1210474	1819	0,15
2014	1227039	1902	0,16
2015	1264175	2011	0,16
2016	1309774	2103	0,16
2017	1312663	1939	0,15
2018	1316719	2109	0,16
2019	1349801	2208	0,16
2020	1556824	1906	0,12
2021	1832649	2015	0,11
2022	1544266	2037	0,13

Fonte: Atlas On-line de Mortalidade do Instituto Nacional de Câncer, 2022

Figura 7.8 Mortalidade proporcional não ajustada por Leucemia Linfóide, em homens, Brasil, entre 2010 e 2022

Ano	Total óbito	Total óbito p/ câncer	%
2010	649378	1005	0,15
2011	665551	1068	0,16
2012	670743	1091	0,16
2013	686668	1056	0,15
2014	693922	1084	0,16
2015	709117	1127	0,16
2016	736842	1213	0,16
2017	734469	1091	0,15
2018	733616	1165	0,16
2019	745519	1212	0,16
2020	874167	1079	0,12
2021	1015350	1148	0,11
2022	844920	1128	0,13

Fonte: Atlas On-line de Mortalidade do Instituto Nacional de Câncer, 2022

Com o número de 25.606 mortes entre os anos mencionados (2010 a 2022), cerca de 14.467 são homens e representam 56,4% do número total. Desses mais de 14 mil óbitos, 52,2% são pacientes com idade maior que 50 anos e 19,5% são meninos com idade entre 0 e 14

anos. Por outro lado, em relação ao sexo feminino, dos 11.139 casos registrados, cerca de 18,4% eram crianças entre 0 e 14 anos e 56,7% eram adultas com mais de 50 anos (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2022) (**Figura 7.9**)

Figura 7.9 Número de óbitos por Leucemia Linfoide, em homens e mulheres por faixa etária, no Brasil, entre 2010 e 2022

Faixa Etária	Homens		Mulheres		Todos	
	Número de Óbito	Taxa Específica	Número de Óbito	Taxa Específica	Número de Óbito	Taxa Específica
00 a 04	795	0,82	706	0,76	1.501	0,79
05 a 09	1.077	1,09	677	0,72	1.754	0,91
10 a 14	954	0,91	677	0,67	1.631	0,8
15 a 19	1.023	0,93	575	0,54	1.598	0,74
20 a 29	1.325	0,59	817	0,37	2.142	0,48
30 a 39	895	0,43	685	0,32	1.580	0,37
40 a 49	842	0,49	682	0,37	1.524	0,43
50 a 59	1.207	0,9	1.053	0,71	2.260	0,8
60 a 69	1.943	2,23	1.413	1,39	3.356	1,78
70 a 79	2.327	5,23	1.741	3,04	4.068	4
80 ou mais	2.078	11,04	2.111	6,93	4.189	8,5
Idade ignorada	1	0	2	0	3	0
Total	14.467	-	11.139	-	25.606	-

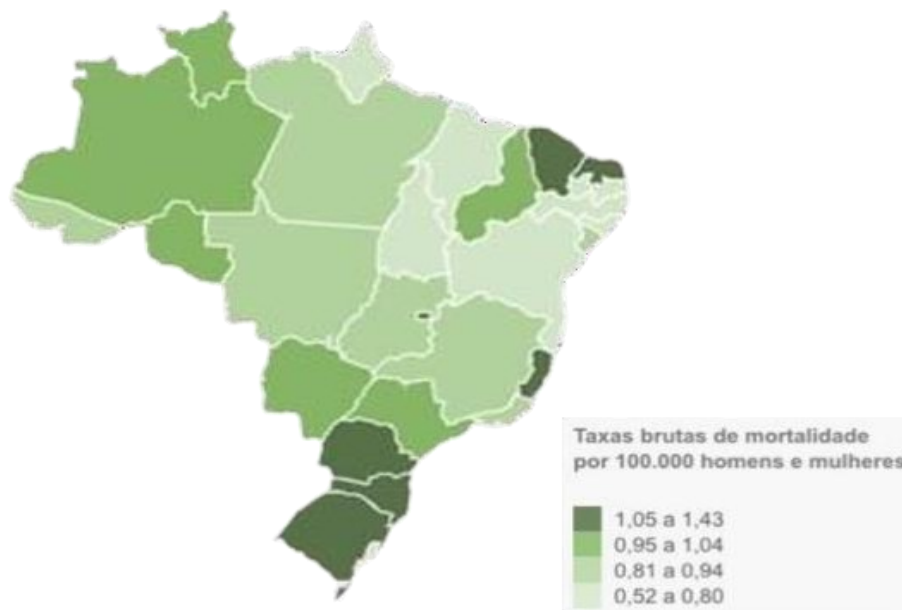
Fonte: Atlas On-line de Mortalidade do Instituto Nacional de Câncer, 2022

Nos 5 anos, entre 2017 e 2022, foi constatado um total de 12.214 mortes por Leucemia Linfoide. Em relação ao número total de casos internações, por leucemias, seja mieloide ou linfoide, durante esses anos, temos um número de 197.329 casos, que equivale a 6,18% de óbitos por Leucemia Linfoide.

Em uma análise por Região, o maior número de mortes foi evidenciado na Região Sudeste com 5.163 casos, seguido das regiões Nordeste

com 2.927, Região Sul com 2.228, Região Norte com 971 e Região Centro-Oeste com 925 óbitos. Numa escala por 100.000, os estados do Ceará (1,10), Rio Grande do Norte (1,09), Espírito Santo (1,06), Paraná (1,10), Santa Catarina (1,16), Rio Grande do Sul (1,43) e o Distrito Federal (1,12) possuíram a taxa de mortes superiores à 1 em 100 mil casos (RODRIGUES, *et al.*, 2024) (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER) (**Figura 7.10**)

Figura 7.10 Representação, espacial das taxas brutas de mortalidade por Leucemia Linfoide, por 100.000 homens e mulheres, pelas unidades de federação do Brasil, entre 2017 e 2022



Fonte: Atlas On-line de Mortalidade do Instituto Nacional de Câncer, 2022

As estimativas para o número de novos casos de leucemias, seja linfoide ou mieloide, entre 2023 e 2025 é de 11.540, sendo que os maiores números são vistos nas regiões Sudeste e Nordeste, com 4.610 e 3.300 respectivamente, seguidos da Região Sul com 2.190, Norte 790 e Centro-Oeste com 650 casos. Somente a Região Sudeste há um percentual estimado em quase 40% do número total de casos (SANTOS, *et al.*, 2023).

A leucemia linfoide aguda (LLA) é identificada pela mutação durante a hematopoiese que se replicam de forma desenfreada e insere células imaturas, como os linfoblastos, na circulação sanguínea, bem como pelo acúmulo dessas células na medula óssea e nos órgãos linfoides, causando trombocitopenia, anemia e infiltrações em órgãos gerando esplenomegalia e meningite, por exemplo. Assim ela é marcada pela presença de mais de 20% de blastos em um mielograma sendo subdividida em L1, L2 e L3, conforme a classificação de FAB (OLIVEIRA,

et al., 2015) (SCHAFFHEEL, *et al.*, 2008) (EMADI & LAW, 2023)

A LLA é um tipo de rápido desenvolvimento e é mais comum em crianças de sexo feminino e brancas, sendo que 75% dos casos são entre 2 e 10 anos, mas é visto em pacientes adultos, porém com proporção menor que, neste caso, podem caracterizar uma grande quantidade no número de morte por não se adaptarem tão bem ao tratamento como as crianças. Também foi notado que a L1 foi o subtipo predominante nesses casos infantis. Estima-se que a LLA é o tumor infantil mais comum, no mundo é equivalente à 25% a 35% dos tumores (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009) (OLIVEIRA, 2015) (INCA, 2010).

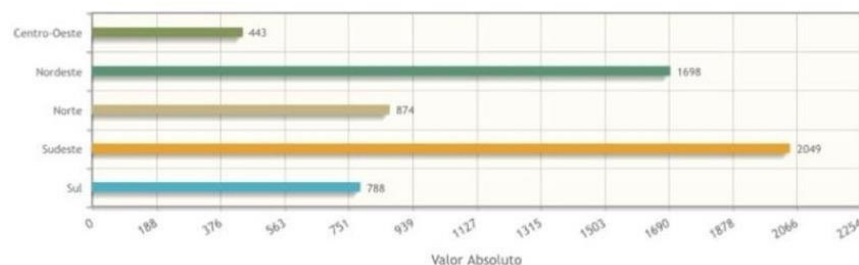
Essa leucemia é o tipo de câncer mais comum em crianças por ser uma doença linfoproliferativa, esses números podem ser destacados por conta de ser a fase da vida na qual há a maior exposição com agentes patógenos, havendo a necessidade de uma produção maior de leucócitos e reforço do sistema de defesa, mas não se

sabe ao certo uma etiologia determinante para o surgimento de uma leucemia linfóide, apesar de haver alguns fatores que contribuem para o seu aparecimento como mutações, infecções, hábitos de vida ou exposição do ambiente (CANTO *et al.*, 2003) (CRUZ, 2024).

Entre 2000 e 2010, foi constado um número total de 40.822 mortes por leucemia no Brasil com cerca de 6,5% crianças de até 4 anos. O percentual de óbitos infanto-juvenil (0 a 19

anos) foi de 28,4% equivalente à 11.615 mortes no país. Ao fazer uma análise entre os anos de 2000 e 2022, os percentuais de óbitos em crianças de 0 a 9 pelo número de mortes por cada Região brasileira ficou em 15,14% na Região Centro-Oeste, 18,8% na Região Nordeste, 28,6 % na Região Norte, 11,2% na Região Sudeste e 10,2% na Região Sul (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2022) (**Figura 7.11**).

Figura 7.11 Total de mortes por Leucemia Linfóide, por anos, segundo localidade, em homens e mulheres, nas regiões do Brasil, com idade de 0 a 9 anos, entre 2000 e 2022



Fonte: Atlas On-line de Mortalidade do Instituto Nacional de Câncer, 2022

Com base nos dados mencionados nesta pesquisa, é visível ver que ainda há poucas fontes com dados em relação a leucemia linfóide, além das informações disponibilizadas ainda estão estagnadas nos anos de 2022. É crucial que haja uma atualização dos principais meios de informações sobre saúde no Brasil para que se tenha uma visão mais ampla e concreta do momento atual em que se encontra os casos e as mortes, para o desenvolvimento de estudos de estimativas para o futuro.

A leucemia linfóide crônica (LLC), por outro lado, é caracterizada pela replicação de células “defeituosas”, mas que simultaneamente, ainda há o processo natural de proliferação, maturação e de função celular de algumas células, assim a LLC é caracterizada pela presença de menos de 20% de blastos. Nesses casos, majoritariamente os pacientes são adultos de sexo masculino, brancos e na faixa etária com idade >50 anos. Esse tipo de leucemia é mais lento

com baixos casos em crianças (ABRALE, 2020) (REDAELLI, *et al.*, 2004).

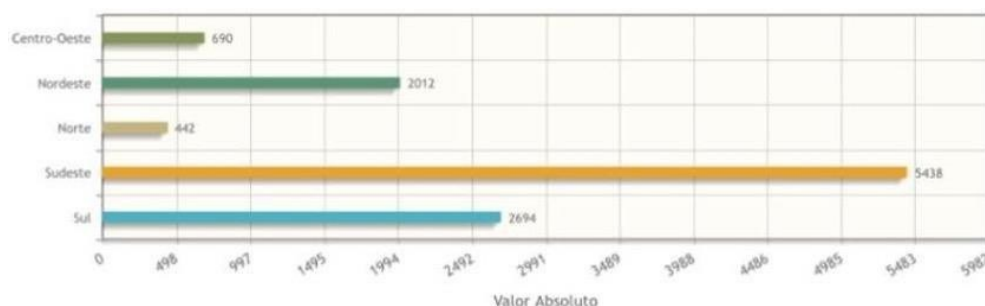
Os casos de Leucemia Linfóide Crônica normalmente são diagnosticados através de exames de rotina, como uma alteração na contagem de leucócitos. Embora não haja uma explicação definitiva para o seu surgimento, como todo tipo de câncer, pessoas que possuem histórico familiar de leucemia têm uma probabilidade maior de desenvolver a doença, se comparado com pessoas sem histórico e que possuem apenas exposições ambientais ou maus hábitos de vida (KALIL & CHESON, 1999)

Na década de 2000 a 2010, o maior número de mortes por leucemia linfóide foi constado em pacientes de 70 a 79 anos com cerca de 6.181 falecimentos, sendo 3.513 homens e 2.668 mulheres. As mortes em pacientes acima de 60 anos representam 41,9% do total de óbitos (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2022).

Em um estudo feito entre os anos de 2000 e 2022, o percentual de óbitos constatados em pacientes com leucemia linfóide, com idade entre 60 e 79 anos, pelo número total de mortes em cada Região ficou em: 23,5% do na Região

Centro-Oeste, 22,3% na Região Nordeste, 14,4% na Região Norte, 29,9% na Região Sudeste e 34,8% do total de mortes na Região Sul (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2022) (**Figura 7.12**).

Figura 7.12 Total de mortes por Leucemia Linfóide, por anos, segundo localidade, em homens e mulheres, nas regiões do Brasil, com idade de 60 a 79 anos, entre 2000 e 2022



Fonte: Atlas On-line de Mortalidade do Instituto Nacional de Câncer, 2022

Assim como a LLA, os dados disponibilizados sobre a leucemia linfóide crônica são restritos, reforçando a importância de atualizações sobre o número óbitos e maior acessibilidade em relação ao número de casos por essa enfermidade, visto a magnitude desses dados para fins acadêmicos.

Leucemias Mielóides

As leucemias mielóide podem ser caracterizadas como uma neoplasia cujo clone hematopoiético pertence a linhagem mielóide, levando a uma reprodução anormal das células progenitoras da linhagem mielóide, ocasionando uma produção inadequada e insuficiente de células que, certa vez, deveriam estar maduras no sangue. Essas doenças podem surgir a partir de alterações e defeitos genéticos (que atingem as células-tronco ou progenitoras da medula óssea) bem como fatores extrínsecos e ambientais (radiações, agentes químicos ou tóxicos) (ABREU *et al.*, 2021).

Normalmente, o grupo mais afetado por essa proliferação anormal do clone mielóide está na faixa etária dos 40 aos 60 anos de idade, so-

bretado idosos acima dos 60 anos. Dentre os tipos de leucemia, essa linhagem é a mais frequente, com cerca de 40% dos diagnósticos, sendo classificadas de acordo com o tipo de células participantes e o estado de maturidade dessas células leucêmicas, onde na fase aguda encontra-se uma proliferação de mieloblastos originando as células imaturas. Ambos os sexos, são afetados, porém, bem como nas leucemias de forma geral, as leucemias de linhagem mielóide assumem uma predominância no sexo masculino, principalmente no quadro crônico da doença (DOS SANTOS *et al.*, 2019).

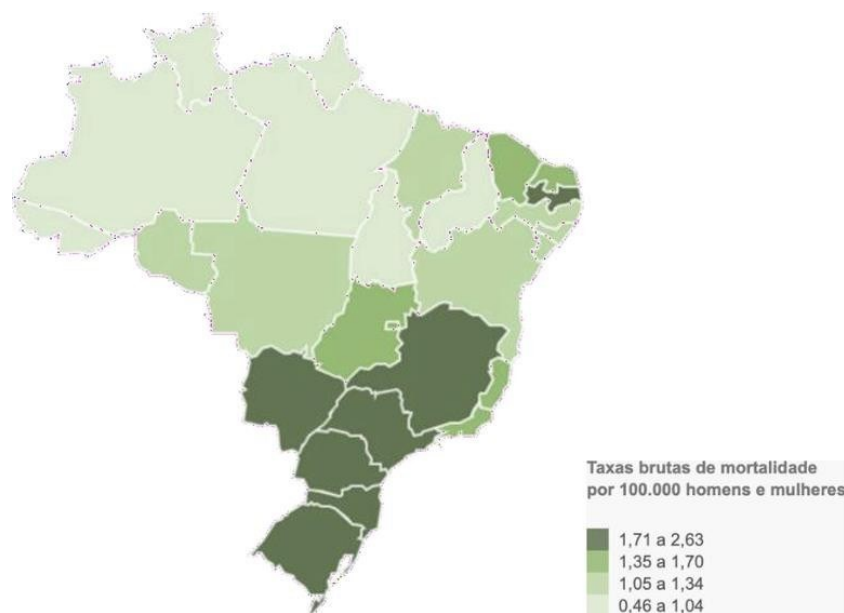
As leucemias mielóides acarretam um número inferior de óbitos, se comparados as leucemias como um todo, no ano de 2022. Na Região Centro-Oeste, o estado de Mato Grosso do Sul liderou a posição em 2022 com 1,73 óbitos por 100.000 homens e mulheres, seguido pelo estado de Goiás (1,53), Distrito Federal (1,36) e, em último lugar, Mato Grosso (1,09). Já na Região Nordeste, os números não são muito diferentes, com a Paraíba apresentando o maior número de óbitos (2,00 por 100 mil homens e mulheres) seguido do Ceará (1,66), Rio Grande

do Norte (1,46), Pernambuco (1,34), Bahia (1,33), Alagoas (1,25), Sergipe (1,15), Maranhão (1,05) e por último o estado do Piauí com 1,00 óbitos. O Norte detém dos menores índices de mortalidade causada pelas leucemias mieloides, sendo o estado de Rondônia com o maior número, sendo 1,10 óbitos por 100.000 homens e mulheres, em sequência vem o Pará com 1,03 e Tocantins com 1,00. A seguir, encontram-se os estados da Região Norte com valores inferiores a 1,00 sendo eles o Amazonas (0,94), Acre (0,88), Amapá (0,57) e Roraima (0,46) (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2022)

Ao contrário do Norte, a Região Sul possui os maiores números de óbitos por 100.000 ho-

mens e mulheres, com o Rio Grande do Sul em primeiro lugar tendo 2,63, Santa Catarina em segundo com 2,32 e o Paraná em terceiro tendo 2,15. Não muito atrás, a Região Sudeste, também detém números altos, ocorrendo em 2022, por 100.000 homens mulheres, 2,04 óbitos em São Paulo, 1,72 em Minas Gerais, 1,68 no Espírito Santo e por último 1,59 óbitos no Rio de Janeiro. Ao agrupar todos esses dados, conclui-se que, no Brasil em 2022, houve 3.602 óbitos ocasionados pelas leucemias de linhagem mieloide, o que corresponde a 0,23% de todos os óbitos daquele ano, que foram 1.544.266 (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2022) (**Figura 7.13**).

Figura 7.13 Representação espacial das taxas brutas de mortalidade por leucemia mieloide, por 100.000 homens e mulheres, pelas unidades da federação do Brasil, no ano de 2022



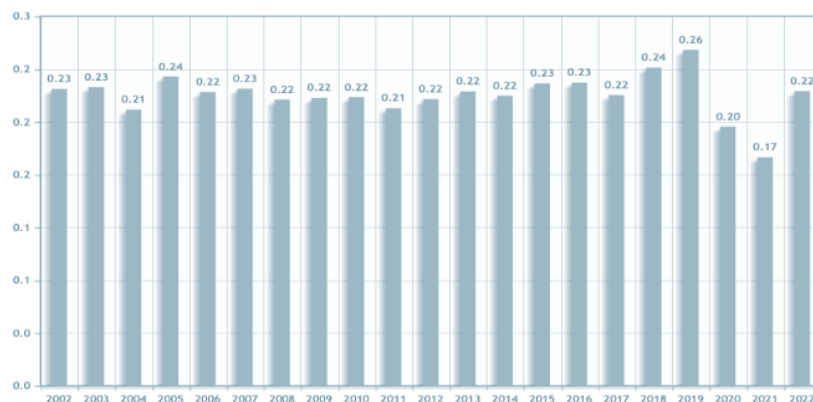
Fonte: Atlas On-line de Mortalidade do Instituto Nacional de Câncer, 2022

Ao analisar a mortalidade das leucemias mieloides por 100.000 homens, é possível observar que nos últimos 20 anos houve uma crescente significativa no que diz respeito ao número de óbitos em todo o território nacional. Na primeira década (2002-2012) o menor valor re-

gistrado foi o de 2004 (0,21) ao passo que o maior foi de 2005 (0,24), variando apenas 0,03. Esses valores se mantiveram quase que constantemente na segunda década (2012-2022), visto que neste período encontra-se o ano com maior número de óbitos das duas décadas (2019

- 0,26) (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2022) (**Figura 7.14**).

Figura 7.14 Mortalidade proporcional não ajustada por leucemia mieloide, homens, Brasil, entre 2002 e 2022



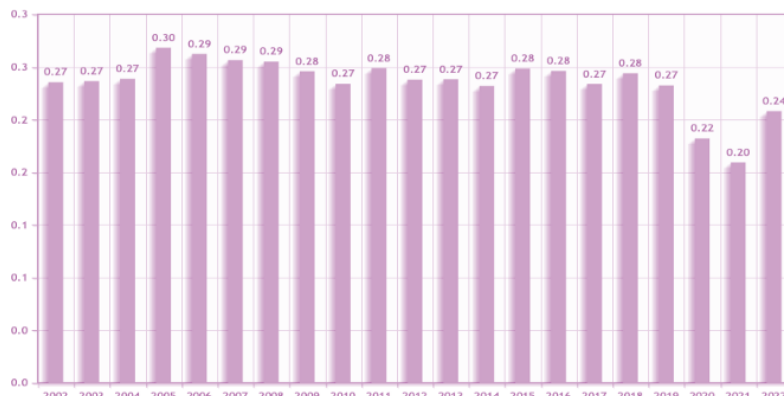
Fonte: Atlas On-line de Mortalidade do Instituto Nacional de Câncer, 2022

Diferentemente do que o número de diagnósticos sugere, ao comparar o número de óbitos ocasionados pelas leucemias mieloides no sexo masculino e feminino, a predominância de mortalidade fica por conta das mulheres. Olhando para o mesmo período de 2002 a 2022, os valores permaneceram estáveis, apesar de superiores aos valores presentes no sexo masculino, apresentando uma queda, tal qual no sexo masculino, nos anos de 2020 e 2021 (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2022).

Esse decréscimo entre 2020 e 2021, em ambos os sexos, coincidentemente batem com os anos de início e fim, da pandemia causada pela COVID-19, cujo início se deu em 11 de março de 2020 com a declaração internacional da Organização Mundial de Saúde (OMS) e o seu fim

decretado em 5 de maio de 2023. Essa associação pode ser estabelecida visto que, a pandemia em questão impactou diretamente no diagnóstico de outras doenças, sobretudo nos diagnósticos de doenças cardiovasculares e neoplasias, sendo possível realizar a junção entre a redução expressiva dos diagnósticos de leucemias e a pandemia vivenciada neste período, como mostra o estudo feito em 2019 pelo Hospital Erasto Gaertner de Curitiba – PR, em que o número de diagnósticos de leucemias em idosos no Paraná e no mundo foi reduzido, tendo como possíveis explicações o respeito dos pacientes ao isolamento social e o colapso dos sistemas de saúde, cujos recursos e funcionários foram majoritariamente redesignados para o atendimento das síndromes respiratórias (COSTA, 2022) (**Figura 7.15**).

Figura 7.15 Mortalidade proporcional não ajustada por leucemia mieloide, mulheres, Brasil, entre 2002 e 2022



Fonte: Atlas On-line de Mortalidade do Instituto Nacional de Câncer, 2022

A leucemia mieloide crônica (LMC) é considerada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como um tipo raro de leucemia. Advinda do cromossomo Philadelphia (Ph), é originada através da translocação recíproca e equilibrada entre os cromossomos 9q34 e 22q11. Essa translocação é responsável por originar a proteína híbrida BCR-ABL, visto que tem alta atribuição de tirosina quinase, cuja hiperatividade estimula a proliferação celular e inibidores de apoptose, ocasionando a oncogênese da LMC (BORTOLHEIRO & CHIATTONE, 2008).

Diferentes propostas terapêuticas têm surgido ao longo dos anos, e desde o lançamento da terapia com inibidores da tirosina quinase, a LMC tornou-se uma doença controlável para a maioria dos pacientes. Apesar de ser mais comum em homens do que em mulheres, a incidência da LMC aumenta ao decorrer da vida, em virtude do aumento da idade. Por conta do envelhecimento populacional, é esperado que nos próximos anos o número de diagnósticos dessa neoplasia aumente, entretanto, ainda assim é considerada uma leucemia rara (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022).

Mediante o Instituto Nacional do Câncer (INCA), foi determinado que os casos de LMC correspondem a 15% de todos os casos de leucemia no Brasil, corroborando com a atribuição de ser uma leucemia rara. Em 2022, segundo le-

vantamentos do INCA, a leucemia ocupou o 9º lugar em tipo de câncer mais comum no sexo masculino e 11º no feminino. (INCA, 2024). Levando em consideração a estimativa estabelecida, é possível entender que da quantidade total de casos, poucos foram atribuídos a leucemia mieloide crônica (GOVERNO FEDERAL, 2021).

Os dados fornecidos nos últimos anos revelam que, no Brasil, os casos de LMC correspondem a 65 diagnósticos em cada grupo de 100 mil indivíduos, em pessoas cuja idade está acima dos 45 anos, demonstrando a forte relação entre a patogênese da LMC e a idade avançada, o que também pode ser dito ao analisar a incidência entre a população mais jovem, representando cerca de 3% das leucemias em pediatria. A associação entre idade e os casos desse tipo de leucemia são de suma importância, visto que auxilia a compreensão acerca do desenvolvimento da doença e sua prevalência, podendo servir como base para novos estudos epidemiológicos acerca da doença (GOVERNO FEDERAL, 2022).

No momento, existem poucos estudos epidemiológicos que elucidam a incidência no país. Ainda não se é possível encontrar dados que demonstrem o alcance da leucemia mieloide crônica a níveis mais específicos. Na literatura, o que pode ser encontrado, na maioria dos casos, são estimativas e projeções, sendo assim,

para compreender de fato a epidemiologia da leucemia mieloide crônica, é importante que novos estudos sejam feitos para a coleta de dados adequados, dessa forma o panorama acerca da doença no país pode ser melhor aplicado.

Ao contrário da LMC, a leucemia mieloide aguda (LMA) é responsável por aproximadamente 20% das leucemias pediátricas, apesar de também acometer adultos, sendo uma neoplasia cuja principal característica seja a proliferação abundante com diferenciação incomum das células precursoras pertencentes a linhagem mieloide na medula óssea. Normalmente, pode ser notificado o aumento da população desses blastos com possibilidade de migrar para o sangue periférico (>20%) e posteriormente para outros tecidos. Está associada a causa extrínsecas, porém foram detectadas diversas anormalidades genéticas relacionadas a patogênese da LMA em cariótipo normal, sendo que essas mutações podem influenciar diretamente no prognóstico (ABREU *et al.*, 2021).

Sua incidência é mais predominante no sexo masculino do que no sexo feminino, mesmo com o alto índice de diagnósticos infantis, acomete predominantemente os adultos, sendo 80 % dos diagnósticos realizados acima dos 60 anos, mesmo que as chances de desenvolver a doença aumentem a partir dos 30 anos, e de 15 a 20% durante a infância, obtendo um prognóstico pobre, sobretudo nos casos em que os pacientes são idosos (DA SILVA, 2012).

É de suma importância que, para um bom prognóstico da LMA, seja realizado um diagnóstico precoce, que pode vir a seguir de sinais como sangramentos, petéquias e febre. A má produção de células vermelhas também é uma característica marcante, sendo responsável por fraqueza, fadiga ou dispnéia aos esforços, estabelecendo uma relação entre a gravidade da LMA com o grau e velocidade de instalação da anemia. Além disso, o baixo número de leucó-

citos pode ser responsável por trazer infecções frequentes ao portador da doença. Essa identificação também serve de base para uma escolha adequada da terapêutica, especialmente para aqueles que fazem parte dos piores prognósticos, normalmente os idosos, cuja principal causa de morte é a leucopenia associada a plaquetopenia em que pode ocorrer sangramentos ininterruptos. Entre as causas de mortalidade também podem ser incluídas as infecções frequentes, choque séptico, anorexia, leucostasia e a síndrome de lise tumoral. Em 2019, fora realizado um estudo no estado do Amazonas, Brasil, em que pode ser determinado como um dos principais desafios a cobertura de diagnósticos citogenéticos e o acesso a terapias adequadas, contribuindo também para o alto número de óbitos (OLIVEIRA *et al.*, 2021)

Em 2018, no estado do Mato Grosso, Brasil, fora realizado um estudo por Granjeiro *et al.*, em que 590 prontuários de pacientes adultos com neoplasias hematológicas em 2004 foram analisados. Foi observado um predomínio do sexo masculino com a média de idade de aproximadamente 54 anos. No que diz respeito ao número de diagnósticos, 4,6% desses pacientes (n=27) tinham a leucemia mieloide aguda, sendo estipulada que essa neoplasia era a oitava mais prevalente na população analisada (GRANJEIRO *et al.*, 2018)

Tal qual na LMC, a LMA também apresenta um cenário escasso no que diz respeito a estudos epidemiológicos, poucos estudos existem acerca da incidência e número de óbitos de forma branda a nível nacional, sendo possível encontrar somente trabalhos locais com populações limitadas, o que oferece uma parcialidade acerca da real magnitude da LMA, portanto, para que seja realizado uma análise epidemiológica sobre a leucemia mieloide aguda, novos estudos devem ser feitos para contribuir com a base de dados já existentes.

Linfoma Não-Hodgkin

O Linfoma Não-Hodgkin (LNH) é uma neoplasia maligna que atinge o sistema linfático que faz parte do sistema imunológico. São originadas dos linfócitos B, T ou NK (Natural Killer). (ANDREOTTI, 2018)

Os linfócitos são produzidos na medula óssea onde se diferenciam e se maturam em órgãos diferentes. Os linfócitos B se maturam na própria medula óssea e sua função é produzir anticorpos. As células T migram para o timo onde se amadurecem, elas participam da imunidade celular e fazem o papel de defender o organismo contra agentes desconhecidos, além de ativar os fagócitos e auxiliar as células B. Já os linfócitos NK se maturam na medula óssea, mas também nos tecidos linfoides secundários, sua principal função é a atividade citotóxica em células infectadas por algum agente desconhecido (NETO, *et al.*, 2009).

A transformação de uma célula normal para neoplásica envolve uma série de eventos que afetam a proliferação e diferenciação celular. O processo se inicia quando as células normais sofrem alterações devido agentes carcinogênicos no DNA. A proteína p53 falha na tentativa de fazer a reparação celular das células afetadas, onde ocorre a ativação de proto-oncogenes que resulta em mutações genéticas levando ao crescimento celular descontrolado e acúmulo de anormalidades genéticas irreversíveis (KLUMB, 2001).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) classifica o LNH em linfomas indolentes e agressivos. Os linfomas chamados de indolentes são caracterizados como de baixo-grau, pois há índice baixo de proliferação celular, com a sua evolução lenta. Já os agressivos, crescem e se espalham rapidamente (ANDREOTTI, 2018).

O processo diagnóstico envolve várias etapas iniciando pela anamnese, onde o médico coletará a história clínica e fará o exame físico do

paciente, que se presente sinais, como aumento dos gânglios linfático, baço ou fígado, será realizado exames laboratoriais, biópsia de tecido, imunofenotipagem de leucócitos da medula óssea e exames de imagens que auxiliam na avaliação da extensão da doença (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022).

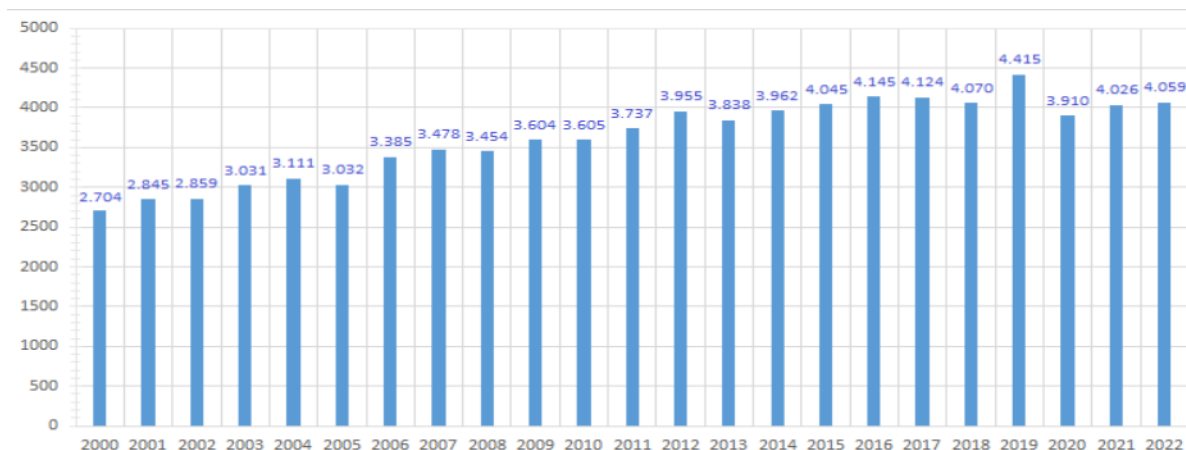
Segundo o Registro de Câncer de Base Populacional (RCBP), no período de 2000 a 2020 houve um total de 39.785 casos por Linfoma Não-Hodgkin no Brasil, onde o Estado de São Paulo tem a maior prevalência, representando 14.724 casos. O sexo masculino representa 20.693, o feminino 19.086, enquanto 06 casos são de sexo ignorado, que são pessoas registradas dessa forma por nascerem com a condição de Distúrbios de Diferenciação de Sexo (DDS) (REGISTRO DE CÂNCER DE BASE POPULACIONAL - INCA, 2020).

Em comparação das últimas duas décadas, houve uma diminuição de 6.795 números de casos, representando uma redução de 30,48%, segundo a base de dados da RCBP. Entre os anos de 2001 e 2010, totalizam 22.294 casos e na última década, há 15.499 registros referente ao período de 2011 a 2020 (REGISTRO DE CÂNCER DE BASE POPULACIONAL - INCA, 2020).

Entres os anos de 2000 a 2022, a mortalidade por Linfoma de Não-Hodgkin no Brasil, somam 83.394 números de óbitos, sendo o sexo masculino com a maior prevalência, representando 46.131 e o feminino 37.256. O maior número registrado por ano ocorreu em 2019, que obteve 4.415 mortes e o menor em 2000, com 2.704. Ao analisar o número total de óbitos, é possível observar que são mais frequentes em idosos, representando aproximadamente 60,18 % (50.190) desse total, sendo que na faixa etária de 70 a 79 anos há maior prevalência, são responsáveis por aproximadamente 23% (19.184) das mortes e 21,89% (18.259) representam de

60 a 69 anos (INSTITUTO NACIONAL DE
CÂNCER, 2022) (**Figura 7.16**).

Figura 7.16 Mortalidade proporcional não ajustada por Linfoma de Não-Hodgkin, homens e mulheres, Brasil, entre 2000 e 2022



Fonte: Atlas On-Line de Mortalidade do Instituto Nacional de Câncer, 2022

Analisando através do número total de óbitos por Região do Brasil, a Região Sudeste compõe 49,99% (41.686) de mortes entre os anos de 2000 e 2022, seguido pela Região Sul que é responsável por 20,52% (17.113), Nordeste por 19,48% (16.249), Centro-Oeste por 6,36% (5.306) e a Região Norte por 3,65% (3.040) (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2022).

Quando averiguado as taxas de mortalidade por Região, esse cenário muda, devido o cálculo ser baseado através do resultado do número total de óbitos do Estado, dividido pelo número total de residentes e multiplicado o resultado obtido por uma constante para padronizar a taxa, o Instituto Nacional de Câncer (INCA) esta-

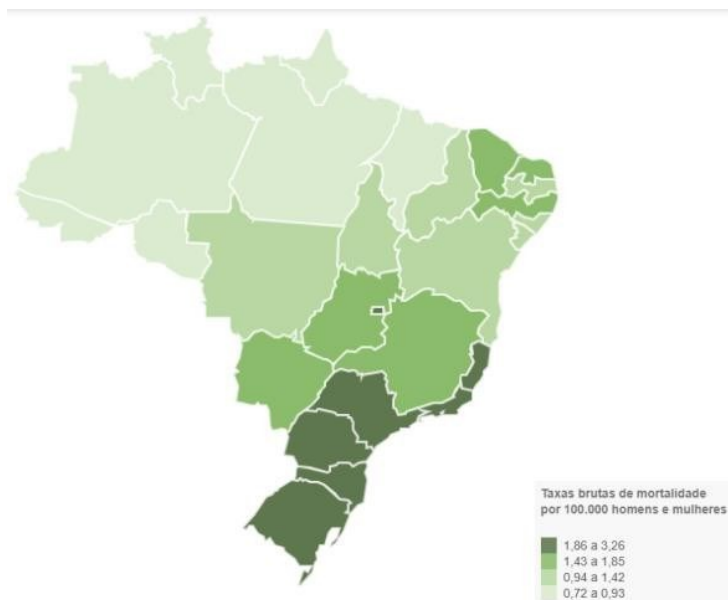
belece as taxas de mortalidade por 100 mil (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2022).

Focando nas taxas bruta de mortalidade por 100 mil homens e mulheres pelas Unidades da Federação de acordo com o INCA, na Região Centro-Oeste, o Distrito Federal tem a maior taxa (2,01), seguido por Goiás (1,61), Mato Grosso do Sul (1,60) e Mato Grosso (1,20). Na Região Nordeste, o Rio Grande do Norte lidera com a maior taxa (1,68), seguido por Pernambuco (1,60), Ceará (1,43), Paraíba (1,42), Piauí (1,37), Sergipe (1,27), Bahia (1,21), Alagoas (1,04) e Maranhão (0,84). O Norte é a Região que tem as menores taxas registradas, o estado de Tocantins predomina com 0,95 de taxa, a se-

guir do estado de Amazonas (0,90), Acre (0,81), Roraima (0,79), Rondônia (0,78), Pará (0,75) e Amapá (0,72). Já na Região Sudeste, São Paulo é o líder com 2,37, seguido por Rio de Janeiro (2,31), Espírito Santo (1,88) e Minas Gerais (1,81). E por último, a Região Sul, sendo o Rio Grande do Sul responsável por 3,26, Santa Catarina 2,32 e o Paraná com 2,21 (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2022).

Comparando todos os 26 estados e o Distrito Federal, o Rio Grande do Sul supera os demais representando 3,26, a maior taxa registrada. Além disso, se distancia dos demais, visto que São Paulo é o segundo estado com a maior taxa, representando 2,37. Como já citado, o Norte obtém as menores taxas, sendo todos os estados abaixo de 1,00 e o Amapá tem a menor taxa (0,72) (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2022) (**Figura 7.17**).

Figura 7.17 Representação espacial das taxas brutas de mortalidade por Linfoma de Não-Hodgkin, por 100.000 homens e mulheres, pelas unidades da federação do Brasil, entre 2000 e 2022



Fonte: Atlas On-Line de Mortalidade do Instituto Nacional de Câncer, 2022

Linfoma de Hodgkin

Linfomas são neoplasias que afetam o sistema imune com origem em linfócitos B, T ou N-K (*natural killer*) envolvendo os tecidos linfoides, associado ao crescimento de tumores (REVISTA PAN-AMAZÔNICA DE SAÚDE).

O linfoma de Hodgkin (LH), também conhecido como doença de Hodgkin, é um tipo de câncer que afeta o sistema linfático, uma parte essencial do sistema imunológico e circulatório do corpo. O surgimento da doença ocorre quando um linfócito, geralmente do tipo B, se transforma em uma célula maligna, com variada

morfologia denominadas *Reed-Sternberg*, que se multiplicam de forma descontrolada e se disseminam pelo sistema linfático, levando ao desenvolvimento da doença (GOVERNO FEDERAL, 2022).

A causa exata dessa modificação ainda não é totalmente compreendida, mas há alguns fatores de risco conhecidos que podem aumentar a probabilidade de seu desenvolvimento. Entre eles estão a imunossupressão, o sexo (sendo ligeiramente mais prevalente em homens), a exposição a agrotóxicos e solventes, infecções pelos vírus Epstein-Barr e HIV-1, além de, em

casos muito raros, o histórico familiar (GOVERNO FEDERAL, 2022).

Em 1965, durante a Conferência de Rye, a doença de Hodgkin foi classificada com base na presença ou ausência das células de *Reed-Sternberg*, sendo estas, células grandes com presença de bi ou multinucleação, que caracterizam a forma clássica da doença, responsável por 95% dos casos. Esta forma clássica é subdividida em quatro subtipos: esclerose nodular, celularidade mista, depleção linfocítica e predomínio linfocítico (GOVERNO FEDERAL, 2022).

A outra forma de linfoma de Hodgkin, que corresponde a 5% dos casos, foi posteriormente incluída pela Organização Mundial da Saúde (OMS) devido a seu comportamento biológico distinto dos outros subtipos. Esta forma é conhecida como linfoma de Hodgkin com predomínio linfocitário nodular (GOVERNO FEDERAL, 2022).

Segundo o INCA, o linfoma de Hodgkin ocupa a 20ª posição entre os tipos de câncer mais frequentes no Brasil. Em homens, é o 16º câncer mais comum em todas as regiões do país, enquanto em mulheres ocupa a 18ª posição nas regiões Norte, Centro-Oeste, Sudeste e Sul. Na

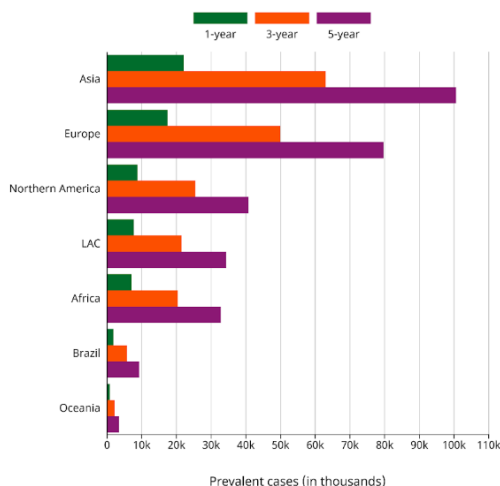
Região Nordeste, o linfoma de Hodgkin ocupa a 19ª posição (INCA, 2023).

Segundo o Globocan/IARC, em 2022, o Brasil registrou 627.193 novos casos de câncer. Desses, 2.667 correspondem ao linfoma de Hodgkin, representando 0,43% do total e ocupando a 24ª posição entre as neoplasias mais frequentes. Em relação à mortalidade, foram registrados 640 óbitos, o que corresponde a 0,23% do total e coloca o linfoma de Hodgkin na 25ª posição entre as causas de morte por câncer (GLOBOCAN, 2022).

De acordo com a estimativa de prevalência de casos obtida no Globocan, que abrange ambos os sexos e considera os dados por continentes, incluindo o Brasil, observa-se que a América Latina ocupa a 4ª posição, com estimativas de 7.679, 21.622 e 34.459 casos para os períodos de 1, 3 e 5 anos, respectivamente. O gráfico evidencia que os continentes mais desenvolvidos apresentam uma maior prevalência de casos. No caso específico do Brasil, as estimativas para 1, 3 e 5 anos são de 2.038, 5.810 e 9.300 casos, respectivamente, mostrando um pequeno aumento ao longo do tempo, mas com uma tendência relativamente estável e consistente (GLOBOCAN, 2022) (**Figura 7.18**).

Figura 7.18 Número estimado de casos prevalentes em 1, 3 e 5 anos, homens e mulheres, 2022

Hodgkin lymphoma
Brazil - Africa - Latin America and the Caribbean - Northern America - Europe - Oceania - Asia



Fonte: Global Cancer Observatory: Cancer Today, 2022.

De acordo com o INCA, a estimativa de novos casos de linfoma de Hodgkin (LH) para o período de 2023 a 2025 é de 3.080 casos, o que corresponde a uma taxa de risco estimada de 1,41 por 100 mil habitantes no Brasil. Desses casos, 1.500 são esperados em homens e 1.580

em mulheres. Isso resulta em uma taxa de 1,40 casos novos por 100 mil homens e 1,41 casos novos por 100 mil mulheres. A Região Sudeste é a que apresenta a maior prevalência, concentrando 1.530 dos casos estimados (INCA, 2023) (**Figura 7.19 e 7.20**).

Figura 7.19 Estimativas para o ano de 2023 das taxas brutas e ajustadas de incidência por 100 mil habitantes e do número de casos novos de câncer, segundo sexo e localização primária

LOCALIZAÇÃO PRIMÁRIA NEOPLASIA MALIGNA	ESTIMATIVA DOS CASOS NOVOS								
	Homens			Mulheres			Total		
	Casos	Taxa bruta	Taxa ajustada	Casos	Taxa bruta	Taxa ajustada	Casos	Taxa bruta	Taxa ajustada
Mama feminina	-	-	-	73.610	66,54	41,89	73.610	66,54	41,89
Próstata	71.730	67,86	55,49	-	-	-	71.730	67,86	55,49
Cólon e reto	21.970	20,78	12,43	23.660	21,41	11,06	45.630	21,10	11,43
Traqueia, brônquio e pulmão	18.020	17,06	12,73	14.540	13,15	9,26	32.560	15,06	10,52
Estômago	13.340	12,63	9,51	8.140	7,36	4,92	21.480	9,94	7,08
Colo do útero	-	-	-	17.010	15,38	13,25	17.010	15,38	13,25
Glândula tireoide	2.500	2,33	1,84	14.160	12,79	6,68	16.660	7,68	4,83
Cavidade oral	10.900	10,30	7,64	4.200	3,83	2,61	15.100	6,99	4,95
Linfoma não Hodgkin	6.420	6,08	4,55	5.620	5,08	3,00	12.040	5,57	3,79
Leucemias	6.250	5,90	4,75	5.290	4,78	3,95	11.540	5,33	4,43
Sistema nervoso central	6.110	5,80	4,56	5.380	4,85	3,80	11.490	5,31	4,33
Bexiga	7.870	7,45	3,96	3.500	3,14	1,58	11.370	5,25	2,75
Esôfago	8.200	7,76	5,46	2.790	2,49	1,43	10.990	5,07	3,38
Pâncreas	5.290	5,00	3,74	5.690	5,15	3,22	10.980	5,07	3,31
Fígado	6.390	6,06	5,18	4.310	3,89	3,14	10.700	4,95	4,29
Pele melanoma	4.640	4,37	2,24	4.340	3,90	1,56	8.980	4,13	1,88
Corpo do útero	-	-	-	7.840	7,08	4,13	7.840	7,08	4,13
Laringe	6.570	6,21	5,07	1.220	1,09	0,72	7.790	3,59	2,68
Ovário	-	-	-	7.310	6,62	5,01	7.310	6,62	5,01
Linfoma de Hodgkin	1.500	1,40	0,84	1.580	1,41	0,78	3.080	1,41	0,75
Outras localizações	41.730	39,49	26,17	33.970	30,69	19,70	75.700	34,99	21,96
Todas as neoplasias, exceto pele não melanoma	239.430	226,56	185,61	244.160	220,75	154,08	483.590	223,59	169,63
Pele não melanoma	101.920	96,44	-	118.570	107,21	-	220.490	101,95	-
Todas as neoplasias	341.350	323,00	-	362.730	327,96	-	704.080	325,53	-

*População-padrão mundial (1960). / **Números arredondados para múltiplos de 10.

Fonte: Instituto Nacional de Câncer, Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil, 2022

Figura 7.20 Estimativas para o ano de 2023 do número de casos novos de câncer, por Unidade da Federação

Unidades da Federação	Corpo do útero	Laringe	Ovário	Linfoma de Hodgkin	Outras localizações	Todas as neoplasias, exceto pele não melanoma	Pele não melanoma	Todas as neoplasias malignas
Acre	**	20	**	20	100	870	140	1.010
Amapá	**	20	**	20	130	880	90	970
Amazonas	100	70	70	20	740	4.910	540	5.450
Pará	80	140	150	50	1.470	9.120	2.440	11.560
Rondônia	30	40	30	20	340	2.370	390	2.760
Roraima	**	20	**	20	90	680	100	780
Tocantins	30	30	60	20	270	2.330	600	2.930
Alagoas	90	90	110	50	700	5.350	1.750	7.100
Bahia	490	450	460	120	3.860	28.310	10.530	38.840
Ceará	210	380	350	80	3.030	21.020	10.370	31.390
Maranhão	120	100	140	40	1.260	9.270	2.790	12.060
Paraíba	130	150	150	30	1.380	8.370	3.320	11.690
Pernambuco	260	290	450	70	3.320	19.390	5.200	24.590
Piauí	60	80	100	40	840	6.050	3.300	9.350
Rio Grande do Norte	100	130	130	40	1.270	8.000	3.460	11.460
Sergipe	90	80	70	30	510	4.370	2.080	6.450
Distrito Federal	140	80	130	70	980	6.240	1.090	7.330
Goiás	240	260	180	110	4.030	16.080	9.430	25.510
Mato Grosso	70	110	80	30	1.020	6.390	2.260	8.650
Mato Grosso do Sul	110	140	100	30	1.050	6.790	3.060	9.850
Espírito Santo	110	110	110	30	1.080	8.000	5.410	13.410
Minas Gerais	720	900	640	390	9.440	52.090	26.010	78.100
Rio de Janeiro	1.080	640	710	230	5.830	48.790	23.590	72.380
São Paulo	2.470	2.130	1.970	880	18.980	125.200	56.140	181.340
Paraná	480	540	420	340	4.370	27.820	9.080	36.900
Rio Grande do Sul	280	400	360	110	4.880	29.810	22.810	52.620
Santa Catarina	320	390	310	190	4.730	25.090	14.510	39.600
Brasil	7.840	7.790	7.310	3.080	75.700	483.590	220.490	704.080

*Números arredondados para múltiplos de 10. / **Número de casos menor que 20.

Fonte: Instituto Nacional de Câncer, Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil, 2022

Em relação à mortalidade, os dados de 2022 indicam que foram registrados 554 óbitos por 100 mil habitantes. Ao comparar os anos de 2000 a 2022, o total de óbitos foi de 11.258,

com a maior prevalência entre jovens de 20 a 29 anos (INSTITUTO NACIONAL DE CâNCER, 2022) (**Figura 7.21**)

Figura 7.21 Taxas de mortalidade por DOENÇA DE HODKING, brutas e ajustadas por idade, pelas populações mundial e brasileira de 1991, por 100.000 homens e mulheres, Brasil, entre 2000 e 2022

Faixa Etária	Homens		Mulheres		Todos	
	Número de Óbito	Taxa Específica	Número de Óbito	Taxa Específica	Número de Óbito	Taxa Específica
00 a 04	11	0,01	9	0,01	20	0,01
05 a 09	68	0,04	31	0,02	99	0,03
10 a 14	132	0,07	72	0,04	204	0,05
15 a 19	305	0,15	230	0,12	535	0,14
20 a 29	1.039	0,27	848	0,22	1.887	0,24
30 a 39	914	0,27	712	0,2	1.626	0,23
40 a 49	775	0,28	461	0,15	1.236	0,21
50 a 59	908	0,44	543	0,24	1.451	0,33
60 a 69	965	0,74	704	0,46	1.669	0,59
70 a 79	842	1,23	728	0,83	1.570	1
80 ou mais	446	1,63	511	1,17	958	1,35
Idade ignorada	3	0	0	0	3	0
Total	6.408	-	4.849	-	11.258	-
Taxa Bruta	-	0,29	-	0,21	-	0,25
Tx Padr. Mundial	-	0,28	-	0,18	-	0,23
Tx Padr. Brasil	-	0,24	-	0,16	-	0,2

Fonte: Atlas On-Line de Mortalidade do Instituto Nacional de Câncer, 2022

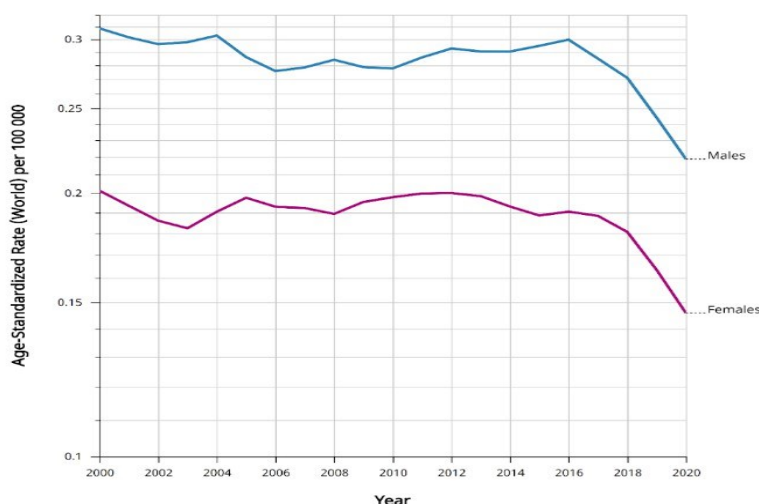
Entre 2000 e 2020, o índice de mortalidade por 100 mil habitantes no Brasil, para ambos os

sexos, apresentou um declínio ao longo dos anos, refletindo a evolução e os avanços no tra-

tamento quimioterápico. Em 2000, o Brasil registrou 238 óbitos (0,30 ASR), enquanto em 2020 o número caiu para 199 óbitos (0,14 ASR). O pico de mortalidade ocorreu em 2017,

com 355 óbitos (0,32 ASR). Em relação à comparação entre os sexos, os homens apresentam uma ligeira maior prevalência de óbitos (GLOBOCAN, 2022) (**Figura 7.22**).

Figura 7.22 Taxa padronizada por idade (Mundo) por 100.000, mortalidade, homens e mulheres, 2022



Fonte: Global Cancer Observatory: Cancer Over Time, 2022.

Entre 2000 e 2020, a taxa de mortalidade por Linfoma de Hodgkin, separada por regiões do Brasil e para ambos os sexos, apresenta variações significativas. A região Nordeste apresenta a maior taxa de mortalidade, com 1,71, destacando-se o estado do Rio Grande do Norte (RN), com a maior taxa entre os estados (0,27), seguido por Maranhão (MA), com 0,13. As regiões Norte e Sudeste apresentam taxas semelhantes de 1,1. No Norte, o estado de Rondônia registra a maior taxa (0,18), enquanto em São Paulo (SP), no Sudeste, a taxa é de 0,30, a mais alta da região. Em contraste, o estado do Acre (AC), na Região Norte, e o Espírito Santo (ES), no Sudeste, apresentam as menores taxas, com 0,13 e 0,24, respectivamente (INCA, 2022).

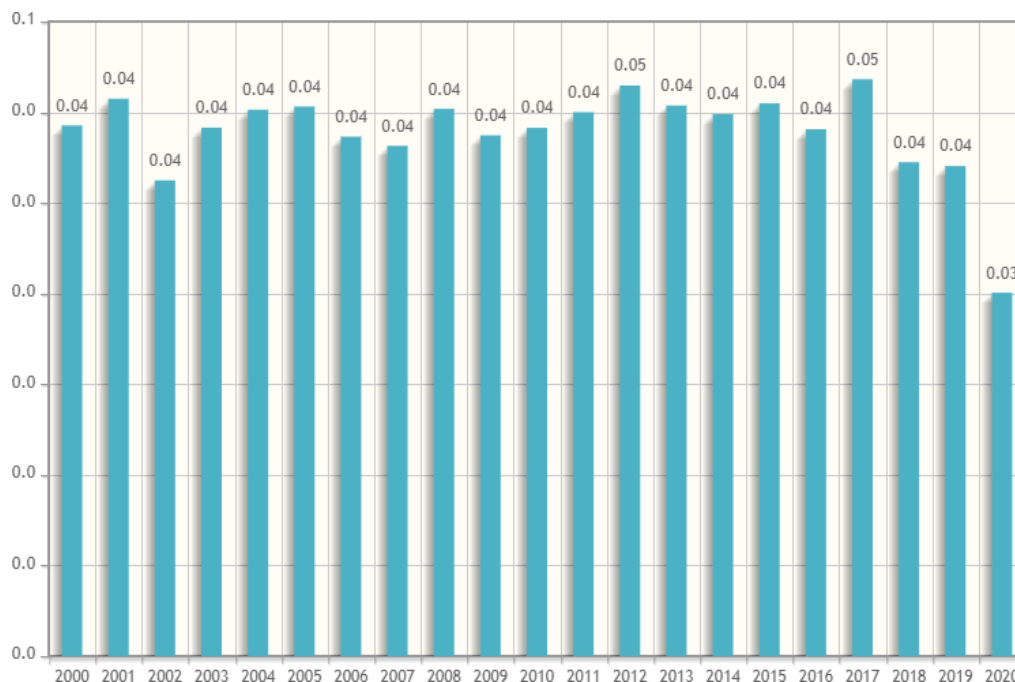
Na Região Centro-Oeste, a taxa é de 0,92, com o Distrito Federal (DF) apresentando a maior taxa entre os estados (0,27) e Mato Grosso (MT) com a menor, de 0,17. Por fim, a Região

Sul apresenta uma taxa de 0,93, sendo Rio Grande do Sul (RS) o estado com a maior taxa (0,36) e Santa Catarina (SC) com 0,28 (INCA, 2022).

Em todas as regiões, a taxa de mortalidade é mais elevada entre os homens. As taxas de mortalidade masculina representam o seguinte: Nordeste (2,04), Norte (1,41), Centro-Oeste (1,06), Sudeste (1,27) e Sul (1,06). Já para as mulheres, as taxas são: Nordeste (1,39), Norte (0,78), Centro-Oeste (0,79), Sudeste (0,96) e Sul (0,79). (INCA, 2022)

O Sul apresenta o maior índice de mortalidade, com 0,40 para homens e 0,32 para mulheres, ambos em Santa Catarina (SC). Por outro lado, a Região Nordeste registra o menor índice para homens, com 0,14 em Alagoas, e a Região Norte o menor índice para mulheres, com 0,08 no Acre (INCA, 2022) (**Figura 7.23**).

Figura 7.23 Mortalidade proporcional não ajustada por DOENÇA DE HODGKIN, homens e mulheres, Brasil, entre 2000 e 2020



Fonte: Atlas On-Line de Mortalidade do Instituto Nacional de Câncer, 2022

De acordo com o INCA (Instituto Nacional de Câncer), a incidência de novos casos de linfoma de Hodgkin manteve-se estável nas últimas cinco décadas. Por outro lado, a mortalidade diminuiu em 60%, reflexo dos avanços nos tratamentos para a doença (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2022).

Nos últimos 40 anos, houve importantes avanços para o tratamento do linfoma de Hodgkin. Atualmente, entre 70-80% dos pacientes são curados, através da ótima resposta dos tratamentos à quimioterapia, mesmo em estágios avançados, os pacientes ainda possuem possibilidade de cura, em mais de 50% dos casos (GOVERNO FEDERAL, 2022).

Mieloma Múltiplo

O mieloma múltiplo (MM) é uma neoplasia progressiva e incurável de linfócitos B, caracterizado pela proliferação monoclonal desordenada de células plasmáticas, resultando na produção elevada de imunoglobulinas monoclonais, tendo como consequência danos em ór-

gãos-alvo. As consequências fisiopatológicas do avanço da doença incluem: destruição óssea, falência renal, supressão da hematopoese e maior risco de infecções (SILVA, *et al*, 2009).

O mieloma múltiplo possui distribuição mundial, sendo a segunda, mais comum entre as doenças “onco-hematológicas”, e é a doença maligna óssea primária mais comum. Nesse estudo epidemiológico, observando-se as variáveis analisadas e possível notar um aumento de casos nos últimos anos. Diante disso, e valido questionar se o aumento do número de casos em 2022 seria o natural da doença ou se o período pandêmico ocasionou atrasos no diagnóstico. Ademais, o estudo também destaca que o maior número de casos ocorreu no sexo masculino e em idades mais avançadas, o que está de acordo com o descrito nas literaturas. (GOMES, *et al*, 2023)

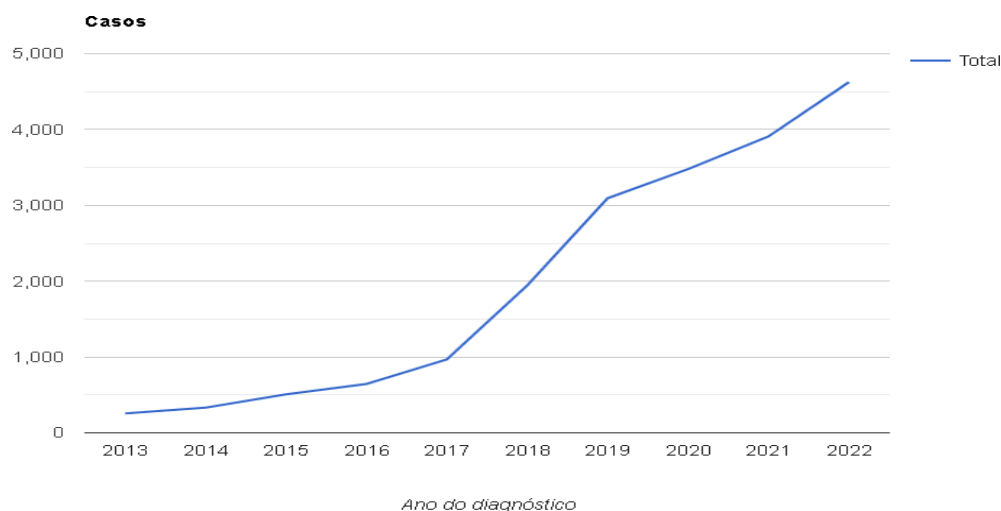
O mieloma múltiplo corresponde a 1% de todas as neoplasias malignas, em comparação as neoplasias hematológicas, é a segunda em or-

dem de frequência, sendo inferior apenas aos linfomas, além disso é o tumor ósseo maligno primário mais comum, ocupando cerca de 47%. O MM é comumente diagnosticado entre pessoas de 65 e 74 anos, sendo pouco mais comum em homens do que mulheres e duas vezes mais frequente em afrodescendentes, quando comparados aos caucasianos, e menos frequente nas populações asiáticas (GUEDES, *et al.*, 2023).

Em um período de 9 anos (2013-2022), ocorreu um aumento grande de diagnósticos de MM no Brasil, chegando ao total de 19.759 pacientes diagnosticados com mieloma múltiplo.

Especialmente entre 2018 e 2019, onde houve um aumento de mais de 1.100 casos. Entretanto, a quantidade de casos no Brasil atingiu seu pico máximo em 2022 com 4,626 casos de mieloma múltiplo. Em relação a metodologia terapêutica aplicada, a quimioterapia é a mais comum, sendo utilizada em 78% dos casos apresentados neste período segunda metodologia mais utilizada foi a radioterapia, sendo responsável por 6%, a cirurgia, ambos e sem informação de tratamento disponível ocupam juntos 16% dos casos (DATASUS, 2024) (**Figura 7.24**).

Figura 7.24 Casos por Diagnóstico segundo Ano do diagnóstico (2013-2022). Diagnóstico detalhado: C90 - Mieloma múltiplo e neoplasias malignas de plasmócito

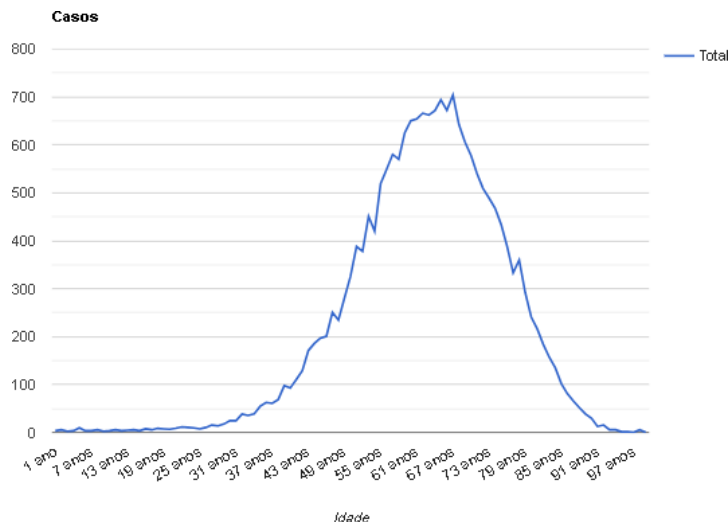


Fontes: Sistema de Informação Ambulatorial (SIA), através do Boletim de Produção Ambulatorial Individualizado (BPA-I) e da Autorização de Procedimento de Alta Complexidade; Sistema de Informação Hospitalar (SIH); Sistema de Informações de Câncer (SISCAN).

Em dados de 2013 a 2022 disponibilizados pelo DATASUS, nota-se que a maior quantidade de casos está responsável por pacientes com 65 e 67 anos, a população até 40 anos não apre-

sentaram uma quantidade grande de diagnóstico, sendo o maior número de casos na faixa etária de 39, possui 98 entre os anos de 2013 e 2022 (DATASUS, 2024) (**Figura 7.25**).

Figura 7.25 Casos por Diagnóstico segundo Idade (2013-2022). Diagnóstico detalhado: C90 - Mieloma múltiplo e neoplasias malignas de plasmócitos



Fontes: Sistema de Informação Ambulatorial (SIA), através do Boletim de Produção Ambulatorial Individualizado (BPA-I) e da Autorização de Procedimento de Alta Complexidade; Sistema de Informação Hospitalar (SIH); Sistema de Informações de Câncer (SISCAN).

Ao analisar a mortalidade de mieloma múltiplo por 100.000 homens e mulheres no Brasil, nota-se que entre os anos de 2000 e 2022, o número total de óbitos no Brasil alcançou 56.331, sendo do sexo feminino 27.523 (49%), e 28.808 (51%) do sexo masculino, assim ha-

vendo predominância do sexo masculino. A faixa etária mais acometida entre os homens é de 60 a 69 anos (30%), entretanto, entre o sexo feminino, a maior prevalência é na faixa etária de 70 a 79 anos (29%) (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2022) (**Figura 7.26**).

Figura 7.26 Taxas de mortalidade por MIELOMA MULTIPLO E NEOPLASIA MALIGNA DE PLASMOCITO, brutas e ajustadas por idade, pelas populações mundial e brasileira de 2010, por 100.000 homens e mulheres, Brasil, entre 2000 e 2022

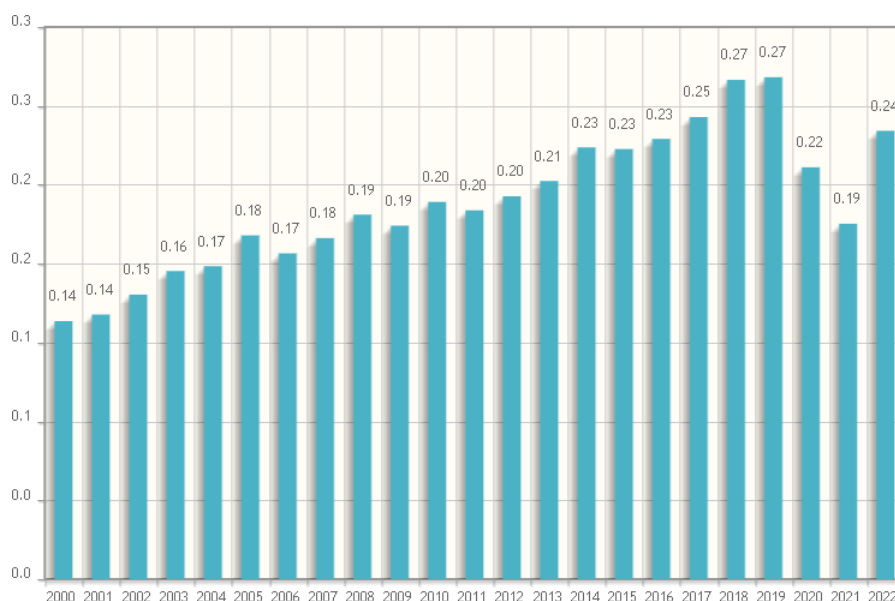
Faixa Etária	Homens		Mulheres		Todos	
	Número de Óbito	Taxa Específica	Número de Óbito	Taxa Específica	Número de Óbito	Taxa Específica
00 a 04	4	0	3	0	7	0
05 a 09	1	0	4	0	5	0
10 a 14	5	0	1	0	6	0
15 a 19	5	0	6	0	11	0
20 a 29	59	0,02	46	0,01	105	0,01
30 a 39	380	0,11	267	0,07	647	0,09
40 a 49	1.844	0,66	1.520	0,51	3.364	0,58
50 a 59	5.527	2,66	4.507	1,97	10.035	2,3
60 a 69	8.619	6,57	7.911	5,17	16.532	5,82
70 a 79	7.984	11,69	8.044	9,15	16.029	10,26
80 ou mais	4.372	15,95	5.212	11,95	9.584	13,49
Idade ignorada	4	0	1	0	5	0
Total	28.804	-	27.522	-	56.330	-
Taxa Bruta	-	1,31	-	1,2	-	1,25
Tx Padr. Mundial	-	1,31	-	1,01	-	1,14
Tx Padr. Brasil	-	1,39	-	1,06	-	1,21

Fonte: Atlas de Mortalidade do Instituto Nacional de Câncer, 2022

Entre os períodos de 2010 e 2022, houve o maior crescimento na taxa de mortalidade, chegando ao seu pico máximo em 2019/2020 com 0,27, havendo um crescimento de 0,07 desde 2010 e um crescimento de 0,13 desde 2000. A diminuição na taxa após 2019, coincide com o início da pandemia da COVID-19, causando a

queda da mortalidade por mieloma múltiplo e o aumento de óbitos por COVID-19. Vale ressaltar que esses valores são referentes a taxa de mortalidade proporcional não ajustada entre homens e mulheres (INSTITUTO NACIONAL DE CâNCER, 2022) (**Figura 7.27**).

Figura 7.27 Mortalidade proporcional não ajustada por MIELOMA MULTIPLO E NEOPLASIA MALIGNA DE PLASMOCITO, homens e mulheres, Brasil, entre 2000 e 2022

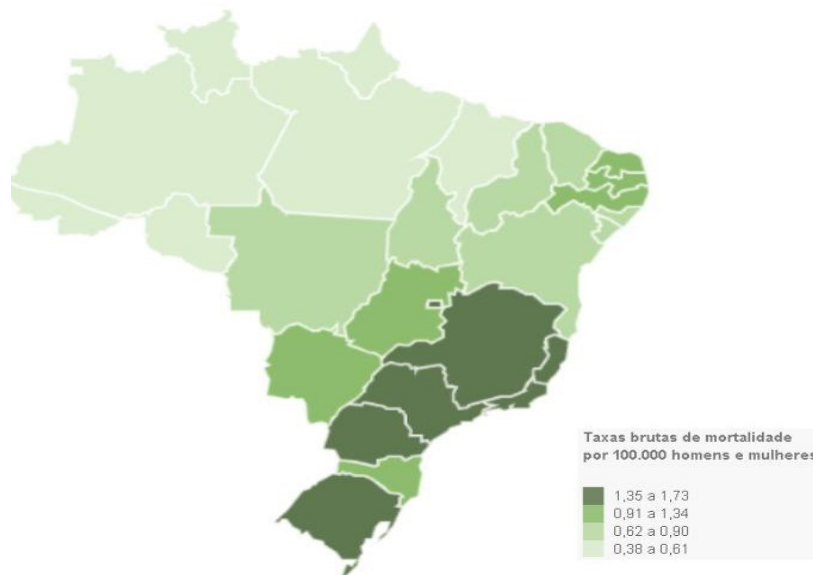


Fonte: Atlas de Mortalidade do Instituto Nacional de Câncer, 2022

Analisando a taxa bruta de mortalidade por estado e Região do Brasil, além do fator de 100.000 homens e mulheres, nota-se que a maior número de óbitos se localiza na Região Sudeste e Sul do Brasil, em específico os estados de Rio Grande do Sul com 1,73, São Paulo com 1,68, Rio de Janeiro com 1,62. Realizando o estudo por Região do Brasil, verifica-se que o

Sudeste possui o maior valor, sendo responsável por 30.344, o segundo maior é o Nordeste com 10.673, o Sul possui 9.781, o Centro-Oeste obteve 3.844 e o Norte ficou responsável por 1.688 óbitos por Mieloma Múltiplo (INSTITUTO NACIONAL DE CâNCER, 2022) (**Figuras 7.28 e 7.29**)

Figura 7.28 Representação espacial das taxas brutas de mortalidade por MIELOMA MULTIPLO E NEOPLASIA MALIGNA DE PLASMOCITO, por 100.000 homens e mulheres, pelas unidades da federação Brasil, entre 2000 e 2022



Fonte: Atlas de Mortalidade do Instituto Nacional de Câncer, 2022

Figura 7.29 Taxas brutas de mortalidade por MIELOMA MULTIPLO E NEOPLASIA MALIGNA DE PLASMOCITO, por 100.000 homens e mulheres, pelas unidades da federação do Brasil, entre 2000 e 2022

Estados	Taxa bruta
Acre	0,47
Alagoas	0,65
Amapá	0,38
Amazonas	0,39
Bahia	0,90
Ceará	0,87
Distrito Federal	1,51
Espírito Santo	1,37
Goiás	1,21
Maranhão	0,57
Mato Grosso	0,73
Mato Grosso do Sul	1,18
Minas Gerais	1,47
Paraná	1,42
Paraíba	0,99
Pará	0,41
Pernambuco	0,97
Piauí	0,83
Rio Grande do Norte	1,06
Rio Grande do Sul	1,73
Rio de Janeiro	1,62
Rondônia	0,56
Roraima	0,54
Santa Catarina	1,30
Sergipe	0,81
São Paulo	1,68
Tocantins	0,71

Fonte: Atlas de Mortalidade do Instituto Nacional de Câncer, 2022

CONCLUSÃO

Diante do exposto, percebe-se que as NH tiveram um cenário variável nos últimos anos, com aumentos e diminuições tanto do número de casos como no número de óbitos registrados. Realizando a análise epidemiológica das duas últimas décadas, torna-se notório que, apesar dos avanços terapêuticos e a utilização de novos métodos de cura, os números demonstrados ainda apresentam uma ocupação significativa com uma prevalência bem estabelecida. Os dados demonstram que toda a população brasileira pode estar sujeita a sofrer algum tipo de NH, independentemente da idade, sexo ou raça. Analisando os números encontrados, também é possível realizar a associação entre o número de óbitos de cada estado e a população de cada um deles, como no caso do mieloma múltiplo e neoplasia maligna do plasmócito, onde o índice de mortalidade por 100.000 homens e mulheres, é mais elevado na Região Sudeste, ao passo que também é a Região mais populosa do território nacional.

Tal qual as proporções entre óbitos e população saudável é mantida em alguns casos, em outros essa proporção não segue a mesma linha, podendo ser observado menor número de óbitos e diagnósticos em regiões que ou possuem difícil acesso a algum tipo de população específica ou em estados onde a população vive em situação de vulnerabilidade e isso pode servir de base para explicar o porquê dessa proporção se manter ajustada em estados bem desenvolvidos e com maior acesso a rede de saúde pública do que em outros em que o desenvolvimento é me-

nor e o acesso é precário. Essa análise entre a população geral e o número de óbitos revela também como funciona a democratização no acesso de alvos terapêuticos eficientes no combate dessas doenças, visto que o acesso limitado a certas regiões pode implicar num déficit de tratamento para as pessoas que vivem situadas naquele lugar.

Com isso em mente, realizar a análise epidemiológica das neoplasias hematológicas é fundamental para que seja realizado um perfil acerca da incidência dessas doenças, abrindo margem para que seja identificado, por exemplo, as causas delas nas diferentes regiões do Brasil, bem como os fatores de risco. Além disso, entender o desenvolvimento das NH na população revela a importância do monitoramento da saúde pública bem como suas políticas, fazendo o acompanhamento contínuo de tendências e os padrões que essas neoplasias estão inseridas, permitindo também a identificação de ameaças emergentes à saúde e a direcionar respostas rápidas.

Como demonstrado, as doenças citadas promovem um alto índice de mortalidade e observando separadamente o comportamento de cada uma nos estados e nas regiões do país, são fornecidas informações para o desenvolvimento de estratégias e políticas de prevenção, como a promoção de estilos de vida saudáveis e regulamentação de fatores ambientais quando possível, requerendo um planejamento e avaliação das intervenções para que, deste modo, possa ser feito uma averiguação da eficácia do sistema público de saúde frente as ameaças que as NH promovem na população brasileira.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABREU, G. M.; DE SOUSA, S. C.; GOMES, E. V. Leucemia Linfóide e Mieloide: Uma breve revisão narrativa / Lymphoid and Myeloid Leukemia: A brief narrative review. Brazilian Journal of Development, [S. l.], v. 7, n. 8, p. 80666–80681, 2021. DOI: 10.34117/bjdv7n8-333. Disponível em: <<https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/34429/>>. Acesso em: 9 nov. 2024.

ACDB Gomes, FC Rosa, GS Zveibil, JA Ferreira, MEBS Canto, ANÁLISE DO PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DO MIELOMA MÚLTIPLO NO BRASIL NOS ÚLTIMOS 5 ANOS, Hematology, Transfusion and Cell Therapy, Volume 45, Supplement 4, 2023, Pages S411-S412, ISSN 2531-1379

ANDREOTTI, J. M. Linfoma De Não Hodgkin / Non – Hodgkin Lymphoma. São José do Rio Preto, São Paulo: Academia de Ciência e Tecnologia; 2018. 1-6 p.

BORTOLHEIRO, TC; CHIATTONE, CS. Leucemia Mielóide Crônica: história natural e classificação: Chronic Myeloid Leukemia: natural history and classification. SciELO Brasil, Brasil, p. 1-1, 9 dez. 2008. DOI <https://doi.org/10.1590/S1516-84842008000700003>. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rbhh/a/JmqbBTkmz936bZPV8ncdZjN/#ModalTutors/>>. Acesso em: 16 out. 2024.

COSTA, *et al.* COMPARATIVO DE DIAGNÓSTICO E MORTALIDADE EM IDOSOS POR LEUCEMIAS NO ESTADO DO PARANÁ ANTES E DEPOIS DA PANDEMIA DE COVID-19. ScienceDirect, [S. l.], v. 44, p. 671, out. 2022. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2531137922012688/>>. Acesso em: 10 nov. 2024.

CRUZ, DANIELE & Fernando, Sérgio & Paradis, Rafael & Ribeiro, Avive & Silva, Ana & Filho, Carlos & Ferraz, Beatriz & Azevedo, Luiz & Gomes, Maísa & Prado, Carla & Araújo, Malanny. (2024). Perfil epidemiológico dos óbitos por leucemia no Brasil nos anos de 2018 a 2023. Research, Society and Development. 13. e1813545648. 10.33448/rsd-v13i5.45648. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/380686301_Perfil_epidemiologico_dos_obitos_por_leucemia_no_Brasil_nos_anos_de_2018_a_2023/>.

DA SILVA, Drielly. Leucemia Mielóide Aguda. Ciencia News, Brasil, p. 1-2, mar. 2012. Disponível em: <https://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/bibliotecadigital/hematologia/serie_branco/>. Acesso em: 11 nov. 2024.

DATASUS, Tecnologia da Informação a Serviço do SUS, 2024. Disponível em: http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/dhdat.exe?PAINEL_ONCO/PAINEL_ONCOLOGIA_BR.def

DOS SANTOS, Mirella *et al.* LEUCEMIA MIELOIDE, AGUDA E CRÔNICA: DIAGNÓSTICOS E POSSÍVEIS TRATAMENTOS. Revista Saúde em Foco, Brasil, v. 11, p. 279 - 294, 2019. Disponível em: <https://portal.unisepe.com.br/unifia/wpcontent/uploads/sites/10001/2019/02/022_LEUCEMIAMIELOI/>. Acesso em: 10 nov. 2024.

EMADI, ASHKAN & LAW, JY. Leucemia Linfoblástica Aguda. Manual MDS, 2023. Disponível em: <<https://www.msmanuals.com/pt/profissional/hematologiae-oncologia/leucemia/leucemia-linfobl%C3%A1stica-agudalla?ruleredirectid=762/>>

FERLAY J, ERVIK M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2024). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Disponível em: <<https://gco.iarc.who.int/today>>. Acesso em: 09 de nov. 2024.

GLOBAL CANCER OBSERVATORY: Cancer Today. International Agency for Research on Cancer, Globocan 2022 (version 1.1) - 08.02.2024. Disponível em: <<https://gco.iarc.fr/today>>. Acesso em: 23 de nov. 2024.

Global Cancer Observatory: Cancer Over Time. International Agency for Research on Cancer, Version 2.0. Disponível em: <<https://gco.iarc.fr/overtime/>>. Acesso em: 23 de nov. 2024.

GOVERNO FEDERAL (Brasil). Ministério da Saúde. Câncer: Tipos de Câncer. Brasil, 4 jun. 2022. Disponível em: <<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/linfoma-de-hodgkin/>>. Acesso em: 09 de nov. 2024.

GOVERNO FEDERAL (Brasil). Ministério da Saúde. Cerca de 80% dos diagnósticos de Leucemia Mieloide Crônica ocorrem em pessoas com 45 anos ou mais: Sistema Único de Saúde oferece de forma integral e gratuita o tratamento e assistência necessários aos pacientes. Brasil: Vigilância Sanitária, 23 set. 2022. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2022/setembro/cerca-de80-dos-diagnosticos-de-leucemia-mieloide-cronica-ocorrem-em-em-pessoas-com-45-anosoumais/>>. Acesso em: 16 out. 2024.

GOVERNO FEDERAL (Brasil). Ministério da Saúde. Leucemia Mieloide Crônica do Adulto. PCDT Resumido, Brasil, ano 2021, n. 4, p. 1-2, 1 mar. 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/ptbr/midias/protocolos/resumidos/20230118_PCDT_Resumido_LMC_Adul/>. Acesso em: 16 out. 2024.

GOVERNO FEDERAL, Ministério da Saúde. Linfoma não Hodgkin. Brasil, 2022. Disponível em: <<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/linfoma-nao-hodgkin/>>. Acesso em: 10 nov. 2024.

GOVERNO FEDERAL (Brasil). Ministério da Saúde. Síntese de Resultados e Comentários: Leucemia. Brasil, 2022. Disponível em: <<https://www.gov.br/inca/pt-br/centrais-de-conteudo/aplicativos/atlas-demortalidade-por-cancer/>>. Acesso em: 9 nov. 2024.

GRANJEIRO, Cláudia *et al.* Perfil Epidemiológico de Pacientes com Neoplasia Hematológica em um Hospital Oncológico de Mato Grosso. Universidade de Cuiabá, Brasil, p. 233-235, 6 dez. 2018. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). Atlas de Mortalidade. Representação espacial das taxas brutas ou ajustadas por idade pela população mundial de mortalidade por câncer, por 100.000, segundo sexo, nas Unidades da Federação, Regionais de Saúde ou Municípios, por período selecionado. In:

GUEDES, ALEX, Becker, Ricardo Gehrke e Teixeira, Luiz Eduardo Moreira. Multiple Myeloma (Part 1) - Update on Epidemiology, Diagnostic Criteria, Systemic Treatment and Prognosis. Revista Brasileira de Ortopedia [online]. 2023, v. 58, n. 3 [Acessado 23 Novembro 2024], pp. 361-367. Disponível em: <<https://doi.org/10.1055/s-0043-1770149>>

INCA (Brasil). Ministério da Saúde. Atlas on-line de Mortalidade. Brasil. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/MortalidadeWeb/pages/Modelo03/consultar.xhtml#panelResultado>>. Acesso em: 09 de nov. 2024.

INCA, Ministério da Saúde. Atlas On-line de Mortalidade. Brasil, 2022. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/MortalidadeWeb/pages/Modelo03/consultar.xhtml#panelResultado>>. Acesso em: 24 out. 2024.

INCA (Brasil). Ministério da Saúde. In: GOVERNO FEDERAL (Brasil). Ministério da Saúde. Câncer: Estimativa. Brasil, 4 jun. 2022. Disponível em: <<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa>>. Acesso em: 09 de nov. 2024.

INCA (Brasil). Ministério da Saúde. Leucemia: As topografias referentes às leucemias. In: GOVERNO FEDERAL (Brasil). Ministério da Saúde. Câncer: Tipos de Câncer. Brasil, 4 jun. 2022. Disponível em: <<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/leucemia/>>. Acesso em: 16 out. 2024.

INFORMAÇÕES DO REGISTRO DE CÂNCER DE BASE POPULACIONAL, INCA. Brasil, 2020. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/BasePopIncidencia>>. Acesso em: 10 nov. 2024.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (Brasil). Coordenação de Prevenção e Vigilância. Câncer no Brasil: dados dos registros de base populacional, v. 4 / Instituto Nacional do Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. – Rio de Janeiro: INCA, 2010. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//registro_de_base_populacional_completo.pdf>.

KALIL N. & Cheson BD (1999) Leucemia linfocítica crônica. O Oncologista, Academia de Oxford, 4, 352 – 369. Disponível em: <<https://doi.org/10.1634/theoncologist.4-5-352>>

KLUM, C. E. Biologia e Patogênese dos Linfomas Não Hodgkin de Origem B na Infância: Uma Revisão. Brasil: Revista Brasileira de Cancerologia, 2001. 1-7 p. 47(3): 291-01

LIMA S. C. F, Oliveira P. F. J, Costa M. L, Martins L. F. L, Santos O. M, Cancela C. M *et al.* Estimativa: 2023 – Incidência de Câncer no Brasil. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Rio de Janeiro, 2022. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2023-incidencia-de-cancer-no-brasil>>. Acesso em: 23 de nov. 2024.

M. E. B. S Canto, J. A Ferreira, F. C Rosa, A .C. D. B Gomes, G. S Zveibil, PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DA LEUCEMIA LINFOIDE NO BRASIL, Hematologia, Transfusão e Terapia Celular, Volume 45, Supplement 4, 2023. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2531137923005382>>

MINISTÉRIO DA SAÚDE (Brasil) ABRALE (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE LINFOMA E LEUCEMIA). Campanha LLC - Leucemia Linfóide Crônica. Manual Abrale, 2020; Disponível em: <<https://abrale.org.br/doencas/leucemia/lmc/epidemiologia/>>

MINISTÉRIO DA SAÚDE (Brasil). ABRALE. Leucemia Mieloide Crônica - LMC: Epidemiologia. Brasil: ABRALE, 2022. Disponível em: <<https://abrale.org.br/doencas/leucemia/lmc/epidemiologia/>>. Acesso em: 16 out. 2024.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (Brasil) INCA Leucemia: As topografias referentes às leucemias. Disponível em: <<https://www.gov.br/inca/ptbr/assuntos/cancer/tipos/leucemia>>

MINISTÉRIO DA SAÚDE (Brasil). Instituto Nacional de Câncer. Síntese de Resultados e Comentários: Leucemia. In: GOVERNO FEDERAL (Brasil). Brasil, 1 fev. 2023. Disponível em: <<https://www.gov.br/inca/ptbr/assuntos/cancer/numeros/estimativa/sintederesultadosecomentarios#>>. Acesso em: 9 nov. 2024.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, por Silva, FA, Avaliação epidemiológica das leucemias linfoblásticas em crianças brasileiras e implicações das infecções em sua patogênese / Fernanda Azevedo Silva. - Rio de Janeiro: INCA, 2009. Disponível em: <[https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/Avaliacao_epidemiologica_das_leucemias_linfoblasticas_em_\(1\).pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/Avaliacao_epidemiologica_das_leucemias_linfoblasticas_em_(1).pdf)>.

MONTEIRO T. A. F, Arnaud M. V. C, Monteiro J. L. F, Costa M. R. M da, Vasconcelos P. F da C. Linfoma de Hodgkin: aspectos epidemiológicos e subtipos diagnosticados em um hospital de referência no Estado do Pará, Brasil. Rev. Pan-Amaz. Saúde [internet]. 23º de outubro de 2018 [citado 23º de novembro de 2024];7(1):5. Disponível em: <https://ojs.iec.gov.br/rpas/article/view/123>. Acesso em: 23 de nov. 2024.

NETO, E. C.; ALVES, R. M.; SPIGOLON, Z.; FERREIRA, M. L. de O.; PEREIRA, R. E. P. Linfócitos. Garça, São Paulo: Revista Científica Eletrônica De Medicina Veterinária. FAEF; 2009. 1-6 p. ISSN: 1679-7353

OLIVEIRA, Caroline *et al.* Perfil epidemiológico de pacientes com leucemia mieloide aguda: Uma revisão integrativa. Saúde Santa Maria, Brasil, p. 1-3, 22 mar. 2021. DOI 10.5902/2236583464519. Disponível em: <<https://periodicos.ufsm.br/revistasauade/article/view/64519/pdf>>. Acesso em: 11 nov. 2024.

OLIVEIRA RA, Pereira J, Beitler B. Mielograma e Imunofenotipagem por Citometria de Fluxo em Hematologia - Prática e Interpretação. Rio de Janeiro, Roca: Grupo GEN; 2015;

REDAELLI A, Laskin BL, Stephens JM *et al.* A carga clínica e epidemiológica da leucemia linfocítica crônica Revista Europeia de Cuidados com o Câncer, 2004; 13: 279-87; Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2354.2004.00489.x>>

RODRIGUES, GS, Lara, G dos Santos, *et al.*, Leucemia no Brasil: Uma análise detalhada. Revista Brasileira de Medicina de Excelência, São José dos Pinhais, v.2, n.3,2024. Disponível em: <<https://sevenpublicacoes.com.br/REVMEDBRA/article/view/5438/9972>>

SANTOS M DE O, Lima FC da S de, Martins LFL, Oliveira JFP, Almeida LM de Cencela M de C. Estimativa de Incidência de Câncer no Brasil, 2023-2025. Rev. Bras. Cancerol. [Internet]. 6º de fevereiro de 2023 [citado 9º de novembro de 2024];69(1):e-213700. Disponível em: <<https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/3700>>. Acesso em: 09 de nov. 2024.

SCHAFFEL R, SIMÕES B,P. Leucemia Linfoblástica Aguda Filadélfia positiva. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. 2008, v.30, suppl1, pp.52-58; Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rbhh/a/CsvMmxvjzKcLTFwBdnh9gF/?format=pdf>>

SILVA, ROBERTA O. Paula e *et al.* Mieloma múltiplo: características clínicas e laboratoriais ao diagnóstico e estudo prognóstico. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia [online]. 2009, v. 31, n. 2 [Acessado 10 Novembro 2024], pp. 63-68. Disponível em:. Epub 10 Abr 2009. ISSN 1806-0870. <<https://doi.org/10.1590/S1516-84842009005000013>>.

Capítulo 8

PREVENÇÃO E DIAGNÓSTICO PRECOCE DO CÂNCER BUCAL

LAURA MARIA DOS SANTOS REIS ROCHA DE CASTRO¹
IZADORA VIANA DE SOUZA²
SÉRGIO VITORINO CARDOSO³
ANTÔNIO PIRES DA SILVA NETO⁴
JÉSSICA FERREIRA RODRIGUES¹
CAROLINE GARCIA ORSI⁴
ROBERTA DE OLIVEIRA ALVES¹
PRISCILLA BARBOSA FERREIRA SOARES⁵

¹Discente – Doutorado em Clínica Odontológica Integrada da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Uberlândia

²Discente – Graduação na Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Uberlândia

³Docente – Departamento de Patologia Bucal da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Uberlândia

⁴Discente – Mestrado em Clínica Odontológica Integrada da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Uberlândia

⁵Docente – Departamento de Periodontia e Implantodontia da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Uberlândia

Palavras-Chave: Detecção Precoce de Câncer; Diagnóstico Bucal; Prevenção de Doenças.

INTRODUÇÃO

O câncer emerge como um dos maiores desafios no cenário da saúde global, figurando como a segunda principal causa de mortalidade em todo o mundo (ATTY *et al.*, 2022). O câncer bucal afeta os tecidos da cavidade oral, como língua, palato, lábios, gengivas, mucosa e bochechas, impactando significativamente a qualidade de vida do indivíduo (AMARAL *et al.*, 2022). Contudo, trata-se de uma doença que pode ser curada se diagnosticada em seu estágio inicial (RUTKOWSKA *et al.*, 2020).

O câncer resulta de mutações, isto é, alterações no DNA das células (INCA, 2020). Essas modificações genéticas podem levar à proliferação celular desordenada, originando um tumor maligno (ABATI *et al.*, 2020). Se não for identificado e tratado precocemente, o câncer pode se expandir localmente, invadir tecidos adjacentes e disseminar-se à distância de sua origem (INCA, 2020).

Os principais fatores de risco para os tumores orais incluem o tabagismo, o consumo excessivo de álcool, a exposição ao Papilomavírus humano (HPV), e ainda a exposição crônica à luz solar no caso específico do câncer de lábio inferior (FARIA *et al.*, 2020). Nesse contexto, a adoção de medidas preventivas, como a cessação do tabagismo, a redução ou eliminação do consumo de álcool, a vacinação contra o HPV e o uso de protetores solares labiais é essencial. São fatores de proteção a manutenção de higiene bucal e de alimentação adequada (SÁ *et al.*, 2012). Além disso, é fundamental a realização de avaliações periódicas com profissionais de saúde para a detecção precoce de alterações (RUTKOWSKA *et al.*, 2020).

SINAIS E SINTOMAS CLÍNICOS

O câncer bucal geralmente se manifesta na forma de úlceras endurecidas, devido à destruição tecidual e da alta concentração de células neoplásicas (ATTY *et al.*, 2022). Lesões cancerizáveis, como leucoplasia e eritroplasia têm papel importante na identificação precoce da doença (SÁ *et al.*, 2012). A eritroplasia se caracteriza por manchas vermelhas, enquanto a leucoplasia se apresenta como manchas brancas, sendo que ambas, por conceito, não podem ser atribuídas a nenhuma outra condição ou doença mediante exame clínico e exames complementares, exceto ao tabagismo (NEVILLE & DAMM, 2016).

A maioria das lesões cancerizáveis internas à boca ocorre na língua, assoalho bucal e na mucosa da bochecha (NEVILLE & DAMM, 2016). A taxa de transformação maligna dessas lesões varia de 0,13% a 17,5%, o que reforça a importância da vigilância e da detecção precoce para melhorar os desfechos no tratamento do câncer oral (TABERNA *et al.*, 2020). As principais lesões cancerizáveis da cavidade oral incluem a leucoplasia, eritroplasia, queilite actínica, cada uma com características particulares e importância clínica (WARNAKULASURIYA, 2018). Estas se apresentam como alterações do epitélio de revestimento da cavidade oral, sendo a leucoplasia a lesão mais frequente (NEVILLE & DAMM, 2016).

A leucoplasia se caracteriza pela presença de placa branca não removível por raspagem e que não pode ser identificada como outra lesão, seja clínica ou histologicamente (WARNAKULASURIYA, 2018).

As leucoplasias podem se apresentar de diferentes maneiras, como lesões únicas ou múltiplas, de aspecto homogêneo ou heterogêneo, havendo ainda formas de aspecto verrucoso, demonstrando variações em sua apresentação clínica (LEMOS-JUNIOR *et al.*, 2013). As áreas frequentemente mais afetadas por essa condição são a mucosa bucal, lábio e gengiva (NEVILLE & DAMM, 2016).

Outra lesão cancerizável que pode desenvolver na cavidade oral é a eritroplasia, a qual se apresenta como uma alteração tecidual definida por uma mácula ou placa com a coloração avermelhada, cuja avaliação clínica e histopatológica não permite relacioná-la como outra lesão. Com elevada frequência lesões diagnosticadas clinicamente como eritroplasia são identificadas como carcinomas ao exame histopatológico (NEVILLE & DAMM, 2016). Geralmente, no contorno, são irregulares, apresentam sua superfície se apresenta aveludada vermelha brilhante e o local de mais acometimento é o palato mole (NEVILLE & DAMM, 2016; WARNAKULASURIYA, 2018). Muitas vezes, a eritroplasia pode coincidir com regiões leucoplásicas, casos em que se utiliza a denominação “leucoeritroplasia” (WARNAKULASURIYA, 2018).

A queilite actínica, também conhecida como queratose actínica do lábio, é uma lesão cancerizável desenvolvida em razão da exposição crônica do lábio inferior ao sol (VASILOVICI *et al.*, 2022). Ao exame clínico, essa condição se evidencia como lesões brancas, vermelhas, ulceradas ou descamativas (NEVILLE & DAMM, 2016). A inflamação resultante dessa exposição solar prolongada pode levar à formação de processos cicatriciais, que modificam a definição entre a pele e o vermelhão do lábio (NEVILLE & DAMM, 2016).

IDENTIFICAÇÃO PRECOCE E RESPONSABILIDADE DO CIRURGIÃO-DENTISTA

A identificação precoce do câncer bucal é essencial para o sucesso do tratamento, sendo uma responsabilidade primordial dos cirurgiões-dentistas na Atenção Primária à Saúde (AMARAL *et al.*, 2022). De acordo com a Política Nacional para Prevenção e Controle do Câncer, esses profissionais devem ser capazes de desenvolver ações preventivas, realizar diagnósticos precoces e precisos, além de se sensibilizarem com o contexto (BRASIL, 2023).

O papel dos cirurgiões-dentistas inclui a realização de exames clínicos minuciosos e o monitoramento contínuo dos pacientes, seguindo protocolos nacionais e adaptados às especificidades locais (SÁ *et al.*, 2012). Essa abordagem na detecção precoce aumenta significativamente as chances de um tratamento bem-sucedido e contribui para o controle mais eficaz da doença (ATTY *et al.*, 2022).

Durante o exame clínico, é crucial a identificação precoce de lesões e alterações nos tecidos que possam ser indicativas de câncer bucal (ATTY *et al.*, 2022). No entanto, um dos desafios é que algumas lesões malignas iniciais são assintomáticas, exigindo inspeções mais detalhadas (WARNAKULASURIYA, 2018). À medida que a doença progride, os sintomas podem incluir inflamação, dor ao engolir e agressão aos nervos (ATTY *et al.*, 2022).

É importante ressaltar que, caso uma lesão na cavidade oral não cicatrize em até 15 dias, uma avaliação mais detalhada se torna necessária. A inspeção deve considerar contorno, textura da mucosa, volume e cor, visando ao diagnóstico de possíveis lesões malignas (ATTY *et al.*, 2022).

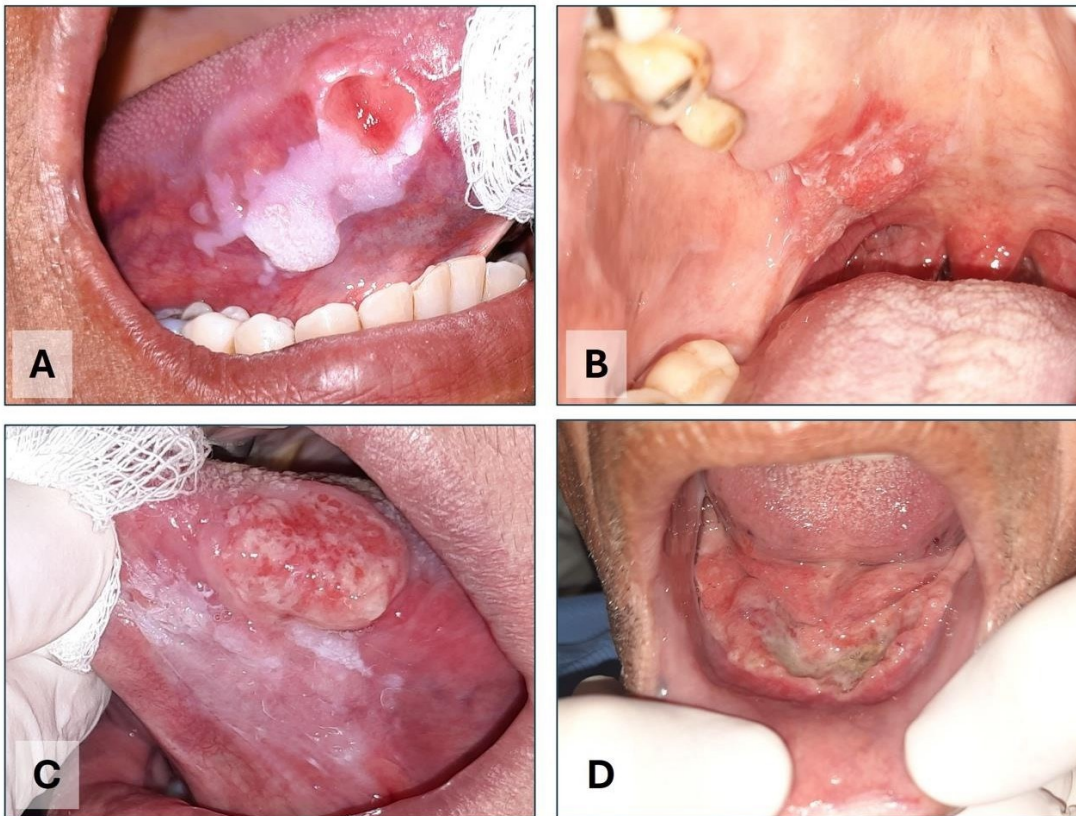
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DO CÂNCER BUCAL

Para o diagnóstico, é fundamental realizar análise da história clínica do paciente, permitindo identificar fatores de risco que possam favorecer o desenvolvimento de lesões orais (FARIA *et al.*, 2020). O perfil de maior risco para o desenvolvimento do câncer de boca é composto por homens e tabagistas por longa data, a partir dos 40 anos de idade (SÁ *et al.*, 2012). Tais pacientes devem ser fortemente orientados a buscar medidas de cessação do tabagismo e a fazerem consultas preventivas periódicas com profissionais de saúde, especialmente com ci-

rurgião-dentista (LEMOS-JUNIOR *et al.*, 2013).

O exame intraoral detalhado, com iluminação adequada e atenção meticulosa, é indispensável para a visualização correta das áreas de interesse (ATTY *et al.*, 2022). A inspeção e a palpação cuidadosas devem abranger os lábios, assoalho bucal, fundo de vestibulo, ventre e dorso da língua, mucosa jugal, gengiva, palato duro e mole, triângulo retromolar, amígdalas, maxila e mandíbula (INCA, 2020). A queixa típica apresentada pelo paciente com câncer de boca é a de uma ferida crônica, o que de fato reflete sua apresentação clínica mais comum – úlceras de bordos elevados e endurecidos (**Figura 8.1**) (ATTY *et al.*, 2022).

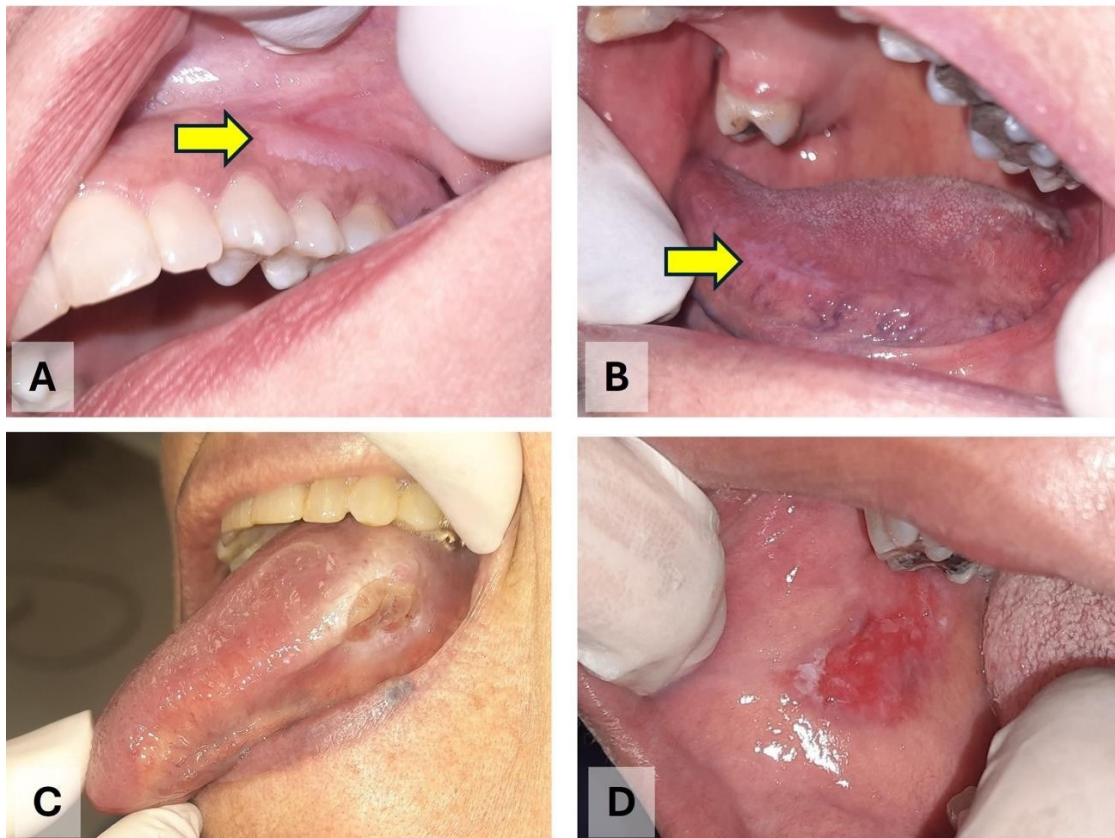
Figura 8.1 – Carcinomas bucais em diversas apresentações clínicas: A – Lesão predominantemente branca de aspecto heterogêneo; B – Lesão predominantemente vermelha, com áreas brancas; C – Tumor acompanhado de lesão branca; e D – Úlcera destrutiva de bordos elevados. **Fonte:** Área de Diagnóstico Estomatológico da FOUFU.



Todavia, quaisquer lesões em boca que não tenham um diagnóstico estabelecido, especialmente brancas e vermelhas, e que persistam por mais de duas semanas devem ser avaliadas por

especialistas quanto à possibilidade do diagnóstico de câncer (**Figura 8.2**) (ABATI *et al.*, 2020).

Figura 8.2 – Lesões da mucosa da boca em aspecto semelhante ao câncer bucal: A – Hiperqueratose traumática, gerando lesão branca; B - Líquen plano reticular, gerando lesão branca; C - Úlcera traumática crônica; D - Líquen plano erosivo, gerando lesão predominantemente vermelha, com áreas brancas. **Fonte:** Área de Diagnóstico Estomatológico da FOUFU.



É essencial observar alterações de cor, dor e aumento de volume. Após essa avaliação, a inspeção dos dentes e a sondagem periodontal permitem uma análise ampla, identificando possíveis alterações teciduais indicativas de câncer (RUTKOWSKA *et al.*, 2020).

MANEJO CLÍNICO DO PACIENTE ONCOLÓGICO

Em virtude da natureza multifatorial do câncer, é necessária a abordagem multidisciplinar a partir do diagnóstico (LEMOS-JUNIOR *et al.*, 2013).

Esse tipo de conduta engloba uma variedade de especialidades, como enfermagem, farmácia, serviço social, nutrição, fisioterapia, fonoaudiologia, odontologia, psicologia clínica, psiquiatria e estomaterapia, garantindo um atendimento integral, visando melhores resultados e bem-estar e uma visão holística do atendimento ao paciente (TABERNA *et al.*, 2020).

O plano de tratamento para o paciente com câncer varia conforme aspectos, como o tipo, a localização e o tamanho da lesão, além do estado de saúde geral do paciente (RUTKOWSKA *et al.*, 2020). O tratamento é sempre adaptado às necessidades individuais e pode incluir opções como cirurgia, radioterapia, quimioterapia ou transplante de medula óssea (LEMOS-JUNIOR *et al.*, 2013).

Principalmente nas fases iniciais da doença, o tratamento do câncer oral é predominantemente cirúrgico, onde a ressecção cirúrgica é a principal abordagem (FARIA *et al.*, 2022). Em relação aos casos mais avançados, é comum que a cirurgia seja combinada com tratamentos complementares, como radioterapia e quimio-

terapia, com o objetivo de oferecer uma melhor qualidade de vida e aumentar a sobrevida do paciente (LEMOS-JUNIOR *et al.*, 2013).

A radioterapia é uma modalidade de tratamento que utiliza radiações ionizantes para destruir ou inibir o crescimento das células tumorais (FELLER *et al.*, 2021). O número de sessões de radioterapia necessárias pode variar, dependendo da extensão e localização do tumor, bem como dos resultados dos exames e do estado geral de saúde do paciente (INCA, 2020).

A quimioterapia utiliza quimioterápicos, que são compostos químicos que apresentam resultados eficazes contra as células tumorais, porém podem desenvolver danos aos tecidos da mucosa oral (INCA, 2020). Nesse tipo de tratamento, os medicamentos vão se difundir pelo sangue, atingindo todas as partes do corpo para eliminar as células doentes que formam o tumor e prevenir sua disseminação (PARMAR *et al.*, 2021).

É importante entender que o diagnóstico precoce do câncer bucal, aliado à intervenção direta do cirurgião-dentista, não apenas aumenta as chances de sobrevida, mas também contribui significativamente para minimizar os impactos da doença, promovendo melhor qualidade de vida ao paciente.

AGRADECIMENTOS

Este estudo teve apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa de Minas Gerais (FAPEMIG), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior- Brasil (CAPES #001) e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) - INCT Saúde Oral e Odontologia - Bolsas n. 406840/2022-9.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABATI, S. *et al.* Oral Cancer and Precancer: A Narrative Review on the Relevance of Early Diagnosis. *Int J Environ Res Public Health*, v. 17, n. 24, p. 9160, 2020. doi: 10.3390/ijerph17249160. PMID: 33302498; PMCID: PMC7764090.
- AMARAL, R.C. *et al.* Tendências de mortalidade por câncer bucal no Brasil por regiões e principais fatores de risco. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 68, n. 2, p. e-081877, 2022. doi: <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2022v68n2.1877>
- ATTY, A. *et al.* Diagnóstico precoce do câncer de boca. Instituto Nacional de Câncer – Rio de Janeiro: INCA, p. 137, 2022.
- BRASIL. Lei nº 14.758, de 19 de dezembro de 2023. Dispõe sobre medidas relacionadas à Política Nacional de Prevenção e Controle do Câncer. Brasília DF., dez., 2023. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2023-2026/2023/lei/114758.htm. Acesso em: 16 set. 2024.
- FARIA, S.O. *et al.* Malignant neoplasms of the oral cavity and oropharynx treated in Brazil: what do hospital cancer records reveal? *Braz J Otorhinolaryngol*, v. 88, p. 168-173, 2022. doi: 10.1016/j.bjorl.2020.05.019. Epub 2020 Jun 24. PMID: 32682819; PMCID: PMC9422503.
- FELLER, G. *et al.* Biological consequences of cancer radiotherapy in the context of oral squamous cell carcinoma. *Head & Face Medicine*, v. 17, n. 1, p. 26, 2021. doi:10.1186/s13005-021-00254-6.
- INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer. 6. ed. Rio de Janeiro: INCA; 2020.
- LEMOIS-JÚNIOR, C.A. *et al.* Câncer de boca baseado em evidências científicas. *Revista da Associação Paulista de Cirurgias Dentistas*, v. 67, n. 3, p. 178-186, 2013.
- NEVILLE, B.W. & DAMM, D.D. Patologia oral e maxilofacial. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.
- PARMAR, A. *et al.* Interventions for the treatment of oral cavity and oropharyngeal cancer: chemotherapy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, v. 12, n. 12, p. CD006386, 2021. doi: 10.1002/14651858.CD006386.pub4. PMID: 34929047; PMCID: PMC8687638.
- RUTKOWSKA, M. *et al.* Oral cancer: the first symptoms and reasons for delaying correct diagnosis and appropriate treatment. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, v. 29, n. 6, p. 735-743, 2020. doi:10.17219/acem/118836.
- SÁ, N.V. *et al.* Avaliação do perfil do diagnóstico de câncer bucal após a implantação do Programa de Cuidados Específicos às Doenças Estomatológicas. *Revista de Odontologia da UNESP*, v. 41, n. 2, p. 69-75, 2012.
- WARNAKULASURIYA, S. Clinical features and presentation of oral potentially malignant disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, v. 125, n. 6, p. 582-590, 2018. doi: 10.1016/j.oooo.2018.03.011. Epub 2018 Apr 4. PMID: 29673799.
- TABERNA, M. *et al.* The multidisciplinary team (MDT) approach and quality of care. *Frontiers in Oncology*, v. 10, p. 85, 2020. doi: 10.3389/fonc.2020.00085.
- VASILOVICI, A. *et al.* Actinic Cheilitis - From Risk Factors to Therapy. *Frontiers in Medicine (Lausanne)*, v. 9, p. 805425, 2022. doi: 10.3389/fmed.2022.805425

Capítulo 9

CUIDADOS NECESSÁRIOS NO TRATAMENTO ODONTOLÓGICO DE PACIENTES COM CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO

JESSICA FERREIRA RODRIGUES¹
DHIANCARLO ROCHA MACEDO¹
GIOVANNA COELHO BASTOS²
CLARA DE OLIVEIRA BARBOSA BITES²
CAROLINE GARCIA ORSI³
EDUARDO FRAGA MACIEL³
PRISCILLA BARBOSA FERREIRA SOARES⁴

¹Discente – Doutorado em Clínica Odontológica Integrada da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Uberlândia

²Discente – Graduação na Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Uberlândia

³Discente – Mestrado em Clínica Odontológica Integrada da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Uberlândia

⁴Docente – Departamento de Periodontia e Implantodontia da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Uberlândia

Palavras-Chave: Neoplasias Bucais, Protocolos de Tratamento de Câncer, Assistência Odontológica.

INTRODUÇÃO

O câncer de cabeça e pescoço (CCP) é uma das neoplasias malignas mais comuns, sendo globalmente classificado como a sexta mais frequente (ABED, 2023) e a quinta mais prevalente no Brasil (INCA, 2020). Este tipo de câncer acomete diferentes áreas, como a cavidade oral, nasofaringe, faringe, seios paranasais, glândulas salivares e a laringe (ABED, 2023). O tratamento, especialmente dos carcinomas orais, envolve abordagens terapêuticas que podem incluir ressecção cirúrgica, quimioterapia, radioterapia ou uma combinação dessas modalidades, além de estratégias paliativas, quando necessário (ANDREASEN *et al.*, 2019; YAMAHARA *et al.*, 2021; GOH *et al.*, 2023).

Esses tratamentos frequentemente causam mudanças significativas no bem-estar dos pacientes. A radioterapia, quando realizada em região de cabeça e pescoço, mesmo em doses fracionadas, irradia tecidos saudáveis, podendo gerar efeitos adversos agudos e tardios, que comprometem o conforto do paciente e o sucesso de tratamentos odontológicos mais invasivos, assim como, futuras reabilitações orais, como os implantes dentais (SROUSSI *et al.*, 2017; ANDREASEN *et al.*, 2019; PRISINOTO *et al.*, 2023). A gravidade dessas reações adversas depende de fatores como a dose total de radiação administrada, campo irradiado, sítio tumoral e tempo de finalização da radioterapia (BROOK, 2021). Entre os efeitos agudos mais comuns estão xerostomia, disgeusia, mucosite e candidíase e entre os crônicos destacam-se cáries relacionadas à radiação, trismo, agravamento da doença periodontal e osteorradionecrose (ORN) e redução na capacidade de cicatrização óssea (RIBEIRO *et al.*, 2023; GOH *et al.*, 2023; ABED, 2023).

Outras abordagens terapêuticas oncológicas para diferentes regiões, pode-se utilizar os anti-

corpos monoclonais e bifosfonatos, exigem acompanhamento rigoroso devido aos potenciais efeitos adversos. Os anticorpos monoclonais podem causar alterações hematológicas, como leucopenia, trombocitopenia e anemia, ressaltando a importância de monitorar o hemograma antes de procedimentos odontológicos (POSNER *et al.*, 2019; DOWLING *et al.*, 2023). Já os bifosfonatos, usados para tratar metástases ósseas, inibem a reabsorção óssea mediada por osteoclastos, mas aumentam o risco de osteonecrose (SALES & DA CONCEIÇÃO, 2020; TAGLIABUE *et al.*, 2024). Por isso, é essencial avaliar o histórico do paciente, adotar cuidados específicos e, se necessário, solicitar parecer médico (GOH *et al.*, 2023).

Devido à complexidade e ao impacto desses tratamentos e efeitos adversos, uma abordagem multidisciplinar é essencial no cuidado de pacientes com CCP. Isso envolve a colaboração entre cirurgiões-dentistas, médicos oncologistas, enfermeiros e psicólogos (MOORE *et al.*, 2020). A avaliação oral antes do início da terapia radioterápica é crucial e deve ser incentivada pela equipe médica (CHO & KUMAR, 2019). O cirurgião-dentista desempenha um papel fundamental nesse processo, pois seus cuidados podem reduzir as sequelas nos pacientes expostos à radiação (ABED, 2023). Além de tratar os aspectos físicos da doença, essa colaboração multiprofissional também visa abordar as dimensões emocionais, sociais e psicológicas, otimizando as opções terapêuticas e melhorando a qualidade de vida dos pacientes e seus familiares (MOORE *et al.*, 2020).

É essencial que o cirurgião-dentista responsável pelo manejo odontológico de pacientes com CCP possua o conhecimento teórico e técnico necessário para planejar e realizar intervenções adequadas, visando sempre a melhoria da qualidade de vida e um atendimento humanizado e seguro (MOORE *et al.*, 2020). Antes

do início da terapia de radiação, é essencial que o profissional elimine focos de infecção oral, prevenindo complicações durante e pós radioterapia (BHANDARI *et al.*, 2022; PRISINOTO *et al.*, 2023). A avaliação pré-tratamento deve incluir diagnóstico, prognóstico e um plano de tratamento detalhado, levando em consideração a saúde bucal e sistêmica do paciente e as complicações a curto e longo prazo (GOH *et al.*, 2023).

Além disso, dentes inviáveis de serem reabilitados, especialmente aqueles localizados na área de radiação, devem ser minuciosamente avaliados para evitar complicações futuras, principalmente a osteorradionecrose (ABED, 2023). Intervenções odontológicas inadequadas podem aumentar o risco de complicações a estes pacientes (IRIE *et al.*, 2018; GOH *et al.*, 2023). É igualmente importante realizar um levantamento completo do histórico médico e odontológico do paciente, identificando fatores de risco, como tabagismo e consumo de álcool, e, quando possível, incentivar a eliminação desses hábitos (ABED, 2023; GOH *et al.*, 2023). Adotar uma abordagem preventiva contribui significativamente para a saúde bucal dos pacientes durante e após o tratamento oncológico e facilita a adesão ao plano terapêutico (ABED, 2023; BHANDARI *et al.*, 2022).

Após o tratamento radioterápico, o acompanhamento contínuo é essencial, devido ao risco de complicações crônicas, principalmente a ORN. O cirurgião-dentista deve monitorar seus pacientes de forma cuidadosa para garantir o sucesso das intervenções clínicas, prevenir complicações e promover a saúde bucal (CHO & KUMAR, 2019; PRISINOTO *et al.*, 2023).

Este trabalho tem como objetivo ressaltar a importância do manejo odontológico especializado em pacientes submetidos ao tratamento de câncer de cabeça e pescoço, destacando os cuidados essenciais para preservar a saúde bucal e

o bem-estar desses indivíduos, considerando os efeitos adversos dos tratamentos. Além disso, busca fornecer orientações sobre a abordagem clínica, visando a capacitação de profissionais e alunos de odontologia para oferecer atendimento de alta qualidade, contribuindo assim para um melhor prognóstico clínico e a melhoria geral da qualidade de vida dos pacientes oncológicos com CCP.

RADIOTERAPIA

A radioterapia é um tratamento locorregional que utiliza radiação ionizante, com efeitos que se manifestam de maneira localizada na área irradiada (ANDREASEN *et al.*, 2019). O tratamento segue um protocolo com doses entre 50 e 72 Gy, administradas em frações diárias de 1,8 a 2 Gy, cinco vezes por semana, durante um período médio de 5 a 7 semanas, conforme a dose total prescrita (MOORE *et al.*, 2020).

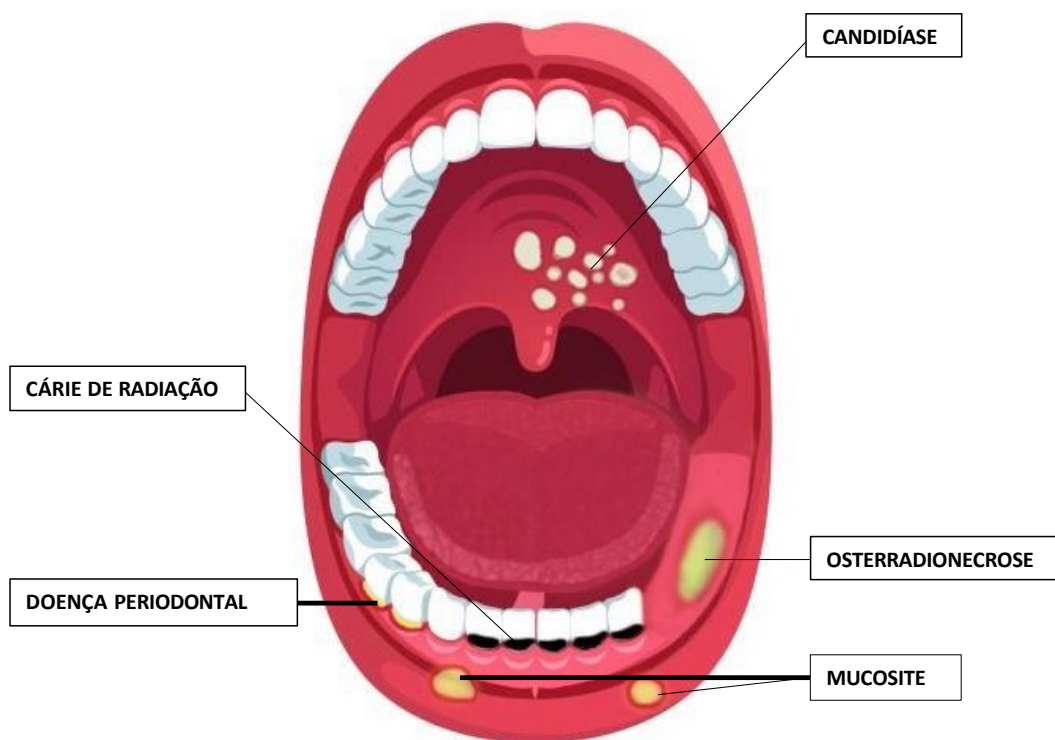
A radioterapia direcionada à cabeça e pescoço, mesmo em doses fracionadas, pode causar danos aos tecidos saudáveis, exigindo um cuidado odontológico rigoroso (IRIE *et al.*, 2018). Avaliações clínicas e radiográficas pré-radioterapia, são fundamentais para identificar e eliminar focos de infecção que podem resultar em dor, inflamação e complicações durante ou após o tratamento (MOORE *et al.*, 2020).

Além disso, os efeitos da radioterapia podem ser agudos (principalmente candidíase, mucosite e disgeusia) ou crônicos (destacando a cárie relacionada à radiação, doença periodontal e osteorradionecrose), causando alterações funcionais, sensoriais e predisposição a doenças oportunistas. O manejo do câncer de cabeça e pescoço requer uma abordagem interdisciplinar. A comunicação entre o dentista e a equipe médica é essencial para o planejamento do tratamento, especialmente em relação à área irradiada, envolvimento unilateral ou bilateral das glândulas salivares e a dose de radiação

(SROUSSI *et al.*, 2017; GOH *et al.*, 2023). Compreender essas manifestações (**Figura 9.1**), que podem ser transitórias ou permanentes, é essencial para oferecer cuidados eficazes

e melhorar a qualidade de vida dos pacientes após o tratamento (MOORE *et al.*, 2020; BROOK, 2021; ABED, 2023).

Figura 9.1 Principais manifestações orais decorrentes da radioterapia na região de cabeça e pescoço



Legenda: Lesões orais mais comuns no tratamento oncológico: cárie de radiação, doença periodontal, mucosite, osteorradição e candidíase. **Fonte:** Autores.

QUIMIOTERAPIA

A quimioterapia também é uma modalidade de tratamento realizado pelo paciente com C-CP. É um tratamento sistêmico que utiliza medicamentos, chamados quimioterápicos, administrados principalmente por via oral, intramuscular ou endovenosa. Seus principais efeitos ad-

versos incluem a supressão da medula óssea, resultando em neutropenia (redução dos neutrófilos), anemia (diminuição das hemácias e hemoglobina) e trombocitopenia (redução na contagem das plaquetas), condições que aumentam o risco, principalmente, de infecções e hemorragias (RAJENDRA *et al.*, 2020; RYOO *et al.*, 2021; MAAHS *et al.*, 2022). Além disso, os

quimioterápicos podem afetar negativamente os tecidos de alta renovação celular, como a mucosa oral, também gerando reações adversas, e a imunossupressão pode agudizar quadros crônicos complicando o tratamento odontológico (FAZA & BRUM, 2018).

Devido à sua toxicidade e circulação sistêmica, esses medicamentos quimioterápicos podem causar efeitos adversos agudos e tardios que se manifestam durante e após o término do tratamento (FAZA & BRUM, 2018). Por essa razão, independentemente do tempo decorrido desde a última sessão de quimioterapia, é fundamental realizar exames, como hemograma para avaliar a condição do paciente e garantir segurança antes de qualquer procedimento odontológico (HENRY, 2008).

Também é essencial considerar o ciclo da quimioterapia, que pode ser semanal, quinzenal ou a cada 21 dias. O mais frequente do paciente com CCP que realiza quimioterapia, geralmente concomitante a radioterapia, é ter um ciclo semanal. O período conhecido como "nadir", após a administração do quimioterápico é crítico, pois é quando a contagem de células sanguíneas atinge seu ponto mais baixo, tornando os pacientes mais vulneráveis a complicações infecciosas e hemorrágicas. O momento mais indicado para a intervenção odontológica é geralmente de dois a um dia antes do próximo ciclo, com hemograma recente, preferencialmente das últimas 24 horas (DUARTE *et al.*, 2018).

HEMOGRAMA

Avaliação do estado hematológico de pacientes com CCP em quimioterapia ou com histórico de realização de quimioterapia é essencial antes de iniciar qualquer procedimento odontológico. É indispensável realizar uma avaliação completa do hemograma para garantir que o paciente esteja em condições hematológicas adequadas para o procedimento, redu-

zindo o risco de infecção e hemorragia, uma vez que podem estar neutropênicos e/ou plaquetopênicos. Além disso, uma análise do hemograma é necessária para avaliar um possível quadro de anemia. Com isso, o profissional poderá realizar um plano de tratamento mais seguro (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018; RYOO *et al.*, 2021).

COAGULOGRAMA – TAP (RNI: Razão Normalizada Internacional)

O exame TAP, que nos fornece o valor do RNI usado para avaliar a via extrínseca da coagulação sanguínea, identificando distúrbios nesse processo. Ele é importante para o acompanhamento de pacientes com CCP que também possam estar em terapias com anticoagulantes, como a varfarina, ou que sejam hepatopatas, e para analisar o risco de hemorragias. Em pessoas saudáveis, os valores normais do RNI variam de 0,8 a 1,0. Contudo, em pacientes que usam anticoagulantes e/ou hepatopatas, esses valores tendem a ser mais elevados, geralmente variando entre 2,0 a 3,5. (LUPP & ALMEIDA-SILVA, 2024). Para a realização de intervenção odontológica é recomendado o valor o RNI até 2,5.

HEMOGLOBINA

Paciente com CCP em quimioterapia também podem ter quadros de anemia. A hemoglobina deve ser avaliada no hemograma, nestes pacientes. Os valores normais estão entre 11 a 17g/dl, e torna-se um indicador crucial da capacidade do paciente de transportar oxigênio. Durante intervenções odontológicas, a monitorização da saturação de oxigênio, em pacientes anêmicos, é imperativa, utilizando um oxímetro. Manter a saturação acima de 93% é essencial para garantir uma oxigenação adequada. Caso ocorra uma queda abaixo deste limite crítico, a

administração de oxigênio de baixo fluxo (5 L/minuto) é recomendada, visando assegurar a segurança do paciente (RYOO *et al.*, 2021; LUPP & ALMEIDA-SILVA, 2024). O valor mínimo de referência para a intervenção odontológica é 8,0 g/dl.

NEUTRÓFILOS

A contagem de neutrófilos, indicador vital da resposta imunológica, deve ser superior a 1000 cél/mm³ para procedimentos odontológicos. Em casos de contagens entre 1000 e 1500 cél/mm³, é orientado a administrar profilaxia antibiótica (1g de amoxicilina, 600 mg de clindamicina ou 500 mg de azitromicina, uma hora antes do procedimento) para prevenir possíveis infecções decorrentes da intervenção (VEVE *et al.*, 2017; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

PLAQUETAS

A adequada contagem de plaquetas é essencial para a hemostasia primária durante proce-

dimentos odontológicos. Com plaquetas acima de 50.000 cél/mm³, a intervenção pode ser realizada, levando em consideração a causa da plaquetopenia e a complexidade do procedimento. Situações especiais podem exigir uma avaliação individual, podendo indicar a necessidade de transfusão de plaquetas. Esta decisão deve ser discutida com o serviço médico para garantir a segurança do paciente (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

Esses critérios, baseados nos valores do hemograma e TAP, oferecem diretrizes claras para a tomada de decisões antes de procedimentos odontológicos. Ao seguir estas orientações, busca-se garantir a segurança do paciente, minimizando riscos associados a tratamentos médicos que possam afetar seu estado hematológico e imunológico. Este enfoque sistemático visa promover uma prática odontológica fundamentada e responsável. Os valores de referência do hemograma estão detalhados na **Tabela 9.1**.

Tabela 9.1 Informações sobre o hemograma para intervenção odontológica

Determinação	Valor de Referência	Valores para intervenção odontológica
Hemoglobina	Mulheres: 12-15,5 g/dL Homens: 13,5-17,5 g/dL	Diminuída nas anemias Mínimo 8,0 g/dl
Plaquetas	150,000-400,000 mil/mm ³	Mínimo 50.000 cél/mm ³
Neutrófilos	1800 a 8000 cél/mm ³	Mínimo 1.000 cél/mm ³

Fonte: NAOUM & NAOUM, 2006; HENRY, 2008.

MANIFESTAÇÕES ORAIS DECORRENTES DO TRATAMENTO RADIOTERÁPICO EM REGIÃO DE CABEÇA E PESCOÇO

Pacientes submetidos à radioterapia frequentemente apresentam complicações orais induzidas pela radiação, classificadas como precoces ou tardias. Entre as principais mani-

festações clínicas observadas estão mucosite, cáries relacionadas à radiação, progressão de doenças periodontais, candidíase e osteorradionecrose (**Figura 9.1**), que resultam de modificações celulares e fisiológicas causadas pela radiação nos tecidos, gerando danos celulares, inflamação e redução da capacidade regenerativa. Outras complicações incluem xerostomia, perda do paladar, trismo, dificuldade para degluti-

ção e dor (IRIE *et al.*, 2018; RIBEIRO *et al.*, 2023; ABED, 2023).

Então, é essencial adequar o meio bucal antes do início do tratamento oncológico, realizando as intervenções necessárias com, no mínimo, duas semanas de antecedência (IRIE *et al.*, 2018; PRISINOTO *et al.*, 2023). O tratamento preventivo, aliado à manutenção rigorosa da higiene oral, é eficaz na prevenção de complicações orais associadas à radioterapia. Dentes comprometidos por cáries extensas, condições periodontais graves com grandes perdas de inserção, lesões, abscessos periapicais e cistos

são focos de infecção que aumentam o risco de ORN relacionada ao tratamento. Esses cuidados prévios contribuem significativamente para minimizar complicações orais e sistêmicas durante o tratamento oncológico (IRIE *et al.*, 2018; BHANDARI *et al.*, 2022; GOH *et al.*, 2023).

Conforme apresentado na **Tabela 9.2**, destacam-se alguns problemas enfrentados pelos pacientes durante o tratamento oncológico, incluindo seus aspectos e sintomas na cavidade oral, bem como as orientações para o manejo adequado dessas condições.

Tabela 9.2 Principais manifestações orais observadas devido ao tratamento e as intervenções odontológicas recomendadas

Manifestações Orais Agudas	Aspecto/Sintomas	Tratamento
Mucosite Oral	Eritema podendo evoluir para ulceração coberta por uma pseudomembrana esbranquiçada	Analgésicos e anti-inflamatórios tópicos (Flogoral, Hexomedine); laserterapia; bochecho com hidróxido de alumínio e magnésio, prescrição de analgésicos, Clobetasol manipulado
Trismo	Limitação de abertura bucal	Orientações quanto a dieta, cuidados quanto ao fortalecimento muscular, prescrição de relaxante muscular (Ciclobenzaprina), identificar a possível causa do trismo
Xerostomia	Sensação de boca seca	Saliva artificial; vitamina E de forma tópica em mucosa oral
Disgeusia	Alteração e ou perda do paladar	Suplementação com zinco e plano nutricional adequado
Disfagia/ Odinofagia	Dificuldade e/ou dor ao engolir	Xylestesin a 2% tópico, Hexomedine ou Flogoral spray
Manifestações Orais Crônicas	Aspecto / Sintoma	Tratamento
Cárie relacionada a radiação	Cáries de progressão acelerada em região cervical dos dentes	Higiene oral adequada, tratamento da xerostomia, aplicação de fluoretos tópicos, uso de agentes remineralizantes, monitoramento contínuo e intervenções clínicas oportunas.
Doença periodontal	Gengivite e doença periodontal agressivas, sangramento espontâneo	Instruções de higiene oral, monitoramento constante, tratamentos periodontais em momentos oportunos
Osteorradionecrose	Dor intensa, exposição óssea persistente por mais de 3 meses, inflamação crônica, área com ponto de drenagem de pus, mau	Antibióticos; desbridamento cirúrgico, terapia com fatores de

Manifestações Orais Oportunistas	Aspecto / Sintoma	Tratamento
Candidíase	hálito e, em casos avançados, fraturas ósseas espontâneas Placas esbranquiçadas que soltam a raspagem, áreas eritematosas (vermelhas), queilite angular	crescimento e outras terapias adjuvantes como ozonioterapia e PDT. Antifúngicos tópicos, terapia sistêmica antifúngica (Nistatina, fluconazol 150 mg)

Fonte: SROUSSI *et al.*, 2017; LOPES *et al.*, 2018; IRIE *et al.*, 2018; BROOK, 2021; TOGNI *et al.*, 2021.

PRESCRIÇÕES PARA O ALÍVIO DE SINTOMAS RELACIONADOS AO TRATAMENTO ONCOLÓGICO

O Hospital do Câncer, localizado em Uberlândia - MG é o Setor de Oncologia vinculado ao Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, sendo uma referência no tratamento oncológico da Macroregião do Triângulo Norte do Estado de Minas Gerais, proporcionando atendimento integral por meio do SUS. Atende pacientes de Uberlândia e de várias outras cidades da região, cerca de 27 muni-

cípios. Aqueles que necessitam de radioterapia na região de cabeça e pescoço são encaminhados antecipadamente pela equipe médica oncológica ao Programa de Cuidados Específicos a Doenças Estomatológicas/Oncologia do Hospital Odontológico da UFU (PROCEDE/ONCO/HOUFU), onde cirurgiões-dentistas especializados acompanham os pacientes durante as fases pré, trans e pós-radioterapia. Além disso, os pacientes recebem orientações sobre os cuidados necessários durante o tratamento e são prescritos produtos e medicamentos, para prevenir e tratar os efeitos da radiação, como detalhados a seguir nas **Tabela 9.3, 9.4 e 9.5**.

Tabela 9.3 Orientações pré-radioterapia fornecidas aos pacientes

Prescrições Pré-Radioterapia		
Medicação	Quantidade	Instruções de uso
Droxaine (Solução de Hidróxido de alumínio e magnésio)	1 Frasco	Bochechar 5ml da solução por 1 minuto, engolir e aguardar 5 minutos para as refeições. Usar 03 x ao dia. Manter diferença de 30 minutos com qualquer outra medicação que esteja usando na boca.
Flúor Gel Neutro à 1% (manipular)	1 Frasco 30g	Aplicar nos dentes, 1x ao dia, com uso de escova de dente ou cotonete, e aguardar 30 minutos para beber e comer.
Protetor Labial (Bepantol, Cicaplast Ou Lanidrat)	1 Tubo	Aplicar nos lábios diariamente, 2 ou 3 vezes ao dia. Não aplicar imediatamente antes da sessão de radioterapia
Glicerina líquida OU Substituto Salivar Comercial	1 Frasco	Diluir 1 colher de sopa de glicerina em meio copo de água morna e bochechar por 1 minuto e cuspir, quantas vezes achar necessário, sempre que a boca estiver seca.
	1 Frasco	Aplicar na cavidade oral, sempre que sentir a boca seca.

Sugestões: Kin Hidrat spray/
Oncare / Oncosmetic spray oral
hidratante /Xerolacer Spray buccal /
Halittus hidrat spray / Bioextra spray
bucal

Fonte: Clínica de extensão do PROCEDE/ONCO/HO-UFG

Tabela 9.4 Prescrições para o tratamento da candidíase

Tratamento de candidíase		
Medicação	Quantidade	Instruções de uso
Nistatina	2 Frascos	Bochechar 5 ml durante 2 minutos e engolir, 4 vezes ao dia por 14 dias.
Fluconazol 150 Mg	4 Cápsulas	Tomar 1 cápsula por dia durante 04 dias. Avaliar se há insuficiência renal ou hepática antes da prescrição

Fonte: Clínica de extensão do PROCEDE/ONCO/HO-UFG

Tabela 9.5 Tratamentos Tópicos para lesões orais

Produtos de uso tópico para alívio do desconforto em mucosite e outras lesões erosivas ou ulcerativas		
Medicação	Quantidade	Instruções de uso
Hexomedine ou Flogoral Spray	1 Frasco	Borrifar 2 jatos na região da ferida, imediatamente após o Droxaine e aguardar 3 minutos para alimentar.
Ad-Muc	1 Bisnaga	Aplicar uma camada fina sobre as lesões, três vezes ao dia. Não lavar a boca nem tomar água, por 30 minutos após as aplicações para que a pomada permaneça em contato com as lesões por mais tempo, potencializando seus efeitos terapêuticos
Pomada		
Ingredientes:		
Clobetasol (Solução Oral)	Propionato de Clobetasol (0,05%)	Bochechar 05 mL por 1 minuto e cuspir, 3 vezes ao dia, por 7 dias e reavaliar.
(Manipular)	Nistatina (100.000 UI/ml)	Não prescrever em caso de lesões suspeitas de serem fúngicas ou viróticas
	Água Destilada (300 mL)	
Ingredientes:		
Gel em Orobases	Propionato de Clobetasol 0,05% (0,5 mg/g)	Aplicar uma camada sobre as lesões três vezes ao dia, por 07 dias e reavaliar
(Manipular)	Cetoconazol (20 mg/g)	Não prescrever em caso de lesões suspeitas de serem fúngicas ou viróticas.

Gel de Hidroxietilcelulose
(20 g)

**Tratamento de
Odinofagia****Modo de uso**

Hexamedine e/
ou Flogoral

Borrifar 2 jatos na região da garganta, imediatamente após o Droxaine e aguardar 3 minutos para alimentar

Xylestesin 2%

Dilua 1 colher pequena de Xylestesin em meia xícara de água. Bochechar por 1 minuto e cuspir imediatamente após o Droxaine. Aguarde 3 minutos antes de se alimentar.

Gelatina com
Xilocaína Gel

Dissolva 01 tubo de xylestesin na gelatina e antes das refeições, coloque o conteúdo de 1 copinho na boca. Deixe a gelatina dissolver na boca, engula e aguarde 3 minutos antes de alimentar

Fonte: Clínica de extensão do PROCEDE/ONCO/HO-UFU

RECOMENDAÇÕES PARA PACIENTES EM TRATAMENTO ONCOLÓGICO

Cuidados Alimentares

O profissional deve orientar o paciente a evitar alimentos muito quentes ou muito gelados, que podem causar desconforto oral. Também é importante recomendar a redução do consumo de pimenta e condimentos em excesso, optando por temperos mais suaves. O paciente deve ser incentivado a incluir alimentos com diferentes texturas na dieta, priorizando opções macias e pastosas, que são mais fáceis de mastigar e digerir. Alimentos duros, secos, gordurosos, frituras e itens ácidos, como laranja, abacaxi, maracujá e limão, devem ser evitados, pois podem agravar os sintomas orais. Além disso, é fundamental reforçar a importância da hidratação adequada, sugerindo a ingestão de 30 ml de água por quilo de peso corporal por dia, o que auxilia na eliminação de toxinas e mantém a mucosa bucal hidratada.

Cuidados com a Higiene Oral

É fundamental orientar o paciente sobre a importância de manter uma higiene bucal rigorosa para prevenir infecções e complicações orais durante o tratamento. Recomenda-se o uso

de escovas dentais com cerdas macias, que minimizam o risco de lesões na mucosa, e creme dental sem Lauril Sulfato de Sódio, um componente que pode irritar tecidos sensíveis e agravar possíveis condições bucais. Além disso, o paciente deve ser incentivado a realizar a escovação com cuidado, complementando a rotina com o uso de fio dental e, quando indicado, enxaguantes bucais específicos, sempre sob orientação profissional.

Considerações Finais

Quando necessário, é importante encaminhar o paciente ao nutricionista para garantir que esteja recebendo a nutrição adequada durante o tratamento oncológico. O acompanhamento odontológico regular também é essencial, pois os efeitos colaterais variam conforme o tipo de quimioterapia, radiação ou medicação utilizada. Esse acompanhamento contínuo é fundamental para garantir o bem-estar do paciente, prevenindo complicações bucais e promovendo alívio e conforto durante o tratamento. Essas orientações são essenciais para auxiliar na recuperação mais saudável e confortável do paciente, minimizando os impactos adversos do tratamento.

CONCLUSÃO

O câncer de cabeça e pescoço, enfrenta desafios relacionados ao estigma e à falta de preparo de alguns profissionais de saúde. O aumento da expectativa de vida, somado a fatores como estilo de vida, predisposição genética e questões ambientais, tem contribuído para a elevação da incidência, afetando a qualidade de vida dos pacientes e influenciando os planos de tratamento. Compreender as possibilidades de cuidados necessários no atendimento odontológico é essencial para minimizar complicações e alcançar melhores resultados clínicos. Profissionais bem preparados, que reconheçam as ne-

cessidades específicas de cada paciente, podem garantir condutas mais apropriadas, tratamentos eficazes e promover maior bem-estar aos pacientes.

AGRADECIMENTOS

Este estudo teve apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa de Minas Gerais (FAPEMIG), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior- Brasil (CAPES #001) e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) - INCT Saúde Oral e Odontologia - Bolsas n. 406840/2022-9.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABED, H. Dental considerations for head and neck cancer: A clinical review. *Saudi Dent J*, v. 35, n.5, p. 476-486, 2023. doi: 10.1016/j.sdentj.2023.05.009.
- ANDREASEN, S. *et al.* An update on head and neck cancer: new entities and their histopathology, molecular background, treatment, and outcome. *Journal of Pathology, Microbiology and Immunology*, v.127, n.5, p. 240-264, 2019. doi: 10.1111/apm.12901.
- BHANDARI, S. *et al.* Oral and dental care before radiotherapy: Guidelines and development of a time-bound protocol. *Indian J Cancer*, v.59, n.2, p. 159-169, 2022. doi: 10.4103/ijc.IJC_871_20.
- BROOK, I. Early side effects of radiation treatment for head and neck cancer. *Cancer Radiother*, v.25, n.5, p. 507-513, 2021. doi: 10.1016/j.canrad.2021.02.001.
- CHO, H. & KUMAR, N. Dental management of a patient with head and neck cancer: a case report. *Brazilian Dental Journal*, v. 227, p. 25–29, 2019. doi: 10.1038/s41415-019-0464-7.
- DOWLING, G.P. *et al.* Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan in Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Breast Cancer*, v.23, n.8, p. 847-855, 2023. doi: 10.1016/j.clbc.2023.09.005.
- DUARTE, B.G. *et al.* Avaliação perioperatória de indivíduos em quimioterapia com necessidade de intervenção cirúrgica odontológica. *Rev Arq Med*, v.63, n.2, 2018. doi: 10.26432/1809-3019.2018.63.2.105
- FAZA, J. & BRUM, S.C. A influência da quimioterapia na saúde bucal. *Revista Pró-UniverSUS*, v. 9, n. 2, p. 81-89, 2018.
- GOH, E.Z. *et al.* The dental management of patients irradiated for head and neck cancer. *Brazilian Dental Journal*, v. 234, n. 11, p. 800-804, 2023. doi: 10.1038/s41415-023-5864-z.
- HENRY, J.B. Diagnósticos clínicos e tratamento por métodos laboratoriais. In: *Diagnósticos clínicos e tratamento por métodos laboratoriais*, p. 1734-34, 2008.
- INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer. 6. ed. Rio de Janeiro: INCA; 2020.
- IRIE, M.S. *et al.* Periodontal therapy for patients before and after radiotherapy: A review of the literature and topics of interest for clinicians. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, v. 23, n.5, p. 524- 530, 2018. doi: 10.4317/medoral.22474.
- LOPES, C.C.A. *et al.* Effect of fluoride application during radiotherapy on enamel demineralization. *J Appl Oral Sci*, v. 27, 2018. doi: 10.1590/1678-7757-2018-0044.
- LUPP, J.S. & ALMEIDA-SILVA, L.A. The importance of interpreting complementary laboratory tests in the dental routine: A brief review. In: Seven, editor. *Current Challenges in Dentistry: Theory and Clinical Practice*; 2024. doi: 10.56238/sevened2023.005-003.
- MAAHS, L. *et al.* Cetuximab and anemia prevention in head and neck cancer patients undergoing radiotherapy. *BMC Cancer*, v. 22, n.1, p. 626, 2022. doi: 10.1186/s12885-022-09708-9.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. A saúde bucal no Sistema Único de Saúde. In: MINISTÉRIO DA SAÚDE, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. 1. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2018.
- MOORE, C. *et al.* Dental caries following radiotherapy for head and neck cancer: A systematic review. *Oral Oncol*, v.100, 2020. doi: 10.1016/j.oraloncology.2019.104484.
- NAOUM, P.C. & NAOUM, F.A. Leucócitos. In: *ORIENTAÇÕES acadêmicas e profissionais em hematologia laboratorial*. 2. ed. São José do Rio Preto: Academia de Ciência e Tecnologia, 2006.
- POSNER, J. *et al.* Monoclonal Antibodies: Past, Present and Future. *Handb Exp Pharmacol*, v. 260, p. 81-141, 2019. doi: 10.1007/164_2019_323.

PRISINOTO, N.R. *et al.* Clinical dental management of the head and neck irradiated patient: topics of interest for clinicians. *Brazilian Journal of Oral Sciences*, v. 22, p. e238447, 2023. doi: 10.20396/bjos.v22i00.8668447.

RAJENDRA A. *et al.* Palliative chemotherapy in head and neck cancer: balancing between beneficial and adverse effects. *Expert Rev Anticancer Ther*, v. 20, n.1, p. 17-29, 2020. doi: 10.1080/14737140.2020.1708197.

RIBEIRO, T.E. *et al.* Does radiotherapy treatment alter the pulp condition in patients with head and neck cancer? A systematic review. *Braz Oral Res*, v. 37, 2023. doi: 10.1590/1807-3107bor-2023.vol37.0079.

RYOO, S.H. *et al.* An anesthetic management of head and neck cancer reconstructive surgery in a patient having hemophilia A: a case report. *J Dent Anesth Pain Med*, v. 21, n. 3, p. 261-268, 2021. doi: 10.17245/jdapm.2021.21.3.261.

SALES, K.O. & DA CONCEIÇÃO, L.S. A atuação do cirurgião-dentista frente à osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos: uma revisão de literatura. *Facit Bus Technol J*, v. 1, n. 14, 2020.

SROUSSI, H.Y. *et al.* Common oral complications of head and neck cancer radiation therapy: mucositis, infections, saliva change, fibrosis, sensory dysfunctions, dental caries, periodontal disease, and osteoradionecrosis. *Cancer Med*, v. 6, n. 12, p. 2918-2931, 2017. doi: 10.1002/cam4.1221.

TAGLIABUE, J.F. *et al.* Perfil Odontológico dos Pacientes em Uso de Bisfosfonatos em um Hospital Oncológico. *Rev. Bras. Cancerol*, 2024. doi: 10.32635/2176-9745.RBC.2024v70n3.4731.

TOGNI, L. *et al.* Treatment-Related Dysgeusia in Oral and Oropharyngeal Cancer: A Comprehensive Review. *Nutrients*, v. 13, n. 10, p. 3325, 2021. doi: 10.3390/nu13103325.

VEVE, M.P. *et al.* Considerations for antibiotic prophylaxis in head and neck cancer surgery. *Oral Oncol*, v. 74, p. 181-187, 2017. doi: 10.1016/j.oraloncology.2017.09.011.

YAMAHARA, K. *et al.* Sarcopenia with inflammation as a predictor of survival in patients with head and neck cancer. *Auris Nasus Larynx*, v. 48, n. 5, p. 1013-1022, 2021. doi: 10.1016/j.anl.2021.03.021

.

Capítulo 10

REFLEXÕES SOBRE FATORES DE RISCO, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DO CÂNCER COLORRETAL

SIMONE RODRIGUES DA SILVA ARAÚJO¹
LUDMILLA PINTO GUIOTTI CINTRA ABREU²
MARIA LÚCIA DE FARIAS³
JARDEL ROBERT HENNING RODRIGUES DE MAGALHÃES⁴
GILCILEIA ALMEIDA PEREIRA⁵
LOURIVALDO BISPO ALVES JUNIOR⁶
GIGLIELY GONÇALVES GOMES LIMA⁷
JULIANA CORDEIRO NUNES⁸
ANTÔNIA IZALTINA SILVA DOS SANTOS⁸
LEOZENITO CORADO DE FREITAS⁸
CAMILA RIBEIRO FRAZÃO⁸
ELIANA TELES DE GOIS⁹
MAURÍCIO DE OLIVEIRA CHAVES¹⁰

1. Doutora em Gerontologia. Câmara Legislativa do Distrito Federal

2. Mestranda em Engenharia Biomédica. Universidade de Brasília

3. Especialista em Enfermagem em Cardiologia. Senado Federal

4. Especialista em Psiquiatria e Saúde Mental. Instituto de Gestão Estratégica de Saúde do Distrito Federal

5. Especialista em Saúde da Mulher. Secretaria de Saúde do Distrito Federal

6. Mestre em Saúde da Mulher. Secretaria de Saúde do Distrito Federal

7. Especialista em Obstetrícia. Secretaria de Saúde do Distrito Federal

8. Estudante de Medicina. Universidade de Rio Verde

9. Doutoranda em Ciências Médicas. Universidade de Brasília

10. Doutor em Saúde Pública

Palavras-Chave: Promoção da Saúde; Fatores de Risco; Neoplasias Colorretais.

INTRODUÇÃO

A palavra câncer vem do grego *karkínos*, cujo significado é caranguejo, sendo utilizada pela primeira vez por Hipócrates, que viveu entre 460 e 377 a.C. Atualmente, é o nome dado a um conjunto de mais de cem enfermidades, que têm em comum o crescimento desordenado de células, podendo invadir tecidos e órgãos vizinhos (BRASIL, 2020).

Assim, os tipos de cânceres mais prevalentes em homens, com exceção do câncer de pele não melanoma, são próstata (29,2%), cólon e reto (9,1%), pulmão (7,9%), estômago (5,9%) e cavidade oral (5,0%). Nas mulheres, por sua vez, têm-se mama (29,7%), cólon e reto (9,2%), colo do útero (7,4%), pulmão (5,6%) e tireoide (5,4%) (BRASIL, 2019).

A neoplasia de cólon e reto ou câncer colorretal (CCR) envolve tumores que atacam um segmento do intestino grosso e do reto. Na maioria dos casos, é curável quando detectado em tempo oportuno e ainda não alcançou outros órgãos. Muitas dessas tumefações se iniciam a partir de pólipos, que são lesões benignas que crescem de forma anormal (CHENG; LING; LI, 2020).

A epidemiologia dessa doença é multifacetada, pois envolve uma interação complexa entre fatores genéticos, ambientais e comportamentais. Por conta disso, é uma das principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo, com um aumento expressivo em diversos grupos populacionais, sendo muito evidente em nações desenvolvidas. Porém, o CCR está se tornando prevalente em países emergentes devido à adoção de estilos de vida ocidentalizados (IONESCU *et al.*, 2023).

Desse modo, os principais fatores de risco estão relacionados à hereditariedade, às doenças inflamatórias intestinais, à idade maior ou igual a cinquenta anos, ao consumo excessivo

de bebidas alcoólicas, à ingestão de alimentos ricos em calorias, à obesidade, ao tabagismo e ao sedentarismo (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2019).

Para detecção precoce de lesões colorretais, há vários métodos, como por exemplo, a investigação de sangue oculto nas fezes, que permite a constatação antes mesmo do aparecimento dos sinais clínicos. Logo, favorece a triagem em pacientes assintomáticos (WU *et al.*, 2020).

Quanto ao tratamento, geralmente, será necessária a combinação de diferentes abordagens terapêuticas, a depender do tipo e da gravidade da doença. Em situações em que a intervenção cirúrgica é indicada, o procedimento mais utilizado é a realização de colectomia, que de acordo com a condição do paciente, poderá ser executada de maneira parcial ou total (SANTOS *et al.*, 2024).

Dessa forma, considerando que essa mazela representa um desafio significativo para os sistemas de saúde em todo o mundo devido à sua alta incidência e impacto na morbidade e mortalidade, justifica-se a realização desse estudo para uma melhor investigação. Assim, o objetivo foi analisar as principais evidências disponíveis sobre fatores de risco, diagnóstico e tratamento do câncer colorretal.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão compreensiva da literatura por meio da consolidação das principais evidências científicas. Esse tipo metodológico é reconhecido como um instrumento de ensino importante, visto que permite a construção e a sistematização das informações. Com características próprias, tem sido relevante para a descrição e discussão de variados assuntos e em diferentes contextos (RIBEIRO, 2014).

Ainda, aborda de forma ampla o desenvolvimento de um tema. Por conta disso, permite a rápida atualização sobre o estudo incluído

(CAVALCANTE & OLIVEIRA, 2020). Ademais, apresenta o estado da arte a partir de agrupamentos, tanto na dimensão teórica, quanto na contextual. Sendo assim, a revisão compreensiva estar associada às seguintes etapas: i) escolha do tema; ii) busca na literatura; iii) seleção de fontes; iv) leitura transversal; v) redação e; vi) referências (SOUSA *et al.*, 2018; STRATTON, 2016).

Nesse sentido, para garantir a qualidade e a importância dos trabalhos, foram incluídos estudos em sua íntegra, publicados nos últimos cinco anos, em inglês e português. Em oposição, foram excluídos trabalhos de conclusão de curso, dissertações de mestrado, teses de doutorado, editoriais, opiniões de especialistas e papers de acesso restrito.

As buscas foram realizadas nas bases de dados Scientific Electronic Library Online (SciELO), National Library of Medicine National Institutes of Health dos EUA (PubMed) e Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE). Após analisar as principais terminologias, os descritores selecionados da lista de Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) foram: promoção da saúde, fatores de risco e neoplasias colorretais.

O CÂNCER COLORRETAL

O CCR abrange os tumores malignos do intestino grosso e tanto homens como mulheres são igualmente acometidos. É uma doença tratável e frequentemente curável quando não há extensão para outros órgãos. A recorrência após o tratamento cirúrgico é um evento que se constitui na causa primária de morte. O tipo histológico mais comum é o adenocarcinoma, responsável por cerca de 95% dos casos. Há também o carcinoma mucinoso e o adenoescamoso (GUNTER *et al.*, 2019).

O CCR é uma enfermidade complexa e devastadora que afeta milhões de pessoas em todo

o mundo. No momento que células anormais começam a crescer de forma desordenada no revestimento do cólon ou do reto, há o desenvolvimento dessa neoplasia, resultando em complicações graves e potencialmente fatais. É uma das principais causas de morbimortalidade. Portanto, é um problema de saúde pública global (CHENG; LING; LI, 2020).

No cólon ascendente, na maioria das vezes, aparecem massas exofíticas polipoides ou fúngicas. Pode ser considerado quando há anemia inexplicada por deficiência de ferro, decorrente de um sangramento oculto. No segmento transversal e descendente, os tumores mais comuns são anulares, que são responsáveis em produzir lesões em “argola de guardanapo”. Ocorre estreitamento luminal, ocasionando sintomas de disfunção intestinal, como constipação, diarreia ou obstrução intestinal. Embora existam essas diferenças microscopicamente, os CCRs têm origem em adenomas ou displasias planas. Quando locais possuem um prognóstico similar (MITSALA *et al.*, 2021).

O CCR se forma a partir da sequência adenoma-carcinoma (responsável por 80% dos casos) e falhas no reparo mismatch de DNA. No primeiro caso, há formação de pólipos adenomatosos no cólon no momento em que mecanismos normais de regulação da renovação do epitélio são descontinuados. Devido à apoptose, as células superficiais que revestem o intestino são continuamente esfoliadas e perdidas no lúmen, precisando ser substituídas. De forma fisiológica, essa proliferação ocorre exclusivamente na base da cripta. Contudo, conforme as células vão se movendo em direção à superfície do lúmen, elas vão deixando de proliferar e se diferenciar terminalmente. Tal processo é prejudicado com o crescimento dos adenomas, que se tornam displásicos e, ocasionalmente, atingem potencial invasivo (IONESCU *et al.*, 2023).

Além do mais, acontecem mutações no gene da polipose adenomatosa coli (APC), que é regulador negativo e responsável em degradar a β -catenina na via proteína, sendo essa envolvida no processo de adesão celular. Nos adenomas, as cópias dos genes APC estão inativas seja por modificações, seja por condições epigenéticas. Dessa maneira, a β -catenina se acumula no núcleo celular e ativa a transcrição de genes que favorecem a sua propagação. Ainda, ocorrem alterações tardias no oncogene Kirsten Rat Sarcoma (KRAS) capazes de promover o crescimento e prevenir a apoptose (MOCELLIN; SILVEIRA; MACIEL, 2021).

Falhas no reparo mismatch de DNA desencadeiam um acúmulo de mutações que são denominadas de instabilidades microssatélite. Essas são normalmente silenciosas e se localizam em regiões promotoras de genes envolvidos no crescimento celular, bem como nas regiões que codificam os genes TGF- β tipo II e a proteína pró-apoptótica X associada ao BCL-2 (BAX). O TGF- β inibe o crescimento de células epiteliais colônicas. Entretanto, com os defeitos e com as perdas na proteína BAX, é incapaz de impedir o crescimento tumoral. Além disso, há alterações no proto-oncogene B-Raf (BRAF) e silenciamento de grupos distintos de genes pela hipermetilação de ilhas CpG (WATTANA; PATHOMTHEP; TAWITHEP, 2023).

Novos avanços que envolvem a compreensão da fisiopatologia do CCR facilitaram a identificação de biomarcadores, como micro-RNA e metilação do DNA, que apresentam potencial na detecção precoce, prognóstico e resposta ao tratamento. Alvos terapêuticos recentes, como inibidores de checkpoint imunológico e terapias direcionadas a mutações específicas melhoraram os resultados clínicos (SHAH; ITZKOWITZ, 2022).

Fatores de risco para o câncer colorretal

A maioria dos casos de CCR ocorre de forma esporádica, isto é, acomete indivíduos que não apresentam história familiar, nem condições predisponentes. Não obstante, um dos principais fatores de risco associados ao CCR é o consumo excessivo de gordura animal e de carne vermelha. Mecanismos propostos apontam para a produção exagerada de substâncias carcinogênicas, tal qual para a inflamação crônica do trato gastrointestinal decorrente da falta de fibras e de nutrientes encontrados em alimentos de origem vegetal. Além disso, a obesidade e o sedentarismo têm sido considerados por causa dos efeitos deletérios do excesso de tecido adiposo e da redução da atividade física sobre processos inflamatórios e metabólicos (IONESCU *et al.*, 2023).

Dessa maneira, a cada cinquenta gramas de carne processada ingerida diariamente, o risco de CCR eleva em 18%. Portanto, para prevenir a doença, é necessário evitar totalmente o consumo desse alimento e limitar o consumo de carne vermelha cozida a até quinhentos gramas por semana. Além disso, é preciso promover a conscientização das pessoas acerca da importância da adoção de hábitos saudáveis, mediante ações de políticas intersetoriais. Essas estratégias visam não apenas promover saúde, mas também diminuir a exposição aos fatores de risco modificáveis (BRASIL, 2021).

Outros fatores incluem histórico familiar, pólipos adenomatosos ou serrilhados avançados, síndrome de Lynch, portadores de doenças inflamatórias do intestino (doença de Crohn ou retocolite ulcerativa), tabagismo, consumo exagerado de álcool com mais de trinta gramas de etanol ingeridos por dia e idade avançada (maioria dos casos diagnosticados em indivíduos com mais de cinquenta anos). Em contrapartida, estudos recentes evidenciaram um aumento considerável entre adultos jovens, situação que

pode estar relacionada a mudanças na dieta e no estilo de vida (ALVES; SOUZA; BASTOS, 2020; SANTOS *et al.*, 2024).

Nesse contexto, estudo realizado no México, verificou que o CCR foi mais prevalente no sexo feminino, cuja média de idade foi de 37,8 anos. Quase metade dos participantes estava com sobrepeso, 45% apresentavam sintomas compatíveis de dependência ao álcool e 50% dos indivíduos confirmaram o fator hereditário (PACHECO-PÉREZ *et al.*, 2019).

Um estudo realizado em 2024 verificou que os principais fatores de risco relacionados ao CCR são idade avançada, histórico familiar, dieta hiperlipídica, sedentarismo e consumo excessivo de álcool e tabaco, destacando o predomínio de condições modificáveis e passíveis de prevenção. Os autores concluíram que a identificação dessas situações favorece a estratificação de pacientes vulneráveis e permite a adoção de medidas que contribuem para a redução dessa neoplasia (SILVA *et al.*, 2024).

Nesse contexto, faz-se necessário mencionar a heterogeneidade do CCR em termos de localização anatômica e características moleculares. Por exemplo, a doença que acomete o lado direito tende a ser mais associada a fatores genéticos e a instabilidade cromossômica, enquanto o do lado esquerdo e o retal estão mais relacionados a condições ambientais, o que inclui a dieta e a inflamação crônica. Essas diferenciações apresentam implicações significativas para o diagnóstico, tratamento e prognóstico (SILVA *et al.*, 2020).

Diagnóstico do câncer colorretal

A detecção oportuna é dividida em diagnóstico precoce e rastreamento. Sendo assim, a American Cancer Society estabelece que o rastreamento do CCR deve ser feito a partir de 45 anos, a fim de interromper o avanço da doença entre os mais jovens, visto que pessoas com menos

de cinquenta anos estão sendo cada vez mais acometidas. Indivíduos de risco médio, que apresentam boa saúde, devem seguir com o rastreamento até os 75 anos de idade (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2024).

O diagnóstico do CCR envolve diversos métodos e critérios de triagem para identificar de forma precoce essa condição, que pode ser fatal se não tratada em momento adequado. Por conseguinte, são divididos em invasivos e não invasivos. A colonoscopia deve ser realizada a cada dez anos, sendo reconhecida como padrão ouro, já que pode ser usada tanto para diagnóstico, quanto para medida terapêutica, pois permite a retirada dos pólipos (PIRES *et al.*, 2021).

Há também a sigmoidoscopia, a colonografia, o teste de sangue oculto nas fezes e o imunológico fecal (ambos com indicação de realização anual), exame de DNA fecal (indicado a cada três anos) e a tomografia computadorizada, que evidencia a presença de tumores e metástases (DHARWADKAR; ZAKI; MURPHY, 2022).

Um estudo prospectivo de coorte e caso-controle apontou a importância da realização da colonoscopia, cujo resultado demonstrou uma redução no número de casos e na mortalidade de CCR de até 80% para o cólon distal e até 60% para o proximal (LIANG; DOMINITZ, 2019).

Estudo realizado em 2019 concluiu que o teste de sangue oculto nas fezes é o mais utilizado como exame inicial para rastreamento do CCR. É de baixo custo, não é invasivo e, ao longo dos anos, favoreceu maior número de diagnóstico em estadiamento precoce, possibilitando a cura com medidas menos mutilantes (SCANDIUZZI; CAMARGO; ELIAS, 2019).

O diagnóstico precoce é essencial para detectar a doença em estágios iniciais, visto que as chances de tratamento bem-sucedido são ma-

iores. Com isso, recomenda-se que indivíduos com idade igual ou superior a cinquenta anos realizem exames regularmente. Por outro lado, pessoas com pólipos, doença inflamatória intestinal ou síndrome do intestino irritável e histórico familiar de CCR necessitam iniciar a triagem mais cedo (DHARWADKAR; ZAKI; MURPHY, 2022).

Nessa perspectiva, embora de grande importância, o diagnóstico precoce do CCR ainda é um desafio, uma vez que, muitas vezes, os sintomas são inespecíficos (mudanças de hábitos intestinais, perda inexplicável de peso, anemia por deficiência de ferro, fezes escuras ou com sangue visível, massa e dor abdominal persistente) e apenas se manifestam quando a doença já está em estágios avançados, resultando em pior prognóstico. Ademais, existem obstáculos no acesso aos serviços de saúde, tal qual falta de recursos financeiros e de informação (WU *et al.*, 2020).

Tratamento do câncer colorretal

O tratamento não medicamentoso do CCR inclui cirurgia, radioterapia e métodos ablativos térmicos. A primeira opção terapêutica é a única capaz de oferecer cura. Técnicas minimamente invasivas devem ser utilizadas sempre que possível, pois possibilitam um menor tempo de internação, de uso de analgésicos e de perda sanguínea. Além do mais, oferecem resultados de sobrevida global e livre da doença semelhantes ao do procedimento convencional (VALADÃO *et al.*, 2021).

A radioterapia de rotina no tratamento adjuvante não é recomendada para pacientes com adenocarcinoma. Há pequena quantidade de evidência sugerindo que indivíduos selecionados poderiam ter benefícios com a irradiação no leito tumoral em condições clínicas específicas (lesão T4, perfuração ou obstrução intestinal e doença residual pós-operatória). A associação

de quimioterapia concomitante à radiação fornece radiosensibilização e eleva a taxa de resposta patológica completa. Contudo, pode aumentar a toxicidade, dependendo do esquema empregado (YOU *et al.*, 2020).

A ablação por radiofrequência e por micro-ondas consiste em colocar um ou mais eletrodos no tumor, sendo guiado por ultrassonografia ou tomografia computadorizada, ambas podem ser com ou sem contraste. Uma corrente intercalada de alta frequência é aplicada, ocasionando necrose de coagulação e posterior destruição do tecido ao redor dos eletrodos (NIEUWENHUIZEN *et al.*, 2022).

Um estudo realizado em 2022 verificou que a efetividade dos métodos ablativos para o tratamento de tumores hepáticos aumentou de forma significativa. A sobrevida livre de progressão local passou de 38%, em 2013, para 86%, em 2021. Essa eficácia é resultado da seleção adequada dos pacientes, do controle do local de ablação, bem como do uso de novas tecnologias, substituindo de forma progressiva a radiofrequência pelas micro-ondas (PUIJK *et al.*, 2022).

Quanto à quimioterapia, esta pode ser considerada da seguinte forma: i) neoadjuvante-realizada antes do procedimento cirúrgico em pacientes em estágio II ou III, associada ou não à radioterapia; ii) adjuvante- indicada após a cirurgia em indivíduos em estadiamento III e, excepcionalmente, no II; iii) paliativa- selecionada quando o câncer é recidivado e inoperável ou com a doença em fase IV ao diagnóstico, contanto que com capacidade funcional Zubrod 0, 1 ou 2 e expectativa de vida maior que seis meses; e iv) conversão- na presença de metástases hepáticas potencialmente ressecável (PA-TEL *et al.*, 2021).

As terapias-alvo têm se tornado cada vez mais frequentes na abordagem do CCR, pois visam moléculas únicas das células cancerígenas

e diminuem os danos nas células saudáveis. Em vista disso, há os inibidores do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), como cetuximabe e panitumumabe e o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), cujo representante é o bevacizumabe, o qual é utilizado para bloquear a formação de novos vasos sanguíneos que favorecem o crescimento tumoral (ISLAM *et al.*, 2022).

Os avanços mais recentes incluem a imunoterapia, uma terapêutica capaz de estimular o sistema imunológico a reconhecer e atacar as células cancerígenas. Os inibidores de checkpoint imunológico, como pembrolizumabe e nivolumabe são efetivos em pacientes com CCR metastático que apresentam instabilidade de microssatélites ou deficiência de reparo de mismatch (MSI-H/dMMR), tal qual em tumores com alta expressão de PD-L1 (SHIN; GIANCOTTI; RUSTGI, 2023).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O câncer colorretal envolve tumores que atacam um segmento do intestino grosso e do reto. Na maioria dos casos, é curável quando detectado em tempo oportuno e ainda não alcançou outros órgãos. Muitas dessas tumefações se iniciam a partir de pólipos, que são lesões benignas que crescem de forma anormal.

É o segundo tipo de neoplasia mais prevalente em homens e mulheres, sendo reconhecida como uma enfermidade complexa e devastadora, que afeta milhões de pessoas em todo o

mundo. Portanto, representa um desafio significativo para os sistemas de saúde. Por conta disso, é uma das principais causas de morbidade e mortalidade, com uma incidência expressiva em diversos grupos populacionais.

A partir dessa revisão compreensiva, foi possível identificar que a maioria dos casos desse câncer ocorre de forma esporádica, isto é, acomete indivíduos que não apresentam história familiar, nem condições predisponentes. Porém, um dos principais fatores de risco associados é o consumo excessivo de gordura animal e de carne vermelha. Sendo assim, para prevenir a doença, é preciso instituir hábitos de vida saudáveis e diminuir a exposição a situações modificáveis.

O diagnóstico precoce é essencial para detectar a doença em estágios iniciais, visto que as chances de tratamento bem-sucedido são maiores. Dessa forma, dependendo da condição clínica do paciente e do estágio da doença, este pode ser realizado por meio de cirurgia, radioterapia, métodos ablativos térmicos, quimioterapia, terapias-alvo e imunoterapia.

Por fim, as perspectivas futuras caminham no sentido de buscar alternativas para o diagnóstico precoce, embora de grande importância, ainda é um desafio, uma vez que, muitas vezes, os sintomas se apresentam de forma inespecífica. Assim como, diminuir os obstáculos no acesso e as iniquidades em saúde, a fim de melhorar a qualidade de vida dos pacientes acometidos por essa mazela.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALVES, C. M. M.; Souza, V. G. B.; Bastos, R. R. Colorectal cancer mortality in Mato Grosso, Brazil: Spatiotemporal trends: *Geospatial Health*, 15 (1), 1-10, 2020. DOI: 10.4081.
- CAVALCANTE, L. T. C.; Oliveira, A. A. S. Métodos de revisão bibliográfica nos estudos científicos. *Psicologia em Revista*, 26 (1), 1-10, 2020. DOI: 10.5752.
- CHENG, Y.; Ling, Z.; Li, L. The Intestinal Microbiota and Colorectal Cancer. *Frontiers in Immunology*, 11 (1), 2020. DOI: 10.3389.
- DHARWADKAR, P.; Zaki, T. A.; Murphy, C. C. Câncer colorretal em adultos mais jovens. *Hematol. Oncol. Clin. Norte Am.* 36 (3), 449-470, 2022. DOI: 10.1016.
- GUNTER, M. J. et al. Meeting report from the joint IARC–NCI international cancer seminar series: a focus on colorectal cancer. *Annals of Oncology*, 30 (4), 510-519, 2019. DOI: 10.1093.
- IONESCU, V. A. et al. Colorectal Cancer: From Risk Factors to Oncogenesis. *Medicina (Kaunas)*, 59 (9), 2023. DOI: 10.3390.
- ISLAM, M. R. et al. Colon cancer and colorectal cancer: Prevention and treatment by potential natural products. *Chemico-Biological Interactions*, 368 (1), 2022. DOI: 10.1016.
- LIANG, P. S.; Dominitz, J. A. Colorectal Cancer Screening: Is Colonoscopy the Best Option? *Med. Clin. North Am.*, 103 (1), 111-123, 2019. DOI: 10.1016.
- MITZALA, A. et al. Artificial Intelligence in Colorectal Cancer Screening, Diagnosis and Treatment. A New Era. *Current Oncology*, 28 (3), 1581-1607, 2021. DOI: 10.3390.
- NIEUWENHUIZEN, S. et al. Microwave Ablation, Radiofrequency Ablation, Irreversible Electroporation, and Stereotactic Ablative Body Radiotherapy for Intermediate Size (3–5 cm) Unresectable Colorectal Liver Metastases: a Systematic Review and Meta-analysis. *Curr. Oncol. Rep.*, 24 (6), 793-808, 2022. DOI: 10.1007.
- PACHECO-PÉREZ, L. A. et al. Fatores ambientais e conscientização sobre o câncer colorretal em pessoas com risco familiar. *Revista Latino-Americano de Enfermagem*, 27 (1), 1-8, 2019. DOI: 10.1590.
- PATEL, A. et al. Neoadjuvant short-course radiotherapy with consolidation chemotherapy for locally advanced rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol.*, 60 (10), 1308-1316, 2021. DOI: 10.1080.
- PIRES, M. E. P. et al. Rastreamento do Câncer Colorretal: Revisão de literatura. *Brazilian Journal of Health Review*, 4 (2), 6866-6881, 2021. DOI: 10.34119.
- PUIJK, R. S. et al. Improved Outcomes of Thermal Ablation for Colorectal Liver Metastases: A 10-Year Analysis from the Prospective Amsterdam CORE Registry (AmCORE). *Cardiovasc Intervent Radiol*, 45 (8), 1074-1084, 2022. DOI: 10.1007.
- RIBEIRO, J. L. P. Revisão de investigação e evidência científica. *Psicologia, Saúde & Doenças*, 15 (3), 671-682, 2014. DOI: 10.15309.
- SANTOS, J. A. et al. Câncer colorretal - uma revisão abrangente sobre a epidemiologia, fatores de risco, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento. *Brazilian Journal of Health Review*, 7 (2), 1-1, 2024. DOI: 10.34119.
- SCANDIUZZI, M. C. P.; Camargo, E. B.; Elias, F. T. S. Colorectal Cancer in Brazil: Perspectives For Early Detection. *Brasília Med.*, 56 (1), 8-13, 2019. DOI: 10.5935.
- SHAH, S. C.; Itzkowitz, S. H. Colorectal Cancer in Inflammatory Bowel Disease: Mechanisms and Management. *Gastroenterology*, 162 (3), 715-730, 2022. DOI: 10.1053.

SHIN, A. E.; Giancotti, F. G.; Rustgi, A. K. Metastatic colorectal cancer: mechanisms and emerging therapeutics. *Trends in Pharmacological Sciences*, 44 (4), 222-236, 2023. DOI: 10.1016.

SILVA, G. A. et al. Cancer mortality in the Capitals and in the interior of Brazil: a four-decade analysis. *Revista de Saúde Pública*, 54 (1), 1-19, 2020. DOI: 10.11606.

SILVA, L. L. et al. Câncer colorretal: fatores de risco e estratégias de rastreamento. *Journal of Medical and Biosciences Research*, 4(1), 241-254, 2024. DOI: 10.70164.

SOUSA, L. M. M. et al. Revisões da literatura científica: tipos, métodos e aplicações em enfermagem. *Revista Portuguesa de Enfermagem de Reabilitação*, 1 (1), 45-54, 2018. DOI: 10.33194.

STRATTON, S. J. Comprehensive Reviews. *Prehospital and Disaster Medicine*; 31 (4), 347-348, 2016. DOI: 10.1017. Wattana, L.; Pathomthep, L.; Tawitthep, L. Systemic treatment for metastatic colorectal cancer. *World Journal of Gastroenterology*, 29 (10), 1569-1588, 2023. DOI: 10.3748.

WU, Z. ET al. Colorectal Cancer Screening Methods and Molecular Markers for Early Detection. *Technology in Cancer Research & Treatment*, 19 (1), 2020. DOI: 10.1177.

YOU, Y. N. et al. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Management of Rectal Cancer. *Dis. Colon Rectum*, 63 (9), 1191-1222, 2020. DOI: 10.1097.

AMERICAN CANCER SOCIETY. Special Section: Cancer in the Oldest Old, 2019.

AMERICAN CANCER SOCIETY. Colorectal Cancer Early Detection, Diagnosis, and Staging, 2024.

BRASIL. Ministério da saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020. Incidência de câncer no Brasil, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. ABC do câncer. Abordagens básicas para o controle do câncer, 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Detecção Precoce do Câncer, 2021.

MOCELLIN, J. P. D. M.; Silveira, M. P.; Maciel, S. F. V. O. Câncer colorretal e sistema purinérgico. Editora UFFS, 123-137, 2021.

VALADÃO, M. *et al.* Câncer colorretal. *Tratado de Cirurgia Oncológica Gastrointestinal*. Rio de Janeiro, 256-319, 2021.

Capítulo 11

LINFOMA DE BURKITT ABDOMINAL

EDUARDA DE DEUS BALHEJOS¹
KATYALINE HENRICH¹
ANTÔNIA DINIZ KUHL¹
EMILY DOS SANTOS SIQUEIRA¹
MARCELO PEIXOTO¹

¹*Discente - Medicina na Universidade do Vale do Rio do Sinos.*

Palavras-Chave: *Linfoma de Burkitt; Translocação MYC; Imunoterapia.*

INTRODUÇÃO

O linfoma de Burkitt é um subtipo raro e agressivo de linfoma não Hodgkin, que afeta predominantemente células B e é caracterizado por uma alta taxa de proliferação celular (AFANAS *et al.*, 2022). Clinicamente, essa neoplasia manifesta-se com maior frequência na região abdominal, resultando em sintomas como dor abdominal, massas tumorais palpáveis e obstrução intestinal (AREGO & RODRÍGUEZ, 2022). A forma endêmica do linfoma de Burkitt é fortemente associada à infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV), particularmente em regiões tropicais da África, enquanto a forma esporádica ocorre em outras partes do mundo e é menos comumente associada ao EBV (AFANAS *et al.*, 2022). Independentemente da variante, a translocação do gene *MYC*, que leva à desregulação da proliferação celular, é um marcador genético chave para a progressão da doença (SILVA *et al.*, 2008). O diagnóstico do linfoma de Burkitt envolve métodos avançados de imagem, como tomografia computadorizada e PET/CT, além da confirmação histopatológica por meio de biópsia e análise imunofenotípica, revelando uma alta taxa de proliferação e expressão de marcadores como CD20 e CD10 (AREGO & RODRÍGUEZ, 2022). O tratamento é baseado em protocolos quimioterápicos de alta intensidade, frequentemente associados ao uso de rituximabe, um anticorpo monoclonal que aumenta a eficácia da quimioterapia (AFANAS *et al.*, 2022). Recentemente, novas abordagens, como terapias imunológicas e CAR-T cells, têm mostrado potencial no manejo de casos refratários ou recidivantes. O presente estudo visa revisar os principais aspectos clínicos, diagnósticos e terapêuticos do linfoma de Burkitt abdominal, destacando os avanços recentes na abordagem dessa neoplasia altamente agres-

siva e as perspectivas futuras no tratamento dessa condição (SILVA *et al.*, 2008).

MÉTODO

Este estudo caracteriza-se como uma revisão bibliográfica descritiva, realizada com base na coleta sistemática de dados nas bases PubMed e SciELO, durante o período de setembro a outubro de 2024. Com o objetivo de identificar publicações relevantes para fundamentar a pesquisa, os descritores incluídos na estratégia de busca foram: “Burkitt lymphoma,” “pathophysiology,” “diagnosis,” “treatment,” “prognosis,” “treatment complications” e “immunotherapy”. Desta pesquisa, foram incluídos estudos que abordam o linfoma de Burkitt, suas abordagens terapêuticas, publicados entre 2013 e 2024. Os critérios de exclusão aplicados foram: artigos duplicados, que não abordavam diretamente o linfoma de Burkitt e suas abordagens terapêuticas ou que não atendiam aos critérios de inclusão. A pesquisa resultou na seleção de quatro artigos científicos publicados entre 2016 e 2024, que foram analisados e agrupados de acordo com os níveis de evidência e relevância para o tema em estudo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O linfoma de Burkitt abdominal é um tipo agressivo de tumor de células B, frequentemente associado à translocação do gene *MYC*, que resulta em proliferação celular descontrolada e inibição da apoptose. A translocação t(8;14) (q24;q32) é uma característica comum, e a infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV) desempenha um papel relevante na forma endêmica da doença, especialmente em regiões da África Subsaariana.

O diagnóstico do linfoma de Burkitt envolve técnicas de imagem, como tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (R-

M) e PET/CT, sendo esta última uma ferramenta eficaz para detectar envolvimento nodal e extranodal. A confirmação diagnóstica é realizada por meio de biópsia e análise imunofenotípica, que tipicamente revela células B de alta proliferação expressando marcadores como CD20, CD10 e BCL6.

O tratamento padrão inclui quimioterapia intensiva de curta duração, frequentemente combinada com rituximabe, essencial para controlar a rápida progressão da doença. Em pacientes HIV-positivos, a terapia antirretroviral, junto com a quimioterapia, é fundamental para melhorar a resposta terapêutica. A terapia intratecal é frequentemente utilizada para prevenir a disseminação para o sistema nervoso central, uma complicação comum e grave desse linfoma. Outras complicações podem incluir a síndrome de lise tumoral, que ocorre devido à rápida destruição das células tumorais, levando a desequilíbrios metabólicos e insuficiência renal aguda. Outros riscos envolvem mielossupressão severa e infecções oportunistas, devido ao estado imunossuprimido causado pela quimioterapia.

O prognóstico da doença é favorável quando o tratamento é iniciado precocemente, com taxas de cura que podem superar 80% em pacientes bem tratados. No entanto, a presença de envolvimento do sistema nervoso central e resistência ao tratamento são fatores que diminuem as chances de sucesso. Além disso, alterações detectadas em exames de PET/CT durante o tratamento podem ser úteis para avaliar a resposta e prever a sobrevida, embora essas técnicas ainda não sejam amplamente aplicadas.

Avanços promissores no tratamento incluem o desenvolvimento de imunoterapias e abordagens personalizadas, como inibidores de checkpoint imunológico e células CAR-T específicas para CD19, oferecendo novas perspectivas para casos resistentes ou recidivantes, com

potencial para melhorar significativamente os resultados e reduzir a toxicidade.

CONCLUSÃO

O linfoma de Burkitt é uma neoplasia de crescimento rápido das células B, associada à translocação do gene *MYC* e frequentemente relacionada à infecção pelo vírus Epstein-Barr, especialmente em regiões endêmicas da África Subsaariana. Um diagnóstico rápido e preciso é indispensável para o sucesso do tratamento, envolvendo o uso de exames de imagem avançados, como PET/CT, e a confirmação por biópsia com análise imunofenotípica, e identificando marcadores como CD20, CD10 e BCL6. O tratamento padrão inclui quimioterapia intensiva de curta duração combinada com rituximabe, com resultados favoráveis e taxas de cura que podem ultrapassar 80% em pacientes tratados precocemente. A quimioterapia intratecal é frequentemente necessária para prevenir a disseminação para o sistema nervoso central, uma complicação grave.

Entretanto, complicações como a síndrome de lise tumoral e a imunossupressão, que aumentam o risco de infecções, devem ser monitoradas de perto. O acompanhamento do tratamento com exames como o PET/CT pode ajudar a avaliar a resposta terapêutica, embora seu uso ainda não seja amplamente difundido.

Novas estratégias terapêuticas, como imunoterapias e abordagens personalizadas, incluindo o uso de células CAR-T específicas para CD19, estão abrindo novas possibilidades no tratamento de casos de recidiva ou resistência, com alto potencial para melhorar significativamente os resultados e reduzir a toxicidade. O contínuo desenvolvimento dessas terapias avançadas sinaliza uma evolução promissora no tratamento do linfoma de Burkitt, oferecendo melhores perspectivas para os pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CARRILLO-CRUZ, E.; *et al.* An update on Burkitt lymphoma: a review of pathogenesis and multimodality imaging assessment of disease presentation, treatment response, and recurrence. *Insights into Imaging*, 2022. Disponível em: <https://insightsimaging.springeropen.com>. Acesso em: 10 out. 2024.

FERRY, J. A.; *et al.* Burkitt lymphoma: clinicopathologic features and differential diagnosis. *American Journal of Clinical Pathology*, 2018.

SWERDLOW, S. H.; *et al.* WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4. ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC), 2016.

NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK (NCCN). NCCN Guidelines for Non-Hodgkin's Lymphomas. 2023.

AFANAS, N., Carvalho, M., Almeida, M., Costa, V., Silva, I., & Oliva, T. (2022). Burkitt's lymphoma. *Acta Médica Portuguesa*. Disponível em: <https://doi.org/10.20344/amp.513>.

SILVA, A. R. (2008). Mutações do gene p53 em linfomas de Burkitt: muito além do gene c-myc. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 30(1), 23–28. DOI: 10.1590/S1516-84842008000100004.

AREGO, F. S., & Rodríguez, C. M. L. (2022). Linfoma de Burkitt. Hospital Docente Clínicoquirúrgico “10 de Octubre”, Havana, Cuba.

FERNANDES, P. R., & Silva, J. R. (1985). Comprometimento medular por linfoma tipo Burkitt: relato de um caso. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 43(2), 87–91. DOI: 10.1590/S0004-282X1985000200014.

Capítulo 12

ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA: ESTADIAMENTO E ABORDAGEM TERAPÊUTICA

ANDIANE CARVALHO DA SILVA¹
BEATRIZ ALVEZ MILOTTI¹
FERNANDO MORATI PEREIRA¹
FLÁVIO INOCÊNCIO HENRIQUE¹
JOÃO VITOR BABILONE CALIMAN¹
JULIA NOGUEIRA LECCO¹
LÍVIA CHRIST GUIMARÃES¹
LUDMILLA LORDES SILVA¹
MARCUS THÉO BARCELOS VIEIRA¹
NICOLE OLIVEIRA GOMES LIMA ALVES¹
PALLOMA REZENDE MARCOS DE ALMEIDA¹
RUAN BRITO CIPRIANO¹
YVINI DE MELO FAÉ¹

¹Discente – Medicina da Faculdade Brasileira Multivix Vitória, Vitória, ES, Brasil.

Palavras-Chave: Adenocarcinoma; Próstata; Estadiamento.

INTRODUÇÃO

O adenocarcinoma de próstata, também conhecido popularmente como “câncer de próstata” é caracterizado pela proliferação maligna de células glandulares no tecido prostático. É uma das neoplasias malignas mais prevalentes entre os homens, além de apresentar três fatores de risco bem definidos como: idade, história familiar e ser da raça negra (CONITEC, 2024).

Existem divergências de literatura quanto ao rastreamento para o diagnóstico do câncer de próstata. De acordo com a Associação de Urologia Americana, somente pacientes com idade entre 55 e 69 anos deveriam ser considerados para o rastreamento devido à relação entre risco e benefício. Ademais, pacientes com história familiar favoráveis de câncer de próstata e indivíduos da raça negra devem realizar avaliação a partir dos 40 anos. Porém, de acordo com o Ministério da Saúde, não existe efetividade no tratamento de tumores em estágio inicial que supere os riscos. Posto isso, não se recomenda rastreamento populacional (CONITEC, 2024).

Na maioria absoluta os pacientes são assintomáticos. Dessa forma, utiliza-se para diagnóstico de escolha exames histopatológicos obtidos por biópsia prostática guiada por imagem (CONITEC, 2024).

Além disso, o estadiamento é baseado tradicionalmente no sistema TNM, (T) a extensão do tumor primário, (N) o envolvimento dos linfonodos regionais e (M) a presença de metástases à distância. Esse sistema é complementado pelo escore de Gleason que fornece informações sobre a agressividade histológica do tumor (CONITEC, 2024).

Diante desse cenário, as opções terapêuticas variam de acordo com a disseminação e agressividade do câncer. Dessa forma, classificadas como: localizado, localmente avançado (T3), avançado (metastático ou recidivado) e resistente

à hormonioterapia. Uma vez definida, o tratamento pode variar desde vigilância ativa, tratamento medicamentoso até condutas invasivas (CONITEC, 2024).

O objetivo deste estudo foi avaliar a abordagem do adenocarcinoma de próstata assim como seu estadiamento, considerando a relevância e dificuldades associadas ao diagnóstico e ao tratamento dessa condição. Uma vez que para o diagnóstico e estadiamento é necessária a realização de procedimento invasivo que poderá acarretar riscos para o paciente. Posto isso, também visa equipar os profissionais de saúde com informações para enfrentar as adversidades ocorridas durante o atendimento.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa realizada no período de outubro de 2024, por meio de pesquisas nas bases de dados: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Scientific Electronic Library Online (SciELO), PubMed Central e E-SUS. Foram usados os descritores: “adenocarcinoma de próstata”, “estadiamento” e “terapêutica”. Desta busca, foram encontrados 29 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês e português; estudos observacionais, ensaios clínicos e revisões sistemáticas, publicados no período de 2019 a 2024 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, sem acesso gratuito, com textos incompletos, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção restaram 15 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, dividido nas categorias temáticas abordando: fisiopatologia

da doença; sintomas e agravos; diagnóstico e diagnóstico diferencial; estadiamento e graduação; tratamento farmacológico e não farmacológico.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Por sua predominância (mais de 95% dos casos), o adenocarcinoma de próstata tem como sinônimo “câncer de próstata” e representa um problema de saúde pública. Sua incidência encontra-se em forte elevação devido ao efeito combinado do envelhecimento da população, da melhoria da sensibilidade das técnicas diagnósticas e da difusão do uso da medida sérica do antígeno prostático específico (PSA). Paralelamente, observa-se uma diminuição de sua taxa de mortalidade devido à melhoria da eficácia dos tratamentos (JACKSON *et al.*, 2019).

Fisiopatologia da doença

O adenocarcinoma de próstata, o tipo mais comum de câncer da próstata, surge frequentemente no epitélio glandular. Sua fisiopatologia é caracterizada por uma heterogeneidade clínica e molecular marcante, influenciada por alterações genéticas e epigenéticas. Alterações no gene do receptor de andrógeno (AR), fusões de genes como TMPRSS2-ERG, e mutações em genes supressores tumorais, como TP53 e PTEN, são mecanismos-chave na progressão da doença (SOUZA *et al.*, 2019).

A transição epitelial-mesenquimal, uma forma de plasticidade celular, promove invasão tumoral e resistência terapêutica. Outros fatores, como inflamação crônica, alterações hormonais e o microambiente tumoral, também desempenham papéis cruciais na patogênese e na evolução para formas mais agressivas e metastáticas (SOUZA *et al.*, 2019).

Manifestações clínicas e agravos

O câncer de próstata, em seus estágios iniciais, caracteriza-se por ser assintomático, o que

frequentemente dificulta o diagnóstico precoce. À medida que a doença progride, surgem sinais e sintomas relacionados ao comprometimento funcional do trato urinário inferior, sendo os mais comuns a disúria (dificuldade ou dor ao urinar, causada pela obstrução parcial ou total da uretra); polaciúria (aumento da frequência urinária, e especialmente durante o período da noite, caracterizando o quadro de noctúria, devido à compressão da uretra); retenção urinária (dada pela incapacidade de esvaziar completamente a bexiga, levando ao desconforto e ao aumento do risco de infecções urinárias); redução da força do jato urinário (diminuição do fluxo urinário, ocasionada pela obstrução mecânica); hematúria e hemospermia (presença de sangue na urina e/ou no sêmen, sinalizando comprometimento vascular na região) e algia ejacatória (dor durante a ejaculação, indicando possíveis processos inflamatórios ou compressivos na próstata) (SOUZA *et al.*, 2019).

Esses sintomas, no entanto, não são específicos do câncer de próstata, podendo também estar associados a outras condições benignas, como, por exemplo, a hiperplasia prostática benigna, o que reforça a necessidade de investigação diagnóstica precisa.

Se não diagnosticado e tratado de maneira precoce, o câncer de próstata pode evoluir de forma agressiva. Destaca-se que se constituem fatores de pior sobrevida e de maior risco de óbito o diagnóstico tardio, a falta de tratamento e piores prognósticos. Ademais, a probabilidade de evolução para um desfecho letal é maior quando os pacientes estão hospitalizados. Elucida-se tal fato, especialmente, em virtude de a incidência desse tipo de neoplasia ser maior em idosos, soma-se a isso que essa parcela da população, geralmente, apresenta outras comorbidades, o que corrobora com as complicações clínicas (SOUZA *et al.*, 2019).

Não obstante, é necessário evidenciar que os indivíduos com câncer de próstata vivenciam limitações impostas pela doença e por transformações nas esferas sociais e familiar com a mudança da dinâmica doméstica, além de conflitos internos pelo estigma ainda enraizado na sociedade. Aponta-se, então, que a dinâmica terapêutica e suas implicações produzem repercussões significativas em suas vidas e, diante desse cenário, é imperioso garantir que os pacientes recebam assistência de forma humanizada através de equipe multidisciplinar, a fim de que tenham tanto as necessidades físicas quanto as emocionais supridas (SOUZA *et al.*, 2019).

Diagnóstico e diagnóstico diferencial

O diagnóstico de uma doença como o câncer pode provocar reações adversas nas pessoas acometidas pela doença, em sua maioria é normal observar um quadro de preocupação pela sensação de perda da saúde, que muitas vezes é associado à ideia de perda da vida, ainda que em casos com prognóstico promissor (GANDAGLIA *et al.*, 2021). Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA, 2021), o diagnóstico do câncer de próstata é feito através de três métodos associados entre si, podendo ou não precisar de exames complementares, como exames de imagem, para fechamento de um diagnóstico mais preciso.

Tais métodos iniciais e obrigatórios são:

PSA - exame sanguíneo que avalia os níveis de antígenos prostáticos específicos, e é medido para verificar alterações - sendo seu valor de referência ideal de 4 ng/dL. Para pacientes assintomáticos, o valor sugestivo para diagnóstico de câncer é 67% para PSA > 10 ng/mL (4-10 mcg/L) e 25% para PSA entre 4 e 10 ng/mL (10 mcg/L). Existem ainda evidências de 15% do surgimento de câncer de próstata em homens com idade ≥ 55 anos e com PSA < 4 ng/dL (4 mcg/L) e incidência observada é de 10% com PSA entre

0,6 e 1,0 ng/mL (0,6 e 1,0 mcg/L). Porém, quadros de câncer de próstata que apresentam essas concentrações mais baixas tendem a ser de menor grau, apesar do câncer de alto grau (escore de Gleason de 7 a 10) também surgir em outras concentrações de PSA; uma média de 15% dos cânceres que se manifestam com PSA < 4 ng/dL (4 mcg/L) são classificados como sendo de alto grau (INCA, 2021).

EDP (Exame digital da próstata) - exame físico essencial para identificar alterações como aumento da próstata. Nesse exame o médico examina a glândula prostática através do toque manual, observando-se dureza, aumento irregular e/ou protuberâncias, sendo estes indicativos de câncer de próstata. Sendo observado que os cânceres de próstata detectados por exame retal digital se apresentam grandes e cerca de mais de 50% dos casos estendem-se através da cápsula (INCA, 2021).

Biópsia - exame complementar indicado quando há alguma alteração nos exames citados anteriormente, onde é retirada uma pequena amostra da próstata para ser analisada em laboratório. Visando a complementaridade dos métodos aplicados, geralmente o diagnóstico do câncer de próstata pede uma confirmação histológica, e por essa razão são indicadas realização de biópsias a fim de se confirmar ou descartar possível diagnóstico positivo da patologia. (INCA, 2021). A notificação de um diagnóstico positivo deve ser feita de forma humana e precisa, pois, o paciente é apresentado a uma situação onde se evidencia uma fragilidade – ainda que momentânea – do seu corpo físico, trazendo uma reflexão sobre a possível finitude da vida (DE VOS II, *et al.*, 2023). Nesse sentido, outros exames complementares podem auxiliar no diagnóstico do câncer de próstata sendo eles, tomografia, ressonância magnética, cintilografia óssea e o eco-doppler colorido, sendo estes mais

sensíveis a identificar e definir o estadiamento da doença.

Ademais, foram identificadas similaridades entre sintomas associados a outras comorbidades que podem ser classificadas como diagnóstico diferencial em relação ao câncer de próstata. Sendo assim, se faz importante a avaliação direcionada, acrescida de exames físicos e complementares a fim de que seja sugerida a hipótese diagnóstica mais assertiva possível. Pois, entre os pensamentos dos pacientes diagnosticados com câncer de próstata estão envolvidos uma série de medos como de mutilações, medo do tratamento, apreensão em talvez precisar ser submetido a tratamentos dolorosos, receio das perdas de funcionalidade do órgão genital masculino, além das possíveis mudanças na imagem corporal relacionadas ao adoecimento e aos seus métodos de tratamentos (PEREIRA *et al.*, 2019).

Segundo (MARTINS *et al.*, 2020) é possível relacionar algumas comorbidades que apresentem condições similares às identificadas no câncer de próstata e que, por isso, fazem diagnóstico diferencial com essa neoplasia, sendo estas:

Hiperplasia Prostática Benigna (HPB): caracterizada pelo aumento da próstata de caráter benigno, que apresenta como causas sintomas semelhantes ao câncer de próstata quando o paciente relata dificuldade para urinar, jato urinário interrompido, fraco ou insuficiente, além da necessidade frequente em urinar;

Prostatite: caracteriza-se como inflamação de aspecto crônico ou agudo da próstata, onde os sintomas apresentados são de quadros febris, dores pélvicas e urinárias, e sintomas semelhantes aos da HPB;

Cálculos Urinários: geralmente apresentam quadros de dores intensas e dificuldade para urinar, podendo ser confundido com câncer de próstata;

IST's (Infecções de Transmissão Sexual): dores pélvicas e sintomas anormais no trato urinários podem ser característicos de algumas infecções sexualmente transmissíveis;

ITUs (Infecções do Trato Urinário): algumas infecções do trato urinário podem causar sintomas que se sobrepõem ao câncer de próstata, assim como urgência e polaciúria acompanhada de disúria.

Distúrbios Endócrinos: fatores que afetam condições hormonais masculinas, podem refletir e impactar na saúde prostática e na função urinária, podendo ser confundidos com câncer de próstata;

Condições Neurológicas: alterações neurológicas tem impacto direto com as funções da bexiga e da próstata, o que também pode levar a investigação de câncer de próstata por possuírem sintomas relacionados;

Outras regiões afetadas por outros tipos de câncer: podem causar sintomas semelhantes aos observados no câncer de próstata, cânceres em órgãos adjacentes como cólon ou bexiga.

Destaca-se ainda que, o diagnóstico precoce do câncer de próstata é fundamental para aumentar as chances de remissão e cura da doença, reduzindo seus efeitos colaterais e impactando diretamente em uma melhor qualidade de vida do paciente (NCCN GUIDELINES, 2021).

Estadiamento e graduação

É de fundamental importância entender e definir o grau do câncer de próstata, baseado na arquitetura do tumor correlacionando-o à estrutura de uma glândula em estado normal, pois identificar o estadiamento do câncer torna-se fundamental para auxiliar nas possíveis opções terapêuticas e na previsibilidade da agressividade e alcance do tumor. A graduação leva em conta alguns fatores como a heterogeneidade histológica do tumor, e recomenda-se a utilização da classificação de Gleason associada a

classificação de ISUP (International Society of Urological Pathology), sistema de avaliação em que o número do grupo, indica o prognóstico (PANER *et al.*, 2024).

Os primeiros e segundos padrões mais prevalentes recebem um grau de 1 a 5 e os dois graus são acrescentados para produzir a classificação total. Sendo que a maior parte dos especialistas na área costumam considerar uma classificação ≤ 6 para tumores bem diferenciados, 7 moderadamente diferenciados e de 8 a 10 pouco diferenciados. Os graus 1 e 2 de Gleason foram excluídos, e como resultado, a menor classificação possível (3 + 3) é 6. Contudo, uma classificação de Gleason 6 não se desenha como baixo em uma escala que varia de 2 a 10. Sendo que, quanto mais baixa a classificação, menos agressivo e invasivo é o tumor e mais favorável é o prognóstico. Já em casos de tumores focalizados, a classificação de Gleason ajuda a prever a probabilidade de penetração capsular, a invasão da vesícula seminal e sua possível disseminação para linfonodos (PANER *et al.*, 2024).

A Escala de ISUP é uma graduação que visa auxiliar no estadiamento do câncer, assim como também tem objetivo de analisar a agressividade e a disseminação da doença:

ISUP 1 = Escore de Gleason 6 (3+3)

ISUP 2 = Escore de Gleason 7 (3+4)

ISUP 3 = Escore de Gleason 7 (4+3)

ISUP 4 = Escore de Gleason 8

ISUP 5 = Escore de Gleason 9 e 10

Associando a Escala de Classificação de Gleason, a classificação de ISUP e o nível de PSA (utilizando tabelas ou nomogramas), é possível prever o estágio patológico e o prognóstico mais robusto do que qualquer um deles se fossem apresentados de forma individual. Nesse sentido, faz-se necessária a utilização dos métodos citados acima no caso do câncer de próstata para definir seu estadiamento e mensurar a extensão do tumor (PANER *et al.*, 2024).

Os exames complementares de imagem são de grande valia no fornecimento de informações sobre o estadiamento da doença, particularmente em relação à invasão da cápsula e das vesículas seminais. Desse modo o corpo médico possui ferramentas para estimar o risco de propagação do câncer através da classificação pT (PANER *et al.*, 2024):

pT2: tumor confinado ao órgão

pT3: tumor com extensão extraprostática

pT3a: extensão extraprostática ou invasão microscópica do colo da bexiga

pT3b: tumor invade vesícula(s) seminal(is)

pT3 (a subcategoria não pode ser determinada)

pT4: O tumor é fixo ou invade estruturas adjacentes que não sejam vesículas seminais, como esfíncter, reto, bexiga, músculos elevadores e/ou parede pélvica

Observa-se que as taxas de PSA diminuem consideravelmente após o tratamento e aumentam na recidiva, mas o PSA continua sendo o marcador mais sensível para o controle da progressão do câncer de próstata e consequentemente da resposta ao tratamento (PANER *et al.*, 2024).

Tratamento farmacológico e não farmacológico

O câncer de próstata é um problema de saúde pública em crescente incidência, especialmente após a introdução de técnicas de diagnóstico como o teste PSA. Inicialmente, a terapia de privação hormonal (TPH) era o tratamento padrão para o câncer de próstata metastático hormônio-sensível. Contudo, dois estudos importantes realizados em 2015, CHARTED & STAMPEDE, demonstraram que a adição de docetaxel à TPH melhora a sobrevida global (SG) em comparação à TPH isolada. Além disso, em 2017, o estudo LATITUDE evidenciou que a abiraterona, inibidor da síntese de andrógenos nas glândulas adrenais, combinada à TPH me-

lhorou a sobrevida de 3 anos em 17%, em relação à TPH isolada (AGUIAR, 2019).

Por outro lado, a prostatectomia radical, embora seja um dos principais métodos no tratamento do câncer de próstata, pode impactar negativamente a qualidade de vida devido a efeitos colaterais como incontinência urinária e disfunção erétil. Da mesma forma, a radioterapia pode causar irritação do reto, disúria, diarreia e outros desconfortos que afetam a percepção de masculinidade e virilidade, valores culturais importantes para muitos homens (VIANA *et al.*, 2021).

Consequentemente, esses desafios podem levar à baixa adesão ao tratamento, resultando em falhas terapêuticas, como recorrência da doença, progressão e aumento de custos ao sistema de saúde. Assim, para os profissionais de saúde, essas informações são fundamentais para planejar intervenções direcionadas, que reduzam o impacto da doença e do tratamento, promovam maior adesão e melhorem a qualidade de vida e saúde dos pacientes homens (VIANA *et al.*, 2021).

Por fim, com o aumento da incidência e da sobrevivência, impulsionado pelo envelhecimento populacional, hábitos não saudáveis e avanços nos exames preventivos, cresce também a necessidade de acompanhamento e cuidados especializados para a crescente população de sobreviventes (CHAVES *et al.*, 2019).

CONCLUSÃO

O estudo destaca a importância de uma abordagem integrada e humanizada no manejo do adenocarcinoma de próstata, dada sua fisio-

patologia complexa e impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes. É o tipo mais comum de câncer de próstata, caracterizado por sua natureza multifatorial, que inclui alterações genéticas e epigenéticas, além de fatores ambientais e hormonais que influenciam sua progressão.

A importância do diagnóstico precoce é sublinhada por métodos complementares como o PSA, o toque retal e a biópsia, combinados com o estadiamento clínico e a classificação de Gleason, que permitem intervenções terapêuticas mais direcionadas e eficazes. O tratamento, tanto farmacológico quanto cirúrgico, deve ser personalizado, de acordo com a gravidade do tumor, o quadro clínico do paciente e eventuais comorbidades. As terapias hormonais, a quimioterapia e as intervenções como a prostatectomia ou a radioterapia são essenciais, embora estejam frequentemente associadas a desafios como a disfunção erétil, a incontinência urinária e a má adesão.

Além disso, a gestão deve integrar cuidados emocionais e sociais, fornecer apoio contínuo e promover uma melhor adesão ao tratamento. Estratégias que combinem diagnóstico precoce, terapia personalizada e mudanças no estilo de vida são essenciais para reduzir a progressão da doença e melhorar os resultados clínicos. Portanto, o manejo do adenocarcinoma da próstata deve ser completo, levando em consideração as características de cada paciente, para promover qualidade de vida adequada e resultados clínicos positivos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGUIAR, Pedro Nazareth *et al.* Cost-effectiveness analysis of abiraterone, docetaxel or placebo plus androgen deprivation therapy for hormone-sensitive advanced prostate cancer. *Einstein (São Paulo)* [online]. 2019, v. 17, n. 2 [Acessado 29 nov. 2024], eGS4414. Disponível em: https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2019GS4414 . Acesso em: 29 nov. 2024.

BRAGA, S. F. M.; de Souza, M. C.; Cherchiglia, M. L. Time trends for prostate cancer mortality in Brazil and its geographic regions: An age-period-cohort analysis. *Cancer Epidemiology*, . 50, p. 53-59, out. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas: adenocarcinoma de próstata. Brasília: Ministério da Saúde, 2019. Disponível em: http://antigo-conitec.saude.gov.br/images/Protocolos/DDT/DDT_AdenocarcinomadeProstata_.pdf. Acesso em: 29 nov. 2024.

CHAVES, Sandro Nobre *et al.* Fatigue and muscle function in prostate cancer survivors receiving different treatment regimens. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte* [online]. 2019, v. 25, n. 6, pp. 498-502. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1517-869220192506220279> . Acesso em: 29 nov. 2024.

CONITEC, Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Próstata; n. 205 atualizado em 05/2024. Acesso em: 25 nov. 2024.

DE VOS II, Meertens A, Hogenhout R, *et al.*: A detailed evaluation of the effect of prostate-specific antigen-based screening on morbidity and mortality of prostate cancer: 21-year follow-up results of the Rotterdam section of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer. *Eur Urol* 84(4):426-434, 2023.

INCA (Instituto Nacional do Câncer). Ministério da Saúde. Câncer de Próstata, 2021. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-prostata>. Acesso em: 20 nov. 2024.

GANDAGLIA, G. *et al.* Epidemiology and Prevention of Prostate Cancer. *European Urology Oncology*, v. 4, n. 6, p. 877-892, 1 dez. 2021.

JACKSON, Ashley; VIRDEE, Pradeep S.; TONNER, Sharon *et al.* Validity and timeliness of cancer diagnosis data collected during a prospective cohort study and reported by the English and Welsh cancer registries: a retrospective, comparative analysis. *Lancet Oncology*, 2019.

MARTINS T.; mussi, t. C.; baroni, r. H. Avaliação do volume prostático obtido por ressonância magnética multiparamétrica da próstata e ultrassonografia transretal comparado ao peso da peça cirúrgica. *Einstein (são paulo)*: v. 18. 2020.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) – Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections. 2021.

PANER, Gladell P. *et al.* Protocol for the Examination of Radical Prostatectomy Specimens From Patients With Carcinoma of the Prostate Gland. 2024. Disponível em: https://documents.cap.org/protocols/Testis_4.2.0.0.REL_CAPCP.docx. Acesso em: 30 nov. 2024.

PEREIRA, J. *et al.* As repercussões psicológicas do diagnóstico de câncer de próstata. *Psicologia Oncológica Contemporânea*, v. 25, p. 95-108, 2019.

SOUZA JUNIOR EV de, Santos M dos, Nunes CA, Souza ÁR, Trindade LES, Maia TF, *et al.* Perfil de morbidade letalidade e impacto econômico por neoplasia maligna prostática. *Rev enferm UFPE on line*. 2019;13:e240679 DOI: <https://doi.org/10.5205/1981-8963.2019.240679ARTIGO ORIGINAL>

VIANA, Lia Raquel de Carvalho *et al.* Qualidade de vida relacionada à saúde e adesão terapêutica no câncer de mama e próstata. *Texto & Contexto - Enfermagem* [online]. 2021, v. 30, e20200217. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1980-265X-TCE-2020-0217> . Acesso: 29 nov. 2024

Capítulo 13

CARCINOMA BASOCELULAR: DIAGNÓSTICO, GESTÃO E AVANÇOS TECNOLÓGICOS

ALEXANDRE FELIPE BASTOS SAMPAIO¹
ANA VITÓRIA GONÇALVES MINATTI²
BRENDA KARISE DE ARAÚJO MORAIS³
CAMILA MARIANA BONIFÁCIO DA SILVA GATTO²
CHIARA DURLI PICCOLI⁴
FERNANDO HARAOUISCAFF⁴
IGOR DINIZ GONÇALVES⁴
INGRID CONDOR LOUREIRO DA SILVA³
LUÍS EDUARDO VALERA BIEL⁴
MARIA EDUARDA BERNARDES TERRA PIRES²
MARIA FERNANDA DE BASTOS BONADIMAN³
MARIA LAURA DE OLIVEIRA²
NATASHA FOERSTER CONTINI⁴
SAMIR ABDUNI⁴
THIAGO MATHEUS RIBEIRO DA SILVA³

¹Discente – Medicina da Universidade Nilton Lins.

²Discente – Medicina da Universidade do Oeste Paulista – UNOESTE.

³Discente – Medicina da Universidade de Cuiabá – UNIC.

⁴Discente – Medicina da Universidade Anhembí Morumbi – UAM.

Palavras-Chave: Carcinoma Basocelular; Diagnóstico Precoce; Tratamento Cirúrgico.

INTRODUÇÃO

O carcinoma basocelular (CBC) é o tipo de câncer de pele mais comum, com incidência crescente nas últimas décadas, especialmente em populações com exposição prolongada à radiação ultravioleta (UV) (MACHADO *et al.*,

2023). Este tumor maligno, apesar de ser frequentemente de crescimento lento e de baixo risco de metástase, pode causar significativos danos estéticos e funcionais, sendo essencial sua detecção precoce para o manejo adequado (RIBEIRO *et al.*, 2022). O diagnóstico do CBC envolve a avaliação clínica, complementada por exames histopatológicos, como a biópsia, que permitem a confirmação do tumor e a definição de seu subtipo (ALMEIDA *et al.*, 2022).

O tratamento do carcinoma basocelular é predominantemente cirúrgico, com a excisão local como método de escolha. A técnica de Mohs, que oferece uma margem de segurança ampliada e tem altas taxas de cura, é recomendada para tumores localizados em áreas de difícil acesso ou em pacientes com recidivas (SOUSA *et al.*, 2023). Além disso, alternativas terapêuticas como a terapia fotodinâmica e o uso de inibidores de hedgehog têm mostrado eficácia, especialmente em casos de CBC avançado ou recidivante (CORRÊA *et al.*, 2024).

Estudos recentes ressaltam a importância da abordagem multidisciplinar no tratamento do CBC, que envolve não apenas cirurgiões dermatológicos, mas também oncologistas e patologistas, para a definição do prognóstico e o acompanhamento do paciente (MARTINS *et al.*, 2021). O uso de novas tecnologias, como a análise genômica e biomarcadores moleculares, tem contribuído para um melhor entendimento das características do CBC e para a personalização dos tratamentos (CRUZ *et al.*, 2023). Dessa forma, a contínua atualização nas estratégias de diagnóstico e tratamento é crucial para otimizar

os resultados terapêuticos e reduzir a morbidade associada ao carcinoma basocelular.

O objetivo deste trabalho é revisar os principais avanços no diagnóstico, tratamento e manejo do carcinoma basocelular (CBC), enfatizando os aspectos clínicos e as inovações terapêuticas mais recentes. O carcinoma basocelular, embora seja o tipo mais comum de câncer de pele, possui características biológicas e clínicas que exigem atenção especial, visto seu crescimento geralmente localmente invasivo e o baixo potencial metastático (RIBEIRO *et al.*, 2022; MACHADO *et al.*, 2023).

O trabalho visa, ainda, explorar as metodologias de diagnóstico utilizadas atualmente, incluindo a avaliação clínica, exames complementares e técnicas de imagem, além de discutir as alternativas terapêuticas disponíveis, como a excisão cirúrgica convencional, a cirurgia de Mohs, a terapia fotodinâmica e o uso de inibidores de hedgehog em casos avançados (CORRÊA *et al.*, 2024; ALMEIDA *et al.*, 2022). Além disso, será abordada a importância da prevenção e do rastreamento precoce, destacando os fatores de risco conhecidos, como a exposição solar excessiva e a predisposição genética, que contribuem para o aumento da incidência da doença (MARTINS *et al.*, 2021).

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa realizada no período de outubro a novembro de 2024, por meio de pesquisas nas bases de dados PubMed, Scopus e Google Scholar. Foram utilizados os descritores: "carcinoma basocelular", "diagnóstico", "tratamento", "terapias-alvo" e "cirurgia de Mohs". Dessa busca, foram encontrados 180 artigos, que posteriormente foram submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês, espanhol e português; publicados entre 2010 e 2024; que abordaram as te-

máticas propostas para esta pesquisa, incluindo estudos do tipo revisão, meta-análise, ensaios clínicos e artigos originais, todos disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, artigos disponibilizados apenas na forma de resumo, estudos que não abordaram diretamente o diagnóstico ou manejo do carcinoma basocelular, e aqueles que não atenderam aos demais critérios de inclusão.

Após a aplicação dos critérios de seleção, restaram 45 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas que abordam: 1) o diagnóstico do carcinoma basocelular, com ênfase nas técnicas de imagem e biópsia; 2) os tratamentos cirúrgicos, como a cirurgia de Mohs e ressecções simples; 3) as terapias emergentes, como a terapia fotodinâmica e os inibidores da via Hedgehog.

As categorias temáticas foram discutidas à luz das diretrizes internacionais, como as da American Academy of Dermatology e da European Society for Dermatological Research, com o objetivo de sintetizar as melhores práticas e recomendações atuais no manejo do carcinoma basocelular

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O carcinoma basocelular (CBC) é amplamente reconhecido por sua alta prevalência entre os cânceres de pele, especialmente em pessoas com histórico de exposição crônica à radiação ultravioleta (UV) (MARTINS *et al.*, 2021; INCA, 2019). Embora sua taxa de metástase seja extremamente baixa, o crescimento local do tumor pode resultar em deformações significativas, especialmente em áreas do rosto e áreas mais expostas (RIBEIRO *et al.*, 2022). A elevada incidência de CBC, somada ao seu impacto estético e funcional, destaca a necessidade de estratégias eficazes de diagnóstico pre-

coce e tratamento adequado, áreas que vêm sendo aprimoradas continuamente.

O diagnóstico do carcinoma basocelular geralmente se dá por meio de avaliação clínica inicial, sendo que a biópsia da lesão suspeita é considerada o método padrão-ouro para confirmação diagnóstica (SOUZA *et al.*, 2023). A análise histopatológica fornece detalhes essenciais sobre o subtipo e a profundidade do tumor, fatores que influenciam diretamente a escolha do tratamento (RIBEIRO *et al.*, 2022). No entanto, a identificação de CBC em seus estágios iniciais ainda é um desafio, dada a sua apresentação clínica muitas vezes indolente e confusa, podendo ser confundido com outras condições benignas da pele, como queratose actínica ou outras lesões melanocíticas (MACHADO *et al.*, 2023).

Em termos de manejo terapêutico, a excisão cirúrgica continua sendo a principal forma de tratamento, com a técnica de Mohs oferecendo excelentes resultados, principalmente em áreas de difícil acesso, como a região periocular e perioral (ALMEIDA *et al.*, 2022). A cirurgia de Mohs é vantajosa por permitir a remoção do tumor com margens de segurança garantidas, minimizando a possibilidade de recidivas (SOUZA *et al.*, 2023). No entanto, a técnica exige um alto nível de especialização, o que pode limitar seu acesso em algumas regiões (MARTINS *et al.*, 2021). Alternativas menos invasivas, como a terapia fotodinâmica, têm se mostrado eficazes, especialmente para lesões superficiais ou em pacientes que não podem se submeter à cirurgia (PEREIRA *et al.*, 2022).

Além disso, com a evolução das pesquisas, novas terapias-alvo, como os inibidores de Hedgehog, surgiram como uma opção importante para pacientes com CBC recidivante ou avançado (CRUZ *et al.*, 2023). Esses medicamentos agem bloqueando a via de sinalização celular que controla a proliferação dos queratinócitos,

responsáveis pelo desenvolvimento do tumor. Embora promissores, esses tratamentos ainda estão em fase de avaliação e são recomendados principalmente para casos mais agressivos (CORRÊA *et al.*, 2024). O uso dessas terapias, associado a tratamentos tradicionais, promete abrir novas possibilidades para uma abordagem mais personalizada, melhorando o prognóstico em pacientes com características moleculares específicas (CRUZ *et al.*, 2023).

Em relação à prevenção, o aumento da conscientização sobre os riscos da exposição excessiva à luz UV tem sido um dos principais pilares das campanhas de saúde pública para reduzir a incidência de CBC. O uso de protetores solares, a conscientização sobre o uso de roupas de proteção e a limitação da exposição solar durante os horários de pico são estratégias fundamentais (INCA, 2019). Além disso, programas de rastreamento para a detecção precoce têm se mostrado eficazes em identificar casos iniciais, o que resulta em tratamentos menos invasivos e melhores resultados a longo prazo (MARTINS *et al.*, 2021).

A pesquisa genética tem revelado informações importantes sobre os mecanismos moleculares que regulam o desenvolvimento do carcinoma basocelular, oferecendo novas oportunidades para tratamentos mais eficazes. Mutações no gene *PTCH1*, que codifica uma proteína chave na via de sinalização Hedgehog, são frequentemente observadas em CBCs, especialmente em pacientes com a síndrome de Gorlin (RIBEIRO *et al.*, 2022). Essas descobertas têm levado ao desenvolvimento de terapias moleculares mais específicas, que podem, no futuro, substituir ou complementar os tratamentos convencionais, proporcionando uma abordagem mais personalizada e de menor custo para o paciente.

Em resumo, o carcinoma basocelular continua a ser uma preocupação crescente na derma-

tologia, não apenas devido à sua alta incidência, mas também pelas implicações estéticas e funcionais que ele pode acarretar. O tratamento do CBC tem evoluído significativamente, com avanços importantes no diagnóstico, nas opções terapêuticas e nas estratégias de prevenção. No entanto, a gestão eficaz dessa condição requer uma abordagem integrada, envolvendo diagnóstico precoce, tratamentos inovadores e uma conscientização pública cada vez maior sobre os riscos associados à exposição solar (PEREIRA *et al.*, 2022; SOUSA *et al.*, 2023). A pesquisa contínua, especialmente em áreas como a genômica, é fundamental para o desenvolvimento de novas terapias, que prometem melhorar ainda mais o prognóstico e a qualidade de vida dos pacientes.

Esses avanços são promissores, mas é essencial que mais estudos clínicos e de longo prazo sejam conduzidos para confirmar a eficácia e a segurança das novas abordagens, especialmente os tratamentos baseados em terapia gênica e terapias-alvo (MARTINS *et al.*, 2021; CRUZ *et al.*, 2023).

CONCLUSÃO

O carcinoma basocelular (CBC) é a forma mais comum de câncer de pele, com diagnóstico precoce sendo fundamental para um tratamento eficaz. Avanços como a cirurgia de Mohs, terapias fotodinâmicas e inibidores da via Hedgehog têm mostrado promissores resultados no manejo da doença, especialmente em casos recidivantes ou de difícil tratamento (SOUSA *et al.*, 2023; CRUZ *et al.*, 2023). A pesquisa genética também tem avançado, indicando possibilidades para tratamentos mais personalizados (RIBEIRO *et al.*, 2022). Contudo, ainda são necessárias mais investigações para aprimorar terapias-alvo e garantir melhores resultados a longo prazo. Prevenção, como o uso de protetor solar, continua essencial na redução da incidência do CBC (INCA, 2019).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARREGUIM, G. *et al.* Bases genômicas do carcinoma basocelular não sindrômico: revisão da literatura. SciELO - rasil. Disponível em: <https://www.scielo.br>. Acesso em: 23 nov. 2024.

CORRÊA, M. *et al.* Carcinoma basocelular: clínica, diagnóstico e tratamento. Estratégia MED. Disponível em: <https://med.estrategia.com>. Acesso em: 23 nov. 2024.

INCA - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2019. Disponível em: <http://www.inca.gov.br>. Acesso em: 23 nov. 2024.

RIBEIRO, A. *et al.* Aspectos genéticos e moleculares do carcinoma basocelular. Revista Brasileira de Dermatologia, 2022. Disponível em: <https://www.rbd.org.br>. Acesso em: 23 nov. 2024.

MACHADO, L. *et al.* Avanços no tratamento do carcinoma basocelular. Jornal de Oncologia, 2023. Disponível em: <https://www.jonco.org>. Acesso em: 23 nov. 2024.

ALMEIDA, R. *et al.* Abordagem clínica e terapêutica no carcinoma basocelular. Revista Brasileira de Cirurgia, 2022. Disponível em: <https://www.rbcc.org>. Acesso em: 23 nov. 2024.

CRUZ, L. *et al.* Mutações e fatores de risco no carcinoma basocelular: revisão sistemática. Gene Therapy Journal, 2023. Disponível em: <https://www.genetherapyjournal.org>. Acesso em: 23 nov. 2024.

MARTINS, J. *et al.* Prevenção e rastreamento do carcinoma basocelular. Dermatology Insights, 2021. Disponível em: <https://www.derminsights.org>. Acesso em: 23 nov. 2024.

SOUSA, P. *et al.* Características histopatológicas e diagnósticas do carcinoma basocelular. Arquivos Brasileiros de Dermatologia, 2023. Disponível em: <https://www.abd.org.br>. Acesso em: 23 nov. 2024.

PEREIRA, F. *et al.* Impacto do tratamento precoce no prognóstico do carcinoma basocelular. Revista de Oncologia Clínica, 2022. Disponível em: <https://www.oncologia.net>. Acesso em: 23 nov. 2024.

Capítulo 14

TRATAMENTO E DIAGNÓSTICO DE CÂNCER DE MAMA TRIPLO- NEGATIVO: UMA REVISÃO LITERÁRIA (2020-2024)

FERNANDO LACERDA DA ROCHA¹
GABRIELLE ALMEIDA SANTOS¹
MARIANA DE ARAÚJO TERRA¹
RODRIGO ZATYRKO MORGENSZTERN¹
KEVIN IAN MEIRA IÓRIO¹
ALEXANDRE ALVES PORFIRIO VIEIRA¹
TARCÍSIO ANDRADE ROCHA²
PAULO RENATO MATTOS COELHO¹
VICTOR BERTRAND PETROFF¹
ANA LUISA TOUÇAS GONZALEZ SANCHEZ¹
RYAN PEREIRA DOS SANTOS¹
RAFAEL ADAS PEREIRA VITALE¹
LÍVIA DINIZ SAMPAIO¹
VINÍCIUS DE SIMONI GUIMARÃES¹
SÂMIA ANTÔNIA CRUZ SILVA BORTOLI¹

¹Discente – Medicina na Universidade Cidade de São Paulo.

²Discente – Medicina na Universidade Estadual de Feira de Santana.

Palavras-Chave: Triplo-Negativo; Diagnóstico; Tratamento.

INTRODUÇÃO

O câncer de mama triplo-negativo (TNBC) é um dos subtipos mais agressivos de câncer de mama, representando de 10% a 20% dos casos diagnosticados globalmente. Caracteriza-se pela ausência de expressão dos receptores hormonais de estrogênio (ER) e progesterona (PR). Essas características tornam o TNBC uma doença com prognóstico desfavorável, associado a altas taxas de recidiva e metástase precoce (YANG *et al.*, 2023).

O diagnóstico do TNBC é tipicamente feito através de técnicas tradicionais como a imunohistoquímica (IHC) e a histopatologia, que confirmam a ausência dos três receptores. Embora esses métodos sejam eficazes para a classificação inicial, eles apresentam limitações na avaliação da heterogeneidade tumoral, o que pode influenciar a resposta ao tratamento. Inovações recentes, como o uso de biomarcadores moleculares, microRNAs e nanotecnologia, vêm sendo estudadas para melhorar a precisão diagnóstica e proporcionar uma melhor previsão do comportamento clínico do TNBC (FU *et al.*, 2023).

No contexto terapêutico, o TNBC desafia as opções convencionais de tratamento devido à ausência de alvos moleculares claros. A quimioterapia permanece como a principal abordagem, especialmente nos casos de doença avançada ou metastática. No entanto, apesar das altas taxas de resposta inicial, muitos pacientes experimentam recidiva precoce, o que evidencia a necessidade de estratégias terapêuticas mais eficazes. Nos últimos anos, novas abordagens, como imunoterapias e inibidores de PARP, têm mostrado resultados promissores, oferecendo novas esperanças para pacientes com TNBC, principalmente aqueles com mutações germinativas em BRCA1 e BRCA2 (KWAPISZ, 2021).

Este artigo tem como objetivo revisar as principais abordagens diagnósticas e terapêuticas do TNBC, com foco nas técnicas emergentes que têm potencial para revolucionar o tratamento e o manejo clínico desta doença agressiva.

MÉTODO

Este artigo científico foi desenvolvido com base em uma revisão de literatura sobre o diagnóstico e tratamento do câncer de mama triplo-negativo (TNBC), utilizando exclusivamente artigos publicados entre os anos de 2020 e 2024. As bases de dados utilizadas para a coleta de artigos foram PubMed. Todos os artigos foram selecionados de acordo com sua relevância para o tema, focando em avanços tecnológicos e terapêuticos recentes.

Os critérios de inclusão envolveram artigos que discutem tanto métodos diagnósticos inovadores quanto tratamentos emergentes, com especial ênfase no uso de técnicas moleculares, imunoterapias, inibidores de PARP, e terapias combinadas no contexto do TNBC. Para assegurar a qualidade das referências, foram excluídos artigos de opinião e aqueles que não apresentavam dados experimentais ou revisões substanciais da literatura sobre o tema.

A busca foi realizada na plataforma PubMed utilizando os seguintes descritores: “Triple-Negative Breast Cancer”, “Diagnosis”, “Treatment”, “Immunotherapy”, “PARP Inhibitors”, “Nanotechnology”, e “2020-2024”. Além disso, foram priorizados estudos com foco em ensaios clínicos, revisões sistemáticas e metanálises.

Os artigos foram analisados e comparados de acordo com sua metodologia, resultados e conclusões, visando destacar as principais tendências e desafios no manejo do TNBC. Os dados foram organizados de forma a proporcionar

uma visão abrangente das opções de diagnóstico e tratamento.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Diagnóstico

Diagnóstico Tradicional do TNBC

Imunohistoquímica (IHC) e Patologia Convencional

A imunohistoquímica (IHC) é uma técnica amplamente utilizada no diagnóstico do TNBC, permitindo a identificação da ausência de ER, PR e HER2 nas amostras de tecido. A confirmação da ausência desses receptores classifica o tumor como triplo-negativo. No entanto, apesar de sua eficácia, a IHC possui limitações importantes, como a incapacidade de capturar toda a heterogeneidade tumoral do TNBC, o que pode levar a variações no comportamento clínico e resposta ao tratamento (YANG *et al.*, 2023).

A análise patológica tradicional também desempenha um papel crucial no diagnóstico do TNBC, fornecendo informações morfológicas sobre o tumor. Tumores TNBC são frequentemente classificados como de alto grau, exibindo uma alta taxa de proliferação celular e padrões invasivos. Embora a histopatologia e a IHC forneçam informações essenciais para o diagnóstico, elas são insuficientes para prever com precisão a agressividade do tumor e a resposta ao tratamento, ressaltando a necessidade de novas abordagens diagnósticas (YANG *et al.*, 2023).

Inovações no Diagnóstico do TNBC

Diagnóstico Molecular: O Papel dos MicroRNAs

Os microRNAs (miRNAs) têm emergido como importantes biomarcadores no diagnóstico do TNBC. Essas pequenas moléculas de RNA regulam a expressão gênica e estão envolvidas em uma série de processos celulares, incluindo proliferação e apoptose. Estudos recen-

tes demonstraram que perfis específicos de miRNAs, como o miR-195-5p e o miR-34^a, estão diferencialmente expressos em pacientes com TNBC, tornando-os candidatos promissores para biomarcadores diagnósticos e prognósticos (FU *et al.*, 2023).

O uso de miRNAs como biomarcadores permite uma detecção mais precisa do TNBC, complementando as limitações da IHC. Técnicas como a PCR quantitativa e o sequenciamento de próxima geração (NGS) são utilizadas para identificar e quantificar miRNAs em amostras de sangue e tecidos tumorais, permitindo uma abordagem menos invasiva para o diagnóstico e monitoramento da doença. Além disso, os miRNAs podem ajudar a prever a resposta ao tratamento, especialmente em relação à quimioterapia e imunoterapia (FU *et al.*, 2023).

Longos RNAs Não Codificantes (lncRNAs) como Biomarcadores

Os longos RNAs não codificantes (lncRNAs) também desempenham um papel crucial no diagnóstico do TNBC. Esses RNAs regulam a expressão gênica em nível epigenético e pós-transcricional, influenciando o comportamento tumoral. Estudos indicam que lncRNAs como ANRIL, HIF1A-AS2 e UCA1 são frequentemente superexpressos em pacientes com TNBC, e sua detecção no plasma pode ser utilizada como uma ferramenta diagnóstica minimamente invasiva. Além disso, lncRNAs como o ZF-AS1, que está subexpressado em pacientes com TNBC, podem servir como marcadores prognósticos importantes (YANG *et al.*, 2023).

A detecção de lncRNAs em fluidos biológicos, como sangue e saliva, oferece uma nova abordagem para o diagnóstico do TNBC, possibilitando a identificação precoce e o monitoramento da resposta ao tratamento sem a necessidade de biópsias invasivas. Essas moléculas são promissoras não apenas para o diagnóstico, mas também para o desenvolvimento de terapias di-

recionadas que modulam a expressão de lncRNAs específicos (YANG *et al.*, 2023).

Exossomos e ctDNA: Biópsia Líquida no Diagnóstico

A biópsia líquida tem revolucionado o diagnóstico do TNBC ao permitir a análise de biomarcadores tumorais presentes no sangue, como o DNA tumoral circulante (ctDNA) e exossomos. O ctDNA é liberado pelas células tumorais na corrente sanguínea e pode ser utilizado para detectar mutações genéticas associadas ao TNBC, como alterações nos genes TP53 e PIK-3CA. A biópsia líquida oferece uma abordagem não invasiva para o diagnóstico precoce e o monitoramento da progressão tumoral (TIERN-O *et al.*, 2023).

Os exossomos, que são vesículas extracelulares liberadas pelas células tumorais, também contêm material genético e proteínas que podem servir como biomarcadores para o TNBC. A análise de RNA e proteínas contidas nos exossomos fornece uma visão valiosa sobre o microambiente tumoral e a biologia do tumor, permitindo uma detecção mais sensível e precisa do TNBC em estágios iniciais (TIERN-O *et al.*, 2023).

Nanotecnologia no Diagnóstico do TNBC

Nanocorpos como Ferramenta Diagnóstica

Os nanocorpos, derivados de anticorpos de camelídeos, são pequenas moléculas altamente estáveis que têm mostrado grande potencial no diagnóstico do TNBC. Eles possuem a capacidade de se ligar a antígenos tumorais com alta especificidade, como o EGFR e o TNF- α , que são frequentemente superexpressos em tumores TNBC. Devido ao seu tamanho reduzido e à sua estabilidade superior em comparação com os anticorpos convencionais, os nanocorpos podem penetrar em tecidos tumorais de forma

mais eficiente, proporcionando uma ferramenta de diagnóstico poderosa para a detecção precoce de tumores (BAKHERAD *et al.*, 2022).

A utilização de nanocorpos em diagnósticos por imagem tem sido particularmente promissora. Eles podem ser conjugados com fluoróforos ou agentes radioativos para facilitar a detecção de tumores por técnicas como ressonância magnética (MRI) e tomografia por emissão de pósitrons (PET). A precisão e a especificidade dos nanocorpos na detecção de tumores TNBC os tornam uma ferramenta valiosa tanto para o diagnóstico quanto para o acompanhamento da doença (BAKHERAD *et al.*, 2022).

Inteligência Artificial no Diagnóstico do TNBC

Algoritmos de IA na Análise de Imagens

A inteligência artificial (IA) tem revolucionado o diagnóstico do TNBC, especialmente na análise de imagens. Algoritmos de deep learning são utilizados para analisar grandes volumes de dados de imagens de ressonância magnética (MRI) e mamografias, permitindo a detecção de padrões sutis que podem passar despercebidos por radiologistas humanos. A IA tem demonstrado alta acurácia na identificação precoce de TNBC, além de ser capaz de prever a resposta ao tratamento e a probabilidade de metástases (BATOOL, KAMAL & SHEN, 2024).

A combinação de IA com técnicas de imagem avançadas, como PET/MRI, tem melhorado significativamente a precisão diagnóstica no TNBC. Além disso, a IA pode ser utilizada para analisar biomarcadores moleculares juntamente com os dados de imagem, proporcionando uma visão integrada da biologia do tumor e permitindo uma abordagem mais personalizada no tratamento do TNBC (BATOOL, KAMAL & SHEN, 2024).

IA para Predição de Prognóstico e Tratamento Personalizado

Além do diagnóstico, a IA tem sido aplicada para prever o prognóstico de pacientes com TNBC. Algoritmos de machine learning podem analisar dados moleculares e clínicos para identificar padrões que indicam resistência ao tratamento ou maior risco de recidiva. Essa capacidade preditiva permite que os médicos ajustem as estratégias terapêuticas de acordo com o perfil molecular individual de cada paciente, melhorando as chances de sucesso (BATOOL, KAMAL & SHEN, 2024).

Diagnóstico por Imagem Avançada

Imagem por Ressonância Magnética Dinâmica (DCE-MRI)

A ressonância magnética dinâmica com contraste (DCE-MRI) tem sido amplamente utilizada no diagnóstico de TNBC, particularmente na avaliação da vascularização tumoral. O DCE-MRI oferece alta sensibilidade para detectar áreas de necrose e regiões altamente vascularizadas, ajudando a identificar tumores mais agressivos. Esta modalidade é especialmente útil para avaliar a resposta ao tratamento neoadjuvante, fornecendo informações detalhadas sobre a redução tumoral após a quimioterapia (BATOOL, KAMAL & SHEN, 2024).

O DCE-MRI, quando combinado com algoritmos de inteligência artificial, pode aumentar ainda mais a precisão diagnóstica, distinguindo de maneira mais eficaz entre lesões benignas e malignas. Essa abordagem integrada melhora o planejamento do tratamento, especialmente em pacientes que apresentam resposta limitada à quimioterapia, permitindo ajustes nas estratégias terapêuticas (BATOOL, KAMAL & SHEN, 2024).

Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET/CT)

A tomografia por emissão de pósitrons (PET), em combinação com a tomografia computadorizada (PET/CT), tem se mostrado eficaz na detecção de metástases em pacientes com TNBC. A PET/CT com [18F]-fluorodeoxiglucose (FDG) é uma técnica que permite avaliar a atividade metabólica do tumor e detectar áreas de metástase que podem não ser capturadas por outras modalidades de imagem, como a mamografia ou a ultrassonografia (BATOOL, KAMAL & SHEN, 2024).

A PET/CT também é eficaz no monitoramento da resposta terapêutica, permitindo avaliar a redução da atividade metabólica nas lesões tumorais após o tratamento. Comparada a outras técnicas de imagem, a PET/CT apresenta maior sensibilidade e especificidade para detectar metástases em estágios iniciais, contribuindo para um diagnóstico mais preciso e o monitoramento contínuo do TNBC (BATOOL, KAMAL & SHEN, 2024).

TRATAMENTO

Quimioterapia: Base do Tratamento para TNBC

Papel da Quimioterapia no TNBC

A quimioterapia continua a ser a principal abordagem terapêutica para pacientes com TNBC, uma vez que os tratamentos hormonais e direcionados não são eficazes devido à ausência de receptores. Agentes quimioterápicos como as antraciclinas, taxanos e platinas são amplamente utilizados, tanto em terapias adjuvantes quanto neoadjuvantes, sendo que os regimes de quimioterapia neoadjuvante têm mostrado taxas de resposta patológica completa (pCR) variando entre 30-45% (KWAPISZ, 2021). No entanto, apesar dos avanços nos regimes quimioterápicos, muitos pacientes com TNBC apresentam recidivas precoces, o que reflete a natu-

reza agressiva da doença e a necessidade urgente de estratégias terapêuticas mais eficazes (WON & SPRUCK, 2020).

A quimioterapia neoadjuvante, que é administrada antes da cirurgia, é amplamente utilizada para reduzir o tamanho do tumor, permitindo ressecções cirúrgicas mais conservadoras e aumentando as chances de resposta patológica completa (LI *et al.*, 2022). Estudos clínicos sugerem que pacientes que atingem pCR após a quimioterapia têm uma sobrevida livre de progressão (PFS) significativamente maior em comparação àqueles que não atingem a resposta completa (KWAPISZ, 2021). No entanto, a alta taxa de recidiva entre os pacientes que não alcançam pCR continua sendo um desafio, o que destaca a necessidade de novos agentes terapêuticos ou combinações de terapias (EL HEJJIOUI *et al.*, 2023).

Além dos taxanos e antraciclinas, agentes como o carboplatino têm sido cada vez mais utilizados em regimes de quimioterapia neoadjuvante, especialmente em pacientes com mutações em BRCA1 ou BRCA2. A sensibilidade dessas células tumorais ao dano no DNA causado pelos platinos justifica o uso dessa abordagem, que tem demonstrado aumentar significativamente as taxas de pCR em estudos clínicos (LI *et al.*, 2022). No entanto, a toxicidade associada à quimioterapia à base de platinos continua sendo uma preocupação importante, especialmente em pacientes mais jovens ou com comorbidades significativas (OBIDIRO, *et al.*, 2023).

Quimioterapia em Pacientes com TNBC Metastático

Em pacientes com TNBC metastático, a quimioterapia permanece sendo a espinha dorsal do tratamento, com regimes à base de taxanos e platinos continuando a ser amplamente utilizados (WON & SPRUCK, 2020). A resposta ao tratamento é muitas vezes temporária, e a

maioria dos pacientes experimenta progressão da doença após um período inicial de resposta, o que resulta em um prognóstico desanimador. A mediana de sobrevida geral (OS) em pacientes com TNBC metastático que recebem quimioterapia é inferior a 12 meses, refletindo a necessidade crítica de novas abordagens terapêuticas (KWAPISZ, 2021).

A adição de novos agentes à quimioterapia tradicional tem sido testada em vários ensaios clínicos, com resultados mistos. A combinação de quimioterapia com inibidores de checkpoint imunológico, como o pembrolizumabe e o atezolizumabe, tem mostrado melhorias modestas na sobrevida, especialmente em pacientes cujos tumores expressam altos níveis de PD-L1 (EL HEJJIOUI *et al.*, 2023). No entanto, essa abordagem ainda não é universalmente eficaz, e a resistência ao tratamento continua sendo um problema significativo (LI *et al.*, 2022).

Imunoterapia e Inibidores de Checkpoint Imunológico

Mecanismos de Ação dos Inibidores de Checkpoint

A imunoterapia tem se tornado uma peça fundamental no tratamento de muitos tipos de câncer, e o TNBC, em particular, se destaca devido à sua alta imunogenicidade. Estudos mostram que tumores de TNBC frequentemente apresentam infiltração por células imunes, como linfócitos T, e expressão de proteínas relacionadas ao sistema imunológico, como o ligante de morte programada 1 (PD-L1), o que torna essa doença um alvo ideal para inibidores de checkpoint imunológico (KWAPISZ, 2021). Esses medicamentos, como o pembrolizumabe e o atezolizumabe, atuam bloqueando a interação entre as proteínas PD-1 nas células T e PD-L1 nas células tumorais. Esse bloqueio impede que as células tumorais “se escondam” do sistema imunológico, permitindo que as células T

detectem e destruam as células cancerosas (LI *et al.*, 2022).

Um estudo de referência foi o ensaio clínico IMpassion130, que avaliou o uso de atezolizumabe em combinação com nab-paclitaxel em pacientes com TNBC metastático. Os resultados demonstraram um aumento significativo na sobrevida livre de progressão (PFS) em pacientes cujos tumores expressavam PD-L1, o que levou à aprovação dessa combinação pelo FDA (KWAPISZ, 2021). Além disso, um ensaio clínico chave, o KEYNOTE-522, investigou o uso de pembrolizumabe em combinação com quimioterapia neoadjuvante em pacientes com TNBC em estágios iniciais. Este estudo demonstrou um aumento substancial nas taxas de resposta patológica completa (pCR), com benefícios observados independentemente dos níveis de PD-L1 (LI *et al.*, 2022).

Resultados Clínicos de Pembrolizumabe e Atezolizumabe

O uso de inibidores de checkpoint imunológico no TNBC tem mostrado resultados promissores em múltiplos ensaios clínicos. O estudo IMpassion130 foi um dos primeiros a mostrar uma melhoria significativa na PFS com o uso de atezolizumabe combinado a quimioterapia em pacientes com TNBC metastático (KWAPISZ, 2021). Embora a sobrevida global (OS) não tenha apresentado uma diferença estatisticamente significativa em toda a população do estudo, os pacientes cujos tumores expressavam altos níveis de PD-L1 tiveram uma melhoria considerável na OS, o que reforça o papel de PD-L1 como um biomarcador essencial para a seleção de pacientes para esse tipo de terapia (EL HEJJIOUI *et al.*, 2023).

Outro estudo importante, o KEYNOTE-522, investigou o uso de pembrolizumabe em combinação com quimioterapia neoadjuvante.

Os resultados demonstraram que pacientes tratados com essa combinação apresentaram taxas mais altas de pCR e uma redução significativa no risco de progressão da doença em comparação com aqueles que receberam apenas quimioterapia (KWAPISZ, 2021). Este estudo foi fundamental para expandir o uso de inibidores de checkpoint imunológico para pacientes com TNBC em estágios iniciais, além de demonstrar que esses medicamentos podem ser eficazes mesmo em pacientes sem altos níveis de expressão de PD-L1 (LI *et al.*, 2022).

Limitações e Desafios da Imunoterapia no TNBC

Embora os inibidores de checkpoint imunológico tenham revolucionado o tratamento do TNBC, há várias limitações e desafios que precisam ser superados. Em primeiro lugar, nem todos os pacientes respondem a essa terapia, e a presença de PD-L1 nem sempre é um indicador confiável de resposta (LI *et al.*, 2022). Estudos demonstram que alguns pacientes com tumores PD-L1-negativos também podem se beneficiar da imunoterapia, enquanto outros com alta expressão de PD-L1 podem não responder de forma eficaz (OBIDIRO *et al.*, 2023).

Além disso, a resistência adquirida à imunoterapia tem sido observada em muitos pacientes, levando à progressão da doença após uma resposta inicial positiva. Os mecanismos de resistência são complexos e envolvem múltiplas vias imunológicas e genéticas que ainda estão sendo estudadas (EL HEJJIOUI *et al.*, 2023). Outra preocupação é o perfil de toxicidade desses medicamentos, que, embora geralmente bem tolerados, podem causar efeitos colaterais graves relacionados ao sistema imunológico, como pneumonite, colite e endocrinopatias (KWAPISZ, 2021).

Terapias Dirigidas e Inibidores de PARP

Inibidores de PARP no TNBC

Os inibidores de PARP (Poli-ADP Ribose Polimerase) têm mostrado um impacto significativo no tratamento de pacientes com TNBC que possuem mutações germinativas nos genes BRCA1 e BRCA2. Esses genes estão envolvidos na reparação de danos no DNA, e sua mutação leva à incapacidade das células de reparar adequadamente quebras nas fitas de DNA. Os inibidores de PARP, como olaparibe e talazoparibe, bloqueiam a reparação do DNA nas células tumorais, levando ao acúmulo de quebras de fita e, eventualmente, à morte celular (LI *et al.*, 2022).

Estudos clínicos como o OlympiAD e o EMBRACA demonstraram que os inibidores de PARP podem prolongar significativamente a sobrevida livre de progressão em pacientes com TNBC metastático e mutações em BRCA. No ensaio OlympiAD, por exemplo, o uso de olaparibe foi associado a uma mediana de PFS de 7 meses, em comparação com 4,2 meses nos pacientes que receberam quimioterapia padrão (EL HEJJIOUI *et al.*, 2023). Esses resultados foram confirmados em outros ensaios, levando à aprovação dos inibidores de PARP para uso em pacientes com TNBC que possuem mutações germinativas em BRCA (OBIDIRO, BATTOGTOKH e AKALA, 2023).

Terapias Combinadas com Inibidores de PARP

Embora os inibidores de PARP tenham mostrado resultados promissores, a resistência ao tratamento é uma preocupação significativa. Muitos pacientes que inicialmente respondem bem a esses medicamentos eventualmente desenvolvem resistência, levando à progressão da doença (KWAPISZ, 2021). Uma abordagem emergente para superar essa resistência é a combinação de inibidores de PARP com outras

modalidades terapêuticas, como a quimioterapia e a imunoterapia.

Estudos pré-clínicos e ensaios clínicos em andamento estão investigando a eficácia de combinar inibidores de PARP com inibidores de checkpoint imunológico. A hipótese é que a imunoterapia pode aumentar a atividade antitumoral ao reativar o sistema imunológico, enquanto os inibidores de PARP exacerbam os danos no DNA das células tumorais, tornando-as mais suscetíveis à eliminação pelas células imunes (EL HEJJIOUI *et al.*, 2023). Além disso, há pesquisas que exploram a combinação de inibidores de PARP com inibidores de CDK4/6, que têm como alvo o ciclo celular, aumentando ainda mais a eficácia do tratamento em TNBC (OBIDIRO *et al.*, 2023).

Desafios e Limitações no Tratamento do TNBC

Resistência Terapêutica

A resistência terapêutica é um dos maiores obstáculos no tratamento do TNBC, sendo observada tanto com quimioterápicos quanto com terapias-alvo e imunoterapias. Mesmo com respostas iniciais positivas, muitos pacientes desenvolvem resistência após o tratamento, o que resulta em progressão da doença e prognósticos desfavoráveis (WON & SPRUCK, 2020). A resistência à quimioterapia, por exemplo, é comumente associada à capacidade das células tumorais de reparar danos no DNA ou de ativar vias de sobrevivência alternativas. Da mesma forma, a resistência a inibidores de PARP e imunoterapias é um desafio emergente, com estudos sugerindo que mecanismos complexos, como alterações no microambiente tumoral e a aquisição de novas mutações genéticas, desempenham papéis importantes (LI *et al.*, 2022).

A resistência aos inibidores de checkpoint imunológico também está sendo cada vez mais estudada, com pesquisadores investigando por

que alguns pacientes com altos níveis de PD-L1 não respondem à imunoterapia, enquanto outros, com baixa expressão de PD-L1, obtêm respostas significativas. Uma das hipóteses principais é que o microambiente tumoral exerce um papel crucial, suprimindo a função imunológica por meio de células imunes reguladoras ou fatores imunossupressores, como citocinas (EL HEJJOUI *et al.*, 2023). Além disso, algumas células tumorais podem desenvolver mecanismos de escape imunológico, como a expressão de outras proteínas inibitórias de checkpoint ou a modificação da apresentação de antígenos (OBIDIRO *et al.*, 2023).

Heterogeneidade Tumoral e Subtipos de TNBC

Outra grande limitação no tratamento do TNBC é a extrema heterogeneidade tumoral observada nesse subtipo de câncer de mama. Estudos genômicos e de expressão gênica revelaram que o TNBC pode ser subdividido em diferentes subtipos moleculares, incluindo os subtipos basal-like 1 (BL1), basal-like 2 (BL2), mesenquimal (M), luminal androgen receptor (LAR) e imunomodulatório (IM). Cada um desses subtipos apresenta padrões distintos de expressão genética e comportamento clínico, o que pode influenciar significativamente a resposta ao tratamento (LI *et al.*, 2022).

Os subtipos basal-like (BL1 e BL2) estão fortemente associados à alta taxa de proliferação e sensibilidade à quimioterapia baseada em platina, enquanto os subtipos imunomodulatório (IM) são mais propensos a responder a terapias imunológicas, como inibidores de checkpoint (EL HEJJOUI *et al.*, 2023). No entanto, subtipos como o LAR, que são caracterizados pela expressão de receptores de androgênio, podem ser mais resistentes à quimioterapia padrão, mas podem se beneficiar de terapias direcionadas ao receptor de androgênio (OBIDIRO, *et al.*, 2023).

A heterogeneidade intra-tumoral, ou seja, a presença de diferentes subpopulações celulares dentro de um mesmo tumor, também é um fator que dificulta o tratamento. Isso pode resultar na coexistência de células que respondem ao tratamento e outras que são intrinsecamente resistentes, levando à recidiva e à progressão da doença (WON & SPRUCK, 2020). A identificação precisa do subtipo molecular de cada tumor é, portanto, essencial para a escolha do tratamento mais adequado e personalizado.

Terapias Emergentes para o TNBC

Abordagens Combinadas no Tratamento do TNBC

Uma das principais estratégias para superar os desafios da resistência ao tratamento no TNBC é o uso de terapias combinadas, que visam atacar o tumor de múltiplos ângulos. Combinações de quimioterapia com imunoterapia, inibidores de PARP e terapias direcionadas ao ciclo celular estão sendo cada vez mais investigadas em estudos clínicos e pré-clínicos (KWAPISZ, 2021).

A combinação de imunoterapia com inibidores de checkpoint imunológico, como pembrolizumabe e atezolizumabe, com quimioterapia já demonstrou benefícios significativos em ensaios clínicos, como o IMpassion130 e o KEYNOTE-522. Além disso, novas combinações estão sendo estudadas para aumentar ainda mais a eficácia desses tratamentos. Por exemplo, a adição de inibidores de CDK4/6 (ciclina-dependentes quinases) a terapias com inibidores de PARP mostrou-se promissora em estudos pré-clínicos. Essa combinação visa interromper o ciclo celular em células tumorais, enquanto os inibidores de PARP exacerbam os danos no DNA, levando à morte celular (LI *et al.*, 2022).

Outros estudos estão explorando o uso de terapias baseadas em imunomoduladores intra-tumorais, que podem aumentar a resposta imu-

ne no microambiente tumoral. A combinação desses imunomoduladores com inibidores de checkpoint imunológico tem o potencial de aumentar a eficácia da imunoterapia, particularmente em pacientes que não respondem aos tratamentos convencionais (OBIDIRO, *et al.*, 2023).

Nanotecnologia no Tratamento do TNBC

A nanotecnologia tem emergido como uma ferramenta promissora no tratamento de vários tipos de câncer, incluindo o TNBC. Nanopartículas podem ser usadas para melhorar a entrega de drogas diretamente às células tumorais, reduzindo os efeitos colaterais sistêmicos e aumentando a concentração do medicamento no local do tumor (EL HEJJIOUI *et al.*, 2023). Além disso, as nanopartículas podem ser projetadas para liberar os medicamentos de forma controlada, garantindo que a quimioterapia ou os agentes terapêuticos sejam liberados em resposta a estímulos específicos, como o pH ácido do microambiente tumoral (KWAPISZ, 2021).

No TNBC, a nanotecnologia tem sido usada principalmente para melhorar a eficácia de quimioterápicos como a doxorrubicina e o paclitaxel. Estudos clínicos têm demonstrado que a encapsulação dessas drogas em nanopartículas pode melhorar significativamente a resposta tumoral e reduzir a toxicidade associada à quimioterapia convencional (OBIDIRO, *et al.*, 2023). Outra aplicação promissora da nanotecnologia no TNBC é o uso de nanopartículas conjugadas com anticorpos direcionados a proteínas superexpressas em células tumorais, como o receptor de fator de crescimento epidérmico (EGFR). Esse tipo de terapia pode aumentar a especificidade do tratamento e melhorar os resultados clínicos (LI *et al.*, 2022).

Além disso, a nanotecnologia está sendo explorada como uma plataforma para a entrega de imunoterapias, permitindo que as células T

ou outros agentes imunológicos sejam transportados diretamente para o tumor. Essa abordagem pode melhorar a penetração das células imunes no tumor e aumentar a eficácia dos inibidores de checkpoint imunológico (WON e SPRUCK, 2020).

Terapias Gênicas e Edição de Genomas

A edição genética, utilizando tecnologias como CRISPR-Cas9, está sendo investigada como uma abordagem terapêutica emergente no TNBC. Essa tecnologia tem o potencial de corrigir mutações genéticas associadas ao câncer, como as mutações nos genes BRCA1 e BRCA2, ou de silenciar genes responsáveis pela resistência ao tratamento (OBIDIRO, *et al.*, 2023). A terapia gênica também pode ser usada para reativar genes supressores de tumor que foram desativados durante o desenvolvimento do câncer, potencialmente revertendo o fenótipo maligno (LI *et al.*, 2022).

Embora ainda esteja em estágios experimentais, a edição de genomas oferece uma nova fronteira para o tratamento do TNBC, particularmente em tumores que não respondem a terapias convencionais. Ensaios clínicos que utilizam tecnologias de edição de genes estão em andamento, e os resultados iniciais sugerem que essa abordagem pode ser eficaz na modificação do microambiente tumoral e na melhoria da resposta aos tratamentos (EL HEJJIOUI *et al.*, 2023).

Perspectivas sobre Nanotecnologia no Tratamento de TNBC

Uso de Nanotecnologia na Quimioterapia

A nanotecnologia tem emergido como uma ferramenta promissora para o aprimoramento de terapias oncológicas, particularmente no TNBC, onde as opções terapêuticas são limitadas devido à ausência de alvos moleculares específicos. A principal vantagem das nanopartículas

na quimioterapia é a capacidade de melhorar a entrega de drogas ao tumor, aumentando a eficácia terapêutica e minimizando os efeitos colaterais sistêmicos (EL HEJJIOUI *et al.*, 2023). Nanopartículas, como as lipossômicas e poliméricas, podem ser projetadas para transportar quimioterápicos, como a doxorrubicina e o paclitaxel, diretamente às células tumorais, aproveitando características como a permeabilidade vascular aumentada dos tumores, conhecida como o “efeito de permeabilidade e retenção aumentada” (LI *et al.*, 2022).

Ensaios clínicos que avaliam o uso de nanopartículas para a entrega de doxorrubicina lipossomal em pacientes com TNBC têm demonstrado uma redução significativa na toxicidade cardíaca associada à doxorrubicina convencional, além de uma melhoria na eficácia terapêutica (KWAPISZ, 2021). A encapsulação de agentes quimioterápicos em nanopartículas ajuda a controlar a liberação da droga, proporcionando uma ação mais sustentada e direcionada no microambiente tumoral, o que pode ser particularmente vantajoso em tumores com alta heterogeneidade (OBIDIRO, *et al.*, 2023).

Além disso, o uso de nanopartículas permite que os quimioterápicos sejam modificados para responder a estímulos específicos, como o pH ácido do microambiente tumoral, ou a presença de enzimas específicas associadas ao câncer, o que aumenta ainda mais a especificidade do tratamento (EL HEJJIOUI *et al.*, 2023). Isso pode ajudar a superar a resistência terapêutica frequentemente observada em pacientes com TNBC, onde as células tumorais podem desenvolver mecanismos que permitem escapar da quimioterapia convencional.

Nanopartículas Funcionalizadas e Terapias Direcionadas

Uma das abordagens mais promissoras no uso da nanotecnologia no TNBC é o desenvol-

vimento de nanopartículas funcionalizadas com anticorpos ou ligantes que podem reconhecer e se ligar especificamente a proteínas superexpressas nas células tumorais. Por exemplo, o receptor de fator de crescimento epidérmico (EGFR) é frequentemente superexpresso em TNBC, o que o torna um alvo potencial para nanopartículas direcionadas (OBIDIRO, *et al.*, 2023). Ao funcionalizar nanopartículas com anticorpos anti-EGFR, é possível aumentar a entrega seletiva de quimioterápicos para as células tumorais que expressam essa proteína, enquanto minimiza o impacto nas células saudáveis (LI *et al.*, 2022).

Nanopartículas também podem ser usadas para transportar terapias direcionadas, como os inibidores de PARP, diretamente para as células tumorais, maximizando a eficácia da terapia e minimizando os efeitos colaterais sistêmicos. Essa abordagem tem se mostrado eficaz em estudos pré-clínicos e está sendo cada vez mais explorada em ensaios clínicos em pacientes com TNBC (KWAPISZ, 2021). A entrega direcionada de inibidores de PARP é particularmente promissora em pacientes com mutações em BRCA1/2, onde essas mutações comprometem a capacidade de reparo do DNA, tornando as células tumorais mais suscetíveis aos efeitos dos inibidores de PARP (EL HEJJIOUI *et al.*, 2023).

Além disso, a nanotecnologia está sendo estudada como uma plataforma para combinar múltiplos agentes terapêuticos em uma única nanopartícula. Essa abordagem “combo” permite a entrega simultânea de quimioterápicos, imunoterápicos e terapias direcionadas, proporcionando uma abordagem mais robusta para o tratamento do TNBC, especialmente em pacientes com doença avançada ou metastática (OBIDIRO *et al.*, 2023).

Edição Gênica e Terapias Baseadas em CRISPR no TNBC

Edição Gênica como Estratégia Terapêutica

A edição genética utilizando a tecnologia CRISPR-Cas9 tem revolucionado o campo da pesquisa oncológica, incluindo o tratamento do câncer de mama triplo negativo (TNBC). A capacidade de modificar geneticamente células tumorais para corrigir mutações prejudiciais ou suprimir genes oncogênicos representa uma nova fronteira na medicina personalizada. No contexto do TNBC, onde mutações genéticas como as encontradas nos genes BRCA1 e BRCA2 desempenham um papel crítico, a edição gênica oferece uma oportunidade única de direcionar a terapia a nível molecular (OBIDIRO, *et al.*, 2023).

Estudos pré-clínicos demonstraram que a edição de genes envolvidos no reparo de DNA pode aumentar a sensibilidade das células tumorais a agentes quimioterápicos e inibidores de PARP, potencializando os efeitos terapêuticos. Além disso, a modulação de genes imunoregulatórios pode melhorar a resposta à imunoterapia, o que é particularmente promissor para o TNBC, um subtipo de câncer conhecido por ser altamente imunogênico (LI *et al.*, 2022). No entanto, a aplicação de CRISPR no tratamento de câncer ainda está em fases iniciais de desenvolvimento clínico, e questões relacionadas à segurança e especificidade da edição genética ainda precisam ser resolvidas (KWAPISZ, 2021).

Ensaios Clínicos em Terapias de Edição Gênica

Embora a edição gênica com CRISPR tenha sido amplamente utilizada em modelos pré-clínicos, os ensaios clínicos envolvendo essa tecnologia no TNBC ainda estão em seus estágios iniciais. Ensaios estão explorando a viabilidade de utilizar CRISPR-Cas9 para modificar o mi-

croambiente tumoral e aumentar a eficácia das terapias imunológicas e dirigidas (EL HEJJI-OUI *et al.*, 2023). Por exemplo, ensaios clínicos estão avaliando a possibilidade de reativar genes supressores de tumor ou inativar genes que conferem resistência ao tratamento, como genes envolvidos na sinalização imune ou no reparo do DNA (OBIDIRO, *et al.*, 2023).

Apesar do progresso, o uso de CRISPR em pacientes apresenta desafios éticos e técnicos, incluindo o risco de edições fora do alvo, que poderiam levar a mutações indesejadas ou ativação de oncogenes. Além disso, garantir a entrega eficaz do complexo CRISPR-Cas9 às células tumorais continua sendo uma barreira significativa, e a nanotecnologia está sendo investigada como uma plataforma potencial para melhorar a entrega precisa e específica de CRISPR (LI *et al.*, 2022).

Biomarcadores no TNBC

Aplicações de Biomarcadores em Terapias Combinadas

Com o desenvolvimento de terapias combinadas, a utilização de biomarcadores para guiar essas combinações é uma área de grande interesse. Por exemplo, pacientes com tumores PD-L1-positivos podem se beneficiar de uma combinação de quimioterapia com inibidores de checkpoint imunológico, enquanto aqueles com mutações em BRCA1/2 podem ser tratados com uma combinação de quimioterapia baseada em platina e inibidores de PARP (LI *et al.*, 2022). Ensaios clínicos estão atualmente investigando biomarcadores adicionais que podem prever a resposta a combinações mais complexas de imunoterapia, quimioterapia e terapias direcionadas, ajudando a personalizar o tratamento para cada paciente (KWAPISZ, 2021).

Um exemplo promissor é o uso de assinaturas imunológicas que podem prever quais pacientes responderão a terapias imunológicas com-

binadas. A combinação de biomarcadores genômicos com biomarcadores imunológicos pode fornecer uma abordagem mais integrada para a seleção de terapias, garantindo que os pacientes recebam os tratamentos mais eficazes com base em seus perfis moleculares individuais (EL HEJJIOUI *et al.*, 2023).

CONCLUSÃO

O diagnóstico e o tratamento do câncer de mama triplo-negativo (TNBC) passaram por grandes avanços nos últimos anos, impulsionados pela evolução das técnicas moleculares e terapias inovadoras. No campo do diagnóstico, o uso de biomarcadores moleculares, como microRNAs, longos RNAs não codificantes e a biópsia líquida, tem melhorado significativamente a precisão na identificação do TNBC e no monitoramento da resposta ao tratamento. A nanotecnologia e a inteligência artificial também desempenham um papel importante, especialmente no diagnóstico por imagem, ao permitir uma detecção mais precoce e precisa das características tumorais.

No que se refere ao tratamento, embora a quimioterapia continue a ser a base do manejo clínico do TNBC, novas abordagens terapêuticas, como os inibidores de checkpoint imunológico e os inibidores de PARP, têm mostrado resultados promissores, especialmente em pacientes com mutações germinativas em BRCA1 e BRCA2. As terapias combinadas, que unem quimioterapia a agentes imunoterápicos e direcionados, também apresentam potencial para superar a resistência ao tratamento, um dos maiores desafios no manejo do TNBC.

Apesar desses avanços, a heterogeneidade tumoral e a resistência adquirida continuam sendo obstáculos importantes no tratamento eficaz do TNBC. Novas abordagens, como a edição genética utilizando CRISPR e o uso de nanopartículas para melhorar a entrega de medicamentos, oferecem perspectivas promissoras para o futuro tratamento desse subtipo agressivo de câncer de mama. Assim, espera-se que a continuidade da pesquisa clínica e translacional leve a tratamentos cada vez mais personalizados e eficazes, melhorando os desfechos clínicos para pacientes com câncer de mama triplo-negativo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BAKHERAD H, Ghasemi F, Hosseindokht M, Zare H. Nanobodies; new molecular instruments with special specifications for targeting, diagnosis and treatment of triple-negative breast cancer. *Cancer Cell Int.* 2022 Aug 6;22(1):245. Doi: 10.1186/s12935-022-02665-0.

BATOOL Z, Kamal MA, Shen B. Advancements in triple-negative breast cancer sub-typing, diagnosis and treatment with assistance of artificial intelligence: a focused review. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2024 Aug 6;150(8):383. Doi: 10.1007/s00432-024-05903-2.

EL HEJJIOUI B, Lamrabet S, Amrani Joutei S, Senhaji N, Bouhafa T, Malhouf MA, Bennis S, Bouguenouch L. New Biomarkers and Treatment Advances in Triple-Negative Breast Cancer. *Diagnostics (Basel).* 2023 Jun 2;13(11):1949. Doi: 10.3390/diagnostics13111949.

FU Y, Yang Q, Yang H, Zhang X. New progress in the role of microRNAs in the diagnosis and prognosis of triple negative breast cancer. *Front Mol Biosci.* 2023 Apr 13;10:1162463. Doi: 10.3389/fmolb.2023.1162463.

KWAPISZ D. Pembrolizumab and atezolizumab in triple-negative breast cancer. *Cancer Immunol Immunother.* 2021 Mar;70(3):607-617. Doi: 10.1007/s00262-020-02736-z.

LI Y, Zhang H, Merkher Y, Chen L, Liu N, Leonov S, Chen Y. Recent advances in therapeutic strategies for triple-negative breast cancer. *J Hematol Oncol.* 2022 Aug 29;15(1):121. Doi: 10.1186/s13045-022-01341-0.

OBIDIRO O, Battogtokh G, Akala EO. Triple Negative Breast Cancer Treatment Options and Limitations: Future Outlook. *Pharmaceutics.* 2023 Jun 23;15(7):1796. Doi: 10.3390/pharmaceutics15071796.

TIERNO D, Grassi G, Zanconati F, Bortul M, Scaggiante B. Na Overview of Circulating Cell-Free Nucleic Acids in Diagnosis and Prognosis of Triple-Negative Breast Cancer. *Int J Mol Sci.* 2023 Jan 16;24(2):1799. Doi: 10.3390/ijms24021799.

WON KA, Spruck C. Triple negative breast cancer therapy: Current and future perspectives (Review). *Int J Oncol.* 2020 Dec;57(6):1245-1261. Doi: 10.3892/ijo.2020.5135.

YANG Q, Fu Y, Wang J, Yang H, Zhang X. Roles of lncRNA in the diagnosis and prognosis of triple-negative breast cancer. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2023 Dec 15;24(12):1123-1140. Doi: 10.1631/jzus.B2300067.

Capítulo 15

ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA DE PARATIREOIDECTOMIA TOTAL NA ONCOLOGIA

GABRIELA SANCHES GUERATO¹

LARISSA CRISTINA SOARES BARBOZA DE TOLEDO²

YASMIN FERNANDEZ ENEIAS³

CAROLINA TRUJILO¹

JÚLIA BORBA DE OLIVEIRA TRINDADE⁴

ANA LUIZA ROSSETTO⁵

ISAAC WILLIAMS DE CAMPOS MATIAS SANTOS³

JOÃO MARCOS COSTA MONTEIRO⁶

LUIS FERNANDO LIMA BUENO³

¹Discente - Graduanda em Medicina pela Universidade Municipal de São Caetano do Sul.

²Discente - Graduanda em Medicina pela Universidade Maria Auxiliadora

³Discente - Graduanda em Medicina pela Universidade Nove de Julho.

⁴Discente - Graduanda em Medicina pela Universidade de Santo Amaro.

⁵Discente - Graduanda em Medicina pela Universidade de Marília.

⁶Discente - Graduando em Medicina pela Universidade de Pernambuco.

Palavras-Chave: Paratireoidectomia; Oncologia; Tratamento.

INTRODUÇÃO

As glândulas paratireoides são pequenas estruturas localizadas posteriormente à glândula tireoide, geralmente distribuídas em pares, uma superior e uma inferior em cada lado do pescoço. Sua função primária é a produção do paratormônio (PTH), um hormônio essencial para a regulação do cálcio e do fósforo no organismo. O PTH desempenha um papel crucial ao promover a liberação de cálcio dos ossos, aumentar a absorção intestinal por meio da ativação da vitamina D e reduzir a excreção renal de cálcio. Essa regulação é fundamental para a manutenção de funções biológicas, como a contração muscular, a transmissão nervosa e a coagulação sanguínea.

No entanto, o desequilíbrio na produção de PTH pode levar ao hiperparatireoidismo, uma condição caracterizada pela hiperatividade das glândulas paratireoides e pela elevação dos níveis de PTH. Essa disfunção é classificada em três categorias principais. No hiperparatireoidismo primário, a causa geralmente está associada a adenomas benignos, embora casos raros de carcinoma de paratireoide também possam ocorrer. O hiperparatireoidismo secundário, por sua vez, é uma consequência de estimulação crônica das glândulas devido à hipocalcemia persistente, frequentemente associada à insuficiência renal crônica ou à deficiência de vitamina D. Já o terciário ocorre após um hiperparatireoidismo secundário prolongado, resultando em hiperplasia das glândulas e na secreção autônoma de PTH.

Entre as causas do hiperparatireoidismo, existe a possibilidade de tumores malignos, como o carcinoma de paratireoide, uma condição rara que representa menos de 1% das patologias paratireoideas. Essa malignidade, frequentemente associada a hipercalcemia severa, requer diagnóstico e manejo especializados devido às

suas manifestações clínicas inespecíficas e ao desafio de diferenciá-la de lesões benignas. Nessas situações, a paratireoidectomia, procedimento cirúrgico para a remoção parcial ou total das glândulas paratireoides, é a principal abordagem terapêutica para o tratamento do hiperparatireoidismo.

Na paratireoidectomia parcial, partes das glândulas são preservadas para manter a produção hormonal, sendo indicada em casos de hiperplasia. Por outro lado, a paratireoidectomia total é utilizada em situações mais complexas, como no hiperparatireoidismo terciário refratário ou em tumores malignos. No contexto oncológico, a paratireoidectomia total é essencial para o controle local da doença e para a redução da hipercalcemia causada pelo carcinoma. Os carcinomas de paratireoide, embora extremamente raros, demandam atenção especial. Esses tumores frequentemente se apresentam com níveis muito elevados de PTH e cálcio sérico, sintomas de osteíte fibrosa cística e manifestações sistêmicas graves, como fraqueza muscular, alterações neurológicas e disfunção renal. A ressecção cirúrgica completa, sem margem microscópica de doença, é o único tratamento curativo conhecido, sendo a base do manejo terapêutico.

Durante a paratireoidectomia total, realiza-se o autoimplante de fragmentos das glândulas paratireoides como uma estratégia para preservar parcialmente a função hormonal das glândulas removidas. Esse procedimento é especialmente indicado em casos de hiperparatireoidismo secundário e terciário graves. O autoimplante consiste na obtenção de um fragmento de aproximadamente 0,7 cm da glândula com melhor aspecto, que é posteriormente implantado em locais estratégicos, como o músculo esternocleidomastóideo ou o tecido subcutâneo do antebraço. O antebraço é frequentemente escolhido por sua semelhança com a topografia na-

tural das glândulas e pela facilidade de monitoramento funcional após o procedimento. Coletas de sangue realizadas diretamente das veias do antebraço permitem avaliar os níveis de PTH, verificando se o implante está funcional. Essa abordagem aumenta a segurança do procedimento e melhora os desfechos pós-operatórios, reduzindo o risco de complicações associadas à perda completa da função hormonal das paratireoides.

A paratireoidectomia total pode ser realizada por dois métodos principais: a cervicotomia tradicional ou a paratireoidectomia minimamente invasiva radioguiada (MIRP). A escolha entre essas técnicas depende de fatores como a complexidade do caso e as condições específicas do paciente. A MIRP, em particular, oferece vantagens importantes, incluindo menor custo, tempo reduzido de internação hospitalar e uma recuperação mais rápida, sem comprometer as taxas de cura, que são equivalentes às da técnica tradicional. O uso de ferramentas avançadas tem otimizado ainda mais a realização do procedimento. A cintilografia pré-operatória com Tecnécio Tc 99m Setamibi, o detector Gama Probe intraoperatório e a dosagem rápida de PTH (rPTH) em punção aspirativa intraoperatória são recursos que permitem uma localização precisa das glândulas e uma avaliação em tempo real da eficácia da ressecção. Esses avanços tecnológicos têm sido fundamentais para aumentar a eficácia do procedimento e minimizar complicações.

Após a cirurgia, o manejo da calcemia é um ponto crítico, pois a hipocalcemia transitória é uma complicação comum no período pós-operatório. Essa condição ocorre devido à rápida reabsorção óssea, associada à supressão do PTH e à recuperação do metabolismo ósseo, e pode resultar em sintomas como tetania. Para evitar complicações graves, o cálcio deve ser administrado por via intravenosa, especialmente

nos casos de hipocalcemia acentuada ou sintomas evidentes. Em geral, os níveis de cálcio no sangue se estabilizam dentro de 48 a 72 horas após o procedimento, permitindo uma recuperação gradual do metabolismo. O manejo cuidadoso da calcemia no pós-operatório é essencial para garantir a segurança do paciente e prevenir complicações severas.

Com isso, o objetivo deste capítulo é analisar epidemiologicamente os índices de paratireoidectomia total no contexto oncológico no Brasil, considerando a escassez de dados nacionais sobre o tema. A análise busca fornecer uma base informativa para estudos futuros, contribuindo para uma compreensão mais abrangente da aplicação desse procedimento no manejo de tumores malignos das paratireoides e no tratamento de hiperparatireoidismo avançado.

MÉTODO

Este estudo epidemiológico foi conduzido com uma metodologia descritiva, quantitativa, com corte transversal e retrospectivo, a coleta de dados foi realizada no setor de Tecnologia e Informática a Serviço do SUS (DATASUS), na seção de Procedimentos Hospitalares, entre os anos de 2018 a 2022, com foco em procedimentos de paratireoidectomia total em oncologia. Os dados foram segmentados por região (Norte, Nordeste, Sudeste, Sul e Centro-Oeste) e detalhados por unidade federativa. Os critérios de inclusão foram caráter de atendimento (eletivo ou urgência) e ano de atendimento. A principal variável analisada foi o número de procedimentos aprovados, com o objetivo de descrever a distribuição espacial e temporal desses procedimentos no Brasil.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

De acordo com estudos realizados sobre o Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil, per-

cebe-se que existe uma disparidade na oferta de serviços de saúde de alta complexidade entre as regiões, com maior concentração de serviços nas regiões Sudeste e Sul, que possuem maior infraestrutura hospitalar e recursos especializados. Essa diferença de concentração dos serviços de saúde brasileiros foi confirmada nos dados das tabelas apresentadas, onde as regiões Sudeste e Sul lideram em número de procedimentos cirúrgicos, nesse caso as paratireoidectomias oncológicas, comparadas com o Norte e o Centro-Oeste, que apresentam números menores.

Analisando dados do DATASUS, entre 2018 e 2020, um total de 558 AIH's foram aprovadas para a realização do procedimento, entre todas as unidades federativas do Brasil. Quanto ao caráter de atendimento dos procedimentos realizados estavam inclusos, Eletivos, de Urgência, Acidente no Local de Trabalho, Outros tipos de lesões por agentes de envenenamento químico e físico e Outros tipos de acidentes de trânsito. No que diz respeito aos aten-

dimentos realizados, foi observado uma grande variação entre o período estudado, com destaque para relação entre 2017 e 2022, no qual foram feitos 8 atendimentos no primeiro em comparação à 136 no últimos. Dentre esses, foram estratificados por região, sendo a maioria realizada na região Sudeste, com 234, seguido por 153, na região Sul, 108, no Nordeste, 39 no Centro Oeste e 24 na região Norte. Quanto às unidades federativas específicas, foi observado um número levado de procedimentos no estado de São Paulo, com 156 e em Santa Catarina, com 103, em contrapartida, nos estados do Acre, Tocantins, Rondônia, Roraima, Piauí e Alagoas, foram constatados apenas 1, 2 e 3 procedimentos, respectivamente.

Na primeira tabela é detalhado o número de internações hospitalares pelo SUS para o procedimento de "Paratireoidectomia Total em Oncologia" por região do Brasil, classificadas de acordo com o caráter do atendimento (eletivo ou urgência) para o período de 2018 a 2022 (**Figura 15.1**).

Figura 15.1 Procedimentos hospitalares do SUS

PROCEDIMENTOS HOSPITALARES DO SUS - POR LOCAL DE INTERNAÇÃO - BRASIL

AIH aprovadas por Caráter atendimento segundo Região
 Caráter atendimento: Eletivo, Urgência, Acidente no local trabalho ou a serv da empresa, Acidente no trajeto para o trabalho, Outros tipo de acidente de trânsito, Out
 tp lesões e envenen por agent quim físicos
 Procedimento: 0416030084 PARATIREOIDECTOMIA TOTAL EM ONCOLOGIA
 Grupo procedimento: 04 Procedimentos cirurgicos
 Período: 2018-2022

Região	Eletivo	Urgência	Total
TOTAL	440	118	558
1 Região Norte	17	7	24
2 Região Nordeste	87	21	108
3 Região Sudeste	186	48	234
4 Região Sul	122	31	153
5 Região Centro-Oeste	28	11	39

Nesse contexto, a região Sudeste tem o maior número de procedimentos (234), o que pode refletir uma maior capacidade hospitalar ou uma maior capacidade populacional, enquanto a Região Norte apresenta o menor número (24), o que pode estar relacionado à menor infra-

estrutura médica. A maioria dos procedimentos são eletivos em todas as regiões. O número de procedimentos de urgência é menor, mas varia, sendo mais alto no Sudeste (48) e Sul (31). A proporção de procedimentos eletivos versus urgência sugere que o procedimento de paratireoi-

dectomia total é planejado em grande parte, com exceção de situações de emergência mais raras.

Nesse sentido, é possível identificar a alta proporção dos procedimentos eletivos em todas as regiões (com exceção das internações de urgência), sendo um sinal da organização e do planejamento no tratamento cirúrgico oncológico, permitindo melhores taxas de sucesso em comparação com intervenções de emergência.

Em contrapartida, as cirurgias de urgência apresentam maiores riscos de complicações, como infecções e falhas orgânicas, devido à falta de preparo adequado e condições adversas. Nas regiões Sudeste e Sul, onde houve uma maior ocorrência de procedimentos de urgência, pode-se inferir que o volume de casos graves e emergenciais é mais alto, possivelmente por

fatores como densidade populacional ou a presença de centros de referência que recebem pacientes de outras regiões.

Segundo estudos sobre desigualdade no acesso à saúde no Brasil, regiões com melhor infraestrutura hospitalar, como o Sudeste, apresentam melhores resultados no acompanhamento pós-operatório, sendo esse fator um determinante da utilização dos serviços de saúde para reduzir complicações e melhorar as taxas de recuperação.

Esse fator é relevante para explicar a centralização dos procedimentos nessas regiões e seus possíveis melhores desfechos em termos de complicações.

A segunda tabela resume o total de **AIH aprovadas** por região para o mesmo procedimento e período (**Figura 15.2**).

Figura 15.2 Procedimentos hospitalares do SUS

PROCEDIMENTOS HOSPITALARES DO SUS - POR LOCAL DE INTERNAÇÃO - BRASIL

AIH aprovadas segundo Região
Caráter atendimento: Eletivo, Urgência
Procedimento: 0416030084 PARATIREOIDECTOMIA TOTAL EM ONCOLOGIA
Grupo procedimento: 04 Procedimentos cirúrgicos
Período: 2018-2022

Região	AIH aprovadas
TOTAL	558
1 Região Norte	24
2 Região Nordeste	108
3 Região Sudeste	234
4 Região Sul	153
5 Região Centro-Oeste	39

De acordo com os resultados obtidos na primeira e na segunda tabela, o Sudeste lidera em número absoluto de aprovações de procedimentos, o que é comum em regiões com maior infraestrutura hospitalar e populacional. A maior concentração de recursos e hospitais especializados pode justificar este valor elevado. Embora as tabelas não forneçam dados diretos de sucesso ou complicações, a predominância de procedimentos eletivos pode ser interpretada como um indicativo de sucesso ou de maior controle sobre os casos, uma vez que procedi-

mentos eletivos geralmente têm melhores desfechos. Regiões com mais procedimentos de urgência, como o Sudeste e o Sul, podem indicar mais complicações potenciais, que necessitam de atendimento rápido.

A terceira e a quarta tabela fornecem dados sobre o procedimento cirúrgico de paratireoidectomia total em oncologia realizados pelo Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil, distribuídos por aprovação nas regiões e estados, além do ano de realização, no período de 2018 a 2022, respectivamente.

Distribuição Regional

Região Sudeste: Possui o maior número de procedimentos (234), com destaque para o estado de São Paulo (156).

Região Sul: Possui o segundo maior número de procedimentos, com 153 procedimentos, sendo o Paraná com o maior número (102).

Nordeste: Contabiliza 108 procedimentos, com a Bahia em destaque (34).

Centro-Oeste: Registra 39 procedimentos, com Goiás e Distrito Federal sendo os maiores contribuintes.

Norte: Apresenta o menor número (24).

Distribuição por Ano

2022 obteve o maior número total (136), seguido por 2019 (120).

Em todos os anos, a Região Sudeste se manteve com alta concentração de atendimentos, indicando possível centralização de serviços de alta complexidade.

Sendo assim, é possível observar que a concentração dos procedimentos cirúrgicos predominam sobre as regiões sudeste e sul devido a fatores como:

Infraestrutura e Capacidade Técnica: Hospitais com maior infraestrutura e equipes capacitadas estão mais presentes em regiões como o Sudeste, especialmente em São Paulo, devido a investimentos maiores em saúde pública e privada.

Desigualdade Regional: Regiões menos desenvolvidas, como o Norte, possuem menos acesso a procedimentos complexos. Isso se deve à escassez de recursos, profissionais especializados e equipamentos de alta tecnologia nessas áreas.

Fluxo Migratório de Pacientes: Muitas pessoas de regiões com menor oferta de serviços especializados precisam se deslocar para regiões mais bem equipadas, o que explica a alta concentração de atendimentos em estados mais

centrais na oferta de saúde de alta complexidade.

Essas observações confirmam que a desigualdade regional no Brasil afeta o acesso equitativo aos serviços de saúde, obrigando uma centralização dos procedimentos especializados nas regiões mais ricas.

Desse modo, a distribuição desigual dos procedimentos cirúrgicos oncológicos entre as regiões do Brasil segue o padrão geral de concentração de recursos em áreas mais desenvolvidas, especialmente o Sudeste. A predominância de procedimentos eletivos sugere uma abordagem de tratamento planejado, o que está associado a melhores desfechos, enquanto as internações de urgência, mais frequentes no Sudeste e Sul, podem indicar uma demanda mais alta e casos com maior risco de complicações.

CONCLUSÃO

A análise dos dados referentes aos procedimentos de paratireoidectomia oncológica realizados no Brasil entre 2018 e 2022 revela significativas disparidades no acesso aos serviços de saúde de alta complexidade, especialmente no Sistema Único de Saúde (SUS). A concentração de procedimentos nas regiões Sudeste e Sul, principalmente em estados como São Paulo e Paraná, reflete a desigualdade no acesso a tratamentos especializados. Esse fenômeno é atribuído a uma maior infraestrutura hospitalar, disponibilidade de recursos especializados e equipes capacitadas nessas áreas, que funcionam como centros de referência, atraindo pacientes de outras regiões em busca de tratamento de qualidade.

Por outro lado, as regiões Norte e Centro-Oeste enfrentam limitações no acesso a esses serviços, o que evidencia a necessidade urgente de estratégias para a descentralização da oferta de cuidados especializados. Essas disparidades regionais são ainda mais evidentes quando se

observa a predominância de procedimentos eletivos nas diversas regiões. Em todas as áreas, a realização de procedimentos eletivos sugere um planejamento cuidadoso no tratamento oncológico, resultando em melhores taxas de sucesso cirúrgico e menores riscos de complicações. Como consequência, os pacientes recebem um atendimento mais adequado, com tempo suficiente para a preparação das equipes e dos próprios pacientes.

No entanto, a análise revela que, nas regiões Sudeste e Sul, há uma maior prevalência de atendimentos de urgência, um reflexo tanto da maior densidade populacional quanto da alta demanda por serviços de emergência, o que pode estar relacionado à presença de centros especializados que recebem casos complexos de outras partes do país. Esse fenômeno de migração de pacientes impõe desafios logísticos consideráveis, sobrecarregando as redes de saúde locais e afetando negativamente o bem-estar dos pacientes e suas famílias. Esses deslocamentos também intensificam a pressão sobre as regiões mais desenvolvidas, que acabam acumulando casos que, em um cenário mais equitativo, poderiam ser tratados de forma mais descentralizada.

Embora o Sistema Único de Saúde (SUS) desempenhe um papel fundamental no atendimento à população, a centralização dos recursos

e da infraestrutura hospitalar nas regiões desenvolvidas sublinha a necessidade urgente de políticas públicas que promovam a descentralização da saúde. Investimentos em infraestrutura hospitalar, capacitação de profissionais e uma distribuição equitativa de recursos são essenciais para garantir que o SUS funcione plenamente, proporcionando acesso universal e igualitário a todos os cidadãos, independentemente de sua localização geográfica. A implementação dessas ações não apenas reduziria as disparidades regionais, mas também melhoraria o acesso a tratamentos de alta complexidade, assegurando que o sistema de saúde no Brasil atenda adequadamente a toda a população.

Além disso, seria importante incorporar uma análise mais detalhada sobre o impacto da desigualdade no SUS a partir de dados quantitativos, algo que poderia fortalecer ainda mais as propostas de soluções. A inclusão de uma comparação mais minuciosa entre as taxas de sucesso em regiões diferentes e as possíveis causas dessas variações ajudaria a dimensionar melhor o problema. Também seria válido considerar o impacto que a sobrecarga de centros de referência pode ter sobre a qualidade do atendimento em longo prazo e sugerir alternativas de fortalecimento das redes locais, para que os pacientes não precisem se deslocar tanto.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AMESTOY, S.C. *et al.* Paralelo entre educação permanente em saúde e administração complexa. *Revista Gaúcha de Enfermagem*, v. 31, p. 383, 2010 doi.org/10.1590/S0100-69912002000300008.
- ARAÚJO, L.U.A. *et al.* Avaliação da qualidade da atenção primária à saúde sob a perspectiva do idoso. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 19, p. 3521, 2014 doi.org/10.1590/S0100-69912002000300008.
- SIEGFRIED, N. & PARRY, C. Do alcohol control policies work? An umbrella review and quality assessment of systematic reviews of alcohol control interventions (2006–2017). *PLoS One*, v. 14, e.0214865, 2019.
- ARAÚJO, P.T.B. & UCHÔA, S.A.C. Avaliação da qualidade da prescrição de medicamentos de um hospital de ensino. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 16, p. 1107, 2011 doi.org/10.1590/S0100-69912002000300008.
- BONATO, V.L. Gestão de qualidade em saúde: melhorando assistência ao cliente. *O Mundo da Saúde*, v. 35, p. 319, 2011 doi.org/10.1590/S0100-69912002000300008.
- SHER, L. Psychiatric disorders and suicide in the COVID-19 era. *QJM: An International Journal of Medicine*, v. 113, p. 527, 2020^a doi.org/10.1590/S0100-69912002000300008.
- SHER, L. The impact of the COVID-19 pandemic on suicide rates. *QJM: An International Journal of Medicine*, v. 113, p. 707, 2020^b doi.org/10.1590/S0100-69912002000300008.
- GONÇALVES, Manuel Domingos da Cruz; RODRIGUES, Aluizio Soares de Souza. Cirurgia do Hiperparatireoidismo. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*, Rio de Janeiro, v. 29, n.3, p. 166-176, mai./jun. 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-69912002000300008>.
- RADU, Petru; GAROFIL, Dragos; TIGORA, Anca; ZURZU, Mihai; PAIC, Vlad; BRATUCU, Mircea; LITESCU, Mircea; PRUNOIU, Virgil; GEORGESCU, Valentin; POPA, Florian; SURLIN, Valeriu; STRAMBU, Victor. Parathyroid cancer—A rare finding during parathyroidectomy in high volume surgery centre. *PubMed Central (PMC). Medicina: Parathyroidectomy*. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10053491/pdf/medicina-59-00448.pdf>. Acesso em: 19 nov. 2024. Acesso em: 9 nov. 2024.
- BAHIA, L., *et al.* (2016). Desigualdades regionais na oferta e acesso aos serviços de saúde no Brasil: análise do banco de dados do Sistema Único de Saúde (SUS). *Revista de Saúde Pública*. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-736\(11\)60054-8/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-736(11)60054-8/abstract)
- PAIM, J., *et al.* (2011). The Brazilian health system: history, advances, and challenges. *The Lancet*. https://actbr.org.br/uploads/arquivo/925_brazil1.pdf
- TRAVASSOS, C., & Martins, M. (2004). A review of concepts in health services access and utilization. *Cadernos de Saúde Pública*. 1. <https://www.scielo.br/j/csp/a/PkyrsjDrZWwzzPVJJpbbXtQ/abstract/?lang=pt#>
- LIMA, A. M., & Barbosa, A. C. Q. (2021). Desigualdades regionais no acesso aos serviços de saúde no Brasil: uma análise sob a perspectiva do SUS. *Revista de Gestão e Projetos*, 12(2), 121-135.
- BRASIL. Lei nº 10.741, de 1 de outubro de 2003. Dispõe sobre o Estatuto do Idoso e dá outras providências. Brasília DF., out., 2003. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/2003/110.741.htm. Acesso em: 25 out. 2019.
- TOLLESFBSOLL TO, editor. *Biological aging. Methods and protocols*. New Jersey: Humana Press; 2007.
- FRANK, M.H. & RODRIGUES, N.L. Depressão, ansiedade, outros distúrbios afetivos e suicídio. In: FREITAS, L. *et al.* *Tratado de geriatria e gerontologia*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.
- LUI, L. & KEEFE, D.L. Nuclear transfer methods to study aging. In: Tollesfsboll TO, editor. *Biological aging. Methods and protocols*. New Jersey: Humana Press; 2007. p. 191-207.
- NUNES, E.D. Saúde coletiva: uma história recente de um passado remoto. In: CAMPOS, G.W.S. *et al.* (Orgs.). *Tratado da saúde coletiva*. São Paulo: Hucitec, 2006. p. 19-40.

RADU, Petru; GAROFIL, Dragos; TIGORA, Anca; ZURZU, Mihai; PAIC, Vlad; BRATUCU, Mircea; LITESCU, Mircea; PRUNOIU, Virgil; GEORGESCU, Valentin; POPA, Florian; SURLIN, Valeriu; STRAMBU, Victor. Parathyroid cancer—A rare finding during parathyroidectomy in high volume surgery centre. PubMed Central (PMC). Medicina: Parathyroidectomy. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10053491/pdf/medicina-59-00448.pdf>. Acesso em: 19 nov. 2024. Acesso em: 9 nov. 2024.

SALVALAGGIO PR, COELHO MP, HIDALGO R, AFONSO RC, FERRAZ-NETO BH. Keep your eyes on the enzymes. Grading early allograft dysfunction in liver transplantation. Liver Transpl. 2011;17(6):S294-S294. [Apresentado no Simpósio Regional de Saúde; 2011 Jun 22-25; Brasília, BR].

GIUSTI, J.S. Automutilação: características clínicas e comparação com pacientes com transtorno obsessivo-compulsivo. 184f. Tese (Doutorado em Ciências)- Universidade de São Paulo - São Paulo, SP, 2013.

FIGUEIREDO, A.C.D. Consumo e gastos com psicotrópicos no Sistema Único de Saúde no estado de Minas Gerais: análise de 2011 a 2013. 63f. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) - Universidade de Brasília, Brasília, 2015.

TYBEL, D. 6 tipos de citação mais comuns em TCC. Guia da Monografia, 2017. Disponível em: <http://guiadamonografia.com.br/tipos-citacao/>. Acesso em: 05 abr. 2017.

OPAS - Organização Pan-Americana da Saúde. Depressão. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/depressao>. Acesso em: 23 mar. 2021.

OMS. Organização Mundial de Saúde. Relatório mundial de envelhecimento e saúde. Genebra: OMS, 2015. Disponível em: <https://bityli.com/8tBd0>. Acesso em: 04 fev. 2021.

ONU. Organização das Nações Unidas. World Population Prospects 2019: highlights. Nova York: United Nations, 2019. Disponível em: <https://bityli.com/LN769>. Acesso em: 04 fev. 2021.

MAYO Clinic. Parathyroidectomy. Disponível em: <https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/parathyroidectomy/about/pac-20536704>. Acesso em: 9 nov. 2024.

MSD Manual - Casa. Tumores da paratireoide. Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/pt/casa/dist%C3%BArbios-hormonais-e-metab%C3%B3licos/dist%C3%BArbios-da-paratireoide/tumores-da-paratireoide>. Acesso em: 9 nov. 2024.

MSD Manual - Profissional. Hiperparatireoidismo. Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/pt/profissional/dist%C3%BArbios-end%C3%B3crinos-e-metab%C3%B3licos/transtornos-da-paratireoide/hiperparatireoidismo>. Acesso em: 19 nov. 2024.

Capítulo 16

O CÂNCER CERVICAL E A IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO PRECOCE E VACINAÇÃO CONTRA O PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV)

ANA BEATRIZ LEITE CARVALHO¹
ANA CAROLINA BICCAS BRAGA¹
CATARINA SANDRE MARANGOANHA¹
ISADORA SARMENTO GUIMARÃES¹
JOANA GORZA NUNES¹
JORDANA PEREIRA RIBEIRO¹
JUAN PEDRO SARMENTO DE AGUIAR¹
JÚLIA COSTA GUIMARÃES¹
LÍVIA SALVADOR HELEODORO¹
LUMA BOF BRAGA¹
RAQUEL ALVES DE CARVALHO DE ANGELO¹
VICTORIA GAMA DE ARAUJO NETTO¹
WILLIAM JOSÉ DA SILVA MESSIAS¹
JÚLIA ERTHAL BOECHAT²
LAIRA ALMEIDA SOPELETTO²

¹Discente -Faculdade de Medicina MULTIVIX

²Discente – Universidade Federal do Espírito Santo (UFES)

Palavras-Chave: Câncer Cervical; Neoplasia; Carcinoma do Colo do Útero; HPV; Papilomavírus Humano.

INTRODUÇÃO

O Câncer do Colo do Útero (CCU), ou Câncer cervical, é o terceiro fator de mortalidade entre as mulheres no mundo, com maior prevalência nos países em desenvolvimento, como o Brasil. Isso se deve ao fato de esse tipo de carcinoma ser mais frequente em populações economicamente e socialmente vulneráveis, compondo o grupo de doenças associadas à pobreza, à raça/cor e à baixa qualidade de vida. Por ser uma doença rastreadável, especialmente por meio de exames citopatológicos cérvico-vaginais, seu alto índice de mortalidade está relacionado ao diagnóstico tardio, o que mantém sua classificação como um problema de saúde pública. (LUIZ *et al.* 2024)

Vale destacar, que a doença apresenta distribuição heterogênea entre grupos populacionais. Dados coletados, no Brasil em 2021, mostram que a taxa de mortalidade por câncer do colo do útero na população negra foi 17,8% maior do que na população branca. Em 2002, essa diferença era de apenas 1%, evidenciando o aumento da desigualdade racial relacionada à doença (LUIZ *et al.*, 2024).

Nesse sentido, percebe-se que essas disparidades podem ser explicadas pela desigual distribuição e acesso aos recursos sociais, que, embora sejam decorrentes da desigualdade de renda, são catalisados pelas divergências raciais.

Em sua maioria, os casos de CCU são provocados por infecções crônicas de subtipos oncogênicos do papiloma vírus humano (HPV). No entanto, cabe destacar que o HPV não afeta apenas a população de mulheres, mas também os homens, sendo relacionado a diferentes tipos de cânceres para além do de colo uterino, como o de pênis, de vulva, de canal anal e de orofaringe.

Atualmente, sabe-se que o HPV é um vírus de DNA de fita dupla transmitido por contato

sexual, classificado como cutâneo e mucoso. Dentre os subtipos mucosos, cerca de 13 genótipos estão associados ao desenvolvimento de câncer cervical.

Dados do Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do SUS (Proadi - SUS) apontam que a infecção pelo HPV atinge cerca de 11,7% da população mundial, podendo alcançar até 50% em determinadas faixas etárias. Além disso, a Organização Mundial da Saúde (OMS) indica prevalências ainda maiores em países da América, corroborando os dados sobre o CCU.

O aumento da população infectada levou à criação de um programa de vacinação no Brasil, oferecido pelo Sistema Único de Saúde. Em 2014, foi lançado o Programa Nacional de Vacinação contra o HPV, que utiliza uma vacina que abrange quatro subtipos virais associados ao desenvolvimento de verrugas genitais e neoplasias cervicais

O câncer cervical é fortemente associado à infecção pelo papilomavírus humano (HPV), sendo os tipos de alto risco, como o HPV-16 e o HPV-18, responsáveis por cerca de 70% dos casos. A infecção persistente por esses tipos pode causar alterações celulares precursoras de carcinomas invasivos. Outros fatores, como tabagismo, múltiplos parceiros sexuais, uso prolongado de contraceptivos orais e imunossupressão, aumentam o risco de progressão da infecção para lesões e câncer.

O diagnóstico precoce através do exame preventivo (Papanicolau) e a detecção do HPV são estratégias essenciais para a triagem. Ademais, as vacinas profiláticas têm demonstrado alta eficácia na prevenção das infecções pelos principais tipos oncogênicos de HPV, reduzindo significativamente a incidência da doença (SOHEILI *et al.*; 2021).

MÉTODO

Trata-se de uma revisão sistemática descritiva, produzida em novembro de 2024. As buscas foram feitas nas plataformas Scielo, Google Acadêmico, PubMed, livros referências em Oncologia e Genética, site do Ministério da Saúde e do Instituto Nacional do Câncer (INCA). Os descritores utilizados são "Câncer cervical", "Neoplasia", "Carcinoma do colo do útero", "HPV (Papilomavírus humano)".

Os critérios de inclusão envolvem artigos científicos completos, escritos em português e em inglês, publicados nos últimos 5 anos. Os critérios de exclusão envolvem artigos incompletos e com tangenciamento do tema. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, abordando categorias com títulos e subtítulos, a fim de expor minuciosamente as informações apresentadas.

FISIOPATOLOGIA

A maioria dos tumores de colo do útero é de origem epitelial e é causada por subtipos oncológicos de HPV (sigla em inglês para Papilomavírus Humano). Esse agente etiológico apresenta tropismo pelas células escamosas imaturas da zona de transformação, uma região do colo uterino onde as células glandulares da endocérvice se encontram com as células escamosas da ectocérvice.

A maioria das infecções por HPV é transitória e eliminada em poucos meses pela resposta imune do hospedeiro. Contudo, um subconjunto de infecções persiste, e algumas delas causam lesões intraepiteliais escamosas (LIEs), que são lesões precursoras a partir das quais a maior parte dos carcinomas invasivos do colo do útero se desenvolve. O desenvolvimento da neoplasia intraepitelial cervical (NIC) e do carcinoma invasivo está, portanto, diretamente relacionado à exposição ao HPV. (Kumar; 2021).

Além disso, é importante ressaltar que a NIC (Neoplasia Intraepitelial Cervical) é uma lesão precursora com potencial de evolução para o câncer cervical uterino. Sua classificação é feita em três graus, de acordo com a profundidade das alterações celulares: LSIL/LIEBG (lesão intraepitelial de grau leve, NIC I), HSIL/LIEAG (lesão intraepitelial de grau moderado, NIC II) e HSIL/LIEAG (lesão intraepitelial de alto grau, NIC III) (KUMAR; 2021).

As oncoproteínas desempenham um papel central no ciclo de vida do Papilomavírus Humano, permitindo a replicação de células cancerosas mesmo diante dos sistemas de controle fisiológicos. As proteínas E6 e E7 das variantes de "alto risco" do HPV inibem, respectivamente, as proteínas p53 e RB, no hospedeiro, que são potentes supressores tumorais responsáveis por inibir a divisão de células escamosas enquanto estas sofrem maturação. Assim, explica-se o potencial carcinogênico no colo do útero e em outros locais suscetíveis à infecção por HPV (KUMAR; 2021).

Apesar da forte associação da infecção pelo HPV e o câncer do colo do útero, essa relação não é o suficiente para conduzir, por si só, o processo neoplásico. As lesões precursoras de alto grau nem sempre progridem para o câncer invasivo. Diversos outros fatores, tais como o estado imune e hormonal, bem como a coinfeção por outros agentes sexualmente transmissíveis, são considerados como potenciais contribuintes para a carcinogênese. Coletivamente, esses fatores favorecem a aquisição de mutações somáticas que envolvem tanto os oncogenes como os genes supressores de tumores.

IMPORTÂNCIA DA DETECÇÃO E DO DIAGNÓSTICO PRECOCE

O câncer do colo do útero é uma doença de alta prevalência, estando intimamente associa-

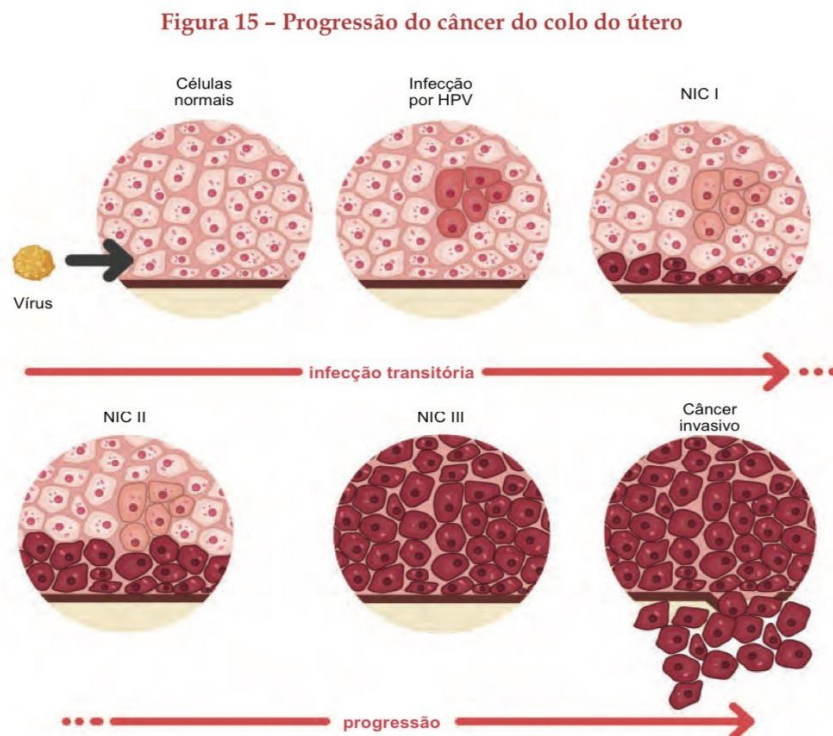
do à infecção pelo papilomavírus humano (HPV). O HPV é um vírus capaz de infectar a pele e as mucosas, sendo transmitido predominantemente por meio de relações sexuais. No entanto, a infecção pelo HPV, isoladamente, não é suficiente para causar o câncer; é necessário que a infecção seja persistente e que outros fatores contribuam para o desenvolvimento de alterações celulares que resultam no câncer cervical.

Existem mais de 150 tipos de HPV, classificados em duas categorias principais: HPV de baixo risco, associado a lesões benignas, como verrugas genitais e papilomas laríngeos, e HPV de alto risco (oncogênico), relacionado ao desenvolvimento de lesões precursoras de diversos tipos de câncer, incluindo o câncer do colo

do útero. Os tipos mais comuns de HPV oncogênicos associados ao câncer cervical são: HPV16 (53%), HPV18 (15%), HPV45 (9%), HPV31 (6%) e HPV33 (3%) (WILD, WEIDERPASS & STEWART, 2020).

O câncer cervical é caracterizado por uma evolução lenta, o que permite que intervenções de prevenção e diagnóstico precoce tenham um impacto significativo no tratamento e nos desfechos clínicos. Conforme descrito no documento Detecção Precoce do Câncer, publicado pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA) em 2021, a progressão do câncer cervical pode ser visualizada por meio de imagens que demonstram o desenvolvimento das lesões ao longo do tempo (**Figura 16.1**).

Figura 16.1 Progressão do câncer do colo de útero



Fonte: Equipe NEAD/INCA.

A **Figura 16.1**, ilustra essa progressão, destacando que as infecções por HPV e as lesões de baixo grau (NIC I) são frequentemente transitórias. Por outro lado, as lesões precursoras (NIC II e III) representam alterações de alto grau com maior potencial de progressão para o câncer invasivo.

O rastreamento, definido como a aplicação de testes em indivíduos assintomáticos de uma população-alvo, é uma medida essencial, permitindo a identificação de lesões precursoras, antes de se tornarem malignas, e alterações em estágios iniciais. Isso contribui para maiores chances de cura, redução da morbimortalidade e dos custos no sistema de saúde. (World Health Organization, 2020) (INCA, 2021).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) classifica o rastreamento em duas modalidades: organizado (populacional), caracterizado pelo monitoramento das informações da população e dos indicadores relacionados ao programa de rastreamento, e oportunístico, que ocorre por iniciativa do próprio indivíduo ou por indicação de um profissional de saúde (INCA, 2021).

Sob essa ótica, a prevenção primária, por meio de medidas como a vacinação contra o HPV e o uso de preservativos, é eficaz na diminuição significativa do risco de infecção pelo vírus. Já a prevenção secundária, tem papel fundamental no diagnóstico precoce, que aumenta consideravelmente as chances de cura, e é composta por exames como o papanicolau (colpocitologia oncológica), a colposcopia e métodos avançados de detecção de DNA viral, como a captura híbrida e o PCR. Essas estratégias, portanto, devem ser prioritárias nas políticas de saúde pública.

Nesse sentido, o exame citopatológico, o papanicolau, reconhecido mundialmente como eficiente e seguro, reduz a incidência do câncer do colo do útero quando associado ao tratamento de lesões endoepiteliais, impactando positi-

vamente o perfil epidemiológico da doença (FERREIRA *et al.*, 2022). O exame é indicado para mulheres entre 24 e 64, que já iniciaram a atividade sexual, a cada três anos, após a realização de dois exames anuais consecutivos, bem como para homens trans que mantêm os órgãos reprodutivos femininos (INCA, 2021). A ampla utilização do papanicolau em programas de rastreamento deve-se a sua simplicidade e eficácia na identificação de alterações cervicais. Por conseguinte, nos casos de resultados anormais identificados no exame, a colposcopia é indicada, assim utiliza-se o colposcópio para ampliar e iluminar o colo uterino após a aplicação de ácido acético, facilitando a identificação de lesões (OLUSOLA *et al.*, 2019).

Adicionalmente, testes moleculares para detecção de DNA ou RNA de HPV de alto risco, especialmente dos tipos 16 e 18, têm demonstrado alta sensibilidade e se consolidaram como ferramentas valiosas no diagnóstico e manejo do câncer cervical. Esses testes são particularmente indicados em populações de maior risco ou como parte de estratégias de rastreamento primário, conforme diretrizes internacionais. A integração dessas técnicas permite identificar precocemente mulheres com maior risco de progressão da doença, contribuindo para a redução significativa da morbimortalidade associada ao câncer cervical (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021).

A combinação dessas ferramentas aumenta a eficácia no diagnóstico precoce possibilitando intervenções oportunas e redução significativa da morbimortalidade associada à doença. Em estágios iniciais, o diagnóstico aumenta significativamente as chances de sucesso no tratamento, possibilitando a adoção de abordagens terapêuticas menos invasivas. O tipo histológico mais comum é o carcinoma escamoso, responsável por 70% a 90% dos casos, seguido pelo adenocarcinoma, que representa de 10% a 25%

dos diagnósticos. Embora mais raros, subtipos como os carcinomas adenoescamosos e de pequenas células são frequentemente associados a prognósticos mais desfavoráveis, reforçando a importância do diagnóstico precoce para o sucesso terapêutico.

Compreende-se, então, que o câncer do colo do útero é uma doença prevenível, mas ainda representa um desafio significativo para a saúde pública. Para o seu controle e redução da mortalidade, é fundamental a integração de estratégias de prevenção primária, rastreamento regular e políticas públicas que garantam acesso equitativo a essas medidas. Além disso, a disponibilidade de tratamentos eficazes e a detecção precoce da doença são condições indispensáveis para o sucesso dos programas de rastreamento. Os exames utilizados devem ser precisos, seguros e de fácil acesso, enquanto uma infraestrutura adequada é essencial para garantir serviços de rastreamento eficientes, que promovam investigação diagnóstica e ofereçam tratamento de qualidade (INCA, 2021).

VACINAÇÃO CONTRA O HPV COMO ESTRATÉGIA PRIMÁRIA

A introdução da vacinação contra o papilomavírus humano (HPV) é essencial como forma de prevenção primária contra o câncer cervical, prevenindo a infecção pelo vírus e contribuindo diretamente para a redução da incidência dessa neoplasia (INCA, 2021).

Aproximadamente 70% dos casos de câncer de colo do útero, estão associados aos tipos 16 e 18 do HPV, já os tipos 6 e 11 são os principais responsáveis por mais de 90% das infecções que resultam em verrugas genitais. Esses quatro tipos são contemplados pela vacina quadrivalente recombinante, que tem sido disponibilizada pelo Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil desde 2014, por meio do Programa Na-

cional de Imunização (SANTOS, SANTOS & FERNANDES, 2023).

Em âmbito global, a Organização Mundial da Saúde (OMS) apresentou, na publicação *A Estratégia Global para Acelerar a Eliminação do Câncer Cervical* como um Problema de Saúde Pública, a meta de reduzir a incidência da neoplasia para menos de 4 casos por 100.000 mulheres, a nível global. Para isso, foram estabelecidas metas como a de vacinar 90% das meninas contra o HPV até os 15 anos de idade. Estima-se que o cumprimento dessa vacinação profilática possa prevenir mais de 45 milhões de mortes relacionadas ao câncer cervical (PR-UDDEN *et al.*, 2022), o que evidencia a vacinação como uma das estratégias mais eficazes para combater a doença e reduzir a mortalidade em escala mundial.

Atualmente, 114 países adotaram a vacinação contra o HPV em seus programas de saúde pública, oferecendo duas ou três doses (SANTOS, SANTOS & FERNANDES, 2023). No Brasil, houve a implementação da vacina no calendário de imunização com distribuição gratuita pelo SUS. Inicialmente, em 2014, as doses eram contempladas para meninas de 9 a 13 anos, entretanto, ampliou-se a faixa etária para incluir meninas de 9 a 14 anos, como também incluiu meninos de 11 a 14 anos. A recomendação de vacinar meninos e meninas durante a adolescência, antes do início da atividade sexual, é uma estratégia crucial para prevenir infecções pelo vírus e suas consequências a longo prazo. Além disso, o HPV é responsável por uma série de doenças além do câncer cervical, como também cânceres de vulva, vagina, pênis e orofaringe, podendo afetar ambos os sexos (CARVALHO & ARAÚJO, 2021).

Nesse sentido, a intervenção precoce é vital, pois oferece a proteção necessária antes que a exposição ao HPV ocorra, garantindo uma resposta imunológica forte e duradoura, que pode

reduzir consideravelmente os casos de cânceres associados ao HPV ao longo dos anos. A adesão à vacina, desde o início do esquema vacinal até a conclusão das doses, torna-se essencial para garantir a máxima eficácia da imunização. Ademais, abranger os adolescentes do sexo masculino na vacinação contribui para a proteção de todos, pois reduz a circulação do vírus e, consequentemente, a probabilidade de infecção.

O Programa Nacional de Imunização possui como objetivo alcançar uma cobertura vacinal de pelo menos 80% para a primeira e segunda dose. Em 2014, 87% dos municípios brasileiros conseguiram atingir a meta para a primeira dose, mas apenas 32% alcançaram a meta para a segunda dose. As razões para essa baixa adesão incluem dificuldades de acesso à vacinação, falhas nos registros das doses aplicadas, erros de digitação e imprecisões nos dados demográficos utilizados para estimar a quantidade de indivíduos na faixa etária alvo. Em adição, diversos fatores individuais associam-se à baixa cobertura vacinal de HPV, como o baixo nível educacional, a baixa renda, a residência em áreas rurais, o difícil acesso à informação e aos serviços de saúde, além das barreiras impostas por crenças religiosas (MOURA, CODEÇO & LUIZ; 2020).

Observa-se uma relação direta entre desenvolvimento e cobertura vacinal, uma vez que áreas mais desenvolvidas frequentemente apresentam melhores índices de imunização. Ao analisar, a nível populacional, fatores sociais e estruturais influenciam na taxa de vacinação de uma determinada região. Nota-se que aspectos como condições de moradia e acesso a serviços essenciais, como coleta de lixo e água encanada, refletem o nível socioeconômico de uma localidade. Dessa forma, municípios com maior poder aquisitivo possuem melhores condições para alcançar as metas preconizadas, uma vez que esses lugares possuem maior

acesso a informações sobre campanha de vacinação, recursos mais adequados para gerar uma maior eficácia dessas campanhas e oferecem uma rede de serviços de saúde mais estruturada, facilitando o acesso à vacina. (MOURA, CODEÇO & LUIZ; 2020).

A queda da cobertura nacional contra o HPV configura-se como um desafio global, com implicações significativas para a saúde da população e para o sistema de saúde. O Brasil segue essa tendência, visto que, segundo o Ministério da Saúde, em 2019, a taxa de imunização entre meninas era de 87,08%, mas em 2022 caiu para 75,81%. A queda também é observada entre os meninos, pelo fato que em 2019 apresentava um índice de 61,55% e, em 2022, caiu para 52,16%.

Esses dados evidenciam a necessidade de políticas públicas que incentivem a adesão à vacina, bem como a disseminação de informações que conscientizem sobre os benefícios da vacina, esclarecendo dúvidas e desmistificando informações errôneas que circulam sobre a imunização, visando despertar o interesse dos adolescentes acerca da temática e interromper o ciclo de propagação da doença.

TRATAMENTO

O tratamento adequado do câncer cervical é estruturado de acordo com o estágio clínico e com o tipo da doença e tem como objetivo eliminar o tumor, prevenir a progressão, reduzir a mortalidade e diminuir os custos de saúde, além de aliviar o impacto emocional e social sobre os pacientes e suas famílias.

Nos estágios iniciais, quando o tumor está restrito ao colo do útero, a cirurgia é a abordagem primária. Histerectomia radical e conização são opções comuns, enquanto a traquelectomia pode ser indicada para conservação da função reprodutiva. De acordo com estudos, a cirurgia nesses estágios apresenta altas taxas de

sucesso quando realizada em centros especializados (CHASSEUR *et al.*, 2022).

A conização é indicada para casos de câncer *in situ* ou tumores pequenos restritos ao colo do útero, permitindo a preservação da fertilidade da paciente (FRANCO & ARROSSI, 2020). Em situações em que a preservação da fertilidade não é uma prioridade ou em lesões maiores, a histerectomia, que pode ser total ou radical, é a abordagem preferida, dependendo da extensão do tumor (DENNY & ANORLU, 2023). Já a traquelectomia, que envolve a remoção do colo do útero e tecidos adjacentes, além da remoção de linfonodos para avaliar a disseminação do câncer, é uma opção menos radical que a histerectomia, com o objetivo de manter o útero intacto e possibilitar que a mulher tenha chances de engravidar após a cirurgia (KOHLENER *et al.*, 2024).

Nos casos de câncer localmente avançado, quando o tumor já compromete estruturas adjacentes, o tratamento padrão envolve radioterapia combinada com quimioterapia baseada em compostos de platina. Essa estratégia integrada aumenta a eficácia do controle tumoral, pois a quimioterapia potencializa os efeitos da radioterapia. Em alguns casos, a cirurgia radical, como a histerectomia estendida, pode ser indicada, especialmente para pacientes que não responderam adequadamente ao tratamento inicial (BHATLA & NEERJA *et al.*, 2021).

Para cânceres em estágio avançado, onde há disseminação para órgãos distantes, o foco do tratamento recai sobre terapias sistêmicas. A quimioterapia, frequentemente associada a terapias-alvo, como o bevacizumabe, é utilizada para controlar a progressão da doença. Recentemente, imunoterápicos, como o pembrolizumabe, mostraram resultados promissores em casos avançados, explorando a relação entre o HPV e a resposta imunológica (BHATLA & NEERJA *et al.*, 2021).

Além das terapias específicas para o câncer, para pacientes com câncer cervical avançado, o tratamento vai além da abordagem do tumor, sendo essencial proporcionar cuidados abrangentes para aliviar o sofrimento físico e emocional. Nesse contexto, os cuidados paliativos têm como objetivo aliviar sintomas como dor, fadiga e desconforto, promovendo uma melhor qualidade de vida (GOODMAN, 2019). Além disso, o suporte psicológico é fundamental, uma vez que muitos pacientes enfrentam desafios emocionais como ansiedade e depressão após o diagnóstico, e a psicoterapia ou grupos de apoio podem ser eficazes para melhorar o enfrentamento e a saúde mental dos pacientes (INCA, 2023).

CONCLUSÃO

O câncer cervical é uma das neoplasias mais comuns na população feminina, caracterizando-se por uma elevada taxa de letalidade. No entanto, as medidas de prevenção, rastreamento e diagnóstico estão amplamente disponíveis, com baixo custo e fácil acesso, o que evidencia que a alta prevalência em determinadas populações representa uma séria ameaça à saúde pública.

O tabagismo, múltiplos parceiros sexuais, uso prolongado de contraceptivos orais e imunossupressão aumentam o risco de progressão da infecção para lesões e para o câncer. O vírus papilomavírus humano (HPV), por meio da transmissão via mucosa e pele, durante relações sexuais, está intrinsecamente associado às infecções que levam a lesões que se desenvolvem nas neoplasias de colo do útero. Por isso, medidas de combate a esse agente etiológico e as suas formas de transmissão estão relacionadas à diminuição dos casos.

Para reduzir as taxas de mortalidade dessa doença, é necessário um conjunto de ações coordenadas nos âmbitos da saúde, educação e economia, além de investimentos significativos

na infraestrutura do país. Tais ações incluem a ampliação do acesso à vacinação contra o HPV, a intensificação dos programas de rastreamento como o exame citopatológico papanicolau, que pode ser feito regularmente nas consultas ginecológicas, e os testes de DNA para detecção de HPV, o que permitem a identificação de lesões precursoras e contribui para a redução expressiva da morbimortalidade associada ao câncer cervical. A disseminação de informações de educação sexual, como uso de preservativos nas escolas, nas unidades de saúde e nos próprios bairros e a conscientização dessas medidas preventivas também são ações de elevada relevância nesse contexto.

A vacinação contra o HPV tem demonstrado um impacto crucial na diminuição das taxas de infecção, na prevenção de lesões precancerosas e na redução de casos de câncer cervical, especialmente quando administrada antes da exposição ao vírus, durante a adolescência precoce. Estudos sistemáticos evidenciam que a eficácia da vacina é substancialmente maior em indivíduos vacinados antes do início da atividade sexual, com taxas de proteção superiores a 90% entre adolescentes de 9 a 14 anos.

Esses dados reforçam a necessidade de políticas públicas que priorizem a vacinação pre-

coce e promovam a adesão ao esquema vacinal completo. Nesse cenário, a integração de estratégias, incluindo vacinação em massa, rastreamento regular e programas de educação em saúde, é essencial para alcançar a erradicação do câncer cervical como problema de saúde pública. Tais medidas aproximam a sociedade do objetivo estabelecido pela Organização Mundial da Saúde, que busca reduzir globalmente essa doença.

A organização das estratégias de oferta da vacina nos municípios é essencial para garantir uma cobertura vacinal mais equitativa em todo o Brasil. Apesar da disponibilidade das vacinas nos serviços de saúde, a cobertura observada é heterogênea, especialmente quando se considera as diferenças econômicas e raciais entre as populações. Isso evidencia a necessidade de uma coordenação mais eficaz entre os gestores locais e federais, com foco na otimização dos recursos e na adaptação das estratégias conforme as características e necessidades específicas de cada região.

O fortalecimento dessas estratégias, aliado ao aumento da cobertura vacinal e à melhoria das condições de acesso ao tratamento, é fundamental para controlar a propagação do câncer cervical e diminuir seus impactos na sociedade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALEXIS SERGE CHASSEUR *et al.* Marek's Disease Virus Virulence Genes Encode Circular RNAs. *Journal of Virology*, v. 96, n. 9, 11 maio 2022.
- Bhatla N., Aoki D., Sharma D.N., Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet*, 2021.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Queda da cobertura vacinal contra o HPV representa risco de aumento de cânceres evitáveis no Brasil. 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2023/fevereiro/queda-da-cobertura-vacinal-contra-o-hpv-representa-risco-de-aumento-de-casos-de-canceres-evitaveis-no-brasil>. Acesso em: 30 nov. 2024.
- Câncer do Colo do Útero: a importância da detecção precoce na saúde da mulher | Revista JRG de Estudos Acadêmicos. revistajrg.com, 29 abr. 2024.
- CARVALHO, Ayla Maria Calixto de; ARAÚJO, Telma Maria Evangelista de. Fatores associados à adesão de adolescente à vacina contra Papilomavírus Humano: estudo transversal. *Texto Contexto - Enfermagem*, v. 30, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1980-265X-TCE-2020-0362>. Acesso em: 22 nov. 2024.
- Ciência & Saúde Coletiva. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/csc/i/2024.v29n3/>>
- CP, W.; E, W.; BW, S. World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention. [s.l: s.n.].
- DADOS E NÚMEROS SOBRE CÂNCER DO COLO DO ÚTERO Relatório Anual 2022. [s.l: s.n.]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/dados_e_numeros_colo_22setembro2022.pdf>.
- DENNY, L. A.; ANORLU, R. I. Cervical cancer: Prevention and treatment. **The Lancet**, v. 382, n. 9895, p. 889-899, 2023.
- Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/diretrizes-brasileiras-para-o-rastreamento-do-cancer-do-colo-do-utero>>.
- FERREIRA, M. DE C. M. *et al.* Detecção precoce e prevenção do câncer do colo do útero: conhecimentos, atitudes e práticas de profissionais da ESF. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 27, p. 2291–2302, 27 maio 2022.
- FILHO, Geraldo Brasileiro. *Bogliolo Patologia*. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan: Editora Guanabara Koogan Ltda., 2021.
- FRANCO, E. L.; ARROSSI, S. Screening for cervical cancer: A global perspective. **Gynecologic Oncology Reports**, v. 10, n. 2, p. 45-55, 2020 DOI: 10.55892/jrg.v7i14.1018.
- GILSON, T. *et al.* Human Papillomavirus 31 Tyrosine 102 Regulates Interaction with E2 Binding Partners and Episomal Maintenance. *Journal of Virology*, v. 94, n. 16, 3 jun. 2020 DOI: 10.55892/jrg.v7i14.1018.
- GOODMAN, A. HPV Testing as a Primary Screening Tool: Key Advances and Challenges. **Oncology Reference Book**. Elsevier, 2019.
- INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). Controle do Câncer do Colo do Útero. Ministério da Saúde, 2023.
- INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA; MINISTÉRIO DA SAÚDE. Detecção precoce do câncer. 2021. Disponível em: <http://controlecancer.bvs.br/> e <http://www.inca.gov.br>. Acesso em: 22 nov. 2024.
- KUMAR, Vinay. *Robbins Patologia Básica*. 10. ed. Rio de Janeiro: GEN - Grupo Editorial Nacional S.A., 2021.
- KOHLER, C. *et al.* Radical vaginal trachelectomy: long-term oncologic and fertility outcomes in patients with early cervical cancer. *International Journal of Gynecological Cancer*, p. ijgc-005274, 10 abr. 2024.
- LUIZAGA, C. T. DE M. *et al.* Recent changes in trends of mortality from cervical cancer in Southeastern Brazil. *Revista de Saúde Pública*, v. 57, p. 25, 17 abr. 2023 DOI: 10.55892/jrg.v7i14.1018.
- Miranda, L. de J.; Jesus, B. L. P. de; Alves, D. G.; Silva, E. V. J. da; Silva Júnior, J. E. F. de; Vleira, T. .; Dias, S. Câncer do Colo do Útero: a importância da detecção precoce na saúde da mulher. *Revista JRG de Estudos Acadêmicos*

BRASIL, São Paulo, v. 7, n. 14, p. e141018, 2024. DOI: 10.55892/jrg.v7i14.1018. Disponível em: <https://revistajrg.com/index.php/jrg/article/view/1018>. Acesso em: 23 nov. 2024.

MOURA, Livia de Lima; CODEÇO, Claudia Torres; LUZ, Paula Mendes. Cobertura da vacina papilomavírus humano (HPV) no Brasil: heterogeneidade espacial e entre coortes etárias. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 24, p. 1-12, 2021. DOI: 10.1590/1980-549720210001. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1980-549720210001>. Acesso em: 30 nov. 2024.

OLUSOLA, Patti; BANERJEE, Hirendra Nath; PHILLEY, Julie V.; DASGUPTA, Santanu. Human Papilloma Virus-Associated Cervical Cancer and Health Disparities. *Cells*, v. 8, n. 6, p. 622, 2019. DOI: 10.3390/cells8060622. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/cells8060622>. Acesso em: 23 nov. 2024.

PROADI. Disponível em: <<http://hospitais.proadi-sus.org.br/projeto/estudo-pop-brasil>>.

PRUDDEN, Holly J. *et al.* Understanding the public health value and defining preferred product characteristics for therapeutic human papillomavirus (HPV) vaccines: World Health Organization consultations, October 2021—March 2022. *The Lancet Oncology*, v. 40, n. 41, p. 5843-5855, 29 set. 2022. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(22\)00356-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00356-9). Acesso em: 22 nov. 2024.

SANTOS, Wagner Mesojedovas; SANTOS, Debora Mesojedovas; FERNANDES, Márcia Santana. HPV immunization in Brazil and proposals to increase adherence to vaccination campaigns. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2023057005410>. Acesso em: 22 nov. 2024.

SciELO. Prevenção e tratamento do câncer cervical: desafios e avanços. Disponível em: <https://www.scielo.org>. Acesso em: 22 nov. 2024.

SOHEILI, M. *et al.* Human papilloma virus: A review study of epidemiology, carcinogenesis, diagnostic methods, and treatment of all HPV-related cancers. *Medical Journal of The Islamic Republic of Iran*, v. 35, n. 35, 30 abr. 2021.

WILD, C. P., Weiderpass, E., & Stewart, B. W. (2020). World cancer report. Disponível em https://www.iarc.who.int/cards_page/world-cancer-report/. Acesso 22 nov. 2024.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Cervical Cancer. Disponível em: <https://www.who.int>. Acesso em: 22 nov. 2024.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention. Disponível em: <<https://www.who.int/publications/i/item/9789240030824>>.

WORLD JOURNAL OF EXPERIMENTAL Medicine. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<https://bsdwebstorage.blob.core.windows.net/ejournals-2220-315x/WJEMv14i3.pdf>>. Acesso em: 25 nov. 2024.

Capítulo 17

CIRURGIA ROBÓTICA NO TRATAMENTO DO CÂNCER COLORRETAL: INOVAÇÃO, IMPACTO E DESAFIOS FUTUROS

LAURA ROPPA MABONI¹
FRANCISCO MARTINS LAMAS¹
PEDRO BORTOLUZZI ESCOBAR DA SILVA¹
PEDRO HENRIQUE FILIPIN VON MUHLEN¹
PEDRO ARTHUR ZIMMER SILVEIRA¹
LUÍSA GODOY¹
NATÁLIA VIVIAN LOSS¹
IAGO TOMASI¹
CLARA RUCKERT JUNGKENN¹
FRANCISCO RATTO FABRIS¹
JULIA ROCHA NUNES¹
MARIA EDUARDA ISALINO E SILVA¹

¹Discente – Medicina na Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

Palavras-Chave: Neoplasias Colorretais; Cirurgia Robótica; Laparoscopia.

INTRODUÇÃO

O câncer colorretal representa uma das neoplasias mais comuns e letais no mundo, sendo uma preocupação crescente em populações que enfrentam o envelhecimento e mudanças no estilo de vida. A cirurgia, particularmente a ressecção curativa, é fundamental no tratamento desta doença, fornecendo não apenas controle local do tumor, mas também a base para o estadiamento e o planejamento de terapias adjuvantes (XUE *et al.*, 2023). No entanto, a busca contínua por abordagens que reduzam as complicações perioperatórias, melhorem os resultados funcionais e oncológicos e ampliem as indicações cirúrgicas impulsionou a adoção de tecnologias avançadas, como a cirurgia robótica.

A introdução de plataformas robóticas, como o sistema da Vinci®, revolucionou o campo da cirurgia minimamente invasiva. Essa tecnologia proporciona visão tridimensional ampliada, instrumentos articulados que aumentam a destreza cirúrgica e um ambiente ergonômico para o cirurgião, aspectos que superam limitações técnicas significativas da laparoscopia convencional, especialmente em áreas anatômicamente complexas, como a pelve profunda (BAEK, 2022). Apesar desses avanços, a cirurgia robótica enfrenta desafios substanciais relacionados a custos, tempo operatório prolongado e a necessidade de maior evidência para justificar sua superioridade clínica em relação às abordagens laparoscópicas tradicionais.

Embora a cirurgia laparoscópica tenha substituído amplamente a cirurgia aberta como a abordagem padrão para o câncer colorretal, limitações técnicas persistem. A falta de articulação nos instrumentos, a visão bidimensional e a necessidade de assistência constante para a manipulação da câmera aumentam a complexidade em procedimentos como a excisão total do mesorreto em câncer de reto baixo. Além disso, a

curva de aprendizado para laparoscopia avançada pode ser íngreme, restringindo sua aplicação ampla e consistente entre os cirurgiões (BAEK *et al.*, 2022).

Essas limitações são mais evidentes em pacientes com características desafiadoras, como obesidade ou tumores localizados em regiões difíceis de acessar. Estudos têm demonstrado que a taxa de conversão para cirurgia aberta permanece alta nesses casos, impactando negativamente os resultados a curto e longo prazo. Nesse contexto, a cirurgia robótica surgiu como uma alternativa promissora, oferecendo melhor visualização e controle em espaços confinados, com taxas reduzidas de conversão para laparotomia (XUE *et al.*, 2023).

Este capítulo tem como objetivo explorar o papel crescente da cirurgia robótica no tratamento do câncer colorretal, avaliando suas inovações tecnológicas, impacto clínico e os desafios para sua adoção em larga escala. Serão discutidas as vantagens técnicas específicas dessa abordagem em comparação com as cirurgias laparoscópica e aberta, destacando evidências clínicas que sustentam sua utilização em cenários complexos. Além disso, este texto abordará os desafios econômicos e educacionais que limitam a disseminação da tecnologia, ao mesmo tempo que aponta para futuros desenvolvimentos, como integração de inteligência artificial e plataformas robóticas avançadas.

MÉTODO

O presente capítulo constitui uma revisão narrativa da literatura realizada durante o mês de novembro de 2024. O estudo foi realizado na base de dados PubMed/MEDLINE, com ênfase em publicações sobre cirurgia robótica no manejo do câncer colorretal. A estratégia de busca utilizada foi: “(“colorectal neoplasm” OR “colonic neoplasm” OR “sigmoide neoplasms” OR “colorectal cancer”[MeSH] OR “Colorectal

Malignancy” OR “Colorectal Carcinoma”) AND (colectomy OR “colon resection” OR sigmoidectomy OR “Laparoscopic” OR “Laparoscopically-Assisted Colorectal Surgery”) AND (“robotic surgery” OR “robotic surgical procedures” OR “Robot-Assisted Surgery” OR “Da Vinci Surgery” OR “robotic”). Os critérios de inclusão incluíram artigos publicados nos últimos cinco anos, alinhados com o tema proposto; artigos que não se enquadraram no foco principal do estudo foram desconsiderados na análise.

Além disso, foram realizadas buscas específicas sem a utilização de filtros determinados, com o objetivo de coletar informações complementares, além da análise de artigos mencionados nas referências encontradas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Histórico e evolução da cirurgia robótica em oncologia colorretal

A introdução da cirurgia robótica na prática cirúrgica moderna representa uma das mais importantes inovações tecnológicas da medicina (BAEK *et al.*, 2022). No campo da oncologia colorretal, a aplicação da robótica começou com o desenvolvimento das primeiras plataformas, que visavam melhorar a precisão e a eficácia das técnicas cirúrgicas tradicionais (BAEK *et al.*, 2022). O primeiro marco importante na aplicação de sistemas robóticos em cirurgia colorretal foi a adaptação do sistema Da Vinci®, que se consolidou como um dos mais utilizados no mundo devido às suas especificidades (BAEK *et al.*, 2022). Estudos iniciais revelaram que a utilização de plataformas robóticas em procedimentos de câncer colorretal poderia melhorar os resultados cirúrgicos, como menor sangramento e recuperação mais rápida, em comparação com a laparotomia convencional (BAEK *et al.*, 2022).

Nos primeiros anos de cirurgia robótica, a técnica foi aplicada principalmente em procedimentos de ressecção do cólon e reto (COCHETTI *et al.*, 2020). A técnica rapidamente se popularizou devido aos benefícios como menor tempo de internação e redução de complicações (BAE *et al.*, 2021). Com o tempo, a robótica foi se tornando cada vez mais acessível, com a introdução de sistemas de menor custo e inovações como o sistema robótico de um único portal, que permitiu a recuperação ainda mais rápida (GUO *et al.*, 2023). Esses avanços levaram a um aumento contínuo na utilização da cirurgia robótica, especialmente em casos de câncer colorretal em pacientes com condições anatômicas desafiadoras, como obesidade ou tumores baixos no reto (CHO *et al.*, 2024). Os benefícios clínicos da cirurgia robótica, como maior precisão, redução de complicações e menor trauma para os pacientes, são bem documentados (COCHETTI *et al.*, 2020). Além disso, os resultados oncológicos com a robótica têm sido comparáveis aos da laparoscopia, mas com vantagens adicionais em termos de tempo operatório e recuperação (CUK *et al.*, 2021).

A evolução das técnicas robóticas também permitiu a realização de procedimentos simultâneos, como a ressecção retal associada a uma nefrectomia parcial, ampliando as possibilidades terapêuticas para pacientes com múltiplos problemas clínicos (COCHETTI *et al.*, 2020). Porém, apesar dos avanços, o alto custo das plataformas robóticas e a falta de evidências robustas para algumas restrições ainda apresenta desafios importantes para uma ampla adoção dessa técnica (CUK *et al.*, 2021). A expansão futura da cirurgia robótica no tratamento do câncer colorretal dependerá de vários fatores, incluindo a melhoria da acessibilidade das tecnologias, o treinamento de novos profissionais e o acúmulo de dados de longo prazo sobre os resultados clínicos e oncológicos (BAEK *et al.*,

2022). As expectativas para os próximos anos são positivas, com a incorporação de novas tecnologias, como inteligência artificial e sistemas de realidade aumentada, que podem tornar os procedimentos ainda mais precisos e seguros (BAEK *et al.*, 2022).

Excisão total do mesorreto

A excisão mesorretal total (TME) é uma técnica cirúrgica padrão para o tratamento do câncer retal, especialmente em tumores localizados no terço médio e inferior do reto. A TME envolve a remoção em bloco do mesorreto, que inclui estruturas vasculares e linfáticas associadas, tecido adiposo e a fáscia mesorretos, através de uma dissecação precisa, com o objetivo de preservar os nervos autonômicos (HU *et al.*, 2022; KIM *et al.*, 2015). Esta técnica é projetada para remover radicalmente as regiões de drenagem linfática dos tumores localizados acima do nível dos músculos levantadores do ânus, com o objetivo de minimizar a recorrência local e garantir margens de ressecção negativas (HU *et al.*, 2022).

A TME por videolaparoscopia tem sido o principal procedimento no tratamento do câncer retal, contudo apresenta limitações na sua realização, como uma significativa taxa de conversão, a permanência de margens de ressecção positivas, a visualização em duas dimensões e a redução na destreza manual. A TME robótica, introduzida em 2007 com o sistema da Vinci, supera parte desses desafios ao oferecer visão tridimensional de alta qualidade, braços robóticos que replicam movimentos naturais, maior estabilidade dos instrumentos e uma maior ergonomia que permite a redução de tremores (BAE, 2022).

A TME robótica compreende etapas críticas, iniciando pela dissecação posterior, onde o mesorreto é cuidadosamente separado da fáscia pré-sacral em direção ao assoalho pélvico, com

o objetivo de proteger os nervos hipogástricos superiores e o plexo hipogástrico. Essa dissecação profunda permite mobilizar o mesorreto até o nível do assoalho pélvico. Na sequência, realiza-se a dissecação anterior, separando o mesorreto da próstata ou da vagina, conforme o sexo do paciente, enquanto se preservam o plexo pélvico e os feixes neurovasculares. A dissecação posterolateral é conduzida com precisão para proteger estruturas nervosas essenciais, como os nervos hipogástricos e o plexo pélvico, fundamentais para a função urinária e sexual. Por fim, a dissecação circunferencial é completada até o assoalho pélvico, garantindo a remoção integral do mesorreto como um bloco oncológico (KIM *et al.*, 2015).

A comparação entre a TME robótica e TME laparoscópica para o tratamento do câncer retal destaca diferenças importantes, especialmente no tempo operatório e nas taxas de conversão. Embora a TME robótica geralmente tenha um tempo cirúrgico mais longo, apresenta taxas de conversão significativamente mais baixas, sendo particularmente vantajosa em casos de anatomia pélvica complexa ou tumores avançados localmente, onde a precisão e a estabilidade da plataforma robótica reduzem a necessidade de conversão para cirurgia aberta (BAEK *et al.* 2022).

As principais indicações para a TME robótica incluem o tratamento de cânceres retais localmente avançados, onde a cirurgia local não é suficiente, e quando a preservação do esfíncter é possível e desejada. A técnica é apropriada para pacientes que necessitam de dissecação dos linfonodos pélvicos laterais (LPND) devido à possibilidade de metástases, uma vez que a combinação da TME com a LPND pode reduzir a taxa de recorrência local. A escolha da TME robótica deve considerar a experiência do cirurgião e a disponibilidade de recursos, uma vez que a técnica pode ser mais dispendiosa e re-

quer um tempo operatório mais longo em comparação com a abordagem laparoscópica (HU C *et al.*, 2022).

Após a realização de uma excisão total do mesorreto (TME) para o tratamento do câncer colorretal com técnicas robóticas, o pós-operatório tende a apresentar benefícios significativos. Primeiramente, a recuperação mais rápida com técnicas minimamente invasivas pode facilitar o início precoce de tratamentos adjuvantes necessários, como a quimioterapia, melhorando o prognóstico geral (KIM, 2015).

Além disso, a tecnologia robótica permite uma intervenção extremamente precisa, possibilitando a preservação dos nervos pélvicos, responsáveis pela manutenção das funções urinárias e sexuais. Isso é especialmente relevante em casos com pélvis profundas ou estreitas, onde a abordagem laparoscópica pode ser limitada (KIM, 2015). Além disso, a redução nas taxas de conversão para cirurgia aberta, como já citado, contribui para um pós-operatório menos agressivo e com menor incidência de complicações graves (BAEK, 2021).

As taxas de complicações imediatas, como perda de sangue e íleo pós-operatório, são comparáveis às da laparoscopia em geral, mas em pacientes obesos ou com tumores baixos, o uso da tecnologia robótica mostrou vantagens na recuperação pós-operatória (BAEK, 2021). A possibilidade de manipulação mais precisa do mesorreto e da região pélvica inferior, facilitada pelo robô, reduz o risco de danos estruturais e permite margens de ressecção adequadas, essenciais para o controle oncológico local e prevenção de recidivas (KIM, 2015).

Não foram achadas outras diferenças significativas em desfechos de curto prazo, como complicações intraoperatórias e pós-operatórias e tempo de internação hospitalar (BAEK *et al.*, 2022; BAE, 2022). A literatura mostrava equivalência entre os desfechos oncológicos de lon-

go prazo na TME robótica e laparoscópica (BAE, 2022; HU C *et al.*, 2022), porém foi descrito que a TME robótica é um fator prognóstico significativo para a sobrevivência global e específica do câncer em análise multivariada (BAE, 2022). No entanto, uma das principais desvantagens permanece sendo o alto custo associado com o procedimento realizado por via robótica, cerca de 1,3-2,5 vezes maior por procedimento que a cirurgia laparoscópica (BAEK, 2022).

Dissecção robótica de linfonodos pélvicos laterais

A dissecção robótica de linfonodos pélvicos laterais (LPND) é um procedimento cirúrgico minimamente invasivo que utiliza um sistema robótico para remover os linfonodos pélvicos laterais (LPLN). Essa técnica, por meio da precisão da plataforma robótica, visa melhorar os resultados oncológicos.

Os LPLN, localizados na pelve lateral, representam um local potencial de disseminação do câncer colorretal e portanto a dissecção de linfonodos pélvicos laterais (LPLN) utilizando a plataforma robótica surge como uma técnica promissora no tratamento da patologia. (BAE, 2022)

No entanto, há divergências na indicação da LPND para câncer colorretal. No Japão, a LPND é recomendada rotineiramente para casos de câncer retal T3 ou superior, com a borda inferior do tumor localizada abaixo da reflexão peritoneal, dado o risco de metástase de até 25 % relatado (BAEK, 2022).

Já no Ocidente, a radioterapia é a abordagem preferencial para metástases em LPLN e portanto a LPND é reservada para casos específicos, como recorrência após radioterapia pré-operatória, tornando-se um procedimento menos frequente na prática cirúrgica ocidental (BAEK, 2022).

Desse modo, a LPND convencional torna-se tecnicamente desafiadora para cirurgiões o-

cidentais menos familiarizados com a anatomia da região pélvica lateral e o risco de lesão às estruturas adjacentes representa uma grande preocupação. Assim, a cirurgia robótica surge como uma ferramenta promissora para superar esses desafios, oferecendo um campo visual estável e magnificado, contra-tração eficaz e instrumentos articulados com maior destreza e amplitude de movimento, os quais aumentam a efetividade na dissecação dos linfonodos (BAEK, 2022)

Ainda, a técnica pode ser aprimorada por meio da tecnologia de fluorescência com infravermelho próximo (NIF) integrada à plataforma robótica, potencializando a precisão da LPND. A injeção de indocianina verde (ICG) ao redor do tumor, seguida da detecção da fluorescência pelo sistema robótico permite a visualização em tempo real dos linfonodos e a identificação precisa daqueles que apresentam metástases (BAE, 2022)

Dessa maneira, o pós-operatório de pacientes que foram submetidos à dissecação de linfonodos laterais através de técnica robótica, tende a ser menos prejudicial, pois a precisão dos movimentos robóticos minimiza os danos aos tecidos circundantes, promovendo uma cicatrização mais eficiente. Além disso, uma abordagem minimamente invasiva também resulta em menores incisões, reduzindo a dor pós-operatória, o risco de infecção e o tempo de recuperação (BAEK, 2022).

O prognóstico para pacientes que passaram por esse procedimento, no contexto do câncer de cólon, é variável, pois depende de uma série de fatores. A literatura aponta que a presença de invasão vascular e perineural é um indicativo de maior agressividade tumoral e está associada a um prognóstico mais crítico. Ademais, seu subtipo histológico, a lateralidade (os tumores do lado direito tendem a ser mais agressivos) e seu estágio são características importantes para de-

finir um prognóstico. Outro fator interessante de se levar em conta seria a quantidade de linfonodos retirados durante o procedimento. De acordo com a literatura, pacientes submetidos à dissecação de mais de 22 linfonodos apresentam maiores taxas de sobrevida, pois a coleta de um maior número de linfonodos melhora o estadiamento do câncer, ou seja, aumenta a precisão na identificação de metástases linfáticas (BAEK, 2022).

Especificidades da cirurgia robótica aplicada ao câncer de cólon

O sistema robótico mostrou-se muito favorável a cirurgias em um espaço estreito devido às suas características técnicas. (BAEK, 2022) Dessa forma, no que tange a cirurgia colorretal, a robótica tem sido mais amplamente aplicada à cirurgia retal, pois, em consonância com a literatura geral, um ensaio clínico randomizado de KOEPark *et al.* mostrou que a hemicolectomia direita laparoscópica assistida por robótica não forneceu nenhum benefício significativo sobre a hemicolectomia direita laparoscópica convencional para justificar seu custo. (BAEK, 2022; TOH *et al.*, 2024) A excisão mesocólica completa (CME) e ligadura vascular central (CVL), ou também chamada de hemicolectomia direita, consiste na remoção de parte do cólon direito ao longo de planos embriológicos, associada com laqueação vascular central, obtendo um espécime operatório com um envelope mesocólico íntegro, sendo indicada para tratar tumores no ceco, cólon ascendente ou ângulo hepático (BAE, 2022; FRANCESCHILLI, 2021). Após a mobilização da parte ressecada, procede-se com a anastomose íleo-cólica, que pode ser realizada de várias maneiras, término-terminal, término-lateral e látero-lateral (FRANCESCHILLI, 2021).

A CME laparoscópica padrão demonstra viabilidade e segurança com resultados oncológicos satisfatórios. No entanto, CME com CVL

laparoscópica é um procedimento desafiador, devido à dificuldade técnica da anastomose intracorpórea. (BAE, 2022) A via robótica oferece benefícios ao permitir a realização da anastomose intracorpórea de forma mais fácil, utilizando um grampeador articulador robótico que elimina a necessidade de dissecções colônicas excessivas e facilita a sutura. (BAEK, 2022) Além disso, a colectomia realizada roboticamente para câncer de cólon do lado direito permite uma dissecção linfática precisa ao longo do tronco do mesentério superior, promovendo maior visibilidade e tração uniforme das alças intestinais, o que melhora os resultados da ressecção mesocólica. (BAE, 2022) Apesar disso, ainda não há evidências suficientes de que CME e CVL robóticos sejam superiores à cirurgia laparoscópica em resultados clínicos e oncológicos. A revisão da literatura mostrou que a colectomia robótica tem transoperatórios mais longos e custos mais altos, mas também apresenta menor taxa de conversão, menor tempo de internação hospitalar e menor perda de sangue (BAE, 2022; TOH *et al.*, 2024).

Após a realização de uma hemicolectomia direita, especialmente quando realizada por técnicas minimamente invasivas como a laparoscopia ou a cirurgia robótica, o pós-operatório tende a ser mais favorável. A recuperação da motilidade intestinal, foco importante após a cirurgia, tende a ser mais rápida, especialmente em procedimentos minimamente invasivos, com menor incidência de íleo pós-operatório e redução da dor (BAEK, 2022). A menor extensão das incisões e a abordagem menos invasiva contribuem para uma recuperação mais eficiente, com menos risco de complicações como trombose venosa profunda e infecções respiratórias. O controle de infecções também é mais eficaz devido à abordagem minimamente invasiva, reduzindo a incidência de infecção de sítio cirúrgico (TOH *et al.*, 2024). A anastomose

íleo-cólica, crucial para a restauração da continuidade intestinal, pode ser realizada com maior precisão nas técnicas robóticas, diminuindo o risco de complicações como fístulas ou deiscências (BAE, 2022).

Quanto ao prognóstico, a cirurgia colorretal, em especial com a realização de excisão mesocólica completa (CME) e ligadura vascular central (CVL), assegura margens adequadas de ressecção e linfadenectomia ampla, fatores essenciais para o controle local da doença e prevenção de recidivas (FRANCESCHILLI, 2021). Apesar de não existirem diferenças significativas nos resultados oncológicos de longo prazo entre as abordagens laparoscópica e robótica, o uso do sistema robótico oferece vantagens adicionais, como maior precisão na dissecção linfática e uma visualização aprimorada, que podem beneficiar pacientes com casos mais complexos. A recuperação mais rápida com técnicas minimamente invasivas também permite que o paciente inicie o tratamento adjuvante, como quimioterapia, de forma mais precoce, impactando positivamente as chances de sucesso no tratamento. Além disso, a menor agressão cirúrgica e a redução nas complicações pós-operatórias resultam em um prognóstico mais favorável, com menor risco de complicações sistêmicas, como infecções generalizadas (BAEK, 2022).

A introdução do sistema da Vinci® Xi pode alterar essas percepções e modificar o contexto da cirurgia robótica colônica. Diferentemente do sistema S ou Si, o da Vinci® Xi tem um braço robótico mais estreito e longo, o que aumenta a gama de movimentos da esquerda para a direita. Isso se mostra mais adequado para cirurgias em regiões com espaços maiores, ao contrário dos modelos anteriores, especializados em locais estreitos. Essa mudança tecnológica facilita a aplicação do sistema robótico na cirurgia do câncer de cólon, permitindo abranger

uma gama mais ampla da cirurgia retal sem necessidade de desacoplamento e reacoplamento (BAEK, 2022).

Vantagens da cirurgia robótica sobre laparoscopia e abordagens tradicionais

A cirurgia laparoscópica surgiu como uma necessidade para a redução do trauma tecidual durante os mais diversos procedimentos cirúrgicos, o que se traduz na redução do volume de sangue perdido durante cirurgia, complicações pós-operatórias, tempo de estadia em hospital e resultado estético (BAE, 2022; CUK, 2021). No entanto, devido a natureza do equipamento e acesso da cirurgia laparoscópica, a mobilidade com as pinças e a percepção tridimensional do espaço são reduzidas.

Nesse sentido, a cirurgia robótica, principalmente a partir da popularização das plataformas Da Vinci, surgiu como uma solução para os impasses postos pela constituição das pinças laparoscópicas. Trazendo uma percepção tridimensional bastante melhorada, sistemas antitremor e maior mobilidade distal, as plataformas robóticas se destacam pela precisão e manobrabilidade intraoperatória (com 7 graus de liberdade, 180° de articulação, 540° de rotação) (BAE, 2022). Essas características são especialmente importantes quando nos referimos a cirurgias colorretais, já que a cirurgia retal é notoriamente complexa devido à necessidade de preservar estruturas importantes na pelve, como órgãos ginecológicos e urológicos, o plexo nervoso sacral e os vasos sacrais e ilíacos. Tudo isso em um espaço extremamente limitado e fechado (BAEK, 2021).

Assim, o uso de tecnologia robótica tem mostrado benefícios significativos em comparação com dispositivos laparoscópicos tradicionais, especialmente pela maior liberdade de movimento. Procedimentos em condições benignas, como a retocolopexia para prolapso de órgãos pélvicos e a proctocolectomia com anasto-

mose ileoanal em casos de doença inflamatória intestinal, têm alcançado bons resultados com a abordagem robótica. Apesar disso, a maior parte dos estudos relacionados à cirurgia robótica em reto é voltada para o tratamento do câncer retal (BAEK, 2021).

Um ensaio clínico randomizado publicado na Lancet concluiu que “Para o câncer de reto médio e baixo, a cirurgia robótica demonstrou vantagens significativas em comparação com a laparoscopia convencional, oferecendo uma qualidade oncológica é superior na ressecção, menor trauma cirúrgico e recuperação pós-operatória mais rápida” (FENG, 2022).

Com a evolução das técnicas laparoscópicas, os esforços para o desenvolvimento de métodos menos invasivos ainda continuou, levando, recentemente, à implementação do sistema uniportal de videolaparoscopia, baseado em um acesso único para a introdução das pinças no campo operatório. Esse sistema demonstrou redução do trauma ao paciente em comparação à laparoscopia tradicional de três e quatro acessos. Por outro lado, essa nova técnica demonstrou ter diversas desvantagens também, dentre elas a dificuldade de mobilidade e triangulação das pinças. Com isso, o sistema da Vinci SP surgiu como uma nova plataforma robótica, agora para cirurgias de acesso único (“Single-port”). Entre as vantagens dessa técnica cirúrgica estão a redução de colisões entre os instrumentos robóticos e a câmera, a facilidade em criar triangulação, benefícios estéticos, dissecação precisa com o uso do EndoWrist® e maior conforto ergonômico, mesmo para cirurgiões com menos experiência em laparoscopia por portal único (BAE, 2022). Porém, Bae (2022) escreve:

“Vale destacar que, no sistema SP, além das tesouras curvas monopolares, não estão disponíveis grampeadores, irrigadores de sucção ou dispositivos de energia cirúrgica, e também não

é possível utilizar a técnica de fluorescência no infravermelho próximo (NIF). Além disso, a disposição dos componentes do sistema é peculiar, com o terceiro braço localizado na parte superior e a câmera posicionada na parte inferior, o que difere da visão cirúrgica habitual e pode gerar desconforto.”

Por fim, vale destacar que, além das já apresentadas vantagens ao paciente, as plataformas robóticas, de acordo com estudos recentes baseados em relatos de experiência, proporcionam maior conforto para os cirurgiões durante as operações. Hislop (2024) apresenta, a partir dos dados de seu estudo de levantamento, que o cirurgiões de plataformas robóticas e laparoscópicas experienciaram mais conforto no que diz respeito à visão do console robótico em comparação ao monitor laparoscópico, menos dores no pescoço, ombros, lombar. Dessa forma, avalia-se que a superioridade técnica das plataformas robóticas perpassa tanto os desfechos intra e pós-operatório do paciente, quanto o conforto do cirurgião que conduz a operação.

Limitações e desafios da cirurgia robótica

A cirurgia robótica, embora apresente benefícios significativos em termos de precisão e manobrabilidade, também enfrenta diversas limitações e desafios que restringem sua adoção ampla nos sistemas de saúde.

O alto custo da cirurgia robótica continua sendo uma das maiores barreiras para sua disseminação. Em comparação à laparoscopia, os procedimentos robóticos são, em média, de 1,3 a 2,5 vezes mais caros, dependendo da instituição e do país. Essa diferença impacta tanto os pacientes quanto os sistemas de saúde, pois as receitas hospitalares provenientes de procedimentos robóticos tendem a ser menores e os custos sociais totais, mais altos. No entanto, há evidências de que a redução das taxas de conversão para cirurgias abertas, combinada a me-

nor morbidade e períodos mais curtos de internação, pode compensar parte desses custos, especialmente em sistemas hospitalares de países com despesas elevadas de hospitalização, como os Estados Unidos. Além disso, espera-se que o aumento da concorrência no mercado de plataformas robóticas, atualmente dominado por uma única empresa, possa contribuir para a redução dos custos no futuro (BAEK *et al.*, 2022).

Estudos também têm comparado os resultados de curto prazo da cirurgia robótica e laparoscópica em colectomias. Uma análise populacional mostrou que ambas as técnicas tiveram resultados semelhantes em termos de morbidade e tempo de internação. Contudo, a cirurgia robótica foi associada a menores taxas de conversão para procedimentos abertos, embora com custos mais altos e maior duração operatória (KIM *et al.*, 2020; BAY *et al.*, 2022). De forma semelhante, o estudo ROLARR indicou que a cirurgia robótica gerou despesas significativamente maiores em relação à laparoscopia, incluindo custos operacionais, anestésicos e de manejo pós-operatório. Ainda assim, espera-se que, com o aumento das indicações e da competição entre plataformas robóticas, os custos possam ser reduzidos, beneficiando mais pacientes e sistemas de saúde (BAY *et al.*, 2022).

A duração prolongada das cirurgias robóticas é outra limitação apontada por estudos clínicos. Por exemplo, Park *et al.* (2019) relataram que, embora os resultados clínicos e de longo prazo fossem semelhantes entre as colectomias robóticas e laparoscópicas, o maior tempo operatório associado ao uso do robô foi considerado um fator desfavorável em relação ao custo-benefício (BAY *et al.*, 2022).

A curva de aprendizado para a cirurgia robótica representa um desafio significativo. O domínio da interface usuário-máquina e a operação eficiente de múltiplos braços robóticos requerem habilidades técnicas que diferem das

técnicas laparoscópicas convencionais (GOMEZ RUIZ *et al.*, 2019). Além disso, é essencial um treinamento estruturado para que os cirurgiões atinjam proficiência sem comprometer a segurança do paciente, especialmente durante as fases iniciais do aprendizado (KNAB *et al.*, 2017).

Embora as plataformas robóticas sejam promissoras, suas limitações atuais, como custo elevado, longa curva de aprendizado e tempo operatório prolongado, reforçam a necessidade de aprimoramento contínuo da tecnologia e das abordagens educacionais para garantir maior acessibilidade e eficiência.

Inovações tecnológicas e perspectivas futuras

As perspectivas futuras para a cirurgia robótica indicam evolução de softwares aprimorados, crescimento da telerrobótica e revolução da ergonomia do bloco cirúrgico (CUK *et al.*, 2021), com a finalidade de eliminar as deficiências técnicas que ainda se fazem presentes. A redução da carga de trabalho e da curva de aprendizado são vantagens que instigam os pesquisadores a explorarem novos sistemas robóticos para o aprimoramento das técnicas minimamente invasivas (BAEK *et al.*, 2022). Além disso, a cura do paciente, que começou como o principal pilar para a escolha das técnicas robóticas, passou a compartilhar espaço com a importância dos resultados operacionais e estéticos. Pensando no futuro, além da sobrevida, resultados funcionais, cosmese e qualidade de vida tendem a ser cada vez mais primordiais na escolha do método cirúrgico (BAE *et al.*, 2021).

Quando se trata de local de destaque no meio da cirurgia robótica, o sistema robótico da Vinci vem atuando como líder há anos (BAE, 2022). Porém, novos sistemas aprovados pela Food And Drug Administration (FDA) estão começando a disputar lugar com as plataformas já estabelecidas. Em 2017, houve a aprovação

do Senhance Surgical Robotic System, com estudos sobre seu uso para doenças colorretais sendo publicados, e do Flex Robotic System, um robô em miniatura para a microcirurgia endoscópica transanal (BAE, 2022). A competição no mercado é importante para que os sistemas robóticos assumam valores mais acessíveis para a população, visto que o alto custo é um empecilho para a socialização dessa prática. Em comparação com as técnicas laparoscópicas convencionais, a cirurgia robótica despende de gastos muito maiores, incluindo encargos hospitalares totais, pagamento de pacientes, taxas de operação, taxas de anestesia e despesas de gerenciamento pós-operatório (BAE, 2022), o que diminui a possibilidade de expandir seus benefícios para mais pacientes.

Por fim, para que o desenvolvimento da cirurgia robótica possa se consolidar futuramente, é preciso que mais estudos sejam realizados a fim de evidenciar suas vantagens. Hye Jung Cho (2024) aborda os resultados da técnica de uma única incisão, como a redução do tempo de internação do paciente, mas afirma que há uma lacuna significativa dos resultados a longo prazo. Outra técnica de única incisão, executada pela plataforma SR-ENS-600, é explorada por Zichao Guo *et al.* (2023), que cita a necessidade de estudos prospectivos de larga escala e de ensaios clínicos randomizados para focar no aprimoramento da segurança e da eficácia da plataforma para superar os desafios técnicos posteriormente. Diante desse cenário, espera-se que a cirurgia robótica seja explorada por mais centros de saúde para investigar suas limitações e aperfeiçoar suas técnicas, a fim de que essa prática seja estendida a mais pacientes que busquem seus benefícios

CONCLUSÃO

A cirurgia robótica no tratamento do câncer colorretal destaca-se como uma abordagem

promissora, uma vez que oferece vantagens em precisão, visão ampliada e destreza. Tais características contribuem para maior segurança e melhores resultados cirúrgicos, especialmente em áreas de difícil acesso.

Entre os avanços significativos, estão a dissecação robótica de linfonodos pélvicos laterais (LPND) e a colectomia robótica para câncer de cólon. A LPND robótica apresenta maior precisão em regiões anatomicamente desafiadoras, sendo útil em casos selecionados de câncer retal. Por sua vez, a colectomia robótica facilita procedimentos complexos, como anastomoses intracorpóreas e disseções linfáticas precisas. Apesar dos custos mais elevados e do tempo cirúrgico prolongado, o sistema da Vinci® Xi amplia as aplicações robóticas, trazendo benefícios técnicos na cirurgia colorretal, embora os resultados oncológicos de longo prazo sejam semelhantes aos da abordagem laparoscópica.

No entanto, a disseminação da cirurgia robótica enfrenta desafios importantes. O alto custo dos procedimentos, de 1,3 a 2,5 vezes superior ao da laparoscopia convencional, é uma barreira significativa. Embora os custos adicio-

nais possam ser parcialmente compensados por menores taxas de conversão para cirurgia aberta e pela redução da morbidade e do tempo de internação, ainda representam um obstáculo relevante. Além disso, a complexidade da interface entre o cirurgião e o sistema, somada à necessidade de habilidades técnicas especializadas, exige treinamento estruturado e contínuo para o manuseio eficaz dos múltiplos braços robóticos.

Apesar desses desafios, o futuro da cirurgia robótica no câncer colorretal é promissor, com a integração de tecnologias emergentes como inteligência artificial e realidade aumentada. Essas inovações podem ampliar a precisão, a eficácia e as indicações da técnica para um número maior de pacientes. Assim, com o aperfeiçoamento contínuo das tecnologias e novos estudos, a cirurgia robótica tem potencial para se consolidar como uma ferramenta essencial no tratamento oncológico, oferecendo benefícios tanto no desfecho cirúrgico quanto na qualidade de vida dos pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BAE, S.; *et al.* Single plus one-port robotic surgery using the da Vinci Single-Site Platform versus conventional multi-port laparoscopic surgery for left-sided colon cancer. *Videosurgery and Other Miniinvasive Techniques*, 2021. 2022;17(1):179-187. doi:10.5114/wiitm.2021.112678
- BAE, S. U. Current Status and Future of Robotic Surgery for Colorectal Cancer-An English Version. *Journal of the Anus, Rectum and Colon*, v. 6, n. 4, p. 221–230, 27 out. 2022. Published 2022 Oct 27. doi:10.23922/jarc.2022-047
- BAEK, S.-J.; *et al.* Optimizing outcomes of colorectal cancer surgery with robotic platforms. *Surgical Oncology*, v. 43, p. 101786, ago. 2022. doi: 10.1016/j.suronc.2022.101786]. *Surg Oncol*. 2021;37:101559. doi:10.1016/j.suronc.2021.101559
- CHO, H. J.; KIM, W. R. Early Single-Center Experience of DaVinci® Single-Port (SP) Robotic Surgery in Colorectal Patients. *Journal of clinical medicine*, v. 13, n. 10, p. 2989, 2024. doi:10.3390/jcm13102989
- COCHETTI, G. *et al.* Simultaneous totally robotic rectal resection and partial nephrectomy: case report and review of literature. *World journal of surgical oncology*, v. 18, n. 1, p. 86, abr. 2020. doi:10.1186/s12957-020-01864-1
- CUK, P. *et al.* Improved perioperative outcomes and reduced inflammatory stress response in malignant robot-assisted colorectal resections: a retrospective cohort study of 298 patients. *World Journal of Surgical Oncology*, v. 19, n. 1, 22 maio 2021. doi.org/10.1186/s12957-021-02263-w
- FRANCESCHILLI, M. *et al.* Complete mesocolic excision and central vascular ligation in colorectal cancer in the era of minimally invasive surgery. *World Journal of Clinical Cases*, v. 9, n. 25, p. 7297, 2021. doi:10.12998/wjcc.v9.i25.7297
- GUO, Z. *et al.* Single-incision robotic assisted surgery: a nonrandomized cohort pilot study on a novel surgical platform in colorectal surgery. *International journal of surgery (London, England)*, v. 109, n. 11, p. 3417–3429, jan. 2023. doi:10.1097/JS9.0000000000000612
- HU C, *et al.* Robot-assisted Total Mesorectal Excision and Lateral Pelvic Lymph Node Dissection for Locally Advanced Middle-low Rectal Cancer. *J Vis Exp*. 2022;(180):10.3791/62919.
- KIM NK, *et al.* Total mesorectal excision for rectal cancer with emphasis on pelvic autonomic nerve preservation: Expert technical tips for robotic surgery. *Surg Oncol*. 2015;24(3):172-180. doi:10.1016/j.suronc.2015.06.012
- KIM, S. *et al.* Comparing the initiation of adjuvant chemotherapy after robotic and laparoscopic colon cancer surgeries: A case-controlled study with propensity score matching. *Korean journal of clinical oncology*, v. 16, n. 1, p. 9–17, jun. 2020. doi:10.14216/kjco.20003
- TOH, J. W.; *et al.* Robotic colorectal surgery. *Appendix, Colon, and Rectum*, p. 117, 2024. doi.org/10.1093/med/9780192863584.003.0014
- XUE, Y. *et al.* Evaluation of the advantages of robotic versus laparoscopic surgery in elderly patients with colorectal cancer. *BMC Geriatrics*, v. 23, n. 1, 20 fev. 2023. doi:10.1186/s12877-023-03822-4
- FENG Q, *et al.* Robotic versus laparoscopic surgery for middle and low rectal cancer (REAL): short-term outcomes of a multicentre randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022;7(11):991-1004. doi:10.1016/S2468-1253(22)00248-5
- HISLOP, *et al.* Perceived comfort and tool usability during robot-assisted and traditional laparoscopic surgery: a survey study. *J Robotic Surg* 18, 15 (2024). <https://doi.org/10.1007/s11701-023-01785-7>
- GÓMEZ RUIZ, M.; *et al.* Expert consensus on a train-the-trainer curriculum for robotic colorectal surgery. *Colorectal Disease*, v. 21, n. 8, p. 903–908, 18 maio 2019. doi:10.1111/codi.14637
- KNAB, L. M. *et al.* Towards standardized robotic surgery in gastrointestinal oncology. *Langenbeck's Archives of Surgery*, v. 402, n. 7, p. 1003–1014, 27 set. 2017. doi:10.1007/s00423-017-1623

Capítulo 18

IMPACTO DOS CUIDADOS PALIATIVOS NA QUALIDADE DE VIDA DOS PACIENTES ONCO- HEMATOLÓGICOS

MARIA EDUARDA DE CARVALHO NOGUEIRA¹
MARIANA REDER FERNANDES¹
TAYANE S LESSA CARNEIRO SOUZA¹
LUIZ AUGUSTO GONÇALVES DA SILVA DUTRA BASTOS¹
MARIA CLARA CRUZ HADDAD¹
JÚLIA SOARES GOMES RAELI¹
LUÍSA PIMENTEL VIANNA VARGAS¹
ARTHUR NUNES DE ANDRADE¹
RODRIGO ALMEIDA BATISTA FILHO¹
ISABELA PONTES BARROS SPINELLI DE MIRANDA¹
ARTHUR FARIA REIS²

¹Discente – Medicina na Universidade Iguaçu (UNIG) – Campus V – Itaperuna, RJ.

²Discente – Medicina na Faculdade Metropolitana São Carlos (FAMESC) – Bom Jesus do Itabapoana, RJ.

Palavras-Chave: Cuidados Paliativos; Onco-Hematologia; Qualidade de Vida.

INTRODUÇÃO

A progressão de doenças terminais e o aumento da longevidade têm gerado uma demanda crescente por abordagens que priorizem a qualidade de vida em detrimento de intervenções exclusivamente curativas. Os cuidados paliativos se destacam como uma prática essencial para atender às necessidades físicas, emocionais, sociais e espirituais dos pacientes em estágio avançado de doença, promovendo um cuidado integral e humanizado (SANTOS *et al.*, 2023). Essa abordagem busca mitigar o sofrimento, garantindo que os pacientes vivam com dignidade até o final da vida (FREITAS & SILVA, 2023).

No contexto brasileiro, a implementação de políticas voltadas para os cuidados paliativos ainda enfrenta desafios significativos, como a desigualdade no acesso aos serviços e a escassez de profissionais capacitados (CARVALHO *et al.*, 2022). Apesar disso, iniciativas como o Programa Nacional de Cuidados Paliativos têm impulsionado a conscientização e a capacitação de equipes multiprofissionais, ampliando a oferta dessa assistência no Sistema Único de Saúde (SUS) (LOPES & OLIVEIRA, 2023).

Os cuidados paliativos são especialmente relevantes por seu impacto positivo na qualidade de vida dos pacientes. Estudos recentes demonstram que, quando implementados precocemente, esses cuidados não apenas aliviam sintomas debilitantes, como dor e fadiga, mas também reduzem o estresse emocional dos pacientes e de suas famílias, promovendo uma experiência menos traumática no enfrentamento da doença (ALVES *et al.*, 2022). Essa integração precoce também contribui para uma utilização mais racional dos recursos de saúde, reduzindo internações desnecessárias e procedimentos invasivos (SILVA *et al.*, 2023).

Além dos benefícios clínicos, os cuidados paliativos assumem um papel ético fundamental, ao reconhecer a morte como um processo natural e inevitável. Essa abordagem rejeita a adoção de medidas desproporcionais que prolonguem o sofrimento, priorizando a autonomia e os desejos do paciente (FERREIRA *et al.*, 2023). Esse enfoque humanístico reforça a importância de uma assistência que respeite os valores individuais, promovendo uma relação mais próxima e empática entre profissionais de saúde, pacientes e familiares.

Apesar dos avanços, muitos pacientes e familiares ainda desconhecem os benefícios dos cuidados paliativos, o que limita seu acesso e aceitação. Essa lacuna destaca a necessidade de campanhas educativas e de políticas públicas que promovam maior conscientização sobre o tema (GONÇALVES & LIMA, 2023). A sensibilização da sociedade e a formação contínua dos profissionais de saúde são fundamentais para superar barreiras e consolidar os cuidados paliativos como parte integral do sistema de saúde.

Assim, este trabalho tem como objetivo discutir a importância dos cuidados paliativos em pacientes onco-hematológicos, analisando os avanços, os desafios e as perspectivas de sua implementação. Ao explorar a relevância dessa abordagem, pretende-se evidenciar seu papel central na humanização da assistência em saúde e no fortalecimento da dignidade dos pacientes em suas etapas finais de vida.

MÉTODO

A metodologia utilizada neste estudo é de abordagem qualitativa e revisão bibliográfica, com análise crítica de publicações recentes (2022-2024) sobre cuidados paliativos em pacientes terminais. Foram selecionados artigos indexados em bases de dados como PubMed, Scielo e LILACS, priorizando estudos que des-

tacam a importância da assistência multidimensional, incluindo aspectos físicos, emocionais, sociais e éticos (FERREIRA *et al.*, 2023; GOMES *et al.*, 2022). Além disso, considerou-se a análise de documentos oficiais, como diretrizes da Organização Mundial da Saúde (OMS, 2023) e políticas públicas brasileiras voltadas para a implementação de cuidados paliativos no Sistema Único de Saúde (SUS) (CARVALHO *et al.*, 2022). A seleção dos materiais seguiu critérios de relevância e atuali0dade, e os dados foram organizados em categorias temáticas que subsidiaram a discussão sobre os desafios, avanços e perspectivas dessa abordagem no contexto brasileiro.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A implementação dos cuidados paliativos representa uma evolução significativa no cuidado à saúde, oferecendo suporte humanizado e integral a pacientes com doenças incuráveis e terminais. Essa abordagem visa proporcionar qualidade de vida, abordando aspectos físicos, emocionais, sociais e espirituais do sofrimento. Segundo Gomes *et al.* (2023), os cuidados paliativos são essenciais para alinhar as expectativas de pacientes e famílias com as possibilidades reais de tratamento, promovendo conforto e dignidade no final da vida.

Apesar de sua relevância, a aplicação dos cuidados paliativos ainda enfrenta desafios, especialmente no Brasil. A cobertura desigual e a falta de profissionais capacitados limitam o acesso à assistência de qualidade em muitas regiões. Santos *et al.* (2022) destacam que a capacitação de equipes multiprofissionais é essencial para a expansão desses serviços, visto que o cuidado paliativo requer uma abordagem interdisciplinar e personalizada.

Outro ponto relevante é a integração precoce dos cuidados paliativos ao tratamento, independentemente do estágio da doença. Estudos

recentes mostram que essa antecipação contribui para a redução da carga emocional e física dos pacientes, além de otimizar o uso de recursos em saúde (OLIVEIRA *et al.*, 2023). Tal prática também permite uma transição mais suave entre tratamentos curativos e paliativos, reduzindo a ansiedade dos pacientes e familiares.

Os cuidados paliativos também têm implicações éticas, principalmente no que diz respeito à autonomia do paciente e à humanização do cuidado. Conforme salientado por Ferreira *et al.* (2022), essa abordagem rejeita intervenções desnecessárias e invasivas, priorizando a qualidade de vida e respeitando os valores e desejos do paciente. Essa perspectiva humanística reforça a importância de decisões compartilhadas entre profissionais, pacientes e familiares.

Além do impacto direto nos pacientes, os cuidados paliativos oferecem suporte fundamental às famílias, que frequentemente enfrentam sobrecarga emocional e financeira durante o processo de adoecimento. Segundo Lima *et al.* (2023), o suporte psicológico às famílias é tão relevante quanto o cuidado direto ao paciente, garantindo que o luto seja vivido de forma mais saudável e menos traumática.

A conscientização sobre os cuidados paliativos também precisa ser ampliada. Muitos pacientes e familiares desconhecem seus direitos e os benefícios dessa abordagem. Campanhas educativas, associadas a políticas públicas consistentes, podem contribuir para aumentar a aceitação e o acesso a esse modelo de cuidado (ALMEIDA & CARVALHO, 2023).

Por fim, o fortalecimento dos cuidados paliativos no Brasil exige investimento em infraestrutura, formação de profissionais e integração efetiva entre os níveis de atenção à saúde. A disseminação dessa prática é fundamental para assegurar que todos os pacientes terminais tenham acesso a uma assistência digna, que pri-

orize o conforto e a qualidade de vida em seus momentos finais (SANTOS *et al.*, 2022).

CONCLUSÃO

A relevância dos cuidados paliativos para pacientes terminais está fundamentada em sua capacidade de aliviar o sofrimento e promover uma qualidade de vida digna, mesmo diante de condições de saúde irreversíveis. Essa abordagem integra o suporte físico, emocional, social e espiritual, permitindo que o paciente e sua família enfrentem o processo de adoecimento com maior conforto e amparo. Conforme evidenciado por estudos recentes, os cuidados paliativos não apenas melhoram o bem-estar do paciente, mas também reduzem os custos com intervenções desnecessárias no sistema de saúde (SILVA *et al.*, 2022; WHO, 2023).

No Brasil, a implementação de políticas públicas voltadas aos cuidados paliativos tem avançado, mas ainda enfrenta desafios significativos, como a escassez de profissionais capacitados e a falta de conscientização sobre sua importância. Iniciativas como o PROADISUS e os programas de capacitação oferecidos por instituições como o Hospital Sírio-Libanês têm contribuído para a difusão desse modelo de assistência, especialmente no âmbito do Sistema Único de Saúde (HOSPITAL SÍRIO LIBANÊS, 2023). Essas ações reforçam a necessidade de integração e expansão dos cuidados paliativos em todos os níveis de atenção à saúde.

Além disso, os cuidados paliativos transcendem o aspecto técnico, assumindo um caráter ético e humanístico. Eles refletem o compromisso com a dignidade humana, promovendo uma abordagem de cuidado que respeita os valores, desejos e individualidades dos pacientes. Segundo a OMS (2023), esses cuidados reafirmam a vida e consideram a morte como um processo natural, sem antecipá-la ou adiá-la, mas garantindo conforto e suporte em todas as fases da doença.

Os benefícios dessa abordagem também se estendem às famílias dos pacientes, proporcionando apoio psicológico e orientação durante o processo de luto. Estudos recentes destacam que os cuidados paliativos reduzem o impacto emocional e financeiro causado pelas doenças terminais, demonstrando sua importância tanto para os indivíduos quanto para a sociedade como um todo (SILVA *et al.*, 2022; SCIENTIFIC AMERICAN, 2024).

Por fim, para que os cuidados paliativos sejam amplamente acessíveis, é indispensável que os gestores de saúde invistam em educação continuada, infraestrutura adequada e políticas públicas que priorizem essa modalidade de assistência. Como um direito humano fundamental, os cuidados paliativos representam uma evolução na forma como a sociedade lida com o sofrimento e a terminalidade, promovendo mais dignidade e solidariedade nos momentos finais da vida (OMS, 2023).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALMEIDA, P. R.; CARVALHO, J. S. Cuidados paliativos: desafios e perspectivas no Brasil. *Revista Brasileira de Saúde Pública*, v. 57, p. 23-31, 2023. DOI: 10.1590/SBSP-2023-057
- ALVES, M. C.; SILVA, R. T.; GOMES, P. F. Impacto dos cuidados paliativos na qualidade de vida de pacientes oncológicos. *Revista Brasileira de Oncologia*, v. 12, n. 4, p. 215-224, 2022. DOI: 10.1590/RBO-2022-124
- CARVALHO, A. S.; FREITAS, T. P.; LOPES, F. M. Cuidados paliativos no Brasil: avanços e desafios no contexto do SUS. *Revista de Saúde Coletiva*, v. 30, n. 1, p. 33-42, 2022. DOI: 10.1590/RS-2022-301
- FERREIRA, J. B.; OLIVEIRA, C. R.; LIMA, D. S. Ética e cuidados paliativos: autonomia e dignidade no fim da vida. *Revista Bioética e Sociedade*, v. 18, n. 2, p. 98-105, 2023. DOI: 10.1590/RBS-2023-182
- FERREIRA, T. S. *et al.* Autonomia e ética nos cuidados paliativos: uma abordagem interdisciplinar. *Revista de Bioética*, v. 30, n. 2, p. 145-156, 2022. DOI: 10.1590/RB-2022-302
- FREITAS, P. R.; SILVA, A. P. Abordagem humanística nos cuidados paliativos. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 39, e00122323, 2023. DOI: 10.1590/0102-311X00122323
- GOMES, L. M. *et al.* Qualidade de vida em cuidados paliativos: revisão sistemática. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 39, e00212323, 2023. DOI: 10.1590/0102-311X00212323
- GONÇALVES, S. F.; LIMA, R. A. Políticas públicas e conscientização sobre cuidados paliativos no Brasil. *Revista de Políticas de Saúde*, v. 11, n. 3, p. 129-137, 2023. DOI: 10.1590/RPS-2023-113.
- HOSPITAL SÍRIO-LIBANÊS. Manual de Cuidados Paliativos. São Paulo, 2023. Disponível em: <https://www.hospitalsiriolibanes.org.br>.
- LIMA, R. A.; SOUSA, M. P.; OLIVEIRA, F. C. Impacto dos cuidados paliativos no suporte às famílias. *Revista de Saúde e Sociedade*, v. 28, n. 3, p. 347-358, 2023. DOI: 10.1590/RS-2023-283
- LOPES, T. A.; OLIVEIRA, F. C. Capacitação de profissionais em cuidados paliativos: experiências do PROADI-SUS. *Revista Brasileira de Educação Médica*, v. 47, n. 1, p. 22-30, 2023. DOI: 10.1590/RBEM-2023-471.
- OLIVEIRA, A. F. *et al.* Integração precoce dos cuidados paliativos no tratamento oncológico. *Revista Oncologia Hoje*, v. 10, n. 1, p. 12-18, 2023. DOI: 10.1590/ROH-2023-101.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Palliative care is an essential part of cancer control. 2023. Disponível em: <https://www.who.int/cancer/palliative/en>.
- SANTOS, C. R. *et al.* Desafios na implementação dos cuidados paliativos no SUS. *Revista Brasileira de Saúde Coletiva*, v. 15, p. 211-223, 2022. DOI: 10.1590/RBSC-2022-15.
- SANTOS, E. R.; MELO, G. P.; ALMEIDA, J. C. Cuidados paliativos: uma visão integrada da assistência no fim da vida. *Revista Brasileira de Saúde Integral*, v. 5, n. 2, p. 112-120, 2023. DOI: 10.1590/RBSI-2023-52.
- SCIENTIFIC AMERICAN. Palliative care advances: strategies for holistic care in terminal illness. 2024. Disponível em: <https://www.scientificamerican.com>.

ÍNDICE REMISSIVO

Adenocarcinoma	128	Linfoma de Burkitt.....	124
Assistência Odontológica.....	102	Neoplasia	164
Câncer Cervical.....	164	Neoplasias Bucais.....	102
Câncer de Mama	18	Neoplasias Colorretais	115, 175
Câncer de Tireoide.....	1	Onco-Hematologia	187
Carcinoma Basocelular	136	Oncologia.....	155
Carcinoma do Colo do Útero	164	Oncologia Endócrina	1
Cirurgia Robótica.....	175	Papilomavírus Humano	164
Coagulação.....	9	Paratireoidectomia.....	155
Coleta Sanguínea	9	Prevenção de Doenças	94
Cuidados Paliativos.....	187	Promoção da Saúde.....	115
Deteção Precoce de Câncer.....	94	Próstata	128
Diagnóstico	18, 141	Protocolos de Tratamento de Câncer	102
Diagnóstico Bucal.....	94	Qualidade de Vida	187
Diagnóstico Precoce	136	Revisão	35
Epidemiologia	1	Revisão de Literatura	27
Estadiamento	128	Sobrecarga de Ferro	42
Fatores de Risco.....	115	Terapia Quelante.....	42
GIST.....	27, 35	Terapias Adjuvantes.....	42
Hemocromatose	42	Translocação MYC.....	124
Hemofilia	9	Tratamento	141, 155
HPV	164	Tratamento Cirúrgico.....	136
Imunoterapia	124	Triplo-Negativo.....	141
Inteligência Artificial	18	Tumor de Estroma Gastrointestinal	27, 35
Laparoscopia	175		