
ONCOLOGIA E HEMATOLOGIA

Edição VII

Organizadores

Guilherme Barroso L De Freitas

Eduardo de Souza Lima

ONCOLOGIA E HEMATOLOGIA

Edição VII

Organizadores

Guilherme Barroso Langoni de Freitas
Eduardo de Souza Lima



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'Ándrea

(University of Arizona/USA)

Dr. Fábio Solon Tajra

(Universidade Federal do Piauí - PI)

Francisco Tiago dos Santos Silva Júnior

(Universidade Federal do Piauí - PI)

Dra. Gabriela Dantas Carvalho

Dr. Geison Eduardo Cambri

Grace Tomal

MSc. Guilherme Augusto G. Martins

(Universidade Estadual do Centro-Oeste - PR)

Dr. Guilherme Barroso Langoni de Freitas

(Universidade Federal do Piauí - PI)

Dra. Hanan Khaled Sleiman

(Faculdade Guairacá - PR)

MSc. Juliane Cristina de Almeida Paganini

(Universidade Estadual do Centro-Oeste - PR)

Dra. Kátia da Conceição Machado

(Universidade Federal do Piauí - PI)

Dr. Lucas Villas Boas Hoelz

(FIOCRUZ - RJ)

MSc. Lyslian Joelma Alves Moreira

(Faculdade Inspirar - PR)

Dra. Márcia Astrês Fernandes

(Universidade Federal do Piauí - PI)

Dr. Otávio Luiz Gusso Maioli

(Instituto Federal do Espírito Santo - ES)

Dr. Paulo Alex Bezerra Sales

MSc. Raul Sousa Andreza

MSc. Renan Monteiro do Nascimento

MSc. Suelen Aline de Lima Barros

Professora UNIFSA (Centro Universitário Santo Agostinho)

Dra. Teresa Leal

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

FR862c FREITAS, Guilherme Barroso Langoni de.

Oncologia e Hematologia/ Guilherme Barroso Langoni de
Freitas; Eduardo de Souza Lima - Irati: Pasteur, 2024.
1 livro digital; 188 p.; ed. VII; il.

Modo de acesso: Internet

ISBN 978-65-6029-135-5

<https://doi.org/10.59290/978-65-6029-135-5>

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

I. Título.

CDD 610

CDU 616-006

PREFÁCIO

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

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

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1 CÂNCER DE PULMÃO: ASPECTOS GERAIS E AVANÇOS	1
CAPÍTULO 2 CÂNCER DO COLO DO ÚTERO: UMA REVISÃO DE LITERATURA VOLTADA PARA AS ALTERAÇÕES E PERCEPÇÕES PATOLÓGICAS, FISIOLÓGICAS E EMOCIONAIS SOBRE A SAÚDE DA MULHER.....	9
CAPÍTULO 3 ELETROQUIMIOTERAPIA	24
CAPÍTULO 4 O USO DA IMUNOTERAPIA EM BUSCA DE NOVOS PROGNÓSTICOS PARA O CÂNCER DE PULMÃO	41
CAPÍTULO 5 AVANÇOS SOBRE O USO DOS BIOMARCADORES PARA DIAGNÓSTICO PRECOCE DE CÂNCER DE ESÔFAGO ...	56
CAPÍTULO 6 O IMPACTO DO RASTREAMENTO PRECOCE DE NÓDULOS PULMONARES: UMA REVISÃO DE LITERATURA	65
CAPÍTULO 7 DOENÇAS HEMATOLÓGICAS: ABORDAGEM MULTIFATORIAL DA ANEMIA FALCIFORME	72
CAPÍTULO 8 NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS: LEUCEMIAS E LINFOMAS	79
CAPÍTULO 9 RECOMENDAÇÕES NO MANEJO DE NÓDULOS PULMONARES: UMA REVISÃO DE LITERATURA.....	88
CAPÍTULO 10 HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA (HPN): UMA REVISÃO DE LITERATURA	96
CAPÍTULO 11 COMPARAÇÃO DAS ABORDAGENS CIRÚRGICAS MINIMAMENTE INVASIVAS NO TRATAMENTO DO CÂNCER DE PULMÃO	104
CAPÍTULO 12 SÍNDROME DA VEIA CAVA SUPERIOR COMO MANIFESTAÇÃO ONCOLÓGICA PULMONAR	111
CAPÍTULO 13 DOENÇAS HEMATOLÓGICAS GENÉTICAS: TALASSEMIA BETA	122
CAPÍTULO 14 ESTADIAMENTO E ABORDAGEM TERAPÊUTICA DO CÂNCER DE PULMÃO	128
CAPÍTULO 15 CÂNCER DE TIREOIDE: FISIOPATOLOGIA, DIAGNÓSTICO E ABORDAGENS TERAPÊUTICAS	137
CAPÍTULO 16 IDENTIFICAÇÃO DAS REPERCUSSÕES DA FADIGA EM PACIENTES ONCOLÓGICOS SUBMETIDOS AO TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO: UMA ANÁLISE FISIOTERAPÊUTICA.....	153
CAPÍTULO 17 A ANEMIA E O SEU IMPACTO NA FUNCIONALIDADE DO IDOSO: UMA REVISÃO DE LITERATURA.....	162
CAPÍTULO 18 MicroRNAs NO DIAGNÓSTICO PRECOCE DO CÂNCER DE PÂNCREAS	176
ÍNDICE REMISSIVO	184

Capítulo 1

CÂNCER DE PULMÃO: ASPECTOS GERAIS E AVANÇOS

ISADORA EDUARDA PEREIRA¹
RAYSA EDUARDA ANDRADE GONÇALVES¹

1. Discentes - Medicina da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora

Palavras-chave: Câncer de pulmão; Pequenas células; Não pequenas células.

DOI

10.59290/978-65-6029-135-5.1

INTRODUÇÃO

O câncer representa um desafio à saúde no Brasil, sendo considerado uma das principais causas de morte no país, e conseqüentemente um empecilho ao aumento da expectativa de vida. Durante o triênio 2023-2025, espera-se que o Brasil registre aproximadamente 704 mil novos casos de câncer. Dentro desse panorama, os casos estimados de câncer de traqueia, brônquios e pulmão totalizam 32.560, representando uma incidência estimada de 15,06 casos por 100 mil habitantes (INCA, 2022).

Os fatores de risco associados ao câncer de pulmão podem ser classificados em modificáveis, como tabagismo, exposição a carcinógenos ocupacionais e poluição do ar, e não modificáveis, como idade, doença pulmonar, predisposição genética e histórico familiar da doença. A compreensão desses fatores é crucial para orientar medidas preventivas e para identificar precocemente possíveis casos da doença (PASCHOAL, 2023).

Em mais de 90% dos casos de câncer de pulmão estão limitados a quatro tipos histológicos de linhagem epitelial: adenocarcinoma, carcinoma escamoso, carcinoma de pequenas células e carcinoma de grandes células. Além desses tipos histológicos principais, há outras variantes menos comuns de câncer de pulmão, cada uma com características específicas de células e padrões de crescimento. A identificação correta do tipo histológico é crucial para determinar o tratamento mais adequado e prognóstico para o paciente (WILD *et al.*, 2020; PASCHOAL, 2023;).

EPIDEMIOLOGIA

Globalmente, o câncer de pulmão é o segundo tipo mais comum de câncer, com 2,2 milhões de novos casos, representando 11,4% de todos os tipos de câncer. Entre os homens é o

câncer mais incidente, enquanto entre as mulheres é o terceiro mais comum. Em relação à mortalidade, é a principal causa de morte entre os homens e a segunda entre as mulheres, de acordo com as estimativas mundiais de 2020 (FERLAY *et al.*, 2021; SUNG *et al.*, 2021).

No Brasil, de acordo com as estimativas de 2023, o câncer de pulmão é classificado como o terceiro mais comum entre os homens e o quarto entre as mulheres, excluindo o câncer de pele não melanoma. Em relação à mortalidade no Brasil em 2020, foram registrados 16.009 óbitos devido ao câncer de pulmão em homens e 12.609 em mulheres. Esses números representam um risco estimado de 15,46 mortes para cada 100 mil homens e 11,65 para cada 100 mil mulheres (INCA, 2022).

O tabagismo é o fator de risco mais relevante, estando associado a cerca de 85% dos casos diagnosticados de câncer de pulmão. Como resultado das políticas públicas implementadas no Brasil, incluindo campanhas de controle e cessação do tabagismo e leis anti-tabagismo mais rigorosas, houve uma redução nas taxas de incidência e mortalidade entre os homens. No entanto, entre as mulheres, as taxas ainda não se estabilizaram completamente. Essa disparidade é atribuída aos diferentes padrões de iniciação e cessação do tabagismo entre os gêneros (INCA, 2022; PASCHOAL, 2023).

Além do tabagismo, a exposição a agentes carcinogênicos como o amianto, a poluição do ar e agentes químicos ou físicos, tais como asbesto, sílica, urânio, cromo, agentes alquilantes e radônio, influenciam aumentando o risco de desenvolvimento de câncer de pulmão. A exposição a qualquer um desses agentes ou circunstâncias também pode interagir com o hábito de fumar, resultando em um efeito sinérgico que amplifica o risco de câncer de pulmão (INCA, 2022).

O câncer de pulmão é mais comum em adultos, geralmente ocorrendo entre os 40 e os 80 anos de idade, com pico de incidência aos 70 anos. O câncer de pulmão abaixo dos 40 anos tem maior prevalência no sexo feminino e costuma ser do tipo histopatológico adenocarcinoma, além de estar associado a pessoas não tabagistas. Na população jovem, o desenvolvimento de câncer de pulmão pode estar relacionado a uma predisposição genética e/ou a falhas nos mecanismos de reparo do DNA (PASCHOAL, 2023).

HISTOPATOLOGIA

A histologia dos cânceres de pulmão abrange uma variedade de tipos e subtipos, cada um com características distintas que afetam o diagnóstico, tratamento e prognóstico. Devido a essa diversidade em termos de classificação histológica, níveis de agressividade e protocolos terapêuticos, esses cânceres são comumente agrupados em dois grandes grupos: carcinoma pulmonar de pequenas células (CPPC) e carcinoma pulmonar de não pequenas células (CPNPC) (YOULDEN *et al.*, 2008). Os principais tipos histológicos incluem o adenocarcinoma, o carcinoma de células escamosas (ou epidermoide), o carcinoma de grandes células e o carcinoma de pequenas células (WILD *et al.*, 2020).

O adenocarcinoma é o tipo mais comum de câncer de pulmão e geralmente se desenvolve nas partes periféricas dos pulmões. Suas células cancerígenas muitas vezes formam glândulas quando observadas sob um microscópio. Este tipo é frequentemente associado a não fumantes e está aumentando em prevalência, representando aproximadamente 40% dos casos diagnosticados (ACS, 2021).

O carcinoma de células escamosas, por sua vez, tende a surgir nas vias aéreas centrais dos pulmões. Suas células cancerígenas se assem-

lham às células escamosas normais encontradas na pele e nas membranas mucosas. Representa cerca de 25-30%, sua incidência está em declínio devido ao controle do tabagismo, mas ainda é significativa em certas populações e regiões (ACS, 2021).

O carcinoma de grandes células é o menos comum entre os principais tipos histológicos, representando cerca de 10% dos casos de câncer de pulmão. É caracterizado por células cancerígenas grandes e irregulares e geralmente se desenvolve nas partes periféricas dos pulmões (ACS, 2021).

O carcinoma de pequenas células, também conhecido como carcinoma "oat cell", é um tipo agressivo que se espalha rapidamente, representa cerca de 10 a 15% de todos os cânceres de pulmão. Suas células são pequenas e têm formato oval ou redondo quando observadas sob um microscópio. Este tipo de câncer de pulmão está fortemente associado ao tabagismo (ACS, 2021).

CARCINOGENESE

A carcinogênese do câncer de pulmão é um processo multifatorial, que envolve uma série de alterações epigenéticas, diversos fatores de riscos, o tabagismo e desregulação das vias oncogênicas e supressoras tumorais (INCA, 2022).

O processo de carcinogênese pulmonar tem início com a ocorrência de lesões nos tecidos, frequentemente causadas pela exposição à fumaça do tabaco. Essas lesões podem promover alterações genéticas e epigenéticas, como mutações mais comumente encontradas nos genes TP53, KRAS, EGFR e HER2, perda de heterozigose e metilação do promotor. Se esses danos persistirem e não forem reparados adequadamente, podem resultar no desenvolvimento de células com características malignas. Essas células possuem a capacidade de se dividir de

forma descontrolada, invadir tecidos adjacentes e, eventualmente, formar tumores cancerígenos (MATSCHINSKI *et al.*, 2019).

A fisiopatologia do câncer de pulmão está estreitamente ligada ao tabagismo, a tal ponto que a pesquisa tem indicado diferenças significativas em nível molecular, epigenético e histológico entre neoplasias pulmonares em fumantes e não fumantes. Nesse contexto, os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos de baixo peso molecular presentes na fumaça do cigarro são considerados potenciais promotores do carcinoma de CPPC, enquanto a exposição do tecido pulmonar periférico às nitrosaminas está associada ao desenvolvimento de adenocarcinomas de pulmão. No caso do alcatrão, após metabolização no organismo, gera substâncias carcinogênicas que danificam o DNA. Se não reparados, esses danos podem interagir com genes como TP53 e KRAS, promovendo a carcinogênese (MATSCHINSKI *et al.*, 2019).

Em relações as alterações genicas e aos tipos histológicos, os genes TP53 e RB1 são consistentemente afetados em todos os carcinomas de células pequenas do pulmão (CPPC) e frequentemente em carcinomas pulmonares não de células pequenas (CPNPC). Adicionalmente, mutações no oncogene KRAS são prevalentes em adenocarcinomas pulmonares, menos comuns em tumores escamosos e ausentes nos CPPC. Estas descobertas ressaltam as interações complexas entre o ambiente e a suscetibilidade genética do indivíduo na origem molecular do câncer de pulmão (ROTH *et al.*, 2008; MATSCHINSKI *et al.*, 2019).

QUADRO CLÍNICO

O câncer de pulmão pode ser assintomático em suas fases iniciais, o que frequentemente leva a diagnósticos tardios. Essa ausência de sintomas iniciais permite que o câncer de pulmão seja frequentemente identificado em está-

gios mais avançados, quando os sintomas se manifestam e a doença já se espalhou localmente ou para outras partes do corpo. Quando presentes, os sinais e sintomas do câncer de pulmão podem estar relacionados à extensão local da doença, às metástases ou às síndromes paraneoplásicas (UEHARA *et al.*, 1998).

As manifestações associadas à extensão local do câncer de pulmão podem ser divididas em centrais e periféricas, dependendo da localização do tumor. Tumores localizados nos brônquios centrais frequentemente se manifestam com tosse, escarro com sangue e pneumonias recorrentes. Outros sintomas incluem dispneia, sibilos localizados e febre. Em contraste, tumores localizados na periferia, que se originam em vias aéreas de pequeno calibre, geralmente não provocam sintomas respiratórios significativos. No entanto, invasões diretas da parede torácica e do mediastino são comuns, resultando em dor, disfonia, síndrome da veia cava superior e paralisia frênica (UEHARA *et al.*, 1998; INCA, 2022).

DIAGNÓSTICO

Na suspeita de uma neoplasia pulmonar, é ideal que o paciente seja analisado por uma equipe multidisciplinar que contenha cirurgião oncológico ou torácico, oncologista clínico, radio-oncologista, broncoscopista, pneumologista, radiologista, patologista e geneticista em casos de síndromes familiares confirmadas ou com suspeita (SBOC, 2023).

Dentre os exames diagnósticos, podem ser citados a broncoscopia, a tomografia de tórax e abdome total com contraste, ressonância magnética do encéfalo para pacientes sintomáticos torna-se obrigatória, todavia nos assintomáticos também é sugerida em estádios II, III e IV, PET/CT é recomendada para pacientes com intenção curativa, caso metástase a distância ou acometimento linfonodal mediastinal sejam en-

contrados, é recomendado que a lesão captante seja avaliada histologicamente (LV *et al.*, 2011).

A citologia de escarro não é recomendada rotineiramente, porém pode ser útil no diagnóstico de tumores de localização central, associada à biopsia transbrônquica a depender da avaliação do broncoscopista.

Além disso, a avaliação invasiva do mediastino é recomendada para tumores centrais, periféricos acima de 3 cm ou com N1, e em suspeita de comprometimento linfonodal mediante TC de tórax ou PET/CT, pode ser realizada uma ultrassonografia endobrônquica/ultrassonografia endoscópica (EBUS/EUS), preferencialmente, ou mediastinoscopia. A cintilografia óssea é utilizada apenas em casos de sintomas ósseos ou suspeita de acometimento, mas pode ser dispensada em pacientes submetidos ao estadiamento feito com análise de PET/CT (LV *et al.*, 2011).

Candidatos ao tratamento cirúrgico devem ser avaliados quanto à prova de função pulmonar. Já os com derrame pleural suspeito para acometimento neoplásico, faz-se toracocentese diagnóstica com ou sem pleuroscopia (SBOC, 2023).

Como medidas gerais podem ser citadas a avaliação nutricional, psicossocial, medidas aplicáveis para cessação do tabagismo e vacinação contra influenza, pneumococo e COVID-19 (SBOC, 2023).

ESTADIAMENTO

CÂNCER DE PULMÃO PEQUENAS CÉLULAS

É dividido em doença limitada ou extensa. Sendo a limitada quando o tumor está limitado a um hemitórax e linfonodos regionais que podem ser envolvidos em um só campo de radioterapia. Linfonodos mediastinais contralaterais e linfonodos supraclaviculares ipsilaterais são geralmente classificados como doença limitada.

Já a doença extensa inclui linfonodos hilares contralaterais e supraclaviculares contralaterais e derrame pleural maligno (ROSSI *et al.*, 2010).

CÂNCER DE PULMÃO NÃO PEQUENAS CÉLULAS

TX: tumor primário não avaliável; T0: sem evidência de tumor primário; Tis: carcinoma in situ; T1: tumor ≤ 3 cm circundado por pulmão ou pleura visceral e sem evidência broncoscópica de invasão mais proximal que o brônquio lobar; T1mi: adenocarcinoma minimamente invasivo; T1a: tumor ≤ 1 cm; T1b: tumor > 1 e ≤ 2 cm; T1c: tumor > 2 cm e ≤ 3 cm; T2: tumor > 3 e ≤ 5 cm e/ou envolvimento do brônquio principal independente da distância da carina e sem invasão desta e/ou invasão da pleura visceral e/ou associação com atelectasia ou pneumonite obstrutiva que se estende à região hilar, que envolve ou não todo o pulmão; T2a: tumor > 3 e ≤ 4 cm; T2b: tumor > 4 e ≤ 5 cm; T3: tumor > 5 e ≤ 7 cm ou de qualquer tamanho que diretamente invade a parede torácica (incluindo tumor de sulco superior), nervo frênico, pericárdio parietal ou nódulos tumorais separados no mesmo lobo; T4: tumor > 7 cm e/ou que invade diafragma, mediastino, coração, grandes vasos, traqueia, nervo laríngeo recorrente, esôfago, carina, corpo vertebral ou nódulos tumorais separados em lobo ipsilateral e diferente do tumor primário. NX: linfonodos não podem ser avaliados; N0: sem metástase em linfonodos regionais; N1: metástases em linfonodos peribrônquicos e/ou hilares ipsilaterais e linfonodos intrapulmonares, incluindo envolvimento por extensão direta; N2: metástases em mediastino ipsilateral e/ou linfonodos subcarinais; N3: metástases em mediastino contralateral, hilo contralateral, escaleno ipsilateral ou contralateral ou linfonodos supraclaviculares. M0: ausência de metástases à distância; M1: metástase à distância; M1a: nódulos tumorais separados em

lobos contralaterais, nódulos pleurais ou pericárdicos, ou derrame pleural ou pericárdico maligno; M1b: metástase extratorácica única em

um único órgão; M1c: múltiplas metástases extratorácicas em um ou mais órgãos (AMIN *et al.*, 2017).

Tabela 1.1 Agrupamento TNM – Câncer de pulmão não pequenas células

Carcinoma oculto:	Tx	N0	M0
Estádio 0	Tis	N	M0
Estádio I A1	T1mi-T1a	N0	M0
Estádio I A2	T1b	N0	M0
Estádio I A3	T1c	N0	M0
Estádio I B	T2a	N0	M0
Estádio II A	T2b	N1	M0
Estádio II B	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Estádio IIIA	T2b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0-1	M0
Estádio IIIB	T1a-T2b	N3	M0
Estádio IIIC	T3-T4	N2	M0
	T3-T4	N3	M0
Estádio IV A	Qualquer T	Qualquer N	M1a-M1b
Estádio IV B	Qualquer T	Qualquer N	M1c

Fonte: AMIN *et al.* (2017).

TRATAMENTO

CÂNCER DE PULMÃO PEQUENAS CÉLULAS

No câncer de pulmão de pequenas células não ganha destaque o tratamento cirúrgico, uma vez que esse tipo de neoplasia possui comportamento biológico de originar metástases à distância precocemente. Quando este diagnóstico é firmado após uma ressecção cirúrgica pulmonar, o doente deve receber tratamento sistêmico complementar compatível com o estadiamento da doença (ROSSI *et al.*, 2010).

A radioterapia torácica tem demonstrado aumento na sobrevida dos pacientes, já a irradiação profilática craniana é indicada para aqueles pacientes que conseguiram controle da neoplasia pulmonar, previne a recorrência a fim de

impedir metástases no sistema nervoso central (HERRMANN *et al.*, 2011).

CÂNCER DE PULMÃO NÃO PEQUENAS CÉLULAS

O câncer não pequenas células, por sua vez, tem como terapêutica de maior potencial curativo a cirurgia, sendo até mesmo o tratamento estabelecido pelo oncologista clínico dividido em: a) tumores ressecáveis; b) tumores potencialmente ressecáveis; c) tumores irressecáveis (SBOC, 2023).

Para tumores ressecáveis, nos estádios IA e IB, está indicado apenas seguimento, entretanto pode-se considerar tratamento adjuvante com Osimertinibe, via oral, por 3 anos nos tumores IB com mutação ativadora do gene EGFR (WU *et al.*, 2020).

No estágio IIA, considera-se quimioterapia adjuvante, sendo Cisplatina conjugada a Vinorelbina, Docetaxel, Gencitabina ou Pemetrexede, caso paciente com contraindicação de cisplatina utiliza-se Carboplatina com Paclitaxel (IALT, 2004).

Nos estádios IIB – IIIA (pN0-1) e IIIA e IIIB (pN2 incidentais), mantém-se a sugestão de tratamento supracitada em IIA, além de considerar tratamento com Atezolizumabe a cada 21 dias, por 12 meses (ou 16 ciclos) em PD-L1 (*Programmed Death-Ligand1*) > 1%, essa proteína expressa denota que a célula tumoral pode se ligar à proteína PD-1 nos linfócitos T, o que inibe a capacidade do sistema imunológico de atacar o tumor. Considerar tratamento adjuvante com pembrolizumabe após término de QT adjuvante em pacientes sem mutação de EGFR e independente da expressão de PD-L1 (FOSELLA *et al.*, 2003).

Todos os tumores potencialmente ressecáveis ou ressecáveis que ainda não foram operados devem ser discutidos multidisciplinarmente desde o início do diagnóstico. Tratamento neoadjuvante não deve ser usado como terapia de conversão, tumores irresssecáveis devem ser tratados como tal (SBOC, 2023).

Pacientes sem mutação e candidatos à cirurgia, é recomendado o tratamento neoadjuvante com quimio-imunoterapia por 3 ciclos seguido de cirurgia, caso não seja possível o tratamento neoadjuvante, realiza-se cirurgia e tratamento adjuvante como mencionado nos tumores ressecados. Não há indicação de radioterapia adjuvante para doenças N2, mas deve

ser analisada em margens cirúrgicas comprometidas ou extravasamento extracapsular (SBOC, 2023).

Por fim, nos tumores irresssecáveis o tratamento padrão é a quimioterapia e radioterapia definitiva, ou seja, tratamento principal com intenção curativa, seguida de duralumabe por 12 meses após término da radioterapia. O tratamento de consolidação com QT não deve ser recomendado rotineiramente, além de não demonstrar aumento na sobrevida, os pacientes tendem a cursar com toxicidade (SBOC, 2023).

CONCLUSÃO

O câncer de pulmão, como detalhado ao longo deste capítulo, representa um desafio crítico para a saúde pública no Brasil. Sua alta incidência e mortalidade o colocam entre as principais causas de morte por câncer, demandando esforços contínuos em prevenção, diagnóstico precoce e tratamento eficaz.

Os dados epidemiológicos mostram uma predominância alarmante entre os homens e uma preocupação crescente entre as mulheres, destacando a necessidade de políticas de saúde direcionadas e eficazes. Os fatores de risco modificáveis, especialmente o tabagismo, continuam sendo os principais alvos para a prevenção primária.

Em conclusão, enfrentar o câncer de pulmão requer uma abordagem multiprofissional, que inclua prevenção, diagnóstico precoce, tratamento personalizado e suporte contínuo aos pacientes e familiares.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ACS, American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2021. ACS, 2021. Disponível em: <<https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2021/cancer-facts-and-figures-2021.pdf>>. Acessado em: 11 de Maio de 2024.
- AMIN, Mahul B. *et al.* AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. Springer international publishing; 2017. Disponível em: <<https://www.springer.com/gp/book/9783319406176>>. Accessed: May 11, 2024.
- FERLAY, Jacques *et al.* Cancer statistics for the year 2020: An overview. International journal of cancer, v. 149, n. 4, p. 778-789, 2021. DOI 10.1002/ijc.33588.
- FOSSELLA, Frank *et al.* Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 study group. Journal of Clinical Oncology, v. 21, n. 16, p. 3016-3024, 2003. doi: 10.1200/JCO.2003.12.046.
- HERRMANN, M. K. A. *et al.* Mediastinal radiotherapy after multidrug chemotherapy and prophylactic cranial irradiation in patients with SCLC—treatment results after long-term follow-up and literature overview. Cancer/Radiothérapie, v. 15, n. 2, p. 81-88, 2011. doi: 10.1016/j.canrad.2010.03.017.
- IALT, International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. New England Journal of Medicine, v. 350, n. 4, p. 351-360, 2004. doi: 10.1056/NEJMoa031644.
- INCA. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2023: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2023. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2023.pdf>>. Acesso em: 15 mai. 2024.
- LV, Yan-Ling *et al.* Diagnostic performance of integrated positron emission tomography/computed tomography for mediastinal lymph node staging in non-small cell lung cancer: a bivariate systematic review and meta-analysis. Journal of Thoracic Oncology, v. 6, n. 8, p. 1350-1358, 2011. doi: 10.1097/JTO.0b013e31821d4384.
- MATSCHINSKI, Gabriela; MITTELMANN, Tamírez; ZANINI, Daniela. Câncer de pulmão e sistema purinérgico. Editora UFFS, p. 172-189, 2019.
- PASCHOAL, Marcos Eduardo Machado. Epidemiologia do câncer de pulmão. Revista Pulmão RJ, p. 53-55, 2009.
- ROSSI, Antonio *et al.* Maintenance or consolidation therapy in small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. Lung cancer, v. 70, n. 2, p. 119-128, 2010. doi:10.1016/j.lungcan.2010.02.001.
- ROTH, Jack A.; COX, James D.; HONG, Waun Ki (Eds.) Lung cancer, 3rd ed, Blackwell publishing 1-468, 2008.
- SBOC. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. Diretrizes de tratamento oncológico 2023. Disponível em: <https://sboc.org.br/images/diretrizes/diretrizes_pdfs/2023/finalizadas/Diretrizes-SBOC-2023---Pulmo-NSCLC-localizado-v6-FINAL.pdf>. Acesso em: 11 mai. 2024.
- SUNG, H. *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: Cancer Journal for Clinicians, Hoboken, v. 71, n. 3, p. 209-249, Feb. 2021. DOI 10.3322/caac.21660.
- UEHARA, César; JAMNIK, Sérgio; SANTORO, Ilka Lopes. Câncer de pulmão. Medicina (Ribeirão Preto), v. 31, n. 2, p. 266-276, 1998.
- WILD, Chris; WEIDERPASS, Elisabete; STEWART, Bernard W. (Ed.). World cancer report: cancer research for cancer prevention. International Agency for Research on Cancer, 2020. Disponível em: <http://publications.iarc.fr/586>.
- WU, Yi-Long *et al.* Osimertinib in resected EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. New England Journal of Medicine, v. 383, n. 18, p. 1711-1723, 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2027071.
- YOULDEN, Danny R.; CRAMB, Susanna M.; BAADE, Peter D. The International Epidemiology of Lung Cancer: geographical distribution and secular trends. Journal of thoracic oncology, v. 3, n. 8, p. 819-831, 2008.

Capítulo 2

CÂNCER DO COLO DO ÚTERO: UMA REVISÃO DE LITERATURA VOLTADA PARA AS ALTERAÇÕES E PERCEPÇÕES PATOLÓGICAS, FISIOLÓGICAS E EMOCIONAIS SOBRE A SAÚDE DA MULHER

MARIA CLÁUDIA QUEIROZ DE CASTRO¹
JOÃO PAULO DE MOURA FERNANDES¹
JOSÉ OTÁVIO LOPES NETO²
LUCAS PEREIRA DE OLIVEIRA FRANCO³
PEDRO HENRIQUE SAMUEL MARTINS DANTAS¹
LORRANA MORAIS DOS SANTOS⁴
RAUL BERNARDO RIBEIRO¹
EDSON LUCAS LEITE SIEBRA¹
LUCAS ROBERTO DA COSTA ESTEVAM¹
EMANUEL PONTES ARAÚJO DAMASCENO¹
CLARICE SARAIVA DE ALENCAR E SÁ¹
APARECIDA CARDOSO LIMA¹

1. Discente - Medicina da Universidade Federal do Cariri – UFCA, Barbalha, CE, Brasil.
2. Discente – Medicina da Universidade Estadual do Ceará – UECE, Fortaleza, CE, Brasil.
3. Discente – Enfermagem da Universidade Estácio – FMJ, Juazeiro do Norte, CE, Brasil.
4. Discente – Medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde – FPS, Recife, PE, Brasil.

Palavras-chave: Câncer do Colo do Útero; Carcinogênese Viral; Prognóstico.

DOI

10.59290/978-65-6029-135-5.2

INTRODUÇÃO

O câncer de colo uterino ou câncer cervical é caracterizado pela replicação desordenada de células atípicas no epitélio que reveste o órgão. Esse crescimento celular anômalo pode desencadear sérios problemas de saúde tanto no colo do útero quanto em tecidos adjacentes. À medida que a doença progride, o tecido lesionado (estroma) pode sofrer alterações significativas, levando a mudanças celulares em outras estruturas e órgãos, o que agrava ainda mais o quadro clínico e a progressão da patologia (ARAÚJO *et al.*, 2023).

Para Araújo *et al.* (2023) o câncer de colo uterino pode ser classificado em duas principais categorias, a saber: carcinoma epidermoide e adenocarcinoma. O carcinoma epidermoide é a forma mais comum, representando cerca de 80% dos casos. Esse tipo de câncer origina-se nas células escamosas que revestem a superfície externa do colo do útero. Por outro lado, o adenocarcinoma, embora seja menos comum, é uma forma rara de câncer que afeta o epitélio glandular do colo uterino. Cada tipo de câncer possui características distintas e pode requerer abordagens terapêuticas específicas, destacando a importância do diagnóstico preciso e do tratamento adequado para cada caso.

O câncer de colo uterino (CCU) ocorre devido à ação persistente e prolongada da infecção cervical causada por diversos subtipos e fatores oncogênicos do Papiloma Vírus Humano (HPV). Embora essa patologia possa evoluir de forma assintomática, as lesões nos tecidos podem ser detectadas precocemente por meio de exames citopatológicos, como o Papanicolau, o que aumenta consideravelmente as chances de um prognóstico favorável (SILVA *et al.*, 2022).

A fisiopatologia do câncer de colo uterino (CCU) é definida pela infecção persistente do Papiloma Vírus Humano (HPV) nas camadas

basais do epitélio escamoso do colo uterino. O desenvolvimento da doença é facilitado por diversos fatores, como a presença de outras infecções sexualmente transmissíveis, incluindo *Trichomonas vaginalis*, e uma microbiota vaginal desequilibrada, colonizada por *Candida sp.* ou *bacilos supracitoplasmáticos*, sugerindo infecções por *Gardnerella* ou *Mobiluncus*. Além disso, hábitos de vida, alimentação inadequada, e falta de atividade física são fatores que também podem influenciar o surgimento e a progressão do CCU (BARILE *et al.*, 2022).

Epidemiologicamente, há uma forte correlação entre o câncer de colo uterino (CCU) e o HPV. No Brasil, o CCU é a quarta causa de morte por câncer entre mulheres e o segundo câncer mais frequente em mulheres em todo o mundo. No Brasil, é a segunda principal causa de morbidade e mortalidade por câncer entre mulheres, sendo superado apenas pelo câncer de mama. Estima-se que até 2030 ocorra um aumento de 22% na taxa absoluta de mortalidade por CCU no país (COSTA *et al.*, 2020).

Diante dessas evidências, torna-se crucial a implementação de políticas e programas de saúde pública voltados para a mitigação das principais causas desse agravo à saúde. Para isso, é necessário alocar recursos adequados nos três níveis de atenção à saúde, com ênfase na atenção primária, que deve ser prioritária e bem estruturada para garantir o acesso amplo e eficiente aos serviços de prevenção, diagnóstico e tratamento do CCU (SILVA *et al.*, 2022).

Portanto, o presente trabalho visa analisar a fisiopatologia, epidemiologia e as classificações do câncer de colo uterino (CCU), destacando a correlação com a infecção persistente pelo Papiloma Vírus Humano (HPV). Além disso, busca-se discutir a importância do diagnóstico precoce, a influência de fatores externos no desenvolvimento do CCU, e a necessidade de políticas públicas eficazes para a pre-

venção, diagnóstico e tratamento multidisciplinar desta patologia no Brasil com base em uma revisão de literatura.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão sistemática de literatura, conduzida conforme as diretrizes *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) de 2020 (PAGE *et al.*, 2021). A revisão foi realizada no período de maio a junho de 2024, por meio de pesquisas nas bases de dados *PubMed*, *SciELO*, BVS (Biblioteca Virtual em Saúde) e Portal de Periódicos CAPES. Os descritores utilizados na busca foram "Câncer de colo do útero", "HPV", "Neoplasia intraepitelial cervical" e "Prevenção do câncer de colo do útero", com buscas realizadas em português e inglês para assegurar uma abrangência maior dos resultados. Os critérios de inclusão foram: artigos científicos, capítulos de livros e documentos oficiais publicados nos últimos 20 anos (2004-2024), disponíveis na íntegra, publicados em português e inglês, que abordassem diretamente os temas propostos.

Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados apenas em forma de resumo, estudos que não abordavam o tema e documentos que não atendiam aos demais critérios de inclusão. Para identificar as publicações elegíveis, consultaram-se as bases de dados mencionadas, com os filtros ajustados conforme os critérios de elegibilidade para incluir apenas publicações dos últimos 25 anos. Devido à especificidade da temática, a estratégia de pesquisa limitou-se aos descritores mencionados, visando evitar a perda de estudos potencialmente relevantes. A triagem foi realizada em duas etapas, por dois revisores independentes: triagem por título e resumo, seguida pela triagem por texto completo. Estudos que não atendessem aos critérios de elegibilidade ou que

preenchessem critérios de exclusão foram removidos.

Após a aplicação dos critérios de seleção, as referências foram submetidas à leitura minuciosa e análise de conteúdo. Os dados foram organizados e apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas, incluindo epidemiologia, etiologia, fatores de risco, patogênese, progressão, sinais e sintomas, diagnóstico, estadiamento, prognóstico, tratamento, prevenção, rastreamento e impacto psicossocial do câncer de colo do útero.

Os resultados da revisão foram estruturados em seções descritivas, com cada uma das categorias temáticas abordadas de forma detalhada, visando identificar padrões, lacunas no conhecimento e implicações práticas para a prevenção e tratamento do câncer de colo do útero.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

EPIDEMIOLOGIA

No Brasil, desconsiderando-se os tumores de pele não melanomas, o CCU é o terceiro tipo de neoplasia que mais acomete mulheres, sendo o segundo mais incidente nas Regiões Norte (20,48 casos a cada 100 mil habitantes) e Nordeste (17,59 casos a cada 100 mil habitantes). Para o triênio 2023-2025, é esperado maior número absoluto de casos de CCU para o Sudeste e para o Nordeste, locais mais populosos do país (INCA, 2022a). Historicamente, 70% da mortalidade do câncer de colo de útero se concentra na faixa etária de 25 a 64 anos. Em 2021, essa neoplasia representou a principal causa de óbitos por câncer em mulheres (15,4% deles) na Região Norte, padrão semelhante foi observado nas Regiões Centro-Oeste e Nordeste, onde o CCU ocupa a terceira posição (INCA, 2022b).

Diversos aspectos biológicos, sociais e econômicos já foram descritos na literatura como fatores de risco para o desenvolvimento

ou progressão do câncer de colo de útero, dentre os quais pode-se citar o principal: infecção pelo papilomavírus humano (HPV). Sobre isso, Mascarello *et al.* (2012) descreveram a associação estatística significativa entre a escolaridade e a prevalência de CCU, apresentando mulheres com ensino fundamental incompleto como responsáveis por 76% dos casos portadores de estadiamento tardio (III e IV) da amostra, enquanto as com ensino médio completo foram responsáveis por apenas 5%.

O tabagismo crônico também foi comprovado como fator predisponente ao CCU, com pacientes portadores desse câncer possuindo 2,2 vezes mais chance de ter usado cigarro por mais de 6 anos (TELES *et al.*, 2013). Isso se dá pela diminuição da quantidade de células imunitárias nos epitélios cervicais após o uso do cigarro, o que facilita a proliferação de lesões causadas por vírus (KOLLER *et al.*, 2017). De Medeiros *et al.* (2015) apresentam ainda que a precocidade da primeira relação sexual é um fator preocupante no contexto do CCU, isto é, o intervalo entre a menarca e a coitarca parece ser mais relevante do que a idade em que essa é realizada e do que a idade das primeiras relações regulares.

ETIOLOGIA E FATORES DE RISCO

Etiologicamente, o câncer de colo uterino está relacionado à infecção pelo vírus HPV, o qual leva ao desenvolvimento de lesões malignas e precursoras do câncer cervical (SANTANA *et al.*, 2008). Os PVs são pequenos vírus com dimensões próximas a 50-55nm, englobados na família Papoviridae – gênero Papillomavirus. Trata-se de vírus não envelopado, com simetria icosaédrica. Seu material genético constitui-se de aproximadamente 8.000 pares de base nucleotídicas (8Kb) de fita dupla e circular de DNA. Apesar do tamanho pequeno, sua biologia molecular é bastante complexa (DE VILLIERS *et al.*, 2004).

Já se foram identificados mais de 100 tipos de HPVs, os quais são classificados em uma mesma espécie com base na homologia do DNA, sendo que sua diferenciação se dar pela variação no seu genoma, no que tange as três regiões principais: Long Central Region (LCR), a qual não é codificante; região precoce (E) envolvida na transativação gênica, replicação, transformação e adaptação a diversos ambientes; e a região tardia (L), que codificam as proteínas tardias L1 e L2, envolvidas na síntese dos capsídeos do vírus (DE LIMA *et al.*, 2013). A depender do tipo de papiloma vírus infectante, o potencial oncogênico irá variar, sendo que os tipos 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 58, 59, 63, 66, 68, 82 apresentam o potencial oncogênico, já os demais tipos, 6, 11, 42, 43, 44 são considerados de baixo risco ou sem qualquer risco oncogênico (MUÑOZ *et al.*, 2003).

Diversos fatores de risco foram associados a essa patologia, tais como fatores genéticos (como polimorfismo da proteína P53), fatores imunológicos (resposta imune local e humoral), associação com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA), tabagismo e uso prolongado de contraceptivos orais (PINTO *et al.*, 2002). Outros fatores também foram identificados, como baixa renda e escolaridade, percepção negativa da própria saúde, uso do álcool, precocidade da coitarca, não uso de preservativo, paridade, baixa cobertura do rastreamento, ser solteira e falta de acesso ao serviço de saúde (BARROS *et al.*, 2021).

PATOGÊNESE E PROGRESSÃO

O câncer de colo do útero ocorre, mormente, devido à carcinogênese viral, a qual é desencadeada pelo vírus HPV. No processo de infecção, há interações entre o vírus e o DNA das células do tecido que resultam em mutações e alterações genéticas (CAI *et al.*, 2020). A partir de infecções persistentes por HPV de alto risco,

desenvolve-se o processo carcinogênico que leva à formação de lesões intraepiteliais escamosas de alto grau - HSIL - (GUO *et al.*, 2023). A progressão e desenvolvimento do câncer ocorrem gradualmente: lesões de neoplasia intraepitelial cervical - NIC - I a III e, posteriormente, carcinoma cervical (MUTHUSAMI *et al.*, 2022).

O alvo de interação do HPV são as células basais do colo do útero, alcançadas por pequenas lesões no tecido ou quando elas são expostas no processo de metaplasia das células escamosas na zona de transformação. Nesse contexto, o HPV permanece latente ou desencadeia a transcrição, a síntese e a liberação de partículas virais infectantes (SANTANA *et al.*, 2008).

Dentre os 120 tipos de HPV existentes, os de alto risco são capazes de desencadear lesões precursoras do câncer, sendo os tipos 16 e 18 responsáveis por cerca de 70% dos casos mundialmente. O HPV18 é destacado como fator para o pior prognóstico, implicando em baixa sobrevida para mulheres mesmo aquelas submetidas a cirurgia ou radioterapia em estágio inicial de câncer cervical invasivo (UYAR & RADER, 2014).

O mecanismo patológico de maior destaque envolvido é a codificação pelo genoma do agente etiológico de oncoproteínas virais, classificadas como precoces, principalmente a E6 e a E7. Tais proteínas são fundamentais para a replicação do material genético do HPV, bem como para a montagem de partículas virais recém-produzidas dentro das células infectadas (MUÑOZ *et al.*, 2006). Além disso, elas promovem tanto a imortalização quanto a transformação celular. A diferença do potencial cancerígeno do HPVs de alto e baixo risco está relacionada a eficiência com que as oncoproteínas E6 e E7 influenciam os componentes do ci-

clo celular e interferem nas fases G1/S e G2/M, levando ao acúmulo de mutações na célula (BRENNAN & SYRJÄNEN, 2003).

Nas fases avançadas de progressão tumoral, as células do câncer apresentam um comportamento mais agressivo. Vale ressaltar que a metástase do CCU costuma ser incurável, mesmo que seu diagnóstico ocorra em estágios iniciais e seja feita a cirurgia de remoção tumoral (PASKEH *et al.*, 2021). Nesse sentido, vê-se a necessidade de desenvolver novas terapias para a sua erradicação, já que abordagens terapêuticas limitadas resultam em mau prognóstico (CAI *et al.*, 2020).

SINAIS E SINTOMAS

O câncer do colo do útero apresenta baixa sintomatologia nas fases iniciais, o que pode retardar seu diagnóstico. Visto isso, destaca-se a importância dos exames de rotina para detecção nas fases iniciais. Em fase avançada a paciente pode ter suspeita de tumor ao apresentar sintomas como: sangramento vaginal anormal, sinusorragia, dor pélvica contínua ou durante relação sexual e corrimento vaginal fétido de coloração marrom ou amarelada. Para pacientes com a doença disseminada a sintomatologia pode apresentar obstrução das vias urinárias, perda de peso, fadiga excessiva, dor lombar e edema nas pernas, pois acomete órgãos vizinhos (BRASIL, 2021).

Além disso, as verrugas, resultado da proliferação de células epiteliais anormais desencadeadas pela infecção pelo HPV, podem apresentar em diferentes formas: pontiagudas (condiloma acuminado), espiculadas, com circunvoluções ou até mesmo planas. As lesões geralmente são assintomáticas, mas podem causar prurido, dor, serem friáveis ou sangrarem (DE CARVALHO *et al.*, 2021).

DIAGNÓSTICO

O câncer de colo de útero é diagnosticado de diversas formas de acordo com o prognóstico do paciente e seu estadiamento é feito a partir do exame físico, de imagem e os específicos, como cistoscopia e proctoscopia. A biópsia também é um método diagnóstico essencial para avaliar o grau de agressividade do câncer, por meio da análise histopatológica das amostras e os graus de diferenciação das células presentes (PETIGNAT & ROY, 2007).

O Esfregaço de Papanicolau consiste em um exame citopatológico que objetiva distinguir as células cervicais “normais” das malignas presentes no colo do útero, visualizando esfregaços na microscopia óptica. É considerado o padrão-ouro no rastreamento da enfermidade, sobretudo, por seu baixo custo, facilidade na reprodução da técnica e, no Brasil, é ofertado pelo Sistema Único de Saúde, ampliando, ainda mais, o acesso do público feminino na prevenção do Câncer de Colo de Útero (TAN & TATSUMURA, 2015; BARRETO *et al.*, 2021).

A análise da amostra cérvico-vaginal se dá com o uso do contraste mais o fixador na lâmina. Atualmente, a Citologia de Base Líquida (LBC) é bastante empregada em estados da América do Norte, por maior facilidade de coleta, melhor filtragem das células e, por conseguinte, menores erros da técnica. Entretanto, a literatura científica discute sua eficiência, haja vista que o método convencional apresenta uma sensibilidade maior - cerca de 98% - para as neoplasias intraepiteliais cervicais (NIC) logo

nos estágios iniciais e 80% para o câncer já invasivo (BEDELL *et al.*, 2020).

As lesões pré-cancerosas, chamadas de neoplasias intraepiteliais cervicais (NIC), são divididas em três graus, dependendo da espessura do epitélio de revestimento e das células indiferenciadas (INCA, 2000; PETIGNAT & ROY, 2007). A NIC I geralmente atende aos critérios de benignidade, ou seja, sua maioria possui regressão total em moderado intervalo de tempo, enquanto que os de grau II e III, geralmente, cursam com a evolução da patologia, requerendo de tal modo processos cirúrgicos, como a destruição (cauterização ou vaporização) ou retirada (excisão) (FEBRASGO, 2017).

A avaliação em NIC I, II, III é dada com base nas alterações citoplasmáticas e nucleares a partir da técnica de coloração de Papanicolaou e os principais itens elencados para essa avaliação são: o aumento do volume nuclear (razão núcleo-citoplasma), a hiper Cromasia, a distribuição irregular da cromatina pela célula, as figuras de mitose e nucléolos celulares; embora os dois últimos sejam mais raros de visualização pela microscopia.

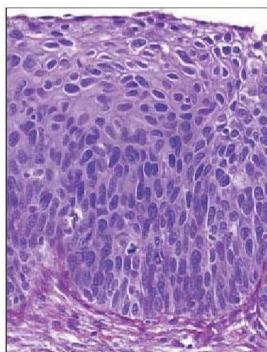
Contudo, é fundamental ressaltar que a avaliação inclui a subjetividade do citologista clínico, sendo imprescindível, uma experiência frente aos achados e o diagnóstico definitivo de NIC é dado com exame anatomopatológico de uma biópsia do tecido (INCA, 2000; VARGAS-HERNÁNDEZ *et al.*, 2015; FEBRASGO, 2017). O **Quadro 2.1**, abaixo, evidencia alguns critérios para estratificação das lesões pré-cancerígenas.

Quadro 2.1 Critérios histopatológicos para estratificação dos graus das Neoplasias Intraepiteliais Cervicais (NIC).

GRAU DA NEOPLASIA INTRA-EPITELIAL CERVICAL (NIC)	CRITÉRIOS HISTOPATOLÓGICOS PARA ESTRATIFICAÇÃO
I	Mínimas anomalias nucleares; poucas ou ausentes figuras de mitose; células indiferenciadas são profundas (terço inferior).
II	Anomalias nucleares evidentes presentes no terço médio e inferior; figuras de mitose presentes; anisocariose +.
III	Estratificação e diferenciação ausente ou presente apenas na porção superficial do tecido; numerosas figuras de mitose; anisocariose ++.

Fonte: Adaptado de INCA (2000) e Vargas-Hernández *et al.* (2015).

Figura 2.1 Histopatológico evidenciando NIC-3.



Legenda: histopatológico evidenciando células displásicas alcançando a porção superior do tecido. Perceba o aumento da relação núcleo-citoplasma, figuras de mitose no terço médio, anisocariose e a hiperchromasia na imagem que são critérios para grau III da lesão neoplásica.

Fonte: Sellors & Sankaranarayanan (2004).

Ademais, há um co-teste para o HPV que auxilia no diagnóstico, haja vista que o Papilo-

ma Humano é um dos principais vírus oncogênicos para o desenvolvimento das lesões e, posteriormente, do câncer terminal. Em síntese, o teste amplifica os ácidos nucleicos com a Reação de Cadeia Polimerase (PCR), identificando a infecção no seu caráter ativo, dando, assim, uma base para a etiologia e prognóstico da patologia (BEDELL *et al.*, 2020).

A Colposcopia também é um método que se resume à inspeção visual após o processo de rastreamento do colo do útero, ampliando a imagem em até 30x do original. O exame se dedica à visualização da Junção Escamocolumnar (SCJ) e da Zona de Transição do Epitélio, pois são as zonas com maior risco de infecção por HPV. Nesse sentido, o objetivo do exame é identificar processos metaplásicos, como a substituição das glândulas por células achatadas (escamosas) (BURNESSE *et al.*, 2020).

Nesse método, é empregado o uso de Ácido Acético a 3% para desidratar as células locais, se elas ficarem esbranquiçadas, refletindo a luz, é dito como alteração acetobranca, típica da neoplasia. O ácido tem valia no critério da angiодisplasia, já que esse torna evidente os vasos sanguíneos e seu fundo. Por fim, a coloração com Lugol, para glicogênio, é mais uma ferramenta para o diagnóstico do Câncer de Colo de Útero. As células normais são ricas em glicogênio e reagem com o iodo, formando uma imagem macroscópica amarronzada, já células lesionadas (metaplásicas, displásicas e contaminadas com HPV) têm uma menor concentração do açúcar, ficando, logo, claras (BURNESSE *et al.*, 2020; BEDELL *et al.*, 2020).

ESTADIAMENTO E PROGNÓSTICO

Com o avanço da medicina percebeu-se que alguns cânceres apresentavam certos padrões patológicos semelhantes - tamanho do tumor; invasão, metástase, entre outros - os quais determinavam a evolução da doença. Devido a isso, criou-se classificações para quantificar a

agressividade das neoplasias para, assim, realizar um prognóstico exato e para comparar protocolos terapêuticos (BRASIL, 2004).

Em 1946, Denoix desenvolveu o estadiamento *TNM* (*Tumor Node Metastasis*), o qual se baseia em 3 critérios patológicos: tamanho do tumor (T); envolvimento de linfonodos (N); e presença de metástase distantes da origem da

neoplasia (M). Cada critério determina uma característica do tumor e ao analisá-las em conjunto estima-se a gravidade da neoplasia e o seu prognóstico (VIEIRA *et al.*, 2012). No caso do câncer de colo uterino, seguem-se, de acordo com FIGO (Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia), no **Quadro 2.2**, abaixo:

Quadro 2.2 Estadiamento Câncer de Colo Uterino de acordo com FIGO

ESTÁGIO 1 - TUMOR LIMITADO AO COLO	ESTÁGIO 2 - TUMOR INVADE A VAGINA E/OU OS PARAMÉTRIOS	ESTÁGIO 3 - TUMOR INVADE A VAGINA E/OU OS PARAMÉTRIOS DISTAIS	ESTÁGIO 4 - TUMOR INFILTRA ESTRUTURAS EXTRA-UTERINAS
O tumor não se espalhou para os linfonodos próximos, nem para outros órgãos.	O tumor cresceu além do colo do útero e do útero, mas não invadiu as paredes da pelve ou a parte inferior da vagina. Não se espalhou para os linfonodos próximos, nem para outros órgãos.	O tumor infiltra a parte inferior da vagina ou as paredes da pelve. Pode estar bloqueando os ureteres. Pode ter se espalhado para os linfonodos próximos, mas não se disseminou para outros órgãos.	O tumor invadiu a bexiga ou reto ou se disseminou para outros órgãos, como pulmões ou ossos.
<p>IA - Existe uma quantidade muito pequena de doença que pode ser visualizada apenas sob um microscópio.</p> <p>IA1 - O tumor só pode ser visualizado sob um microscópio e tem menos de 3 mm de profundidade.</p> <p>IA2 - O tumor só pode ser visualizado com microscópio, tem entre 3 e 5 mm de profundidade.</p> <p>IB - Isso inclui o tumor em estágio I, que se espalhou até 5 mm, mas ainda está limitado ao colo do</p>	<p>IIA - O tumor cresceu além do colo do útero e do útero, mas não se espalhou para os tecidos próximos ao colo do útero.</p> <p>IIA1 - O tumor não é maior que 4 cm.</p> <p>IIA2 - O tumor tem 4 cm ou mais.</p> <p>IIB - O tumor cresceu além do colo do útero e se espalhou para os tecidos próximos ao colo do útero.</p>	<p>IIIA - O tumor se espalhou para a parte inferior da vagina, mas não para as paredes da pelve.</p> <p>IIIB - O tumor cresceu nas paredes da pelve e/ou está bloqueando um ou ambos os ureteres, causando problemas nos rins (hidronefrose).</p> <p>IIIC - O tumor pode ser de qualquer tamanho. Os exames de imagem ou uma biópsia mostram que se espalhou para os linfonodos pélvicos próximos (IIIC1) ou linfonodos para-</p>	<p>IVA - O câncer se espalhou para a bexiga ou reto ou está crescendo além da pelve.</p> <p>IVB - O tumor se espalhou para outros órgãos além da área pélvica, como linfonodos distantes, pulmões ou ossos.</p>

<p>útero.</p> <p>IB1 - O tumor tem entre 5 mm e 2 cm de tamanho.</p> <p>IB2 - O tumor tem entre 2 e 4 cm de tamanho.</p> <p>IB3 - O tumor tem pelo menos 4 cm de tamanho e está limitado ao colo do útero.</p>		<p>aórticos (IIIC2).</p>	
---	--	--------------------------	--

Fonte: Adaptado de Bhatla (2019).

É importante ressaltar que o estadiamento é o principal fator que determina o prognóstico do paciente. De acordo com os dados de Alves *et al.* (2017), a sobrevida de 5 anos para o estágio I é de em média 83%, o estágio II tem essa média por volta de 74%, já o estágio III é de 51% e, por último, o estágio IV tem uma sobrevida de 5 anos média em torno de 23% (ALVES *et al.*, 2017).

Além disso, vale destacar que alguns fatores podem alterar o prognóstico do paciente, dentre eles, encontra-se o tamanho do tumor, principalmente para os estágios I e II. No caso de neoplasias menores que 2 cm, a sobrevida pode chegar a 95%, entre 2 cm e 3 cm ela é de 79% e 47% quando o tumor ultrapassa os 4 cm. Outro fator determinante é o tipo histológico do câncer. Os tumores não epidermoides apresentam pior prognóstico em comparação ao carcinoma de células escamosas (TOUHAMI & PLANTE, 2015). Percebe-se isso, ao analisar os valores de sobrevida de pacientes que foram tratados por meio de cirurgias e estavam os estágios IB e IIA e tiveram respectivamente 72,2% para os tumores adenoescamosos ou adenocarcinoma, e de 81,2% para os tumores escamosos (LAI *et al.*, 1999).

O grau de diferenciação é outro fator de prognóstico, mas não há um consenso da co-

munidade científica do real impacto desse agente para a sobrevida do paciente.

A metástase linfonodal é um dos fatores histopatológicos mais importantes no prognóstico de neoplasia de colo uterino (SILVA FILHO, 2009). Para os pacientes nos estágios IB e IIA possuem uma sobrevida de 5 anos de 95% na ausência desse fator, ao ocorrer alguma metástase linfonodal esse valor decai para 78%. Quanto mais linfonodos acometidos menor a sobrevida do paciente, percebe-se isso ao analisar os pacientes com 1 linfonodo acometido - 85% - e pacientes com 2 ou mais linfonodos acometidos - 50% (KIM *et al.*, 2000).

TRATAMENTO

A escolha terapêutica do câncer ocorre fundamentada no estadiamento, as opções incluem cirurgia, radioterapia e quimioterapia (PETIGNAT & ROY, 2007). O CUU em estado inicial apresenta alta probabilidade de cura, seja com cirurgia - colpo-histerectomia radical com estadiamento linfonodal cirúrgico - radioterapia (RT) isolada ou associações (MAURO *et al.*, 2019).

Com os avanços da medicina, o tratamento do câncer por intermédio da imunoterapia tem representado uma novidade resolutiva e segura no manejo do câncer de colo uterino, incluindo

o estado avançado, FIGO IIB-IVA IVA (MUSUNURU *et al.*, 2021).

PREVENÇÃO E RASTREAMENTO

A prevenção primária do CCU está relacionada às campanhas com enfoque na utilização de preservativos e a adesão à vacinação contra o HPV, em conjunto com as ações de promoção da saúde. Já a prevenção secundária é composta pelo exame do papanicolau a fim de proporcionar um diagnóstico precoce em casos de lesão por HPV (LOPES & RIBEIRO, 2019). Nesse sentido, a vacinação surge como um forte aliado ao combate do CCU. A vacina contra o HPV disponível são de dois tipos: a bivalente Cervarix que cobre os sorotipos virais 16 e 18; e a quadrivalente, Gardasil que cobre os tipos 6, 11, 16 e 18. No SUS a vacina quadrivalente está disponível, porém o público alvo ideal de 80% ou mais ainda não foi atingido. Esta realidade, reforça a importância da disseminação da informação sobre a vacina principalmente diante o cenário antivacina que está rodeando o país (COSTA *et al.*, 2022).

O controle do CCU está, em muito, ligado ao rastreamento da doença. Nesse cenário, a cobertura nacional do exame citopatológico apresenta-se insuficiente ao esperado pelos protocolos. Além disso, as condições de desigualdades regionais, socioeconômicas, demográficas e assistenciais do país são um agravante para que a cobertura não atinja suas metas ideais. Nessa perspectiva, regiões como centro-oeste, norte e nordeste deixam a desejar tratando-se do rastreamento pelo papanicolau. Portanto, o SUS através da atenção primária (APS) como agente no controle da CCU, por meio das equipes de saúde e as Unidades Básicas de Saúde (UBS) podem contribuir para o diagnóstico situacional que será utilizado para traçar estratégias eficientes para o alcance das metas estabelecidas pelos protocolos de saúde (FERREIRA *et al.*, 2022).

IMPACTO PSICOSSOCIAL

O câncer de colo de útero é uma das principais causas de morbidade e mortalidade entre as mulheres em todo o mundo, especialmente em países em desenvolvimento. Além dos desafios físicos associados à doença, os impactos psicossociais também são significativos e muitas vezes subestimados. Diversos estudos apontam esses impactos em mulheres com câncer de colo de útero. Um artigo derivado de entrevista e de escalas de autorrelato aplicado a 60 mulheres recém-diagnosticadas apontou sinais leves e moderados de depressão e de ansiedade nessas mulheres. Além disso, observou-se comprometimento do funcionamento profissional, sexual e doméstico. Outrossim, tais mulheres apresentaram mais sintomas de depressão e prejuízo em relação a mulheres sem doenças psiquiátricas (CAIN *et al.*, 1983).

Nessa perspectiva, existem ainda as preocupações psicossociais que as mulheres com câncer de colo de útero enfrentam rotineiramente. Em alguns estudos acadêmicos foi avaliado o impacto psicossocial em mulheres solteiras e em parceria, a fim de analisar como o status de relacionamento e o contexto psicossocial afetam a sexualidade no contexto das implicações do câncer. Com efeito, foi observado que as mulheres solteiras e as com parceiro relataram o prognóstico como sua maior preocupação. Entretanto, entre as mulheres com companheiros, houve uma maior preocupação com a sexualidade e o relacionamento com o parceiro, sugerindo que o estado do relacionamento influencia as atuais preocupações psicossociais entre mulheres com câncer de colo de útero (DE GROOT *et al.*, 2007).

Mulheres com câncer cervical podem apresentar disfunções sexuais, as quais implicam em preocupações com a sexualidade que, por sua vez, é um aspecto importante da qualidade de vida em pacientes com câncer de colo de útero (SCHOVER, 2000; WENZEL *et al.*,

2005; HUGHES, 2009). Dentre essas disfunções observa-se sintomas da menopausa precoce, alterações vaginais, diminuição de libido e dispareunia (ABBOTT-ANDERSON & KWEKKE-BOOM, 2012). Tais preocupações físicas podem levar a acometimento psicológicos, como perda de intimidade sexual com o parceiro, baixa autoestima, ansiedade e distúrbios de autoimagem (WILMOTH & SPINELLI, 2000; BROTTTO *et al.*, 2008).

Além dos impactos físicos, existem preocupações psicológicas associadas, incluindo o desejo sexual prejudicado, a perda de intimidade com o parceiro, a ansiedade relacionada ao desempenho sexual e distúrbios de imagem corporal. Essas preocupações são fundamentais, pois podem afetar negativamente a qualidade de vida das pacientes.

A discussão sobre a diminuição do desejo sexual e suas consequências, como a dificuldade na manutenção dos papéis sexuais e o distanciamento emocional do parceiro, é relevante e bem embasada em literatura científica. No entanto, nas referências há aumentos significativos nas taxas de divórcio para mulheres com câncer do colo do útero (SYSE & KRAVDAL, 2007). Esse dado levanta questões importantes sobre os impactos sociais e relacionais do tratamento do câncer, mas também merece uma análise mais aprofundada em relação a fatores socioeconômicos, culturais e contextuais específicos, com o intuito de buscar alternativas saudáveis para os casais.

Portanto, o apoio psicossocial para as mulheres com câncer cervical e para seus parceiros é crucial para amparar as dificuldades que esses casais irão enfrentar. De fato, esse apoio pode mitigar possíveis consequências deletérias, na medida em que pode proporcionar maior adesão das mulheres no enfrentamento das implicações do câncer de colo de útero, evitando, com isso, distúrbios psicológicos e psiquiátricos. Com efeito, vale ressaltar ainda um artigo

que avaliou a amplitude e a intensidade dos impactos psicossociais em casais que a mulher apresenta câncer de cervical. Nessa pesquisa transversal foi observado que ambos experimentaram perturbações no relacionamento e na intimidade, evidenciando, desse modo, a importância do apoio psicológico ao casal, com o fito de minimizar ao máximo os impactos no relacionamento afetivo entre os cônjuges que estão enfrentando essa realidade de câncer de colo de útero (DE GROOT *et al.*, 2005).

CONCLUSÃO

O câncer de colo do útero é uma neoplasia com grande impacto na saúde da mulher, sendo o HPV o principal fator de risco para seu desenvolvimento (MUÑOZ *et al.*, 2003). A prevenção primária, por meio da vacinação contra o HPV e do uso de preservativos, é fundamental para reduzir a incidência da doença (OPAS, 2013). A prevenção secundária, por meio do rastreamento com o exame citopatológico (Papanicolau) e a colposcopia, permite a detecção precoce de lesões precursoras e do câncer em estágio inicial, aumentando as chances de cura (PETIGNAT & ROY, 2007). No entanto, a adesão ao rastreamento ainda é um desafio em muitos países, incluindo o Brasil, especialmente em regiões com maiores desigualdades sociais e menor acesso aos serviços de saúde (BARROS *et al.*, 2021).

É fundamental que os profissionais de saúde estejam atualizados sobre as últimas recomendações para a prevenção e o rastreamento do câncer de colo do útero, a fim de oferecer o melhor cuidado às mulheres (OMS, 2015). Além disso, é necessário investir em estratégias para aumentar a adesão ao rastreamento, como a educação em saúde, a facilitação do acesso aos serviços de saúde e a implementação de programas de rastreamento organizados (FERREIRA *et al.*, 2022). O acompanhamento psicológico também é crucial para o bem-estar das

mulheres diagnosticadas com câncer de colo do útero, pois a doença pode gerar impactos significativos na saúde mental e na qualidade de vida, incluindo depressão, ansiedade e disfunção sexual (DE GROOT *et al.*, 2005; CAIN *et al.*, 1983). O tratamento do câncer de colo do útero pode incluir cirurgia, radioterapia e quimioterapia, a depender do estadiamento da doença (PETIGNAT & ROY, 2007).

Em conclusão, o câncer de colo do útero é um problema de saúde pública relevante, mas que pode ser prevenido e controlado por meio de ações efetivas de prevenção primária e secundária. É essencial que os esforços sejam direcionados para aumentar a cobertura vacinal contra o HPV, promover o uso de preservativos, garantir o acesso ao rastreamento de qualidade e implementar estratégias para aumentar a adesão ao rastreamento, especialmente em populações vulneráveis (OPAS, 2013). O apoio psicossocial para mulheres com câncer cervical e seus parceiros é crucial para ajudá-los a lidar com os desafios físicos e emocionais da doença

(DE GROOT *et al.*, 2005). Abordagens personalizadas e integrativas, que considerem os aspectos físicos, psicológicos e sociais da doença, são necessárias para melhorar o prognóstico e a qualidade de vida das mulheres afetadas por essa neoplasia (BARROS *et al.*, 2021).

As pesquisas futuras devem se concentrar em identificar novas estratégias para aumentar a adesão ao rastreamento, desenvolver terapias mais eficazes para o câncer de colo do útero avançado e investigar o impacto a longo prazo da doença na saúde física e mental das mulheres (COSTA *et al.*, 2020). Além disso, é importante continuar a estudar os mecanismos moleculares envolvidos na carcinogênese cervical, a fim de identificar novos alvos terapêuticos e desenvolver abordagens de tratamento mais personalizadas (MUTHUSAMI *et al.*, 2022). O desenvolvimento de novas tecnologias de rastreamento, como o teste molecular DNA-HPV, também pode contribuir para a detecção precoce da doença e a melhoria do prognóstico das pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALVES, Rafael José Vargas *et al.* Sobrevida de mulheres com câncer de colo uterino em um centro de referência do sul do Brasil *Brazilian Journal of Oncology*, v. 13, n. 46, p. 1-7, 2017. <https://doi.org/10.26790/BJO20171346A74>
- ABBOTT-ANDERSON, Kristen; KWEKKEBOOM, Kristine L. A systematic review of sexual concerns reported by gynecological cancer survivors. *Gynecologic oncology*, v. 124, n. 3, p. 477-489, 2012. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2011.11.030>
- ARAÚJO, Thayane Costa Ferreira *et al.* Perfil sociodemográfico de mulheres com câncer de colo do útero: avaliação da qualidade de vida. *Revista Baiana de Saúde Pública*, v. 47, n. 1, p. 227-243, 2023. <https://doi.org/10.22278/2318-2660.2023.v47.n1.a3852>
- BARRETO, Danyella da Silva *et al.* Dispositivo Intrauterino na Atenção Primária a Saúde: uma revisão integrativa. *Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade*, v. 16, n. 43, p. 2821-2821, 2021. [https://doi.org/10.5712/rbmf16\(43\)2821](https://doi.org/10.5712/rbmf16(43)2821)
- BARILE, Mônica Palos; LINDEMANN, Ivana Loraine; ACRANI, Gustavo Olszanski. Prevalência de alterações de exame citopatológico e sua relação com lesões compatíveis com a infecção pelo Papiloma Vírus Humano e as neoplasias do colo uterino. *Revista da Associação Médica do Rio Grande do Sul*, v. 66, n. 1, p. 119-125, 2022.
- BARROS, Sabrina Sousa *et al.* Fatores de risco que levam o câncer do colo do útero: Uma revisão integrativa. *Research, Society and Development*, v. 10, n. 4, p. e9610413873-e9610413873, 2021. <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i4.13873>
- BEDELL, Sarah L. *et al.* Cervical cancer screening: past, present, and future. *Sexual medicine reviews*, v. 8, n. 1, p. 28-37, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2019.09.005>
- BHATLA, Neerja *et al.* Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, v. 145, n. 1, p. 129-135, 2019. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12749>
- BRASIL. Ministério da Saúde. Detecção precoce do câncer. (Versão eletrônica). INCA, 2021.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. TNM: classificação de tumores malignos. Traduzido por Ana Lúcia Amaral Eisenberg. 6. ed. Rio de Janeiro: INCA, 2004. 254 p. Tradução de: TNM: classification of malignant tumours. 6th ed.
- BRENNA, Sylvia Michelina Fernandes; SYRJÄNEN, Kari Juhani. Regulation of cell cycles is of key importance in human papillomavirus (HPV)-associated cervical carcinogenesis. *Sao Paulo Medical Journal*, v. 121, p. 128-132, 2003. <https://doi.org/10.1590/S1516-31802003000300009>
- BROTTO, Lori A *et al.* A Psychoeducational Intervention for Sexual Dysfunction in Women with Gynecologic Cancer *Arch Sex Behav*. V. 37 n. 2, p.317-329, Apr 2008. <https://doi.org/10.1007/s10508-007-9196-x>
- BURNESS, Jessica Valls; SCHROEDER, Jillian Marie; WARREN, Johanna B. Cervical colposcopy: indications and risk assessment. *American family physician*, v. 102, n. 1, p. 39-48, 2020.
- CAI, H. *et al.* IFI16 promotes cervical cancer progression by upregulating PD-L1 in immunomicroenvironment through STING-TBK1-NF-κB pathway. *Biomedicine & pharmacotherapie [Biomedicine & pharmacotherapy]*, v. 123, n. 109790, p. 109790, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109790>
- CAIN, Eileen N. *et al.* Psychosocial reactions to the diagnosis of gynecologic cancer. *Obstetrics & Gynecology*, v. 62, n. 5, p. 635-641, 1983.
- COSTA, Telma Maria Lubambo *et al.* Persistência do HPV em mulheres tratadas para o adenocarcinoma cervical. *Rev. enferm. UFPE on line*, p. [1-7], 2020.
- COSTA, Bianca Stephany Ramos *et al.* Uma revisão bibliográfica acerca da vacina contra o HPV e seus desafios. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 5, n. 2, p. 6392-6404, 2022. <https://doi.org/10.34119/bjhrv5n2-212>
- DE CARVALHO, Newton Sergio *et al.* Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: infecção pelo papilomavírus humano (HPV). *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 30, p. e2020790, 2021. <https://doi.org/10.1590/S1679-4974202100014.espl>
- DE VILLIERS, Ethel-Michele *et al.* Classification of papillomaviruses. *Virology*, v. 324, n. 1, p. 17-27, 2004. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2004.03.033>
- DE GROOT, J. M. *et al.* The psychosocial impact of cervical cancer among affected women and their partners. *International Journal of Gynecological Cancer: Official Journal of the International Gynecological Cancer Society*, v. 15, n. 5, p. 918-925, 2005.
- DE GROOT, Janet M. *et al.* Do single and partnered women with gynecologic cancer differ in types and intensities of illness- and treatment-related psychosocial concerns? A pilot study. *Journal of Psychosomatic Research*, v. 63, n. 3, p. 241-245, 2007. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2007.02.011>

- DE LIMA, Marcos Antonio Pereira; DA SILVA, Cláudio Gleidiston Lima; RABENHORST, Silvia Helena Barem. Papel das proteínas precoces do papilomavírus humano na carcinogênese. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 59, n. 4, p. 565-573, 2013. <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2013v59n4.983>
- FEBRASGO, Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Rastreio, diagnóstico e tratamento do câncer de colo de útero. São Paulo: FEBRASGO, 2017. Disponível em: <<https://www.febasgo.org.br/media/k2/attachments/05Z-ZDIAGNOySTICOZRASTREIOZEZTRATAMENTOZOZOCAyNCERZDEZCOLOZDEZUyTERO.pdf>>. Acesso em: 20 maio 2024.
- FERREIRA, Márcia de Castro Martins *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, 2022. <https://doi.org/10.1590/1413-81232022276.17002021>
- GUO, Chenyan *et al.* Spatiotemporally deciphering the mysterious mechanism of persistent HPV-induced malignant transition and immune remodelling from HPV-infected normal cervix, precancer to cervical cancer: Integrating single-cell RNA-sequencing and spatial transcriptome. *Clinical and Translational Medicine*, v. 13, n. 3, p. e1219, 2023. <https://doi.org/10.1002/ctm2.1219>
- HUGHES, Mary K. Sexuality and cancer: The final frontier for nurses. In: *Oncology Nursing Forum*. Oncology Nursing Society, Vol. 36, No. 5, 2009. p. E241.
- INCA, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Neoplasia Intra-Epitelial Cervical – NIC. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 46, n. 4, p. 355–357, 2000.
- INCA, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2023: incidência do Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2022a. Disponível em: <<https://www.gov.br/inca/ptbr/assuntos/cancer/numeros/estimativa>>. Acesso em: 25 maio 2024.
- INCA, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Atlas da mortalidade. Rio de Janeiro: INCA, 2022b. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/app/mortalidade>>. Acesso em: 25 maio 2024.
- KIM, S. M.; CHOI, H. S.; BYUN, J. S. Overall 5-year survival rate and prognostic factors in patients with stage IB and IIA cervical cancer treated by radical hysterectomy and pelvic lymph node dissection. *International Journal of Gynecological Cancer*, v. 10, n. 4, p. 305-312, 2000. <https://doi.org/10.1046/j.1525-1438.2000.010004305.x>
- KOLLER, Francisco José *et al.* Epidemiologia do câncer de colo de útero: uma realidade da saúde pública do paraná. *Publicatio UEPG: Ciências Biológicas e da Saúde*, v. 22, n. 2, p. 182-186, 2016. <https://doi.org/10.5212/publicatio%20uepg.v22i2.9773>
- LAI *et al.* Are adenocarcinomas and adenosquamous carcinomas different from squamous carcinomas in stage IB and II cervical cancer patients undergoing primary radical surgery?. *International Journal of Gynecological Cancer*, v. 9, n. 1, p. 28-36, 1999. <https://doi.org/10.1046/j.1525-1438.1999.09895.x>
- LOPES, Viviane Aparecida Siqueira; RIBEIRO, José Mendes. Fatores limitadores e facilitadores para o controle do câncer de colo de útero: uma revisão de literatura. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 24, p. 3431-3442, 2019. <https://doi.org/10.1590/1413-81232018249.32592017>
- MASCARELLO, Keila Cristina *et al.* Perfil sociodemográfico e clínico de mulheres com câncer do colo do útero associado ao estadiamento inicial. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 58, n. 3, p. 417-426, 2012. <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2012v58n3.594>
- MAURO, Geovanne Pedro *et al.* Vaginal cuff brachytherapy in the adjuvant setting for patients with high-risk early-stage cervical cancer. *Brachytherapy*, v. 18, n. 6, p. 747-752, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.brachy.2019.08.006>
- MUÑOZ, Nubia *et al.* Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *New England journal of medicine*, v. 348, n. 6, p. 518-527, 2003. DOI: 10.1056/NEJMoa021641
- MUÑOZ, Nubia *et al.* Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine*, v. 24, p. S1-S10, 2006. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.05.115>
- MUSUNURU, Hima Bindu *et al.* Advances in management of locally advanced cervical cancer. *Indian Journal of Medical Research*, v. 154, n. 2, p. 248-261, 2021. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR_1047_20
- MUTHUSAMI, Sridhar *et al.* A review on the role of epidermal growth factor signaling in the development, progression and treatment of cervical cancer. *International Journal of Biological Macromolecules*, v. 194, p. 179-187, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.11.117>
- OMS, Organização Mundial da Saúde. Cervical Cancer. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/cervical-cancer>>. Acesso em: 26 maio 2024.
- OPAS, Organização Pan-Americana da Saúde. Prevenção e controle de amplo alcance do câncer do colo do útero: um futuro mais saudável para meninas e mulheres - Nota de Orientação da OPAS. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, 2013.

- PAGE, Matthew J. *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Bmj*, v. 372, 2021. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- PASKEH, Mahshid Deldar Abad *et al.* Cervical cancer progression is regulated by SOX transcription factors: Revealing signaling networks and therapeutic strategies. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, v. 144, p. 112335, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112335>
- PETIGNAT, Patrick; ROY, Michel. Diagnosis and management of cervical cancer. *BMJ (Clinical research ed.)*, v. 335, n. 7623, p. 765–768, 2007. DOI: 10.1136/bmj.39337.615197.80
- PINTO, Álvaro P.; TULIO, Siumara; CRUZ, Olívia Russo. Co-fatores do HPV na oncogênese cervical. *Revista da associação médica brasileira*, v. 48, p. 73-78, 2002. <https://doi.org/10.1590/S0104-42302002000100036>
- SANTANA, Ercília A. *et al.* Câncer cervical: etiologia, diagnóstico e prevenção. *Arquivos de ciências da saúde*, v. 15, n. 4, p. 199-204, 2008.
- SCHOVER, Leslie R. Quality counts: the value of women's perceived quality of life after cervical cancer. *Gynecologic oncology*, v. 76, n. 1, p. 3-4, 2000. <https://doi.org/10.1006/gyno.1999.5692>
- SELLORS, John W.; SANKARANARAYANAN, Rengaswamy. Colposcopia e tratamento da neoplasia intra-epitelial cervical: manual para principiante. Capítulo 2: Introdução à neoplasia intraepitelial cervical (NIC). Centro Internacional de Pesquisas sobre o Câncer, 2004.
- SILVA, Dândara Santos; PINTO, Mônica Conceição; FIGUEIREDO, Maria Aparecida Araújo. Fatores associados ao início do tratamento especializado em tempo inoportuno após diagnóstico do câncer do colo do útero no Estado da Bahia, Brasil. *Cadernos de saúde pública*, v. 38, p. e00022421, 2022. <https://doi.org/10.1590/0102-311XPT022421>
- SILVA FILHO, Agnaldo Lopes. Emprego dos marcadores de prognóstico no tratamento para o carcinoma invasor de colo. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, v. 31, p. 468-473, 2009. <https://doi.org/10.1590/S0100-72032009000900008>
- SYSE, Astri; KRAVDAL, Øystein. Does cancer affect the divorce rate?. *Demographic Research*, v. 16, p. 469-492, 2007. <https://doi.org/10.4054/DemRes.2007.16.15>
- TAN, Siang Yong; TATSUMURA, Yvonne. George Papanicolaou (1883–1962): discoverer of the Pap smear. *Singapore medical journal*, v. 56, n. 10, p. 586, 2015. <https://doi.org/10.11622/smedj.2015155>
- TELES, Cássia Caroline Garcia Dalbem; MUNIZ, Marisol Costa Viegas; FERRARI, Rogério. Tabagismo Associado Às Lesões Precursoras Para O Câncer De Colo Uterino. *Journal of Nursing UFPE/Revista de Enfermagem UFPE*, v. 7, n. 9, 2013. <https://10.5205/reuol.3529-29105-1-SM.0709201309>
- TOUHAMI, Omar; PLANTE, Marie. Should ovaries be removed or not in (early-stage) adenocarcinoma of the uterine cervix: a review. *Gynecologic oncology*, v. 136, n. 2, p. 384-388, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.12.011>
- UYAR, Denise; RADER, Janet. Genomics of cervical cancer and the role of human papillomavirus pathobiology. *Clinical chemistry*, v. 60, n. 1, p. 144-146, 2014. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2013.212985>
- VARGAS-HERNÁNDEZ, Víctor Manuel; VARGAS-AGUILAR, Víctor Manuel; TOVAR-RODRÍGUEZ, José María. Detección primaria del cáncer cervicouterino. *Cirugía y Cirujanos*, v. 83, n. 5, p. 448-453, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.circir.2014.09.001>
- VIEIRA, Sabas Carlos *et al.* *Oncologia básica: 1ª Edição*. Teresina-MA, Fundação Quixote, 2012. ISBN 978-85-65778-03-9.
- WENZEL, Lari *et al.* Quality of life in long-term cervical cancer survivors. *Gynecologic oncology*, v. 97, n. 2, p. 310-317, 2005. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2005.01.010>
- WILMOTH, Margaret Chamberlain; SPINELLI, Alice. Sexual implications of gynecologic cancer treatments. *Journal of Obstetric, Gynecologic, & Neonatal Nursing*, v. 29, n. 4, p. 413-421, 2000. <https://doi.org/10.1111/j.1552-6909.2000.tb02064.x>

Capítulo 3

ELETROQUIMIOTERAPIA

RAFAEL MIZRAHI ZALADEK GIL¹
FELIPE HORACIO MAGLIETTI²

1. Discente - Medicina do Centro Universitário São Camilo.
2. Instituto Universitario de Ciencias de la Salud Fundación Barceló-CONICET. Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Palavras-chave: Eletroporação; Oncologia; Terapêutica; Câncer.

DOI

10.59290/978-65-6029-135-5.3

INTRODUÇÃO

A eletroquimioterapia (EQT) é uma modalidade de tratamento dentro do universo oncológico que tem como base a utilização de pulsos de elétricos, que, em última instância, induzem a formação de poros na membrana celular, permitindo uma maior captação de Bleomicina ou Cisplatina. Este novo tratamento, ainda não utilizado na medicina no Brasil, tem demonstrado resultados animadores, especialmente em se tratando de seu uso em neoplasias extensas, com acometimento mucoso e de pele. Em doenças disseminadas, o tratamento potencialmente curativo não garante a ausência de recidiva e, nestes cenários, a EQT se apresenta como uma possibilidade de terapia inovadora, para auxiliar na potência de quimioterápicos. Apesar de já ser utilizada na Europa há mais de 15 anos, a nova modalidade ainda está em passos iniciais de introdução na América Latina, tendo sido utilizada pela primeira vez em 2020 (MIKLAVČIČ *et al.*, 2014, MAGLIETTI *et al.*, 2020).

Inventada pelo Dr. Lluís Mir, o método teve suas descobertas mais importantes a partir do final da década de 1980. Em 1988, Orłowski *et al.* demonstraram que seria possível realizar uma eletroporação reversível, a partir da qual haveria uma permeabilização celular, e consequente possibilidade de introdução de drogas citotóxicas, aumentando sua ação em até 700 vezes (ORŁOWSKI *et al.*, 1988).

A partir disso, diversos estudos foram feitos, até que, em 1993, foi publicado o primeiro ensaio clínico utilizando a EQT como base no tratamento de 40 nódulos de Carcinoma de Células Escamosas de cabeça e pescoço em 8 pacientes. Na pesquisa, conduzida pelo Dr. Mir e sua equipe, foi administrado 10 mg/m² de Bleomicina intravenosa, em bolus, seguida de 4-8 pulsos rápidos (100 microssegundos) e intensos

(1.300 V/cm), através de eletrodos localizados na superfície do tumor. Todos os pacientes tiveram boa tolerância durante e após o tratamento, sendo reportados leve prurido e eritema reversíveis em alguns pacientes. 57% dos tumores (23/40) apresentaram resposta completa após alguns dias e 15% (6/40) apresentaram resposta parcial (BELEHRADEK *et al.*, 1993).

Desde então, nos últimos 20 anos, inúmeros estudos vêm sendo conduzidos para demonstrar a viabilidade de utilização na Medicina. Em 2006, o primeiro guideline europeu acerca da utilização da EQT foi publicado, o ESOPE (*European Standard Operating Procedures of Electrochemotherapy*). Foi relatado uma ótima resposta em tumores melanomas e não-melanomas e que não houve diferença na resposta de acordo com o tamanho do tumor. No entanto, em tumores > 0,5cm³, a administração de Bleomicina endovenosa apresentou melhores respostas (MARTY *et al.*, 2006).

A técnica baseia-se na administração de um agente quimioterápico intravenoso ou intratumoral, com doses calculadas adequadamente para superfície corpórea ou tamanho tumoral respectivamente. Dentre as drogas aprovadas estão a Bleomicina e a Cisplatina. Há uma preferência pela Bleomicina administrada sistemicamente, pelo fato de permitir a disseminação sistêmica da droga em casos de doenças avançadas, além de permitir a manutenção de margens de segurança e ter poucos efeitos colaterais na dose de 15.000 UI/m² de superfície corpórea. A Cisplatina, por sua vez, pode ser utilizada apenas de maneira intratumoral, e tem indicações de uso em tumores pequenos e casos em que a Bleomicina não pode ser administrada (MAGLIETTI *et al.*, 2024).

Os pulsos elétricos foram padronizados para 8 pulsos de 100 μs de duração de 1.000 V/cm a 5.000 Hz. Se a droga intratumoral for usada, pode ser cisplatina ou bleomicina, os

pulsos elétricos devem ser administrados imediatamente após sua injeção local. Em mudança, para a via endovenosa somente se utiliza a bleomicina, a qual se administra em bolo. Neste caso, os pulsos elétricos serão aplicados 8 minutos depois, para permitir sua distribuição corporal.

A aplicação dos pulsos é por meio de eletrodos de placa ou agulha, que podem ser observados na **Figura 3.1**, a seguir. Estes pulsos levam à formação de um campo elétrico que reformula as cargas ao redor da membrana celular, aumentando a voltagem transmembrana. Este estímulo chega em um ponto, a partir do qual há uma indução para a formação de poros transmembrana, que permitem a passagem de diversas moléculas, incluindo água. A razão pela qual estes pulsos potencializam de maneira significativa a ação dos quimioterápicos citados é a hidrofília dos componentes das drogas, que permitem a sua entrada através dos poros criados pelos pulsos elétricos (CHOROMAŃSKA, 2023).

Em 2018, foi publicada uma nova atualização do ESOPE, na qual foram relatadas as indicações e contraindicações para o tratamento eletroquimioterápico, de acordo com o **Quadro**

3.1, a seguir. Nesta última edição é incorporada uma nova indicação, que é o uso da EQT como primeira linha de tratamento em pacientes com carcinoma basocelular.

Antes de se seguir em frente com o tratamento, é necessário ter precauções gerais com o paciente, como em qualquer preparação de procedimentos. As contraindicações do procedimento estão relacionadas à droga utilizada. No caso da Bleomicina, não deve ser ultrapassada uma dose cumulativa total maior de 400.000 UI, pois aumenta o risco de fibrose pulmonar. Deve-se ter cuidado tanto com homens quanto com mulheres férteis, uma vez que eles não podem procriar dentro de seis meses após a administração intravenosa da última dose desta droga (CANCER RESEARCH UK, 2022). Da mesma forma, deve-se descartar a presença de alergias ou hipersensibilidades ao medicamento. Embora a deterioração da função renal exija ajuste de dose, que depende de cada instituição, não é contraindicação. A maneira pela qual a técnica será feita depende da extensão do tumor e do número de tumores presentes, como apresentado no **Quadro 3.2** (GEHL *et al.*, 2018).

Quadro 3.1 Indicações e contra indicações do uso da EQT.

INDICAÇÕES	CONTRAINDICAÇÕES
Metástases cutâneas sintomáticas (sangramentos, ulcerações, dor, odores ou secreções)	Gravidez
Progressão de metástases cutâneas	Lactantes
Tumores de pele primários nos quais outras modalidades terapêuticas falharam/não são possíveis	Alergia e/ou hipersensibilidade à Bleomicina e/ou à Cisplatina
Pacientes em terapia sistêmica, com metástase cutânea em progressão ou sem resposta	Dose de Bleomicina recebida ao longo da vida > 400.000 UI
Preferência pessoal do paciente, após receber explicações sobre outras modalidades de tratamento	-

Fonte: Adaptado de Gehl (2018).

Quadro 3.2 Fatores que interferem quanto à estratégia cirúrgica.

	ANESTESIA LOCAL/AGENTE QUIMIOTERÁPICO LOCAL	ANESTESIA GERAL/AGENTE QUIMIOTERÁPICO INTRAVENOSO
TAMANHO DO TUMOR	≤ 3 cm	> 3 cm
Nº DE TUMORES	≤ 7	> 7
REGIÃO ACESSÍVEL PARA ANESTESIA LOCAL	Sim	Não

Fonte: Adaptado pelos autores a partir de Gehl (2018).

Para o procedimento, primeiro, realiza-se escolhe-se o quimioterápico a ser aplicado de maneira intratumoral ou intravenosa, a partir das características supracitadas. A bleomicina administrada em bolus intravenoso é o medicamento e a forma de administração mais utilizados nesta terapia. Iniciar o procedimento desta forma permite a disseminação da droga pelo sistema cardiovascular. 8 minutos após esta aplicação, os eletrodos devem ser aplicados na superfície do tumor, e em toda a margem de segurança, sem deixar áreas não tratadas. As margens de tratamento são determinadas utilizando os mesmos critérios utilizados para a cirurgia convencional. Serão aplicadas cargas elétricas, que permitem com que o fenômeno da eletroporação reversível ocorra, aumentando a permeabilidade da membrana celular, e facilitando a entrada do agente. Passados segundos a minutos, a eletroporação se reverte, e a membrana volta ao seu estado natural, com as células tumorais contendo, dentro de si, altas concentrações da droga. Este gradiente resulta em diversas quebras nas moléculas de DNA (Bleomicina) ou ligações intra/inter-DNA (Cisplatina), induzindo a morte celular tumoral (PROBST *et al.*, 2018).

Com os avanços em estudos que utilizavam a EQT, esta modalidade foi sendo inserida em guidelines para diversos tipos de câncer. Em 2013, o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), por exemplo, aprovou o uso da EQT em neoplasias metastáticas para a pele, sejam de origem de um Melanoma ou de um sítio primário que não fosse a pele (NICE, 2013).

Também foi aprovado, pela mesma agência, um ano depois, em 2014, o uso da técnica em Carcinomas Basocelulares e Espinocelulares primários. Portanto, evidencia-se que, há pelo menos 10 anos, este procedimento é feito de maneira corroborada na Europa. Apesar disso, seu uso no Brasil e na América Latina continua limitado (NICE, 2014).

O objetivo deste estudo foi reunir as evidências científicas disponíveis acerca do uso da EQT como modalidade de tratamento em diversas neoplasias, ressaltando os consensos disponíveis e buscando demonstrar que esta pode ser uma técnica a ser implantada no Brasil, pois já é utilizada na Europa há mais de 10 anos.

Figura 3.1 Aparelhos aplicadores de pulsos elétricos.



Fonte: Autoria própria.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão literária narrativa focada em EQT, realizada no período de 04/05/2024 a 04/06/2024. As pesquisas foram conduzidas na base de dados *PubMed*, utilizando como descritor, “Eletroquimioterapia”. A partir desta busca, foram encontrados 1.367 artigos, que foram submetidos aos critérios de seleção a seguir.

Os critérios de inclusão foram: artigos em inglês, português e espanhol, publicados nos anos de 2020 a 2024, e que abordaram o tema supracitado. Além disso, foram incluídos estudos de revisão sistemática e metanálises, disponibilizados na íntegra. Como critérios de exclusão, apontam-se artigos duplicados, não disponíveis integralmente, que não abordaram o te-

ma estudado e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Com a aplicação destes critérios, restaram 18 artigos, todos os quais foram submetidos à leitura detalhada e minuciosa para a coleta de dados. Um artigo foi excluído adicionalmente após a leitura por não abordar o uso da EQT. Os resultados foram apresentados de maneira descritiva e em tabelas, abordando as evidências disponíveis para o uso da EQT como uma forma de tratamento no contexto de neoplasias.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O **Quadro 3.3**, abaixo, apresenta o resultado dos artigos encontrados de acordo com os critérios de inclusão.

Quadro 3.3 Artigos selecionados para o estudo.

Nome	Autores	Ano	Resultado
Electrochemotherapy in the Treatment of Bone Metastases: A Systema-	Bocchi MB <i>et al</i>	2023	Em 8 artigos com 246 pacientes, o tumor primário mais apresentado foi câncer de mama(18,9%) e um total

tic Review			de 250 lesões ósseas tratadas com EQT. Se observaram 55,5% de doenças estáveis. O valor médio de VAS pré-eletroquimioterapia de 6,9 diminuiu a 2,7 após o tratamento. Se observaram efeitos adversos em 3,4% dos pacientes.
Electrochemotherapy of skin metastases from malignant melanoma: a PRISMA-compliant systematic review	Ferioli M <i>et al</i>	2022	Taxas de resposta completa de 15-50%; Maiores taxas de resposta completa quando comparados à quimioterapia isolada; Maiores toxicidades relatadas foram dor em até 92% e eritema em até 42%
Electrochemotherapy with bleomycin for basal cell carcinomas: a systematic review	Hendel K <i>et al</i>	2021	Em 65 carcinomas basocelulares tratados com bleomicina intravenosa, foi relatada uma taxa de resposta completa de 92% com uma única sessão, que aumentou para 100% com duas sessões. Baixo risco de recorrência
Electrochemotherapy in Mucosal Cancer of the Head and Neck: A Systematic Review	Strojan P <i>et al</i>	2021	Tratamentos com tentativa curativa e paliativa foram dados a 36(22%) e 128(78%) respectivamente. A maioria dos tumores eram de carcinomas de células escamosas(79,3%) e localizados na cavidade oral(62,8%). No grupo com tentativa curativa, se alcançou uma resposta completa após um tratamento em 80,5% dos pacientes, e no grupo de tentativa paliativa, a taxa de resposta objetiva(completa e parcial) foi de 73,1%(31,2% e 41,9%).Não se reportaram efeitos adversos graves durante ou logo após a EQT e efeitos tardios foram raros. As avaliações de qualidade de vida não mostraram deterioração importante em 12 me-

			ses após EQT.
Percutaneous Electrochemotherapy (ECT) in Primary and Secondary Liver Malignancies: A Systematic Review	Granata V <i>et al</i>	2023	Nesta revisão o objetivo foi analisar artigos descrevendo a EQT no tratamento local de tumores primários e secundários localizados em diferentes localizações e com diferentes histologias. Se demonstrou sua segurança e eficácia em lesões grandes, independente de sua histologia, também obteve melhor desempenho comparado a técnicas de ablação térmica em lesões > 6 cm e pode ser usado de forma segura para o tratamento de lesões distantes, próximas ou adjacentes a estruturas vitais. Além de preservar vasos e ductos biliares, ser replicável e poder ser realizada entre ciclos de EQT.
Electrochemotherapy in Vulvar Cancer and Cisplatin Combined with Electroporation. Systematic Review and In Vitro Studies	Perrone AM <i>et al.</i>	2021	No cenário paliativo, o uso da EQT com Bleomicina demonstrou-se efetivo e seguro em tumores vulvares, havendo alívio dos sintomas, controle local da neoplasia e boa adequação à toxicidade.
Electrochemotherapy vs radiotherapy in the treatment of primary cutaneous malignancies or cutaneous metastases from primary solid organ malignancies: A systematic review and narrative synthesis	McMillan AT <i>et al</i>	2023	Esta revisão buscou comparar a EQT com a radioterapia, porém, não alcançou seu objetivo primário devido à falta de estudos na área. Mesmo assim, trouxe a visão da EQT como uma terapia com custo mais acessível e ressaltou a necessidade de mais pesquisas no tópico.
Electrochemotherapy of Melanoma Cutaneous Metastases in Organ Transplant Recipients: A Systematic Review of	Milicevic S <i>et al</i>	2023	Nesta revisão, se encontrou que a EQT pode ser segura e eficaz para receptores de transplante de órgãos, além de repetidas EQT aumentarem a ativação do sistema imune e indu-

Preclinical and Clinical Studies			zir provavelmente efeitos da imunidade treinada.
Electrochemotherapy in Kaposi sarcoma: A systematic review	Ferioli M <i>et al</i>	2021	O objetivo desta revisão sistemática foi analisar as evidências disponíveis no uso da EQT no tratamento das lesões cutâneas do SK, se analisaram resposta tumoral, controle local e toxicidade. Nos 3 estudos incluídos, a taxa de resposta completa foi de 65 a 100% e a taxa de resposta geral foi de 100%, o tratamento foi bem tolerado com toxicidade leve e transitória. Apesar disso, mais estudos são necessários para a análise do controle da doença a longo prazo e para comparar EQT com outras terapias locais utilizadas para SK.
Combination of Electrochemotherapy with Radiotherapy: A Comprehensive, Systematic, PRISMA-Compliant Review of Efficacy and Potential Radiosensitizing Effects in Tumor Control	Ferioli M <i>et al</i>	2023	Nesta revisão, se incluíram 10 estudos abrangendo experimentos in vitro e in vivo, se trataram com EQT e em combinação de EQT com Radio-terapia tumores de diferentes tipos. A combinação de EQT com RT demonstrou resposta superior a outras terapias e combinações, porém se faz necessário evidenciar um efeito específico de radiosensibilização e EQT.
Electrochemotherapy of skin metastases from breast cancer: a systematic review	Ferioli M <i>et al</i>	2020	Ao buscar a efetividade do uso da EQT em metástases cutâneas de tumores de mama, esta revisão demonstrou uma alta taxa de resposta geral por lesão (87%), com a menor taxa de resposta completa, dentre os 11 estudos analisados, sendo de 33%. Neste último estudo foi feito uso da Cisplatina. Conclui afirmando que a EQT pode ser utilizada

			após falhas terapêuticas de outras metodologias.
Electrochemotherapy with intravenous bleomycin for patients with cutaneous malignancies, across tumour histology: a systematic review	Bastrup FA <i>et al</i>	2022	Foram analisados os resultados de pacientes com tumores de pele de diferentes histologias, tratados com EQT com bleomicina intravenosa. Relata uma taxa de resposta objetiva de 81,5% para a dose habitual e uma taxa de 85,5% para uma dose reduzida. Sugere que o uso de doses mais baixas de bleomicina seria equivalente.
Impact of electrochemotherapy in metastatic cutaneous melanoma: a contemporary systematic review and meta-analysis	Petrelli F <i>et al</i>	2022	Em uma revisão e meta-análise de 27 estudos em 1161 indivíduos e 5308 tumores, que passaram por EQT- bleomicina, como resultados se encontrou que não houve diferença significativa entre via de administração de bleomicina entre intravenosa e intratumoral, sendo ambas de alta resposta terapêutica; a taxa de controle local de 1 ano variou entre 54 a 89%;. Não se encontrou toxicidade relevante. A literatura atual apresenta variações significativas nos relatórios.
Use of electrochemotherapy in women with vulvar cancer to improve quality-of-life in the palliative setting: a meta-analysis	Tranoulis A <i>et al</i>	2020	Em mulheres com câncer vulvar de diversas histologias, é relatada uma taxa de resposta objetiva de 73,2 a 80,9%. Com taxa de resposta completa de 48,7% e taxa de resposta parcial de 30,2%. Eles não relatam efeitos adversos graves.
Treatment benefit of electrochemotherapy for superficial squamous cell carcinoma: a systematic review and single-	Wu Z <i>et al</i>	2024	Esta revisão, contendo 162 pacientes, demonstrou uma taxa de resposta completa de 67%, com 20% de resposta parcial ao uso da EQT em Carcinomas de Células Escamo-

arm meta-analysis			<p>sas superficiais. Os resultados foram mais encorajadores em se tratando de tumores primários e de até 3 cm.</p>
A Systematic Review about Imaging and Histopathological Findings for Detecting and Evaluating Electroporation Based Treatments Response	Granata V <i>et al</i>	2021	<p>Ao analisar a resposta ao uso da EQT, esta revisão demonstrou que as áreas tratadas evoluem com necrose e tornam-se fibróticas e sugeriu que o tamanho da lesão não poderia ser um meio de detecção de resposta. Além disso, ao demonstrar a presença de apoptose e diminuição de tecidos vitais, concluiu que o uso de ultrassonografia, ressonância magnética, PET-CT e tomografia computadorizada seriam as melhores maneiras para avaliar a resposta tumoral ao tratamento.</p>
Assessment of Ablation Therapy in Pancreatic Cancer: The Radiologist's Challenge	Granata V <i>et al</i>	2020	<p>Os autores analisaram 36 artigos, que incluíam 18 sobre Ablação por Radiofrequência (RFA), 3 sobre Ablação por Micro-ondas (MWA), 11 sobre Eletroporação Irreversível (IRE) e 4 sobre EQT. Se encontrou que a sobrevida global teve valor médio de 23 meses na RFA, 24.9 meses na IRE e 11.5 meses na ECT; o valor médio de complicações maiores foi de 1,9% na RFA, de 8,5% na MWA, valor de 1,5% na IRE e de 0% na EQT; o valor médio de complicações menores foram de 20,2% na RFA, de 8,6% na MWA, 15% na abordagem aberta e 29% na abordagem percutânea na IRE, e 23,1% na EQT; o valor médio das taxas de mortalidade foram 0,7% na RFA, valor de 2% na IRE, 4,2% na EQT, não se reportaram dados na MWA.</p>

<p>Efficacy and tolerability of intralesional bleomycin in dermatology: A systematic review</p>	<p>Bik L <i>et al</i></p>	<p>2020</p>	<p>Os autores avaliaram os resultados de estudos de EQT realizados para tratamento de verrugas comuns, câncer de pele não melanoma, metástases cutâneas, cicatrizes queloides e hipertróficas e hemangioma. Foi utilizada bleomicina intralesional. Os resultados mostram altas taxas de resposta, com os seguintes eventos adversos locais: eritema, escurecimento, formação de escara e ulceração superficial. Nenhum dos estudos relatou eventos adversos sistêmicos. A revisão sugere que a bleomicina intralesional é um tratamento bem-sucedido e bem tolerado para verrugas recalcitrantes.</p>
---	---------------------------	-------------	--

Fonte: Autoria própria.

CARCINOMA BASOCELULAR

O carcinoma basocelular é o tipo de tumor mais comum em humanos. Embora seja um tumor cuja taxa de metástase é muito baixa e uma excelente resposta geralmente pode ser alcançada com cirurgia. Porém, quando o tumor está localizado em determinadas regiões, a cirurgia torna-se muito difícil ou é rejeitada pelo paciente devido aos defeitos estéticos causados. Outras vezes, há um alto índice de recorrências que dificultam cada vez mais o tratamento. Nestes casos, a EQT é uma opção terapêutica que proporciona excelentes resultados. Normalmente, uma única sessão de tratamento é necessária para obter resposta. Um aspecto interessante é que não contraindica outros procedimentos, podendo ser realizado sem problemas em cicatrizes cirúrgicas ou em terra previamente irradiada. Em uma revisão sistemática, Hendel *et al.* (2021) relataram taxa de resposta de 92% em 2 meses, que aumentou para 100%

após uma segunda sessão, apresentando baixo risco de recorrência.

Uma das maiores revisões conduzidas incluiu 55 estudos e mais de 3700 pacientes, com qualquer neoplasia cutânea. Reunindo publicações entre 1993 e 2021, calculou-se uma taxa de resposta geral média de 81%. Além disso, também foram demonstradas maiores taxas de resposta geral em tumores mais vascularizados como o Sarcoma de Kaposi e o Carcinoma Basocelular, com 98% e 96%, respectivamente. Esta revisão também trouxe dados de poucos estudos que utilizaram doses reduzidas de Bleomicina, e que alcançaram resultados similares, com taxas de resposta geral de mais de 85% (BASTRUP *et al.*, 2022).

CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS

Dentre os tumores letais mais prevalentes mundialmente, neoplasias de cabeça e pescoço encontram-se em 8º lugar, representando uma entidade extremamente significativa no mundo oncológico. Strojjan *et al.* (2021) reuniram as

evidências do uso da EQT em tumores de pele e mucosos de cabeça e pescoço entre 1998 e 2020, a maioria dos quais tratavam-se de carcinoma de células escamosas (79,3%). 4 semanas após o tratamento, os pacientes foram avaliados. Em cenários curativos, mais de 80% dos casos foram reportados com resposta completa e em cenários paliativos, 30% dos pacientes apresentaram-se com resposta completa, com mais de 60% estando em estágios de resposta parcial ou de doença estável (STROJAN *et al.*, 2021).

Estudos *in vitro* conduzidos por Perrone et al avaliaram a viabilidade celular em dois tipos de células, uma sensível e uma resistente à Cisplatina. Os resultados apresentaram diminuição significativa após a associação da Cisplatina com a EQT, em detrimento do uso da Cisplatina isoladamente em ambas as populações. O mesmo grupo também conduziu uma revisão para avaliar a EQT em cenários paliativos, havendo respostas variando entre 40% e 100% e sendo necessário o retratamento em casos sem resposta completa na maioria das aplicações (PERRONE *et al.*, 2021).

Em uma metanálise envolvendo 4 estudos de 104 pacientes com câncer de vulva, sendo 96% destes carcinomas de células escamosas, 49% dos casos obtiveram resposta completa e 30% de resposta parcial e 9% com doença progressiva. Apesar da média de idade variar entre 68 e 85 anos, não foram relatados efeitos colaterais severos ou sistêmicos, apenas respostas locais de eritema, edema e algesia, com boa resposta à sintomáticos e resolução em até 3 dias do procedimento (TRANOULIS *et al.*, 2019).

Uma das revisões mais recentes que encontramos foi publicada por Wu *et al.* (2024). Contendo 162 pacientes, foi visto uma taxa de resposta completa em 67% dos casos, além de 20% de casos evoluindo com resposta parcial.

Considerando tumores de até 3 cm e aqueles primários, 90-100% dos pacientes evoluíram com algum tipo de resposta favorável (WU *et al.*, 2024).

A **Figura 3.2**, abaixo, mostra um paciente com carcinoma espinocelular tratado com EQT pelo nosso grupo de pesquisa.

Figura 3.2 Paciente com carcinoma espinocelular tratado com EQT.



Legenda: À esquerda, paciente com Carcinoma Espinocelular no lábio superior que recidivou após cirurgia convencional, Paciente recusou nova cirurgia devido aos efeitos estéticos e funcionais negativos que resultaram em ampla ressecção do lábio superior. À direita, mesmo paciente, 2 meses após sessão única de EQT. Tumor apresentou resposta completa.

Fonte: Arquivo pessoal dos autores.

MELANOMA

O uso da EQT para o tratamento do melanoma vem se tornando uma opção interessante. Num estudo de revisão e meta-análise realizado por Petrelli, eles relataram uma taxa de controle de 1 ano entre 54 e 89%. Nenhuma toxicidade relevante devido ao tratamento é relatada. Além disso, observam que a via de administração da bleomicina não apresenta diferenças significativas em termos de resposta (PETRELLI *et al.*, 2022).

Além disso, foi relatada uma associação positiva na combinação de EQT com pembrolizumab, mostrando maiores taxas de resposta e maior sobrevida global (CAMPANA *et al.*,

2021). Sessões repetidas de EQT parecem estimular a imunidade inata, favorecendo um tipo de resposta antitumoral em indivíduos imunossuprimidos (MILICEVIC *et al.*, 2023). Somado ao fato de o tratamento de múltiplas metástases em trânsito ser relativamente simples e rápido, esta terapia posiciona-se como uma opção atrativa para pacientes que não respondem bem aos esquemas de tratamento habituais.

Buscando entender a eficácia e tolerabilidade do uso da Bleomicina intralesional em lesões dermatológicas, Bik *et al.* (2020) reuniram mais de 20 estudos. No entanto, nem todos os estudos tratavam do uso da ECT em cenários neoplásicos e houve uma alta taxa de vieses nos artigos reunidos. Devido a isso, foi concluído não haver evidências suficientes para a recomendação, porém, sugere-se que o uso deste tratamento para verrugas recalcitrantes é eficaz e seguro (BIK *et al.*, 2020).

TRATAMENTO EM ÓRGÃOS INTERNOS

O uso da EQT para o tratamento de órgãos internos apresenta diversas vantagens e desvantagens. Do lado das desvantagens, eletrodos convencionais não são usados para acessar tumores, mas diferentes agulhas são posicionadas de forma independente. Para saber a posição exata das agulhas, devem ser realizadas simulações computacionais do campo elétrico na tomografia ou ressonância magnética do paciente. É, então, possível utilizar máscaras, que ficam apoiadas no paciente, para a inserção paralela das agulhas, exatamente no local desejado. Além disso, são necessários eletroporadores de alta potência para fornecer um campo elétrico adequado. Tudo isto aumenta consideravelmente a complexidade do procedimento. Do lado das vantagens, permite tratar tumores muito próximos de estruturas importantes sem danificá-las, uma vez que a EQT respeita os tecidos saudáveis. Como não há danos térmicos, a área de tratamento fica limitada à região entre as

agulhas, para que você possa ser bem preciso com o que deseja tratar. Por fim, o fenômeno do bloqueio vascular, que produz a contração de vasos de pequeno e médio calibre após a aplicação do campo elétrico, evita o sangramento.

Um dos artigos resultantes tratava do uso da ECT em tumores que acometiam o fígado, tanto primariamente quanto de forma metastática. Pacientes com trombose venosa portal secundária a Hepatocarcinoma em acompanhamento pós-ECT não demonstraram realçamento trombotico em ultrassonografia e, após biópsia, foi constatada apoptose e necrose de células tumorais em todos os casos. Em contextos metastáticos, foi reportado o uso de ECT com 85% de resposta completa e 15% de resposta parcial em pacientes com tumores colorretais primários. Além disso, dentre 5 casos de Colangiocarcinoma Perihilar não ressecáveis, 60% obtiveram resposta completa após ECT, que foi demonstrado ser um método seguro e plausível nesta gama de pacientes (GRANATA *et al.*, 2023).

O uso da EQT para tratamento de tumores pancreáticos foi comparado com ablação por radiofrequência, ablação por micro-ondas e eletroporação irreversível em um estudo de revisão de Granata *et al.* Os autores analisaram 36 artigos, que incluíam 18 sobre Ablação por Radiofrequência, 3 sobre Ablação por Micro-ondas, 11 sobre Eletroporação Irreversível e 4 sobre EQT. A sobrevida global média foi menor no grupo tratado com EQT. No entanto, a taxa de complicações com esta última foi de 0%, enquanto nas outras terapias foram relatadas taxas de 1,9% para Ablação por Radiofrequência, de 8,5% para Ablação por Micro-ondas e de 1,5% para Eletroporação Irreversível. O valor médio de complicações menores foi de 20,2% na Ablação por Radiofrequência, de 8,6% na Ablação por Micro-ondas, 15% na abordagem aberta e 29% na abordagem percu-

tânea na Eletroporação Irreversível, e 23,1% na EQT. O valor médio das taxas de mortalidade foram 0,7% na Ablação por Radiofrequência, valor de 2% na IRE, 4,2% na EQT, não se reportaram dados na Ablação por Micro-ondas. A avaliação da eficácia das terapias ablativas é difícil por meio dos critérios dos Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST), que não são adequados para avaliar a resposta ao tratamento, considerando que estão relacionados à técnica utilizada, ao momento da reavaliação e ao procedimento de imagem sendo usado para avaliar a eficácia. Também é muito difícil comparar a taxa de sobrevida dos pacientes entre diferentes estudos, devido às diferenças que existem entre os grupos de pacientes (GRANATA *et al.*, 2020).

OUTROS TUMORES

O Sarcoma de Kaposi é uma neoplasia que cursa com quadro clínico cutâneo, e, após análise de estudos prospectivos e de Fase 2, 65-100% dos pacientes tiveram resposta completa da lesão, sem relatos de doença estável ou progressiva e com taxas de resposta completa após a primeira sessão variando de 61% a 89%. No entanto, deve-se ressaltar que alguns estudos utilizaram o critério RECIST e outros seguiram as recomendações da Organização Mundial de Saúde. Um dos estudos realizou um seguimento por 2 anos, alcançando controle local de 76%, com 74% de taxa de sobrevida (FERIOLI *et al.*, 2021a).

METÁSTASES

O uso da EQT em tumores metastáticos também foi relatado. Em uma revisão conduzida em agosto de 2023, Bocchi e colaboradores estudaram o efeito da EQT em tumores com sítio primário extra-ósseo e metástases esqueléticas. A média de sessões feita foi de 1,07 e a maioria dos pacientes se apresentou com doença estável (55%), seguidos de 26% com respos-

ta parcial, 12% com resposta completa e 6% com doença progressiva (BOCCHI *et al.*, 2023).

Além de metástases ósseas, um dos estudos, conduzido por Ferioli revisou a EQT em mais de 500 pacientes com metástases de pele originárias de Melanomas malignos primários. A análise demonstrou taxas de resposta completa entre 15% e 50% por paciente. Para mais, 3 dos 16 estudos compararam a taxa de resposta entre pacientes que utilizaram EQT e pacientes que fizeram uso de quimioterapia isolada com Bleomicina ou Cisplatina, e todos demonstraram uma taxa maior de resposta completa naqueles que utilizaram a técnica. Em termos de toxicidade do tratamento, o estudo demonstrou que até 92% dos pacientes evoluem com queixa de dor local e menos da metade (42%) com eritema (FERIOLI *et al.*, 2022).

O mesmo autor também conduziu um estudo para avaliar a EQT em situações metastáticas cutâneas de tumores mamários primários, que podem ocorrer em até 30% dos pacientes. Dentre mais de 400 casos, houve 62% de resposta completa por lesão e com poucos relatos de toxicidade, todos manejáveis e leves. Além disso, 2 estudos analisados acompanharam os pacientes por pelo menos 3 anos, demonstrando uma sobrevivência ausente de progressão local acima de 80% (FERIOLI *et al.*, 2021b).

EQT VERSUS OUTRAS TERAPÊUTICAS

É difícil comparar a EQT com outras terapias, pois atualmente é utilizada como terapia de última linha ou como terapia de resgate. É interessante ressaltar que esta terapêutica não invalida outras formas de tratamento, podendo ser utilizada de forma neoadjuvante, adjuvante ou concomitante. É especialmente interessante quando outras terapias falharam, pois após a EQT o cenário imunológico do tumor muda. Isso permite que terapias que não responderam

anteriormente respondam em uma segunda tentativa após a EQT.

McMillan *et al.* (2021) realizaram uma revisão que buscava comparar a EQT com a radioterapia em pacientes com tumores malignos cutâneos ou metástases cutâneas de sítios primários sólidos. No entanto, apesar da busca ter compreendido vários tipos de estudos, apenas 2 artigos foram incluídos na revisão, ambos tendo sido relatados com alto risco de viés e poucos pacientes (MCMILLAN *et al.*, 2021). Portanto, conclui-se que este estudo não pôde efetivamente alcançar seu objetivo primário.

EQT COMO UMA TERAPÊUTICA ADJUVANTE

Um dos estudos encontrados comparou a adjuvância da EQT com a radioterapia *in vitro* e *in vivo*. Em pesquisas *in vitro*, demonstrou-se que, com a combinação destes métodos, foi necessária uma concentração 60 vezes menor de drogas para diminuir em 50% a população celular quando comparado ao uso isolado de quimioterapia. Este resultado é extremamente promissor, especialmente considerando os potenciais efeitos adversos e toxicidades de cada tratamento, que são, muitas vezes, dose-dependente. Comparativamente, investigações *in vivo* demonstraram, além da necessidade de doses menores, que o retardo no crescimento tumoral, em dias, após a terapêutica combinada foi superior à outras metodologias. Ademais, um dos estudos incluídos nesta revisão demonstrou que o volume tumoral diminuiu, em média, 50% após a aplicação de EQT + radioterapia quando comparado ao grupo controle (FERIOLI *et al.*, 2023).

CONCLUSÃO

A coleta e análise dos estudos supracitados permitem algumas conclusões. Primeiramente, quanto à segurança da utilização da EQT, é inegável que se trata de uma metodologia que

não demonstra graves efeitos adversos, tendo em vista que a literatura disponível atualmente evidenciou que as reações colaterais decorrentes desta terapêutica limitam-se ao local da aplicação e à manifestações como dor, eritema e edema, nenhuma das quais afetou a qualidade de vida dos pacientes, sendo manejáveis com sintomáticos e resolvidas em questões de poucos dias.

Também é possível ver que a EQT é um tratamento que, apesar de ter estudos que datam do final do século XX, está em constante evolução e experimentação, visto sua ampla aplicabilidade em diversos cenários oncológicos, como reunido acima. Considerando os resultados e o conhecimento disponível com relação à técnica da EQT, observa-se uma excelente resposta tumoral em neoplasias hipervascularizadas, tendo como grandes exemplos o Sarcoma de Kaposi e o Carcinoma Basocelular. No entanto, em se tratando de outros tipos tumorais, também há relatos de resultados promissores, especialmente em casos de neoplasias com acometimento da pele.

Com base nas evidências mais atuais, tem-se que a EQT é uma excelente terapia oncológica em cenários de última linha, após falhas terapêuticas de métodos consolidados. Mesmo assim, isto não significa que não possa ser utilizada em adjuvância, neoadjuvância ou concomitantemente a outros estudos.

Para que isso se torne uma realidade, mais estudos são necessários, nos mais diversos cenários, com relação à aplicabilidade da EQT além de uma última opção. Todavia, por se tratar de um tipo de terapia ainda não difundida no Brasil, propõe-se a incorporação da EQT nas diretrizes brasileiras, com base no que há existente na literatura, iniciando-se como última linha de tratamento e podendo, a depender de estudos necessários subsequentes, ser utilizada de outra maneira.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BASTRUP, Freya A.; VISSING, Mille; GEHL, Julie. Electrochemotherapy with intravenous bleomycin for patients with cutaneous malignancies, across tumour histology: A systematic review. *Acta Oncologica*, v. 61, n. 9, p. 1093-1104, 2022. DOI:10.1080/0284186X.2022.2110385
- BELEHRADEK, Michel *et al.* Electrochemotherapy, a new antitumor treatment. First clinical phase I-II trial. *Cancer (An Interdisciplinary Journal of the American Cancer Society)*, v. 72, n. 12, p. 3694-3700, 1993. DOI:10.1002/1097-0142(19931215)72:12<3694::AID-CNCR2820721222>3.0.CO;2-2
- BIK, Liora *et al.* Efficacy and tolerability of intralesional bleomycin in dermatology: a systematic review. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 83, n. 3, p. 888-903, 2020. DOI:10.1016/j.jaad.2020.02.018
- BOCCHI, Maria Beatrice *et al.* Electrochemotherapy in the Treatment of Bone Metastases: A Systematic Review. *Journal of Clinical Medicine*, v. 12, n. 19, p. 6150, 2023. DOI:10.3390/jcm12196150
- CANCER RESEARCH UK. Bleomycin. Disponível em: <<https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/treatment/drugs/bleomycin>>. Acesso em: 28 maio. 2024.
- CAMPANA, Luca G. *et al.* Combination of pembrolizumab with electrochemotherapy in cutaneous metastases from melanoma: a comparative retrospective study from the InspECT and Slovenian Cancer Registry. *Cancers*, v. 13, n. 17, p. 4289, 2021. DOI:10.3390/cancers13174289
- CHOROMAŃSKA, Anna; SZWEDOWICZ, Urszula. Electrochemotherapy of melanoma: What we know and what is unexplored?. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, v. 32, n. 1, p. 5-8, 2023. DOI:10.17219/acem/158076
- FERIOLI, Martina *et al.* Combination of Electrochemotherapy with Radiotherapy: A Comprehensive, Systematic, PRISMA-Compliant Review of Efficacy and Potential Radiosensitizing Effects in Tumor Control. *Current Oncology*, v. 30, n. 11, p. 9895-9905, 2023. DOI:10.3390/currncol30110719
- FERIOLI, Martina *et al.* Electrochemotherapy in Kaposi sarcoma: a systematic review. *Molecular and Clinical Oncology*, v. 14, n. 4, p. 1-1, 2021. DOI:10.3892/mco.2021.2226
- FERIOLI, Martina *et al.* Electrochemotherapy of skin metastases from breast cancer: a systematic review. *Clinical & Experimental Metastasis*, v. 38, p. 1-10, 2021. DOI:10.1007/s10585-020-10063-x
- FERIOLI, Martina *et al.* Electrochemotherapy of skin metastases from malignant melanoma: A PRISMA-compliant systematic review. *Clinical & Experimental Metastasis*, v. 39, n. 5, p. 743-755, 2022. DOI:10.1007/s10585-022-10180-9
- GEHL, Julie *et al.* Updated standard operating procedures for electrochemotherapy of cutaneous tumours and skin metastases. *Acta Oncologica*, v. 57, n. 7, p. 874-882, 2018. DOI:10.1080/0284186X.2018.1454602
- GRANATA, Vincenza *et al.* A systematic review about imaging and histopathological findings for detecting and evaluating electroporation based treatments response. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v. 18, n. 11, p. 5592, 2021. DOI:10.3390/ijerph18115592
- GRANATA, Vincenza *et al.* Assessment of ablation therapy in pancreatic cancer: the radiologist's challenge. *Frontiers in Oncology*, v. 10, p. 560952, 2020. DOI:10.3389/fonc.2020.560952
- Percutaneous electrochemotherapy (ECT) in primary and secondary liver malignancies: a systematic review. *Diagnostics*, v. 13, n. 2, p. 209, 2023. DOI:10.3390/diagnostics13020209
- HENDEL, K. *et al.* Electrochemotherapy with bleomycin for basal cell carcinomas: a systematic review. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, v. 35, n. 11, p. 2208-2215, 2021. DOI:10.1111/jdv.17492
- NICE - National Institute for Health and Care Excellence. Electrochemotherapy for metastases in the skin from tumours of non-skin origin and melanoma. 2013. Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/guidance/ipg446/resources/electrochemotherapy-for-metastases-in-the-skin-from-tumours-of-nonskin-origin-and-melanoma-pdf-1899869753369797>>. Acesso em: 15 mai. 2024
- NICE - National Institute for Health and Care Excellence. Electrochemotherapy for primary basal cell carcinoma and primary squamous cell carcinoma. 2014. Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/guidance/ipg478/resources/electrochemotherapy-for-primary-basal-cell-carcinoma-and-primary-squamous-cell-carcinoma-pdf-1899869938127557>>. Acesso em: 15 mai. 2024
- MAGLIETTI, Felipe *et al.* Electroporation as the immunotherapy strategy for cancer in veterinary medicine: State of the art in Latin America. *Vaccines*, v. 8, n. 3, p. 537, 2020. DOI:10.3390/vaccines8030537

- MAGLIETTI, Felipe Horacio *et al.* Electrochemotherapy, a new therapy for patients with skin cancer in Latin America: literature review. *O Mundo da Saúde*, v. 48, 2024. DOI:10.15343/0104-7809.202448e15462023P
- MARTY, Michel *et al.* Electrochemotherapy—An easy, highly effective and safe treatment of cutaneous and subcutaneous metastases: Results of ESOPE (European Standard Operating Procedures of Electrochemotherapy) study. *European Journal of Cancer Supplements*, v. 4, n. 11, p. 3-13, 2006. DOI:10.1016/j.ejcsup.2006.08.002
- MCMILLAN, Angus Torry *et al.* Electrochemotherapy vs radiotherapy in the treatment of primary cutaneous malignancies or cutaneous metastases from primary solid organ malignancies: A systematic review and narrative synthesis. *Plos one*, v. 18, n. 7, p. e0288251, 2023. DOI:10.1371/journal.pone.0288251
- MILICEVIC, Sara *et al.* Electrochemotherapy of melanoma cutaneous metastases in organ transplant recipients: a systematic review of preclinical and clinical studies. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, n. 9, p. 8335, 2023. DOI:10.3390/ijms24098335
- MIKLAVČIČ, Damijan *et al.* Electrochemotherapy: from the drawing board into medical practice. *Biomedical engineering online*, v. 13, p. 1-20, 2014. DOI:10.1186/1475-925X-13-29
- ORLOWSKI, Stéphane *et al.* Transient electropermeabilization of cells in culture: increase of the cytotoxicity of anti-cancer drugs. *Biochemical pharmacology*, v. 37, n. 24, p. 4727-4733, 1988. DOI:10.1016/0006-2952(88)90344-9
- PERRONE, Anna Myriam *et al.* Electrochemotherapy in vulvar cancer and cisplatin combined with electroporation. systematic review and in vitro studies. *Cancers*, v. 13, n. 9, p. 1993, 2021. DOI:10.3390/cancers13091993
- PETRELLI, Fausto *et al.* Impact of electrochemotherapy in metastatic cutaneous melanoma: a contemporary systematic review and meta-analysis. *Acta Oncologica*, v. 61, n. 5, p. 533-544, 2022. DOI:10.1080/0284186X.2021.2006776
- PROBST, Ute *et al.* Electrochemotherapy as a new modality in interventional oncology: a review. *Technology in cancer research & treatment*, v. 17, p. 1533033818785329, 2018. DOI:10.1177/1533033818785329
- STROJAN, Primož *et al.* Electrochemotherapy in mucosal cancer of the head and neck: a systematic review. *Cancers*, v. 13, n. 6, p. 1254, 2021. DOI:10.3390/cancers13061254
- TRANOULIS, Anastasios *et al.* Use of electrochemotherapy in women with vulvar cancer to improve quality-of-life in the palliative setting: a meta-analysis. *International Journal of Gynecologic Cancer*, v. 30, n. 1, 2020. DOI:10.1136/ijgc-2019-000868
- WU, Zhuoxia *et al.* Treatment benefit of electrochemotherapy for superficial squamous cell carcinoma: a systematic review and single-arm meta-analysis. *Clinical and Translational Oncology*, p. 1-10, 2024. DOI:10.1007/s12094-024-03522-4

Capítulo 4

O USO DA IMUNOTERAPIA EM BUSCA DE NOVOS PROGNÓSTICOS PARA O CÂNCER DE PULMÃO

LORENA FRANCO CARNEIRO LEDO¹
PAULO JOSÉ CARNEIRO LEDO¹
FERNANDA DE PAULA SIRIDÓ MARQUES²
GABRIELI CRISTINA DA SILVA AULER²
GABRIEL BARROSO FIGUEIRA²
JOÃO DE JOÃO OLIVEIRA LEITÃO LIMEIRA³
MARIA EDUARDA FERREIRA LACERDA²
VALFREDO TAVARES DOS SANTOS JUNIOR⁴
RENATO NAKAHARA⁵
THALYTA DA SILVA FERREIRA²
IGOR TADEU REIS JAENSCH²
CAMILLE ESTEVES CHERMONT¹

1. Discentes – Medicina no Centro Universitário Metropolitano da Amazônia.
2. Discentes – Medicina na Universidade do Estado do Amazonas.
3. Discente – Medicina na Universidade Federal do Amazonas.
4. Graduado – Médico no Centro Universitário Serra dos Órgãos.
5. Discente – Medicina na Faculdade Santa Marcelina.

Palavras-chave: Câncer de Pulmão; Imunoterapia; Prognóstico.

DOI

10.59290/978-65-6029-135-5.4

INTRODUÇÃO

O câncer de pulmão é uma das principais causas de mortalidade por câncer no mundo, representando um desafio significativo para a saúde pública. Tradicionalmente, o tratamento desse tipo de câncer envolvia quimioterapia, radioterapia e cirurgia. No entanto, essas abordagens muitas vezes são insuficientes, especialmente em estágios avançados da doença, devido à alta taxa de recidiva e aos efeitos adversos significativos associados a esses tratamentos. Nos últimos anos, a pesquisa oncológica tem se concentrado em novas estratégias terapêuticas, entre as quais a imunoterapia tem se destacado como uma das mais promissoras.

A imunoterapia, particularmente com o uso de inibidores de checkpoint imunológico, revolucionou o tratamento de vários tipos de câncer, incluindo o câncer de pulmão de células não pequenas (CPNPC). Esses agentes, que incluem medicamentos como nivolumabe, pembrolizumabe e durvalumabe, atuam bloqueando proteínas que inibem a resposta imunológica do corpo contra as células tumorais, permitindo assim que o sistema imunológico ataque e destrua essas células de forma mais eficaz. Estudos clínicos preliminares e subsequentes têm demonstrado que esses inibidores podem melhorar significativamente a sobrevida global e a qualidade de vida dos pacientes, especialmente aqueles com tumores que expressam o biomarcador PD-L1.

Apesar dos avanços, a imunoterapia não é eficaz para todos os pacientes, e a resposta ao tratamento pode variar amplamente. A identificação de biomarcadores preditivos de resposta, como a expressão de PD-L1 e a carga mutacional do tumor, é crucial para otimizar a seleção de pacientes que mais podem se beneficiar dessa abordagem terapêutica. Além disso, a pseudoprogressão e outros efeitos adversos imuno-

lógicos representam desafios significativos que requerem uma adaptação nos critérios de avaliação de resposta e um manejo cuidadoso das toxicidades.

Diante desse cenário, o presente estudo tem como objetivo explorar os avanços recentes da imunoterapia no tratamento do câncer de pulmão, com um foco particular nos inibidores de *checkpoint* imunológico. Analisaremos os resultados de ensaios clínicos, a eficácia e segurança desses agentes, a identificação de biomarcadores preditivos e os desafios associados ao seu uso, proporcionando uma visão abrangente sobre o impacto dessa abordagem terapêutica inovadora na luta contra o câncer de pulmão.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa realizada no período de abril a maio de 2024, por meio de pesquisas nas bases de dados: *PubMed*, *Lilacs* e *SciELO*. Foram utilizados os descritores: Imunoterapia; Câncer de pulmão de células não pequenas; Inibidores de checkpoint imunológico; Expressão de PD-L1 e Biomarcadores preditivos de resposta. Desta busca foram encontrados 675 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

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

Após os critérios de seleção restaram 8 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em

categorias temáticas abordando: epidemiologia do câncer de pulmão, etiologia, fatores de risco, patogênese, classificação e uso da imunoterapia.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER DE PULMÃO

A epidemiologia do câncer de pulmão reflete o cenário alarmante de saúde pública global, sendo o câncer uma das principais causas de mortalidade prematura, especialmente antes dos 70 anos de idade. A incidência e mortalidade por câncer têm aumentado globalmente, impulsionadas pelo envelhecimento populacional, crescimento demográfico e mudanças na prevalência de fatores de risco. Tais mudanças estão fortemente associadas ao desenvolvimento socioeconômico, que promove a transição de tipos de câncer relacionados a infecções para aqueles ligados ao estilo de vida urbano, como o sedentarismo e dietas inadequadas. Entre esses, o câncer de pulmão se destaca pela sua alta incidência, especialmente em homens, representando um desafio significativo para a saúde pública mundial.

O monitoramento da incidência e mortalidade do câncer, incluindo o câncer de pulmão, é crucial para a implementação de estratégias de controle eficazes. Este monitoramento é realizado através dos Registros de Câncer de Base Populacional (RCBP), Registros Hospitalares de Câncer (RHC) e pelo Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) do DATASUS. Esses sistemas fornecem dados fundamentais para gestores e pesquisadores, permitindo a avaliação das ações de controle do câncer e o direcionamento de novas pesquisas. O uso dessas informações é essencial para compreender a distribuição e a magnitude do câncer de pulmão, facilitando intervenções direcionadas e políticas de saúde pública mais eficazes.

De acordo com estimativas globais recentes, em 2018 ocorreram aproximadamente 2,1 milhões de novos casos de câncer de pulmão, posicionando-o como o mais incidente mundialmente. Este tipo de câncer representa 14,5% dos novos casos em homens e 8,4% em mulheres. A alta incidência está correlacionada com fatores de risco bem estabelecidos, como o tabagismo, que permanece o principal contribuinte para o desenvolvimento do câncer de pulmão. As variações nas taxas de incidência entre diferentes regiões refletem também a influência do desenvolvimento socioeconômico, com taxas mais elevadas em países com maior Índice de Desenvolvimento Humano (IDH), onde o estilo de vida urbano prevalece.

No Brasil, as estimativas para o triênio 2020-2022 indicam cerca de 30 mil novos casos de câncer de pulmão anualmente, tornando-o um dos tipos de câncer mais comuns. Em homens, o câncer de pulmão é o terceiro mais frequente, representando 7,9% dos novos casos, enquanto em mulheres é o quarto, com 5,6%. A distribuição geográfica mostra maior incidência nas regiões Sul e Sudeste, associada ao padrão de urbanização e hábitos de vida dessas áreas. Nas regiões Norte e Nordeste, embora a incidência seja menor, o impacto do câncer de pulmão ainda é significativo, refletindo as diferenças regionais em fatores de risco e acesso aos serviços de saúde (INCA, 2019).

ETIOLOGIA, FATORES DE RISCO E PATOGÊNESE

O câncer de pulmão, uma das principais causas de mortalidade no mundo, está amplamente associado à exposição a carcinógenos, sendo o tabagismo o principal fator de risco. A maioria dos cânceres de pulmão ocorrem em fumantes ativos ou em ex-fumantes, com uma relação quase linear entre a frequência do câncer e a quantidade de tabaco consumido. Fumantes habituais apresentam um risco signifi-

cativamente maior de desenvolver câncer de pulmão em comparação com não fumantes. No entanto, apenas 10 a 15% dos fumantes desenvolvem a doença, sugerindo a influência de outros fatores genéticos e ambientais que interagem com o hábito de fumar para predispor indivíduos a esta patologia.

O tabaco é o principal fator de risco para o câncer de pulmão, responsável por cerca de 80% dos casos. Fumantes inveterados têm um risco até 60 vezes maior de desenvolver câncer de pulmão comparado aos não fumantes. A suscetibilidade ao câncer de pulmão também parece ser maior em mulheres, apesar de os motivos para essa diferença não serem completamente compreendidos. A cessação do tabagismo reduz o risco ao longo do tempo, mas este nunca retorna aos níveis basais, pois as alterações genéticas induzidas pelo tabaco podem persistir no epitélio brônquico por muitos anos. Além do cigarro, fumantes de cachimbo e charuto também apresentam risco elevado, embora menor, e o uso de tabaco para mascar, apesar de não afetar diretamente os pulmões, está associado a cânceres orais e vício em nicotina.

Os efeitos carcinogênicos do tabaco não se restringem aos fumantes, afetando também aqueles expostos à fumaça ambiental. A exposição passiva à fumaça de cigarro, contendo numerosos carcinógenos, é responsável por aproximadamente 3 mil mortes por câncer de pulmão em não fumantes anualmente. Este dado sublinha a necessidade de medidas de controle do tabagismo e proteção aos não fumantes, uma vez que não há níveis seguros de exposição à fumaça de segunda mão.

Além do tabaco, fatores genéticos desempenham um papel crucial na suscetibilidade ao câncer de pulmão. Variantes no gene da monooxigenase P-450, que ativa pró-carcinógenos presentes na fumaça, aumentam o risco de desenvolvimento da doença. Indivíduos com vari-

antes que resultam em maior ativação de carcinógenos possuem um risco maior de câncer de pulmão. Além disso, aqueles com uma predisposição genética a quebras cromossômicas após a exposição a carcinógenos do tabaco também apresentam risco aumentado, destacando a complexa interação entre genética e exposição ambiental na etiologia do câncer de pulmão.

A exposição a riscos industriais, como amianto, arsênio, cromo, urânio e radiação ionizante, também eleva significativamente o risco de câncer de pulmão. Trabalhos em minas de urânio e exposições a amianto são exemplos clássicos, onde a combinação com o tabagismo amplifica drasticamente o risco. A latência entre a exposição e o desenvolvimento do câncer pode ser de décadas, complicando a identificação e controle desses fatores de risco. Trabalhadores expostos ao amianto, por exemplo, têm um risco aumentado mesmo décadas após a cessação da exposição, especialmente quando combinada com o tabagismo.

Poluentes ambientais, embora de impacto direto incerto, provavelmente contribuem para o risco de câncer de pulmão em indivíduos expostos. A poluição do ar, especialmente partículas finas e gases radioativos como o radônio, tem sido associada ao aumento da incidência de câncer de pulmão. O radônio, em particular, é um fator de risco reconhecido em mineradores de urânio e outros trabalhadores subterrâneos. A exposição crônica a poluentes pode causar inflamação pulmonar e promover um ambiente propício ao desenvolvimento de neoplasias.

O câncer de pulmão apresenta uma diversidade de subtipos histológicos, cada um com características moleculares distintas. O adenocarcinoma é o subtipo mais comum em não fumantes e frequentemente associado a mutações em genes de receptores de fatores de crescimento, como EGFR, ALK e ROS1. Carcinomas de células escamosas, fortemente relacio-

nados ao tabagismo, possuem mutações em genes supressores de tumor como TP53 e CDKN2A. Carcinomas de pequenas células, quase exclusivamente associados ao tabagismo, exibem alta carga mutacional, incluindo mutações em TP53 e RB. A compreensão dessas características moleculares é crucial para o desenvolvimento de terapias direcionadas e estratégias de tratamento personalizadas (KUMAR, 2023).

CLASSIFICAÇÃO

A classificação histopatológica dos carcinomas pulmonares é de suma importância para a compreensão do prognóstico da doença e a definição de estratégias terapêuticas adequadas. A classificação de tumores pulmonares pela Organização Mundial da Saúde (OMS) de 2021, semelhante à sua versão de 2015, oferece um arcabouço preciso baseado em características imuno-histoquímicas e microscópicas, viabilizando uma abordagem terapêutica mais precisa e prognósticos mais acurados. Essa classificação é especialmente relevante dada a prevalência de estágios avançados de câncer de pulmão, nos quais a cirurgia não é uma opção viável para a maioria dos pacientes. Além disso, orienta a realização de testes moleculares que têm implicações terapêuticas significativas, principalmente em adenocarcinomas, evidenciando a importância da personalização do tratamento.

O adenocarcinoma é o tipo mais comum de câncer de pulmão na atualidade, representando aproximadamente metade dos casos diagnosticados. Sua incidência está associada a fatores como a introdução de cigarros com baixo teor de alcatrão no mercado, embora a causalidade não esteja plenamente estabelecida. A classificação da OMS ressalta a necessidade não apenas do diagnóstico histológico, mas também da preservação de amostras para estudos moleculares, visto que terapias direcionadas estão cada

vez mais presentes no arsenal terapêutico. Essas terapias são especialmente relevantes em pacientes com adenocarcinoma avançado, os quais devem ter seus tumores testados quanto à presença de mutações genéticas condutoras, como as do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) e translocações do linfoma anaplásico quinase (ALK).

O diagnóstico histológico do adenocarcinoma é baseado na evidência de formação de glândula neoplásica, expressão de marcadores específicos e padrões de crescimento tumorais. A classificação da OMS delinea diferentes subtipos de adenocarcinoma, cada um com suas características morfológicas e prognósticas distintas. A presença de padrões cribriforme, sólido e micropapilar está associada a piores desfechos clínicos, enquanto o padrão lepidico pode ser indicativo de melhor resposta à quimioterapia adjuvante. Além disso, a classificação destaca a importância da diferenciação entre lesões mucinosas e não mucinosas, com implicações prognósticas específicas.

A atualização da classificação da OMS em 2021 traz refinamentos importantes, especialmente na definição de lesões pré-invasivas e tumores invasivos, como adenocarcinoma in situ (AIS) e adenocarcinoma minimamente invasivo (MIA). Essas definições, baseadas em características morfológicas e moleculares, têm repercussões tanto no diagnóstico quanto no manejo terapêutico dos pacientes. Além disso, a classificação incorpora variantes menos comuns de adenocarcinoma, como os tipos colóide, fetal e entérico, reconhecendo suas características distintas e implicações prognósticas.

Os carcinomas adenoescamosos representam uma entidade tumoral complexa, caracterizada pela presença de componentes glandulares e escamosos malignos. A histologia mista reflete a heterogeneidade intrínseca dos carcinomas pulmonares, não sendo considerada um subtipo

prognosticamente distinto. Apesar de sua baixa incidência em relação a outros subtipos de câncer de pulmão, o carcinoma adenoescamoso é reconhecido por sua agressividade e tende a apresentar um prognóstico menos favorável em comparação com o adenocarcinoma e o carcinoma de células escamosas. Dada a natureza complexa desses tumores, é recomendado o teste molecular para orientar as opções terapêuticas, alinhando-se com a abordagem adotada para outros subtipos de câncer de pulmão.

O carcinoma de células escamosas, embora tenha sido o tipo histológico mais frequente de tumor pulmonar no passado, foi superado em incidência pelo adenocarcinoma, especialmente em mulheres. Seu diagnóstico é baseado na presença de queratina produzida pelas células tumorais, bem como em características morfológicas específicas. Variantes desse carcinoma, como os subtipos não queratinizante, queratinizante e basalóide, são reconhecidos e têm implicações no prognóstico e na abordagem terapêutica. Enquanto a maioria dos carcinomas de células escamosas surge nas porções proximais da árvore traqueobrônquica, lesões periféricas também são observadas, muitas vezes apresentando necrose central com cavitação.

O carcinoma de grandes células é uma neoplasia epitelial maligna que se destaca pela ausência de diferenciação glandular, escamosa ou neuroendócrina. Caracterizado por uma massa periférica com necrose proeminente, o carcinoma de grandes células é diagnóstico de exclusão, exigindo uma abordagem criteriosa no diagnóstico diferencial com outros subtipos de câncer de pulmão. Variantes anteriormente classificadas como carcinomas de grandes células foram reclassificadas com base em critérios morfológicos e imuno-histoquímicos, destacando a importância da precisão diagnóstica nesses casos.

O carcinoma sarcomatóide representa uma categoria heterogênea de carcinomas pulmonares de células não pequenas, caracterizados por componentes epiteliais malignos associados a características sugestivas de sarcomas. Apesar de sua raridade, esses tumores estão associados a um prognóstico desfavorável e, portanto, demandam uma abordagem terapêutica personalizada, incluindo testes moleculares para identificação de alvos terapêuticos específicos. A classificação e caracterização precisa desses subtipos de câncer de pulmão são essenciais para guiar o manejo clínico e melhorar os desfechos dos pacientes.

Por fim, os tumores neuroendócrinos pulmonares abrangem uma variedade de entidades histológicas, cada uma com características distintas e implicações clínicas específicas. Dentro deste grupo, destacam-se o carcinoma de pequenas células (CPPC), o carcinoma neuroendócrino de grandes células, o carcinóide típico, o carcinóide atípico e a hiperplasia difusa de células neuroendócrinas pulmonares idiopáticas (DIPNECH). Esses tumores compartilham uma origem neuroendócrina, mas diferem em termos de agressividade, padrões histológicos e prognóstico.

O CPPC é um dos subtipos mais agressivos de câncer de pulmão, frequentemente associado ao tabagismo e caracterizado por sua rápida progressão. Estudos moleculares identificaram alterações genéticas específicas, como deleções no cromossomo 3p, que contribuem para sua patogênese. Apesar da heterogeneidade morfológica, a diferenciação entre os subtipos histológicos não tem relevância prognóstica significativa, sendo o termo "carcinoma de pequenas células" preferido para fins diagnósticos.

Por outro lado, o carcinoma neuroendócrino de grandes células é clinicamente caracterizado por sua agressividade e curso clínico desfavorável. Apresentando características morfo-

lógicas sugestivas de diferenciação neuroendócrina, esses tumores são frequentemente de alto grau e associados a extensa necrose. A diferenciação neuroendócrina é confirmada pela positividade para marcadores como cromogranina e sinaptofisina, sendo essencial para o diagnóstico.

Os carcinoides típicos e atípicos, por sua vez, representam tumores neuroendócrinos de grau variável, com os típicos apresentando características histológicas benignas e os atípicos exibindo critérios de grau intermediário, como necrose e aumento da atividade mitótica. A diferenciação entre esses subtipos é crucial para orientar o manejo clínico e determinar o prognóstico do paciente.

Por fim, a DIPNECH é uma lesão epitelial proliferativa, possivelmente pré-invasiva, que pode preceder o desenvolvimento de tumores neuroendócrinos invasivos. Embora seja mais comum em mulheres de meia-idade, pode ser assintomática ou apresentar sintomas respiratórios inespecíficos. Sua associação com bronquiólite obliterante destaca sua natureza complexa e potencialmente precursora de tumores neuroendócrinos pulmonares (TAZELAAR & LILENBAUM, 2019).

USO DA IMUNOTERAPIA NO TRATAMENTO

A imunoterapia revolucionou o tratamento do câncer de pulmão, introduzindo respostas duradouras e eventos adversos distintos de outras terapias oncológicas. Essa abordagem tem sua base no melhor entendimento biológico da neoplasia pulmonar, que permitiu identificar a interação das células tumorais com o sistema imune e os mecanismos de escape imunológico. Os checkpoints inibitórios, que regulam a sinapse entre as células T e as células dendríticas nos linfonodos ou entre as células T e as células tumorais no leito tumoral, são os alvos mais relevantes da imunoterapia. No câncer de pulmão, o eixo PD1-PD-L1 é o mais estudado,

com o ligante de membrana PD-L1 sendo utilizado como biomarcador de resposta à imunoterapia.

O uso de anticorpos monoclonais direcionados ao receptor de PD-1 ou ao seu ligante PD-L1 mostrou-se eficaz em vários cenários, especialmente em pacientes com carcinoma de pulmão não pequenas células (CPNPC) em estágio avançado. A imunoterapia isolada é indicada como primeira linha de tratamento para pacientes com alta expressão ($\geq 50\%$) de PD-L1, enquanto a combinação com quimioterapia é recomendada em casos sem essa alta expressão. Além disso, a imunoterapia é indicada como tratamento de segunda linha para pacientes que não foram expostos a ela previamente.

Eventos adversos imuno relacionados são comuns com o uso de inibidores de checkpoints, sendo a educação da equipe médica e dos pacientes essencial para o reconhecimento precoce e manejo adequado desses eventos. Embora a maioria dos eventos adversos seja reversível com corticoides, a toxicidade pulmonar (pneumonite) é uma preocupação importante, exigindo reconhecimento precoce devido ao risco de fatalidade. Essa toxicidade afeta uma pequena porcentagem de pacientes, mas sua identificação é crucial devido aos sintomas inespecíficos e aos sinais radiológicos sugestivos (CARDOSO, 2021).

FATORES DE ESCOLHA NA TERAPIA INICIAL

Os tratamentos para pacientes com carcinoma de pulmão não pequenas células (CPNPC) avançado são principalmente paliativos, visando prolongar a sobrevida e manter a qualidade de vida, enquanto minimizam os efeitos colaterais do tratamento. Os inibidores de checkpoint imunológico direcionados à proteína de morte programada 1 (PD-1) ou ao seu ligante PD-L1 tornaram-se uma parte rotineira da abordagem clínica para o manejo do CPNPC. A justificativa para o uso e o meca-

nismo de ação desses inibidores no câncer são discutidos em outras fontes.

Vários fatores influenciam a escolha do tratamento para o CPNPC sem mutação condutora, incluindo o nível de expressão de PD-L1, a extensão da doença e a histologia.

Para pacientes com uma expressão de PD-L1 igual ou superior a 50%, a monoterapia com um inibidor de checkpoint ou a combinação de quimioterapia com um duplo de platina e um inibidor de checkpoint são opções. Por outro lado, para pacientes com uma expressão de PD-L1 inferior a 50%, a combinação de quimioterapia com um duplo de platina e um inibidor de checkpoint é o padrão.

A escolha da quimioterapia, quando necessária, é influenciada pela histologia do tumor (NEAL, 2023).

IMUNOLOGIA TUMORAL

O sistema imunológico desempenha um papel crucial e multifacetado na prevenção da iniciação, progressão e metástase tumoral. Apesar de sua vigilância, os tumores podem desenvolver mecanismos para escapar da detecção e destruição imunológica.

Tipos de Células Envolvidas no Reconhecimento e Rejeição de Tumores

Uma resposta imune citotóxica eficiente e específica contra tumores envolve a interação complexa e dinâmica entre vários tipos de células do sistema imunológico adaptativo e inato:

- **Linfócitos T CD8+ e T CD4+ (Th1/Th2):** Os linfócitos T citotóxicos (CD8+) e auxiliares (CD4+) reconhecem antígenos tumorais através da "sinapse imunológica", diferenciando antígenos próprios de não-próprios.
- **Células *Natural Killer* (NK):** Estas células não dependem da apresentação de antígenos pelo complexo principal de histocompatibilidade (MHC)

para exercerem sua atividade citotóxica. Elas têm como alvo células com baixa expressão de MHC classe I.

- **Células T reguladoras (Treg) e Células Supressoras Derivadas de Mielóides (MDSCs):** Estas células inibem a atividade dos linfócitos T citotóxicos, contribuindo para a imunossupressão tumoral.
- **Células Th17:** Um subconjunto de células T CD4+ que secretam interleucina 17 (IL-17), implicadas tanto na autoimunidade quanto no câncer.
- **Macrófagos M1 e M2:** Macrófagos M1 promovem a fagocitose e liberam interferon-gama (IFN- γ), enquanto macrófagos M2 liberam citocinas como IL-4, IL-10 e TGF-beta, promovendo a tolerância e a imunossupressão.

A "Sinapse Imunológica"

A "sinapse imunológica" refere-se à capacidade dos linfócitos T de distinguir antígenos próprios e não-próprios apresentados por células apresentadoras de antígenos (APCs). A atividade citotóxica de uma célula T CD8+ é regulada por um conjunto de receptores estimuladores e inibitórios, cuja expressão é modulada por citocinas:

- **Complexo Receptor de Células T (TCR):** Inclui o TCR, o receptor CD4 ou CD8, e a molécula CD3. O TCR reconhece fragmentos específicos de aminoácidos apresentados pelas moléculas do MHC.
- **Molécula CD3:** Transmite sinais da superfície para efetores intracelulares a jusante.
- **Sinal Coestimulatório:** A ativação eficiente das células T CD8+ requer ligação ao MHC e sinais coestimulató-

rios (por exemplo, CD28 ligando-se a B7-1/B7-2 na APC). A ausência desses sinais leva à tolerância periférica.

Imunoedição do Câncer

A teoria da imunoedição descreve três fases na interação do sistema imunológico com tumores:

- **Eliminação:** Respostas imunes inatas e adaptativas a antígenos tumorais mediadas por células T, B e NK, e citocinas como IFN- α , IFN- γ e IL-12.
- **Equilíbrio:** Um estado de equilíbrio entre destruição imunomediada e a persistência de clones malignos.
- **Evasão Imunológica:** Tumores adquirem mecanismos para escapar do sistema imunológico adaptativo.

Mecanismos de Evasão Tumoral

Os tumores podem escapar da vigilância imunológica através de diversos mecanismos:

- **Perda/Alteração de Antígenos:** Redução ou alteração da expressão de antígenos específicos e do MHC classe I, impedindo o reconhecimento pelas células T.
- **Manipulação do Microambiente Imunológico:** Secreção de citocinas imunossupressoras (IL-6, IL-10, TGF- β) e recrutamento de células Treg e MDSCs, que suprimem a função das células T citotóxicas.
- **Expressão de Moléculas de Ponto de Controle Imunológico:** Aumento da expressão de PD-L1, promovendo a exaustão das células T.
- **Sinalização Oncogênica:** Algumas vias oncogênicas, como a sinalização KIT em tumores estromais gastrointestinais, induzem mecanismos de imunossupressão. A superexpressão de

indoleamina-2,3-dioxigenase (IDO) em melanomas, por exemplo, promove a infiltração de Treg e exclusão de células T CD8+ (SHOUSHTARI *et al.*, 2020).

ABORDAGEM TERAPÊUTICA NA IMUNOTERAPIA

As abordagens terapêuticas que estimulam o sistema imunológico a controlar o câncer são conhecidas como "imunoterapia". As principais abordagens incluem:

Inibidores de Checkpoint Imunológico (ICIs)

Os ICIs bloqueiam proteínas específicas que regulam negativamente a resposta imunológica, permitindo que o sistema imunológico ataque mais efetivamente as células cancerígenas.

PD-1 e PD-L1/2

- **PD-1:** Proteína transmembrana expressa em células T, células B e células NK. Liga-se ao PD-L1 e PD-L2, inibindo a apoptose das células tumorais e promovendo a exaustão das células T efetoras.
- **PD-L1:** Expressa na superfície de muitos tipos de células, incluindo células tumorais.
- **PD-L2:** Mais restrita às células hematopoiéticas.

Os inibidores de PD-1 e PD-L1 bloqueiam essas interações, permitindo uma resposta imunológica mais vigorosa contra os tumores. Exemplos incluem anticorpos que têm como alvo e bloqueiam PD-1 e PD-L1, usados clinicamente para tratar várias malignidades.

CTLA-4

- **CTLA-4:** Proteína que regula negativamente a ativação das células T ao se ligar com alta afinidade aos recep-

tores coestimulatórios CD80 e CD86 nas APCs, competindo com o receptor CD28.

- **Inibidores de CTLA-4:** Incluem ipilimumabe e tremelimumabe, usados clinicamente para tratar cânceres como melanoma.

LAG3

- **LAG3:** Expresso por células B, algumas células T, células NK e TILs. Regula negativamente a resposta imunológica ao se ligar ao MHC classe II.
- **Inibidores de LAG3:** Restauraram a função das células T exauridas, como relatlimabe em combinação com nivolumabe para tratar melanoma avançado.

Inibidores Combinados de Checkpoint Imunológico

Combinações de ICIs, como nivolumabe mais ipilimumabe, são usadas para tratar múltiplas malignidades avançadas, como melanoma e câncer de pulmão de células não pequenas.

Manipulação Direta Ex Vivo de Populações de Células Imunes

Células imunes do paciente são modificadas ex vivo para aumentar sua reatividade contra antígenos específicos do câncer.

Células CAR-T

- **Células CAR-T:** Células T autólogas do paciente são modificadas geneticamente para expressar receptores quiméricos de antígenos (CAR) específicos para tumores. Usadas para tratar doenças hematológicas como linfoma e leucemia.

Células CAR-NK

- **Células CAR-NK:** Células NK são modificadas para expressar CARs direcionados a antígenos tumorais. Estudos estão em andamento para avaliar sua eficácia clínica.

Linfócitos Infiltrantes Tumorais (TILs)

- **TILs:** Expandidos ex vivo a partir de tecido tumoral ressecado e reinfundidos no paciente. Usados para tratar melanoma metastático refratário ao tratamento.

Terapias Direcionadas a CD3

- **Engajadores de Células T Biespecíficos:** Anticorpos que ligam células T a antígenos tumorais, promovendo a eliminação de células cancerosas. Exemplos incluem blinatumomab e teclistamabe.
- **TCRs Monoclonais de Mobilização Imunológica:** Projetados para ligar células T a antígenos específicos, podendo atingir proteínas intracelulares e extracelulares.

Vírus Oncolíticos

Vírus modificados para infectar células cancerígenas, promovendo a apresentação de antígenos e ativação de respostas imunológicas. Exemplos incluem o talimogene laherparepvec (T-VEC) para melanoma avançado.

Vacinas Personalizadas

Vacinas que utilizam antígenos específicos do tumor do paciente para estimular uma resposta imunológica adaptativa. Exemplos incluem o sipuleucel-T para adenocarcinoma de próstata resistente à castração.

Visando Macrófagos

Estratégias para reprogramar macrófagos tumorais de um fenótipo pró-tumoral (M2) para um fenótipo antitumoral (M1) através de inibidores de CSF-1R, como emactuzumab e pexidartinib.

Essas abordagens representam avanços significativos no tratamento do câncer, oferecendo novas esperanças e opções para pacientes com diferentes tipos de malignidades (SHOUSHTARI *et al.*, 2020).

PERSPECTIVA PARA O CÂNCER DE PULMÃO

O câncer de pulmão de células não pequenas (CPNPC) representa a maioria dos casos de câncer de pulmão e é uma das principais causas de mortalidade por câncer no mundo. Recentemente, a imunoterapia, especialmente através do uso de inibidores de checkpoint imunológico, emergiu como uma alternativa promissora ao tratamento tradicional com quimioterapia (ESCUÍN, 2017).

Ensaio Preliminares

Os primeiros indícios de eficácia dos inibidores de checkpoint imunológico no CPNPC foram obtidos em dois ensaios clínicos de fase I. Esses ensaios testaram diferentes doses de anti-PD-1 e anti-PD-L1, demonstrando respostas favoráveis em 18% dos casos de CPNPC e até 36% nos tumores positivos para PD-L1. As respostas foram duradouras, com a maioria persistindo por mais de um ano e com um perfil de segurança aceitável, embora 14% dos pacientes tenham experimentado eventos adversos graves (graus 3/4) segundo a OMS (ESCUÍN, 2017).

Ensaio Randomizados de Segunda Linha

Os resultados promissores dos ensaios iniciais levaram à realização de ensaios randomizados no tratamento de segunda linha para pacientes com CPNPC que falharam ou recidivaram após a quimioterapia padrão. Os ensaios CheckMate 017 e CheckMate 057 compararam nivolumabe com docetaxel, demonstrando taxas de resposta e sobrevida global significativamente melhores no grupo tratado com nivolumabe. Além disso, houve uma menor incidência de efeitos colaterais graves no grupo do nivolumabe (ESCUÍN, 2017).

Eficácia em Primeira Linha

A eficácia dos inibidores de checkpoint imunológico também foi avaliada em ensaios de primeira linha. Um estudo de fase I com nivolumabe mostrou respostas objetivas em 23% dos pacientes e 28% no subgrupo com expressão de PD-L1, com uma sobrevida global mediana de 19,4 meses e 19% de eventos adversos graves. Ensaios subsequentes, como o Keynote-024, mostraram que pembrolizumabe é superior à quimioterapia baseada em platina em termos de sobrevida global e SLP, com menor toxicidade em pacientes com alta expressão de PD-L1 (ESCUÍN, 2017).

Biomarcadores de Resposta

Identificar biomarcadores que preveem uma resposta favorável é crucial, dado que apenas 15-20% dos pacientes não selecionados respondem aos inibidores de checkpoint imunológico. A expressão de PD-L1 nas células tumorais tem se mostrado um marcador preditivo útil em alguns estudos, mas não em todos. Estudos indicam que uma alta carga mutacional também pode prever uma melhor resposta, es-

pecialmente em tumores relacionados ao tabagismo (ESCUÍN, 2017).

Critérios de Avaliação da Resposta

A PFS é um critério essencial para avaliar a eficácia, mas os inibidores de checkpoint imunológico podem causar pseudoprogressão, onde o tumor inicialmente parece aumentar devido à infiltração de linfócitos. Este fenômeno destaca a importância de considerar a sobrevida global como o critério mais preciso de eficácia (ESCUÍN, 2017).

Combinações Terapêuticas

Combinar inibidores de checkpoint imunológico com quimioterapia tem mostrado resultados promissores. Ensaios como o CheckMate 012 e o Keynote-021 demonstraram taxas de resposta objetivas e sobrevida global melhoradas, sugerindo que esta abordagem pode ser benéfica para alguns pacientes (ESCUÍN, 2017).

Câncer de Pulmão de Pequenas Células

Embora o câncer de pulmão de pequenas células seja um candidato teórico ideal para imunoterapia devido à alta carga mutacional, os resultados têm sido modestos. A combinação de ipilimumabe com quimioterapia não mostrou benefícios significativos em ensaios de fase II (ESCUÍN, 2017).

Efeitos Adversos e Considerações de Segurança

Os inibidores de checkpoint imunológico têm um perfil de toxicidade distinto, com uma menor incidência de efeitos adversos graves em comparação com a quimioterapia. No entanto, podem causar reações autoimunes devido ao bloqueio da via PD-1/PD-L1, exigindo monitoramento cuidadoso e manejo adequado das toxicidades (ESCUÍN, 2017).

Análise de Custo-Efetividade

Os altos custos dos inibidores de checkpoint imunológico representam um desafio significativo. Análises econômicas indicam que, a preços atuais, esses medicamentos não são custo-efetivos comparados com docetaxel, necessitando de uma redução de preços ou uma seleção mais rigorosa dos pacientes (ESCUÍN, 2017).

PADRÕES NOS EXAMES DE IMAGEM NO ACOMPANHAMENTO

Os padrões de imagem na imunoterapia do câncer de pulmão são diversos e podem apresentar respostas atípicas que desafiam os critérios convencionais de avaliação de resposta ao tratamento. Um fenômeno notável é a pseudoprogressão, caracterizada por um aumento inicial na carga tumoral ou o surgimento de novas lesões, seguido por uma resposta favorável ou estabilidade tumoral. Esse padrão, muitas vezes, é mal interpretado como progressão da doença, resultando na interrupção inadequada do tratamento. A pseudoprogressão, que geralmente ocorre nos primeiros meses após o início da imunoterapia, reflete o recrutamento transitório de células inflamatórias nas lesões tumorais. A incidência desse fenômeno varia dependendo do tipo de medicamento e do tipo de câncer tratado, mas afeta uma porcentagem significativa de pacientes com câncer de pulmão. A **Figura 4.1**, a seguir, demonstra um exemplo de pseudoprogressão em paciente de 59 anos com câncer de pulmão de células não pequenas progressivo que iniciou imunoterapia de segunda linha (nivolumabe) (GOROSPE *et al.*, 2020).

Figura 4.1 Imagem demonstrando a pseudoprogessão.

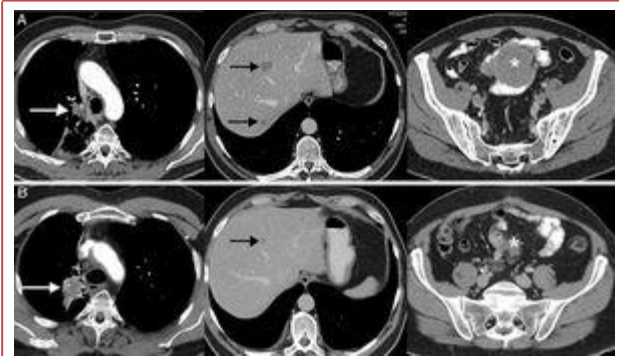


Legenda: (A) Imagem axial basal (pré-imunoterapia) de TC de tórax (janela de parênquima pulmonar) mostrando lesão tumoral primária no vértice pulmonar (seta). (B) Imagem axial de TC de tórax 8 semanas após início do tratamento com nivolumabe demonstrando progressão radiológica da lesão pulmonar (seta); está aparente progressão tumoral não foi acompanhada de agravamento clínico, pelo que decidimos continuar o tratamento. (C) Imagem axial de TC de tórax obtida 6 semanas depois, mostrando redução significativa do tamanho da lesão (seta), confirmando pseudoprogessão.

Fonte: Gorospe *et al.* (2020).

Outra resposta atípica é a resposta dissociada ou paradoxal, em que algumas lesões tumorais demonstram progressão enquanto outras apresentam regressão. Esse padrão levanta desafios diagnósticos e terapêuticos, já que tanto a progressão quanto a resposta favorável podem ocorrer no mesmo paciente. Diferentemente da pseudoprogessão, a resposta dissociada ou paradoxal é menos comumente observada e requer uma avaliação multidisciplinar para determinar o curso adequado do tratamento. A **Figura 4.2**, a seguir, mostra um exemplo de resposta dissociada/paradoxal em paciente de 57 anos com câncer de pulmão de células não pequenas progressivo que iniciou imunoterapia de segunda linha (pembrolizumabe) (GOROSPE *et al.*, 2020).

Figura 4.2 Imagem demonstrando a resposta paradoxal.



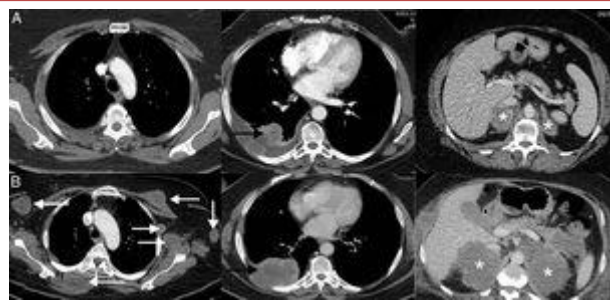
Legenda: A linha superior (A) mostra a tomografia computadorizada inicial (pré-imunoterapia), enquanto a linha inferior (B) mostra a tomografia computadorizada obtida 8 semanas após o início do tratamento. (A) Imagens axiais de TC de base (pré-imunoterapia) de tórax, abdômen e pelve (da esquerda para a direita, respectivamente) mostrando tumor primário de pulmão (seta branca), metástases hepáticas (setas pretas) e massa mesentérica (asterisco). (B) Imagens axiais de TC de tórax, abdome e pelve 8 semanas após o início do tratamento (esquerda para direita, respectivamente) mostrando resposta discrepante entre as lesões: progressão pulmonar (seta branca), mas resposta hepática favorável (seta preta) e metástases mesentéricas (asterisco). Dado o bom estado geral do paciente, optamos pela ressecção da lesão pulmonar, e o paciente obteve resposta completa nos estudos radiológicos subsequentes.

Fonte: Gorospe *et al.* (2020).

Por fim, a hiperprogressão, **Figura 4.3**, a seguir, é um padrão grave em que ocorre um aumento rápido na carga tumoral após o início da imunoterapia, geralmente associado a um prognóstico desfavorável e rápida deterioração clínica. Embora menos comum do que a pseudoprogessão, a hiperprogressão pode resultar em uma sobrevida muito reduzida para os pacientes afetados. Preditores específicos desse fenômeno ainda não foram completamente definidos.

A **Figura 4.3**, abaixo, mostra um exemplo de hiperprogressão em paciente de 73 anos com câncer de pulmão de células não pequenas progressivo que iniciou imunoterapia de segunda linha (pembrolizumabe) (GOROSPE *et al.*, 2020).

Figura 4.3 Imagem demonstrando a resposta paradoxal.



Legenda: A linha superior (A) mostra a tomografia computadorizada inicial (pré-imunoterapia), enquanto a linha inferior (B) mostra a tomografia computadorizada obtida 8 semanas após o início do tratamento. (A) Imagens basais de TC axial (pré-imunoterapia) da parte superior do tórax, parte inferior do tórax e abdômen (da esquerda para a direita, respectivamente) mostrando tumor pulmonar primário (seta preta), metástases suprarrenais bilaterais (asteriscos). (B) Imagens axiais de TC da parte superior do tórax, parte inferior do tórax e abdômen 8 semanas após o início do tratamento (da esquerda para a direita, respectivamente) mostrando progressão acentuada de lesões tumorais conhecidas (seta preta e asteriscos brancos) e o aparecimento de múltiplas massas em tecidos moles e axila esquerda (setas brancas). O paciente morreu 3 semanas depois.

Fonte: Gorospe *et al.* (2020).

CONCLUSÃO

Os avanços recentes na imunoterapia, particularmente através do uso de inibidores de checkpoint imunológico, marcaram um ponto de inflexão no tratamento do câncer de pulmão de células não pequenas (CPNPC). Ensaios clínicos demonstraram que agentes como nivolumabe, pembrolizumabe, durvalumabe e outros têm potencial para melhorar significativamente a sobrevida global e a qualidade de vida dos pacientes,

especialmente aqueles com expressão elevada de PD-L1.

Embora os benefícios observados sejam promissores, a resposta aos inibidores de checkpoint imunológico ainda é limitada a uma fração dos pacientes. A identificação de biomarcadores preditivos de resposta, como a expressão de PD-L1 e a carga mutacional do tumor, é crucial para otimizar a seleção dos pacientes que mais podem se beneficiar dessa terapia. No entanto, a variabilidade nos critérios de avaliação e a necessidade de padronização das técnicas de medição dos biomarcadores continuam sendo desafios importantes.

A ocorrência de pseudoprogessão e outros efeitos adversos imunológicos ressalta a necessidade de adaptar os critérios de avaliação de resposta e de adotar uma abordagem cuidadosa no manejo das toxicidades. A combinação de imunoterapia com quimioterapia convencional também se mostra promissora, potencializando as respostas terapêuticas, mas requer mais investigações para estabelecer regimes ideais e manejos de segurança.

Os custos elevados dos inibidores de checkpoint imunológico apresentam um obstáculo significativo à sua ampla implementação. Análises de custo-efetividade indicam que uma redução nos preços ou uma seleção mais rigorosa dos pacientes baseada em biomarcadores seria necessária para tornar essas terapias mais acessíveis.

Em suma, a imunoterapia revolucionou o tratamento do CPNPC, oferecendo uma nova esperança para muitos pacientes. No entanto, para maximizar seus benefícios e minimizar os riscos e custos, é essencial continuar a pesquisa focada em identificar biomarcadores eficazes, aprimorar os critérios de avaliação de resposta e desenvolver estratégias de tratamento combinadas. Com o avanço contínuo da pesquisa e a implementação de abordagens mais personalizadas, espera-se que a imunoterapia se torne um componente cada vez mais integrado e eficaz na luta contra o câncer de pulmão.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CARDOSO, Alexandre Pinto; RABELLO, Eucir.; MELLO, Fernanda Carvalho de Queiroz *et al.* Diagnóstico e tratamento em pneumologia. 2ª edição. Rio de Janeiro: Editora Manole, 2021. ASIN: B09HHJWLNS

ESCUÍN, Julio Sánchez de Cos. New immunotherapy and lung cancer. Archivos de Bronconeumología (English Edition), v. 53, n. 12, p. 682-687, 2017. DOI:10.1016/j.arbr.2017.10.014

GOROSPE, Luis; PACIOS-BLANCO, Rubén Eduardo; GARRIDO-LÓPEZ, Pilar. The importance of imaging studies in the assessment of response to immunotherapy in lung cancer. Archivos de Bronconeumología (English Edition), v. 56, n. 6, p. 380-389, 2020. DOI:10.1016/j.arbr.2020.04.003

INCA, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil.** Rio de Janeiro: INCA, 2019. Disponível em <<https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>>.

KUMAR, Vinay; ABBAS, Abul.; ASTER, Jon. Robbins & Cotran Patologia: Bases Patológicas das Doenças. 10ª edição. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2023. ISBN: 9788595159167

NEAL, Joel W.; LILENBAUM, Roger C.; VORA, Sadhna R. Initial management of advanced non-small cell lung cancer lacking a driver mutation. UpToDate, Waltham, MA, 2023. Disponível em: <<https://medilib.ir/uptodate/show/90312>>.

SHOUSHTARI, Alexander N.; WOLCHOK, J.; HELLMAN, M. Principles of cancer immunotherapy. UpToDate, Waltham, MA, 2020. Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/principles-of-cancer-immunotherapy>>.

TAZELAAR, Henry D.; LILENBAUM, Rogerio C. Pathology of lung malignancies. UpToDate, Waltham, MA, 2019. Disponível em: <<https://medilib.ir/uptodate/show/4603>>.

Capítulo 5

AVANÇOS SOBRE O USO DOS BIOMARCADORES PARA DIAGNÓSTICO PRECOCE DE CÂNCER DE ESÔFAGO

LUANA MARLIERE MIRANDA¹
MARIA EDUARDA DIAS MONTEIRO¹
THAÍSA CARDOSO KRONENBERGER¹
GABRIEL FERREIRA REIS DOS SANTOS¹
LUISA CORRÊA REZENDE VALLE¹
MARIA JÚLIA DREHER BARBOSA¹
MYLENA CARNEIRO FERREIRA¹
ÚRSULA MOREIRA DE SOUZA¹
HANNAH HOFMANN DA SILVA¹
PRISCILLA RODRIGUES DE OLIVEIRA FEIJÓ²

1. Discentes – Medicina da Faculdade de Medicina de Petrópolis (FMP/UNIFASE).
2. Docente – Medicina da Faculdade de Medicina de Petrópolis (FMP/UNIFASE).

Palavras-chave: Câncer de esôfago; Biomarcador; Diagnóstico.

DOI

10.59290/978-65-6029-135-5.5

INTRODUÇÃO

O desenvolvimento do câncer é um processo dinâmico que gradualmente interfere nas funções normais do organismo ao longo do tempo. Junto com os fatores ambientais e de estilo de vida, os riscos genéticos e epigenéticos desempenham um papel significativo na conversão de células saudáveis em células cancerosas. Como resultado, os cânceres são caracterizados por uma alta heterogeneidade e complexidade (DE PALMA *et al.*, 2022).

O câncer de esôfago (CE) é um tipo de tumor maligno que acomete o tubo muscular que liga a garganta ao estômago, e se origina nas células epiteliais que revestem internamente esse órgão. Adenocarcinoma esofágico e carcinoma das células escamosas do esôfago (ESCC) ou carcinoma epidermoide (CEC), caracterizam os dois principais subtipos dessa neoplasia (XU *et al.*, 2022). O ESCC engloba 90% dos casos (XU *et al.*, 2022), enquanto a minoria se desenvolve de forma assintomática e com baixa sobrevida, que caracteriza o adenocarcinoma (DING *et al.*, 2022). Essa neoplasia acomete mais homens - 69% dos casos totais - do que em mulheres (SHEIKH *et al.*, 2023). Entre fatores de risco podemos citar o consumo de álcool, tabaco, ópio, bebidas e comidas quentes, mas também questões de saúde, como o refluxo gastroesofágico e a saúde bucal deficiente (SHEIKH *et al.*, 2023). O câncer esofágico ocupa a oitava posição entre os cânceres mais comuns globalmente (sendo o sétimo mais frequente entre homens e o décimo terceiro entre mulheres) e é a sexta principal causa de morte por câncer (RAI *et al.*, 2023). A China, atualmente, é o país com maior incidência de CE no mundo, sendo mais de 90% dos casos o carcinoma epidermoide (OUYANG *et al.*, 2023).

Conforme o tumor se desenvolve, promove um estreitamento da estrutura esofágica, causando dor e dificuldade na ingestão de alimentos (SHEIKH *et al.*, 2023). No entanto, os sintomas iniciais associados ao câncer de esôfago não são facilmente perceptíveis, e por isso, normalmente os pacientes são diagnosticados com a neoplasia já em estágio intermediário ou tardio (CHEN *et al.*, 2022). A taxa de sobrevida global do CE, em cinco anos, varia de 15% a 25% (PENG *et al.*, 2022). Em razão do seu mau prognóstico, o câncer de esôfago é atualmente considerado um dos mais mortais do mundo (RAI *et al.*, 2023). Por este motivo, uma das prioridades principais no tratamento clínico do câncer de esôfago é a criação de um método de teste confiável para identificar a doença em estágios iniciais, o que teria um impacto significativo na melhoria das altas taxas de mortalidade (MAITY *et al.*, 2022).

Endoscopia, tomografia computadorizada, exame de refeição de bário e biópsia patológica estão dentre os procedimentos clínicos atualmente empregados para a detecção do câncer de esôfago. Contudo, tais métodos tradicionais apresentam limitações relacionadas ao custo elevado, além de serem altamente invasivos, não podendo ser usados para triagem (XIE *et al.*, 2022). A exploração de marcadores moleculares que apresentam alterações durante a neoplasia (biomarcadores) poderia ser uma alternativa menos invasiva e com maior sensibilidade e especificidade, contribuindo para a determinação de alvos terapêuticos, além de favorecer o diagnóstico nos estágios iniciais e o melhor prognóstico da doença (ZHOU *et al.*, 2024).

Neste contexto, o objetivo deste capítulo é englobar o que há de mais recente e relevante sobre o uso dos biomarcadores para facilitar o diagnóstico de indivíduos que sofrem com a neoplasia esofágica.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão sistemática realizada no período de maio a junho de 2024, por meio de pesquisas nas bases de dados PubMed. Foram utilizados os descritores: "*Esophageal neoplasm*", "*Esophageal cancer*", "*Biomarkers*" e "*Diagnosis*". Desta busca foram encontrados 98 artigos, posteriormente submetidos a critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos no idioma inglês, publicados no período entre 2022 e 2024, "Texto completo gratuito" e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, incluindo estudos do tipo revisão, meta-análises, estudos observacionais e experimentais, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após aplicação dos critérios de seleção restaram 26 artigos que foram submetidos à leitura detalhada para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva e organizados em categorias temáticas. Essas categorias abordaram subtítulos e pontos discutidos na literatura, garantindo uma revisão abrangente e atualizada sobre o uso de biomarcadores para o diagnóstico precoce do câncer de esôfago.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nos últimos anos, os avanços significativos na tecnologia de biópsia líquida têm destacado biomarcadores não invasivos como promissores para o diagnóstico e prognóstico de carcinoma epidermoide (DAI *et al.*, 2023). A biópsia líquida transformou radicalmente o tratamento convencional do câncer com sua abordagem simples, altamente sensível e específica, além

de não ser invasiva ou minimamente invasiva. Essa técnica permite o monitoramento dinâmico do início, progressão e metástase da doença ao detectar marcadores tumorais relevantes no sangue dos pacientes (WANG *et al.*, 2024b).

A biópsia líquida utiliza amostras de sangue, urina e saliva para analisar células tumorais circulantes ou DNA/RNA livres, facilitando a detecção precoce de tumores malignos, o monitoramento de recorrências e de metástases, além de permitir a avaliação do tratamento. Especificamente para o CEC, biomarcadores como o antígeno carcinoembrionário (CEA), fragmento de citoqueratina 19 (CYFRA21-1) e vários miRNAs (como miRNA-21 e miRNA-375) têm se mostrado promissores e estão associados ao comportamento invasivo dos tumores, podendo prever o prognóstico dos pacientes (ZHANG *et al.*, 2022). Além disso, miRNAs possuem alta especificidade e sensibilidade no diagnóstico precoce do câncer de esôfago (JELSKI & MROCZKO, 2023).

Ademais, o microambiente tumoral do câncer de esôfago, principalmente no carcinoma espinocelular de esôfago, revela a infiltração de diferentes tipos de células do sistema imunológico (LI *et al.*, 2022). Alterações no perfil proteômico e níveis de metabólitos, como ácido cis-9-palmitoleico, também foram associadas ao CEC, indicando a importância da análise de metabólitos no diagnóstico precoce (CHE *et al.*, 2023). Assim, observa-se que os marcadores tumorais desempenham uma função crucial no diagnóstico, acompanhamento e na terapia de tumores (LIU *et al.*, 2023).

MARCADORES TUMORAIS SÉRICOS CLÍNICOS

No carcinoma espinocelular de esôfago, as proteínas marcadoras tumorais mais utilizadas no diagnóstico são o antígeno carcinoembrionário (CEA), fragmento de citoqueratina 19 (CYFRA21-1) e antígeno de carcinoma de cé-

lulas escamosas (SCC-Ag) (CHEN, *et al.*, 2022). Além do antígeno de carboidrato 19-9 (CA19-9) e da enolase específica de neurônio (NSE) que também tem se destacado como biomarcadores (ZHANG *et al.*, 2022). Quando as células digestivas sofrem transformações malignas, o nível de CEA aumenta significativamente no sangue. Os níveis séricos alterados de CA19-9 e CYFRA21-1 em pacientes com câncer de esôfago estão relacionados com a ocorrência e progressão da neoplasia esofágica (ZHANG *et al.*, 2022). Além disso, altas taxas de SCC-Ag e CYFRA21-1 em pacientes com ESCC estão associadas à capacidade invasiva dos tumores, e podem ser usados para prever o prognóstico desses pacientes. Outros marcadores combinados, CYFRA21-1 e NSE mostraram importante papel na avaliação de eficácia e monitoramento de recorrência do câncer de esôfago (JU *et al.*, 2022), e apresentaram valor diagnóstico quando combinados com o CEA (ZHANG *et al.*, 2022).

Assim, observamos o potencial desses marcadores, principalmente de múltiplos biomarcadores combinados, que podem melhorar a sensibilidade e especificidade do diagnóstico e detectar precocemente a recorrência e metástase do câncer de esôfago (ZHANG *et al.*, 2022).

ANÁLISE PROTEÔMICA DE EXOSSOMOS: PROTEÍNA CD54

Os exossomos são pequenas vesículas resultantes da via endossômica e são liberadas no espaço extracelular por várias de células, incluindo células cancerígenas. Esses exossomos podem ser detectados em diversos fluidos fisiológicos e transportam marcadores moleculares das células cancerosas, o que os torna potenciais biomarcadores para o diagnóstico de tumores (RAO *et al.*, 2023). Um candidato promissor identificado por meio da análise proteômica de exossomos é a molécula de adesão

intercelular-1 (ICAM-1), também conhecida como CD54. Essa glicoproteína transmembranar, que é aumentada em resposta a mediadores inflamatórios, mostrou-se abundantemente expressa em exossomos provenientes de tecidos cancerosos de pacientes com CE, estimulando a proliferação, migração e invasão do câncer de esôfago (RAO *et al.*, 2023).

A alta expressão de CD54 em exossomos derivados de tecidos cancerosos está correlacionada com vários fatores de risco, como o tamanho do tumor, metástases distantes, histórico de tabagismo e consumo de álcool, além do estágio clínico da doença. Estudos indicam que o CD54 pode desempenhar um papel crucial no desenvolvimento do câncer esofágico, uma vez que promove a progressão tumoral (RAO *et al.*, 2023). A análise proteômica comparativa entre exossomos de tecidos cancerosos e não cancerosos identificou o CD54 como uma molécula promissora para investigação, cuja presença foi confirmada em amostras de tecido canceroso por meio de técnicas como imuno-histoquímica, PCR quantitativo em tempo real (RT-qPCR) e análises de *western blot* (RAO *et al.*, 2023).

Sendo assim, a análise proteômica de exossomos derivados de tecidos oferece evidências substanciais de que o CD54 é um biomarcador promissor para o diagnóstico do câncer esofágico. A sua expressão diferencial em exossomos sugere um potencial significativo para o detecção precoce e prognóstico do CE, além de apontar para possíveis alvos terapêuticos para essa doença. Essas descobertas ressaltam a importância da investigação dos exossomos na identificação de biomarcadores e na compreensão dos mecanismos subjacentes ao câncer esofágico (RAO *et al.*, 2023).

DNA TUMORAL CIRCULANTE (CTDNA)

O DNA tumoral circulante (ctDNA) é uma forma de material genético livre liberado por

células tumorais após necrose e apoptose, podendo também ser ativamente secretado pelas células cancerosas. Essa característica confere ao ctDNA uma capacidade única de fornecer informações genômicas e epigenômicas abrangentes, provenientes de vários locais tumorais, superando assim a heterogeneidade tumoral, limitação comum nas biópsias tradicionais (JIANG *et al.*, 2022). Dessa forma, estudos têm evidenciado o potencial do DNA livre circulante (cfDNA) como um biomarcador para a detecção precoce do câncer (WANG *et al.*, 2024a).

Os testes não invasivos de ctDNA possibilitam um monitoramento constante e em tempo real do estado molecular dos cânceres, desempenhando um papel fundamental no diagnóstico, avaliação da eficácia do tratamento, prognóstico, e detecção de recorrência e metástase. O acompanhamento dinâmico do ctDNA pode ajudar na avaliação terapêutica e previsão de recidivas, sendo crucial estabelecer padrões para sua detecção individualizada e desenvolver diretrizes clínicas para o tratamento de pacientes com "recorrência de ctDNA" (JIANG *et al.*, 2022).

A detecção de ctDNA enfrenta desafios devido à sua baixa concentração no sangue, representando apenas uma pequena fração do DNA circulante total. Isso requer técnicas altamente sensíveis e específicas para sua identificação, dada sua proporção pequena e variação dependente da carga tumoral e resposta ao tratamento. Diversos métodos, como PCR digital de gotículas, PCR quantitativa em tempo real e sequenciamento de próxima geração (NGS), têm sido utilizados para detectar ctDNA, cada um com vantagens e desvantagens (JIANG *et al.*, 2022).

O ctDNA oferece uma nova abordagem para enfrentar os desafios na detecção e tratamento do câncer, possibilitando a avaliação em

tempo real da progressão do tumor e dos efeitos do tratamento. Sua detecção não invasiva, em tempo real e sensível permite a individualização do tratamento e uma avaliação precisa do prognóstico. Logo, o ctDNA emerge como um biomarcador promissor para o diagnóstico e monitoramento do câncer de esôfago, podendo ser empregado para diagnóstico precoce, acompanhamento da evolução da doença e tomada de decisões terapêuticas (JIANG *et al.*, 2022).

METABÓLITOS

Nos últimos anos, a exploração das alterações metabólicas para o câncer de esôfago também tem recebido maior atenção (WANG *et al.*, 2022). Esse estudo ocorre por meio da metabolômica, uma tecnologia de alta precisão para análise de metabólitos (WANG *et al.*, 2024b). Esses metabólitos podem auxiliar na detecção de tipos patológicos específicos, e também na distinção entre a presença ou ausência de mutações genéticas. Além disso, a natureza não invasiva e conveniente da metabolômica (sanguínea, fecal ou urinária), torna esse método ainda mais promissor para prever o grau e o estágio do câncer, auxiliando na formulação de tratamento adequados para os pacientes (WANG *et al.*, 2024b).

Nos últimos estudos metabolômicos foram analisadas alterações séricas nos principais perfis metabólitos e vias metabólicas associadas à formação de neoplasias gastroesofágicas. Dos metabólitos diferenciais relacionados à formação de câncer gastroesofágico (GEC) e ESCC, foram encontrados metabólitos regulados positivamente e outros regulamentados negativamente; em relação aos metabólitos que foram inversamente associados ao risco de progressão de GEC, podemos citar o 2-(2-butoxi etoxi) etanol, ácido caprílico, dietiltoluamida, hexametilenglicol e pentaetilenglicol. Já o ácido do-decanóico, o ácido pelargônico e o ácido unde-

canônico, foram positivamente relacionados ao risco de progressão do GEC; ácido cis-9-palmitoleico e hidrocortisona foram identificados como metabólitos diferenciais para a triagem precoce de câncer esofágico (CHE *et al.*, 2023).

Além disso, perturbações no metabolismo da D-glutamina e D-glutamato, metabolismo de nitrogênio, biossíntese de ácidos biliares primários e biossíntese de hormônios esteroides têm sido observadas em pacientes com câncer de esôfago. O metabolismo ativo de aminoácidos, glutamato, cortisol e lipídios, também se mostraram anormais nos casos de GEC, indicando uma possível desregulação da biossíntese de hormônios esteroides e das vias de síntese de ácidos biliares durante a progressão do câncer (CHE *et al.*, 2023). Ademais, também é possível a realização de estudos fecais; na análise metabolômica de fezes de ESCC alguns metabólitos se mostraram significativamente elevados, incluindo ácidos carboxílicos e derivados, benzeno e derivados, ácidos graxos, indóis e seus derivados (GAO *et al.*, 2024).

Dessa forma, observamos metabólitos que tiveram forte desempenho preditivo para progressão patológica de GEC e para a triagem prévia de ESCC, tendo papel importante no rastreamento precoce e a intervenção nos grupos de alto risco, reduzindo potencialmente a mortalidade e o fardo da doença (CHE *et al.*, 2023).

MICRORNAs (miRNAs)

As células tumorais secretam algumas substâncias, como os microRNAs (miRNAs), lncRNAs e circRNAs, a detecção sérica não invasiva dessas substâncias pode ser usada no diagnóstico de ESCC (ZHANG *et al.*, 2022). Os microRNAs são RNAs não codificantes que participam de vários processos da biologia celular, incluindo a formação do câncer. São estáveis, de detectabilidade contínua e de expressão elevada em vesículas extracelulares, sendo

facilmente detectados pela biópsia líquida, por isso, tem se destacado como biomarcadores (LI *et al.*, 2023). Os miRNAs individuais podem ser super ou subexpressos em diferentes casos de câncer e em diferentes estágios, associando-se com o desenvolvimento, prevalência e prognóstico da doença (JELSKI & MROCZKO, 2023).

MiRNAs como miRNA-21, miRNA-9, miRNA-31, miRNA-375, miRNA-203 e miRNA-223 têm relação com a proliferação, invasão, adesão e migração celular, mostrando alta especificidade e sensibilidade no diagnóstico precoce do câncer de esôfago. Em particular, o miRNA-21 é altamente expresso em diversos tipos de câncer e pode ser facilmente encontrado em fluidos corporais, podendo ser usado para detecção precoce e previsão de sobrevivência (HAN *et al.*, 2022). Já o miRNA-375, quando pouco expresso, relaciona-se a baixa sobrevida em pacientes com câncer de esôfago (CHEN *et al.*, 2023). Enquanto miRNAs como miRNA-275, miRNA-26a, miRNA-100, miRNA-25 e miRNA-296-5p que também tem caráter proliferativo e invasivo, são usados para previsão de sobrevivência dos pacientes. Já o miRNA-145 é usado para monitoramento de recorrências (JELSKI & MROCZKO, 2023).

Logo, um melhor entendimento acerca dos microRNAs abrirá novas perspectivas para métodos de diagnóstico mais eficientes na neoplasia esofágica (JELSKI & MROCZKO, 2023).

CÉLULAS IMUNES

Os tecidos tumorais esofágicos contêm uma ampla variedade de tipos de células estromais e imunológicas que desempenham funções tanto pró-tumorais quanto antitumorais. O início e a progressão da malignidade estão intimamente associados à inflamação, que facilita a proliferação, sobrevivência e migração durante o desenvolvimento neoplásico. Particularmente, a inflamação crônica é uma parte essencial do

microambiente tumoral do carcinoma espinocelular de esôfago (ESCC), demonstrada pela infiltração local de várias células do sistema imunológico. Oito características imunológicas foram identificadas e usadas para calcular o DIS (escore imunológico diagnóstico), permitindo a discriminação eficaz entre o ESCC e o tecido normal da mucosa esofágica, atuando como biomarcadores para ESCC. Entre essas características, destacam-se células B virgens, células B de memória, células plasmáticas, células T CD4 de memória ativada, monócitos, macrófagos M0, macrófagos M1, mastócitos em repouso (LI *et al.*, 2022).

Portanto, cabe analisar que os infiltrados imunes tumorais desempenham papéis importantes na patogênese e progressão do ESCC e podem servir como novos biomarcadores potenciais para a detecção e diagnóstico do ESCC (LI *et al.*, 2022).

CONCLUSÃO

O câncer é um grande problema de saúde pública, pois é uma das principais causas de mortalidade da população mundial. Quanto ao câncer esofágico, a tendência negativa nos prognósticos é relevante ao ponto de colocá-lo como a sexta maior causa de morte por carcinoma no mundo. Essa magnitude da doença e seu desenvolvimento complexo, influenciado por fatores ambientais, genéticos e epigenéticos, o diagnóstico precoce é desafiador. Como os sinais e sintomas não são claros em boa parte do desenvolvimento inicial e intermediário da doença, métodos de análise laboratorial são imprescindíveis para essa detecção precoce, estadiamento e, conseqüentemente, melhora no prognóstico da doença.

Por esses estudos, percebemos os avanços nas análises biomarcadores para a definição desses indicativos diagnósticos do câncer de esôfago. Entre marcadores tumorais séricos clínicos, destacou-se o uso do CEA, CYFRA21-1, SCC-Ag, NSE e CA19-9, e suas combinações. Além da utilização de miRNAs, principalmente miRNA-21 e miRNA-375. Já a análise proteômica de exossomos, consiste na detecção dessas pequenas vesículas liberadas no espaço extracelular por células cancerígenas, também destaca-se como biomarcador. O DNA tumoral circulante (ctDNA) é, também, um marcador tumoral, por ser uma forma de material genético livre, liberado por tumores. Outro recente importante indicador sistêmico de neoplasia gastroesofágica é o conjunto de alterações séricas nos principais perfis metabólitos e vias metabólicas.

Em suma, o microambiente tumoral e a inflamação crônica aliada à infiltração de células imunológicas desempenham papéis significativos na progressão do carcinoma de esôfago. Além da integração de múltiplos biomarcadores e tecnologias avançadas, como a metabolômica e a análise de exossomos, a integração da base de dados com a clínica pode aprimorar significativamente a detecção precoce, monitoramento e tratamento personalizado de cada paciente, melhorando as taxas de sobrevida e sua qualidade.

Esses avanços moleculares melhoram a detecção precoce, monitoramento de recorrências, controle de metástases e a eficácia do tratamento, refletindo no aumento da sobrevida e da qualidade de vida dos pacientes. Integrar esses biomarcadores à prática clínica oferece uma abordagem mais abrangente, eficaz e personalizada no manejo do câncer de esôfago.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- CHEN, Huili *et al.* Anti-CXCL8 Autoantibody: A Potential Diagnostic Biomarker for Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Medicina*, v. 58, n. 10, p. 1480, 2022. DOI:10.3390/medicina58101480. DOI: <https://doi.org/10.3390/medicina58101480>
- CHEN, Jie *et al.* MicroRNA-375 in extracellular vesicles—novel marker for esophageal cancer diagnosis. *Medicine*, v. 102, n. 5, p. e32826, 2023. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000032826>
- DAI, Yanmiao *et al.* A sensitive and robust plasma-based DNA methylation panel for early detection of target gastrointestinal cancers. *Neoplasia*, v. 46, p. 100941, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neo.2023.100941>
- DE PALMA, Fatima Domenica Elisa *et al.* Systematic investigation of the diagnostic and prognostic impact of LINC01087 in human cancers. *Cancers*, v. 14, n. 23, p. 5980, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers14235980>
- DING, Tian-Yan *et al.* Serum insulin-like growth factor binding protein 3 as a promising diagnostic and prognostic biomarker in esophagogastric junction adenocarcinoma. *Discover Oncology*, v. 13, n. 1, p. 128, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12672-022-00591-1>
- GAO, Mingjun *et al.* Combining fecal microbiome and metabolomics reveals diagnostic biomarkers for esophageal squamous cell carcinoma. *Microbiology Spectrum*, v. 12, n. 5, p. e04012-23, 2024. DOI: 10.1128/spectrum.04012-23
- HAN, Zheng; PAN, Lingbo; LU, Bangjie; ZHU, Huixia. MicroRNA-21 as a potential biomarker for detecting esophageal carcinoma in Asian populations: a meta-analysis. *PeerJ*, v. 10, p. e14048, 2022. DOI: 10.7717/peerj.14048
- JELSKI, Wojciech; MROCZKO, Barbara. Potential Diagnostic Utility of microRNAs in Gastrointestinal Cancers. *Cancer Management and Research*, p. 863-871, 2023. DOI: <https://doi.org/10.2147/CMAR.S421928>
- JIANG, Min; ZHOU, Huilin; JIANG, Su; YU, Hong. A review of circulating tumor DNA in the diagnosis and monitoring of esophageal cancer. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, v. 28, p. e934106-1, 2022. DOI: 10.12659/MSM.934106
- JU, Mengyang *et al.* Diagnostic, prognostic, and recurrence monitoring value of plasma CYFRA21-1 and NSE levels in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Frontiers in Oncology*, v. 11, p. 789312, 2022. DOI: 10.3389/fonc.2021.789312
- LI, Kai *et al.* Salivary extracellular microRNAs for early detection and prognostication of esophageal cancer: a clinical study. *Gastroenterology*, v. 165, n. 4, p. 932-945.e9, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2023.06.021>
- LI, Mengxiang *et al.* Immune infiltration represents potential diagnostic and prognostic biomarkers for esophageal squamous cell carcinoma. *BioMed Research International*, v. 2022, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1155/2022/9009269>
- LIU, Qi *et al.* Identification of urinary volatile organic compounds as a potential non-invasive biomarker for esophageal cancer. *Scientific Reports*, v. 13, n. 1, p. 18587, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-45989-1>
- MAITY, Alok K. *et al.* Novel epigenetic network biomarkers for early detection of esophageal cancer. *Clinical Epigenetics*, v. 14, n. 1, p. 23, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13148-022-01243-5>
- OUYANG, Ting *et al.* 1H NMR-based metabolomics of paired tissue, serum and urine samples reveals an optimized panel of biofluids metabolic biomarkers for esophageal cancer. *Frontiers in Oncology*, v. 13, p. 1082841, 2023. DOI: 10.3389/fonc.2023.1082841
- PENG, Zi-Yang *et al.* Stem signatures associating SOX2 antibody helps to define diagnosis and prognosis prediction with esophageal cancer. *Annals of Medicine*, v. 54, n. 1, p. 921-932, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1080/07853890.2022.2056239>
- RAI, Vikrant; ABDO, Joe; AGRAWAL, Devendra K. Biomarkers for early detection, prognosis, and therapeutics of esophageal cancers. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, n. 4, p. 3316, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24043316>
- RAO, Dingyu *et al.* Tissue-derived exosome proteomics identifies promising diagnostic biomarkers for esophageal cancer. *Elife*, v. 12, p. e86209, 2023. DOI: <https://doi.org/10.7554/eLife.86209>
- SHEIKH, Mahdi; ROSHANDEL, Gholamreza; MCCORMACK, Valerie; MALEKZADEH, Reza. Current status and future prospects for esophageal cancer. *Cancers*, v. 15, n. 3, p. 765, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers15030765>

WANG, Pan Pan *et al.* Serum metabolomic profiling reveals biomarkers for early detection and prognosis of esophageal squamous cell carcinoma. *Frontiers in Oncology*, v. 12, p. 790933, 2022. DOI: 10.3389/fonc.2022.790933

WANG, Rui *et al.* Circulating cell-free DNA-based methylation pattern in plasma for early diagnosis of esophagus cancer. *PeerJ*, v. 12, p. e16802, 2024. DOI: <http://doi.org/10.7717/peerj.16802>

WANG, Wenqian *et al.* Metabolomic biomarkers in liquid biopsy: accurate cancer diagnosis and prognosis monitoring. *Frontiers in Oncology*, v. 14, 2024. DOI: 10.3389/fonc.2024.1331215

XIE, Weihong *et al.* Anti-POSTN and Anti-TIMP1 Autoantibodies as Diagnostic Markers in Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Frontiers in Genetics*, v. 13, p. 860611, 2022. DOI: 10.3389/fgene.2022.860611

XU, Jia *et al.* Metabolomics of esophageal squamous cell carcinoma tissues: potential biomarkers for diagnosis and promising targets for therapy. *BioMed Research International*, v. 2022, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1155/2022/7819235>

ZHANG, Yujie; ZHANG, Yuxin; PENG, Lin; ZHANG, Li. Research Progress on the predicting factors and coping strategies for postoperative recurrence of esophageal cancer. *Cells*, v. 12, n. 1, p. 114, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells12010114>

ZHOU, Wei *et al.* An emerging biomarker for the diagnosis and treatment of esophageal squamous cell carcinoma-Aurora A. *Computers in Biology and Medicine*, v. 168, p. 107759, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2023.107759>

Capítulo 6

O IMPACTO DO RASTREAMENTO PRECOCE DE NÓDULOS PULMONARES: UMA REVISÃO DE LITERATURA

LETÍCIA PEIXOTO FREIRE¹
MARÍLIA BENEVIDES E BRAGA¹
ANY STEPHANIE DA SILVA LIMA
INGRID MACHADO PORTELA¹
LÍVIA RÉGIA NÓBREGA RODRIGUES¹
MARIANA TAVARES ROCHA¹
ISADORA PINTO DE SOUZA¹
VICTÓRIA MIRANDA GOMES JALES¹
LARA VASCONCELOS CAVALCANTE¹
FABRÍCIO ANDRÉ MARTINS DA COSTA²

1. Discentes - Medicina da Universidade de Fortaleza (UNIFOR).
2. Docente – Medicina da Universidade de Fortaleza (UNIFOR).

Palavras-chave: Rastreamento; Nódulos pulmonares; Câncer de pulmão.

DOI

10.59290/978-65-6029-135-5.6

INTRODUÇÃO

O câncer de pulmão é a neoplasia maligna mais letal do mundo e uma das neoplasias mais frequentes no Brasil, seu prognóstico costuma ser complicado e o diagnóstico tende a ser tardio. Tal fato se deve a essa enfermidade não apresentar, em grande parte dos casos, sinais de alerta no início do curso da doença, tendo sintomas significativos associados somente quando em estágio avançado. Somente 15% dos pacientes recebem o diagnóstico em estágios iniciais (THANDRA *et al.*, 2021).

Os dois tipos principais tipos de câncer de pulmão (CP) são os carcinomas de células pequenas e os carcinomas de pulmão não pequenas células (CPNPC). Os CPNPC representam mais de 80% de todos os casos e agrupa três subtipos: adenocarcinomas, carcinomas de células escamosas e carcinomas de células grandes.

Além disso, o tabagismo está muito atrelado ao surgimento dessa doença, sendo o principal fator de risco para seu desenvolvimento, responsável por mais de 85% do total de casos de câncer de pulmão, além disso há uma proporção direta entre a carga tabágica e o risco do surgimento da patologia (O'KEEFFE *et al.*, 2018). No Brasil, em 2015, a indústria do tabaco arrecadou com impostos de fabricação e comercialização cerca de 12,9 bilhões de reais, entretanto o consumo de cigarros causou um gasto de 56,9 bilhões de reais com cuidados com a saúde, incapacitações e mortes (SBPT, 2024).

Segundo a última atualização da Força-Tarefa de Serviços Preventivos dos Estados Unidos (USPSTF), de 2021, deve-se fazer o rastreamento de nódulos pulmonares em pessoas acima de 50 anos, que estão há menos de 15 anos sem fumar e apresentam uma carga tabágica de 20 maços por ano (EMMERICK *et al.*,

2023). Tal mudança aumenta significativamente a quantidade de pessoas que participarão da triagem, contribuindo para o diagnóstico precoce do câncer de pulmão, podendo melhorar o prognóstico e reduzir a mortalidade. O rastreamento de neoplasias pulmonares por meio da Tomografia Computadorizada (TC) de baixa dosagem de radiação reduz a mortalidade em 20%, e, quando ele é associado a tratamentos não farmacológicos como a descontinuação do tabagismo a mortalidade reduz em até 38% dos casos. (DE KONING *et al.*, 2020).

Devido a eficácia supracitada na redução de mortalidade o rastreamento do câncer de pulmão por meio da TC de tórax de baixa dosagem de radiação é o método padrão-ouro na prevenção de pessoas com alto risco para desenvolver neoplasias de pulmão malignas (SBPT, 2024).

No Brasil, atualmente não existe uma política de rastreio de câncer de pulmão, mesmo com a alta incidência desse tipo de neoplasia. Há uma série de questões relacionadas ao custo-benefício da implementação do rastreamento em razão da grande taxa de pessoas que apresentam granulomas, devido à tuberculose, o que poderia levar a “falsos-positivos” e a procedimentos invasivos desnecessários, além de os exames, como tomografia computadorizada e biópsia de nódulo torácico, serem de difícil acesso para a maioria dos indivíduos que fazem uso do Sistema Único de Saúde (DE SÁ *et al.*, 2016). Nesse contexto, ainda é necessária a realização de estudos para que possa ser estabelecida uma estratégia de rastreio eficiente para a população brasileira, levando em consideração os aspectos sociodemográficos relacionados à doença (SOUZA *et al.*, 2019). Dessa forma, a estratégia mais eficaz de controle do câncer de pulmão ainda é o combate ao tabagismo com foco na prevenção primária (INCA, 2021).

O objetivo do presente estudo foi realizar uma revisão de literatura acerca da importância

do rastreio de nódulos pulmonares, os critérios de elegibilidade para a realização do rastreamento, a TC com baixa dosagem como método de rastreio, as lesões granulomatosas e suas respectivas consequências no diagnóstico, além do papel da equipe multidisciplinar no rastreio.

MÉTODO

Este capítulo consiste em uma revisão literária narrativa, desenvolvida entre os meses de fevereiro e abril de 2024, realizada por meio de pesquisas nas bases de dados *PubMed*, *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), Google Acadêmico e BVS, complementados com dados coletados no site da Fundação Oswaldo Cruz e no site da Associação Americana de Pulmão. Foram utilizados como descritores para a pesquisa os seguintes termos, assim como seus respectivos termos em inglês: "Nódulo pulmonar", "Nódulo pulmonar solitário", "Neoplasia pulmonar", "Detecção precoce do câncer" e "Tomografia computadorizada de tórax".

Desta busca foram selecionados artigos 26, posteriormente submetidos a critérios de seleção. Os critérios de inclusão foram: artigos no idioma português, inglês ou espanhol, publicados no período de 2019-2024, com correlação com o tema selecionado e relevância dos dados publicados. Artigos disponibilizados na forma de resumo, com abordagem parcial da proposta do capítulo, com conflitos de interesse, relatos de caso, resumos de conferências, artigos pagos ou duplicados foram excluídos desta revisão. Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão restaram 11 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: a importância do rastreamento do câncer de pulmão, eficácia da tomografia computadorizada de baixa voltagem, critérios de elegibilidade para o rastreamento, achados inci-

dentais TCBD, lesões granulomatosas e suas implicações e papel da equipe multidisciplinar.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Devido à alta incidência e mortalidade do câncer de pulmão, é necessário investir cada vez mais no rastreamento precoce a fim de melhorar o prognóstico de tal enfermidade. Diante disso, é preciso ter mais atenção com aqueles com fatores de risco para CP, como idade avançada e tabagismo, visto que esses são os mais propensos a manifestar a patologia. Mesmo com a melhora das técnicas de rastreamento com o uso da TCBD, ainda há desafios quanto ao diagnóstico por imagem, especialmente no Brasil, o qual apresenta alta incidência de doenças que mimetizam nódulos pulmonares. Desse modo, é preciso de uma assistência multidisciplinar para realização de abordagem abrangente e coordenada sobre paciente, com objetivo de auxiliar na prevenção, diagnóstico e acompanhamento da doença.

A IMPORTÂNCIA DO RASTREAMENTO DE CÂNCER DE PULMÃO

O rastreamento refere-se a primeira parte da detecção precoce do câncer, a qual tem como objetivo detectar a doença antes do aparecimento de sinais clínicos, por meio de exames de rotina em uma população alvo (WHO, 2020). A importância do rastreamento precoce está diretamente relacionada à redução da mortalidade, visto que as chances de cura são significativamente maiores durante os estágios iniciais da doença. Entretanto, apenas nos Estados Unidos, 44% dos casos de câncer de pulmão só são detectados numa fase tardia, quando a taxa de sobrevivência é de apenas 8% (ALA, 2023). Ademais, é verdade que com a detecção tardia do CP os gastos em saúde pública são consideravelmente maiores se comparados com o custo para realização do rastreamento precoce. Um exemplo disso é que apenas no Brasil durante o

ano de 2022, foi gasto 4 bilhões de reais em tratamentos oncológicos divididos em tratamento ambulatorial, cirurgias e internações (FIOCRUZ, 2023).

CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE PARA O RASTREAMENTO

Existem diversos critérios de inclusão ao rastreamento de câncer de pulmão (RCP), sendo os mais utilizados NLST e NELSON. No entanto, foi observado que existem diferenças inter-raciais em relação ao risco de CP, visto que há uma proporção maior de afro-americanos diagnosticados com CP que não estariam inclusos no rastreio se comparados com pessoas brancas, pois os afro-americanos desenvolviam CP com carga tabágica inferior a 30 anos-maço e com idade menor que 55 anos (ALDRICH *et al.*, 2019). Diante disso, os critérios utilizados pela *United States Preventive Service Task Force* (USPSTF) (KRIST *et al.*, 2021) e pela *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) inclui fumantes ou ex-fumantes com idade igual ou superior a 50 anos, fumantes com carga tabágica maior que 20 anos-maços ou ex-fumantes há menos de 15 anos. Entretanto, caso o paciente tenha mais de 80 anos, história prévia de câncer de pulmão (CP), sintomas sugestivos de CP ou estado inapto para tratamento com intenção curativa, o mesmo encontra-se excluído ao RCP. Diante do que foi exposto, é importante ressaltar que tais critérios precisam ser aprimorados para a realidade brasileira, visto que foram escolhidos os critérios de inclusão baseado em dados populacionais de outros países, o que pode excluir pessoas suscetíveis ao risco de CP no país.

EFICÁCIA DA TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE BAIXA VOLTAGEM

A aplicação da tomografia computadorizada de baixa voltagem (TCBV) no rastreio de câncer de pulmão é uma estratégia promissora que tem sido objeto de investigação intensiva

na comunidade médica. Esta técnica oferece vantagens significativas, como uma sensibilidade aumentada na detecção de pequenos nódulos pulmonares, especialmente em estágios iniciais da doença, e a capacidade de discernir entre lesões benignas e malignas com maior precisão, como mostra um estudo publicado no *"Journal of Thoracic Oncology"*, em que indicou que a TCBV foi capaz de identificar até 90% dos nódulos pulmonares menores que 5 milímetros de diâmetro (SMITH *et al.*, 2021). Contudo, é importante salientar que a TCBV apresenta desafios consideráveis. A exposição à radiação ionizante é uma preocupação central, dada a possibilidade de efeitos adversos a longo prazo, incluindo um aumento potencial no risco de malignidades secundárias. Ademais, a alta sensibilidade da TCBV pode contribuir para uma taxa significativa de resultados falsos positivos, resultando em investigações adicionais invasivas e ansiedade desnecessária para os pacientes. Um estudo prospectivo multicêntrico publicado no *"Journal of the American Medical Association"* em 2019 constatou que aproximadamente 25% dos casos inicialmente identificados como suspeitos de câncer de pulmão pela TCBV resultaram em acometimentos benignos após avaliações adicionais (JONES, D. *et al.*, 2019).

ACHADOS INCIDENTAIS NA TCBD

Os achados incidentais consistem em descobertas radiológicas não relacionadas ao motivo inicial do exame, mas que podem ter implicações clínicas significativas para o paciente. No contexto do rastreamento do câncer de pulmão mediante TCBV é crucial reconhecer a relevância desses achados, tanto os relevantes quanto os irrelevantes para o motivo inicial do exame. Estes consistem em descobertas radiológicas não relacionadas ao câncer de pulmão, mas que podem ter implicações clínicas significativas para o paciente. Tais achados inciden-

tais podem ter implicações importantes para o segmento do paciente, tanto em termos de saúde quanto de gestão clínica. Achados relevantes, como opacidades sugestivas de pneumonia, aneurisma aórtico $\geq 5,5$ cm, atelectasia lobar ou segmentar, lesão suspeita de câncer, derrames pleural ou pericárdico volumosos, exigem uma avaliação minuciosa para determinar sua natureza e possível significado clínico. Por outro lado, achados incidentais irrelevantes, como CAC discreta/moderada, enfisema, espessamento da parede brônquica, cistos (hepáticos, renais, pancreáticos ou esplênicos), podem não necessitar de intervenção imediata, mas ainda devem ser documentados e acompanhados ao longo do tempo para garantir sua estabilidade.

LESÕES GRANULOMATOSAS E SUAS IMPLICAÇÕES

No Brasil, as lesões granulomatosas configuram alta incidência, cabendo destacar a tuberculose, a qual representa 36,2 casos/100.000 habitantes (BRASIL, 2022). Essa realidade de heterogeneidade epidemiológica representa um desafio à implementação do rastreamento do câncer de pulmão pois aumenta a proporção de falsos-positivos observada em estudo e torna necessário ajuste no manejo de nódulos. Como comparação, cabe destacar o uso do protocolo de rastreamento *Lung-RADS* na Coreia do Sul, que associou o antecedente infeccioso de tuberculose ao rastreamento positivo, sendo essa proporção de estudos positivos maior em pacientes com sequelas (KIM *et al.*, 2020). O mesmo estudo considerou o rebaixamento de classificação para “2b” em casos de nódulos aparentemente benignos, como os de no mínimo 8 mm e sem calcificações, os quais exigiriam acompanhamento anual em detrimento do trimestral (KIM *et al.*, 2020). No panorama brasileiro, o BRELT1 - *Brazilian Lung Cancer Screening Trial 1* - indicou taxa de rastreamento positivo 39,5% maior do que em outros pro-

tolos de rastreamento (DOS SANTOS *et al.*, 2016), o que reforça o impacto dessas lesões, como atesta o BRELT2, que classificou em 3 e 4 os *Lung-RADS* em casos que apresentavam infecção residual de doenças granulomatosas.

PAPEL DA EQUIPE MULTIDISCIPLINAR

O rastreamento do câncer de pulmão (RCP) exige a participação de uma equipe multidisciplinar formada pelo clínico da rede básica, cirurgia torácica, pneumologista, radiologista, patologista, oncologista, radioterapeuta, além da participação de equipe de enfermagem e de assistência social, que trabalhe em conjunto e tenha o objetivo de focar em uma visão global sobre o paciente. Esse grupo é composto por profissionais de diversas especialidades, em que cada um realiza sua função específica, que vão desde a interpretação dos resultados dos exames de imagem, a coordenação do melhor tratamento para o paciente, a avaliação da função pulmonar do paciente, ajudando a abordar a melhor abordagem de tratamento e aconselhando sobre estratégias para parar de fumar, o exame de biópsias até ao apoio e educação do paciente e da família, auxiliando com questões práticas e emocionais relacionadas a prevenção do câncer e rastreamento. Ao trabalhar em conjunto, esses especialistas fornecem uma abordagem abrangente e coordenada para recrutamento, tomada e interpretação de imagens radiológicas, com capacidade de realizar diagnóstico diferencial nos casos de teste positivo e tratamento adequado nos casos de câncer, visando sempre o melhor resultado para o paciente.

CONCLUSÃO

O rastreamento do câncer de pulmão é imprescindível para redução da mortalidade e dos gastos em saúde pública. Nesse sentido, a Tomografia Computadorizada do Tórax de Baixa Dosagem de Radiação (TCBD), segundo as recomendações da Sociedade Brasileira de Cirur-

gia Torácica (SBCT), da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) e do Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem (CBR), é o padrão ouro para rastreamento do câncer de pulmão (RCP). O rastreamento deve ser realizado em pacientes assintomáticos, fumantes/ex-fumantes, com idade maior ou igual a 50 anos e carga tabágica > 20 anos-maço. Tais critérios de elegibilidade visam o diagnóstico precoce do câncer de pulmão, a fim de assegurar maior efetividade do tratamento e minorar a mortalidade dessa neoplasia tão frequente e letal. No entanto, no Brasil, existem limitações associadas ao RCP, uma vez que o acesso ao principal método diagnóstico é dificultado por restrições orçamentárias, barreiras demográficas, socioculturais e escassez de políticas públicas de prevenção do câncer de pulmão e efetivação do rastreio. Ademais, a alta incidência de lesões granulomato-

sas no país configura alterações na proporção de falsos-positivos para estudo, visto que é marcante uma correlação entre as sequelas de tais doenças e o rastreamento positivo. Diante desse panorama, o tabagismo continua sendo a principal causa do câncer de pulmão. Portanto, são necessárias políticas públicas para o incentivo da cessação do tabagismo. Além disso, os benefícios para o rastreio superam os riscos. Nesse sentido, os principais riscos associados a TC-BD são a exposição à irradiação, resultados falso-negativos, sobrediagnóstico e achados incidentais irrelevantes (JONES *et al.*, 2019). Tais riscos podem ser minorados com as orientações adequadas sobre o RCP, o emprego da equipe multidisciplinar e condutas compartilhadas. Portanto, conclui-se que o rastreamento do câncer de pulmão com TCBD apresenta um bom custo-benefício.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALA, American Lung Association. State of Lung Cancer: 2023 Report. 2023. Disponível em: <<https://www.lung.org/getmedia/186786b6-18c3-46a9-a7e7-810f3ce4deda/SOLC-2023-Print-Report.pdf>>. Acesso em: 24 mar 2024.
- ALDRICH, Melinda C. *et al.* Evaluation of USPSTF lung cancer screening guidelines among African American adult smokers. *JAMA oncology*, v. 5, n. 9, p. 1318-1324, 2019. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.1402>
- BRASIL, Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico: Tuberculose 2023. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente, Ministério da Saúde, Número Especial, Mar. 2023 Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/especiais/2023/boletim-epidemiologico-de-tuberculose-numero-especial-mar.2023>>. Acesso em: 24 mar 2024.
- DE SÁ, Vanessa Karen *et al.* Lung cancer in Brazil: epidemiology and treatment challenges. *Lung Cancer: Targets and Therapy*, p. 141-148, 2016. <https://doi.org/10.2147/LCTT.S93604>
- DE KONING, Harry J. *et al.* Reduced lung-cancer mortality with volume CT screening in a randomized trial. *New England journal of medicine*, v. 382, n. 6, p. 503-513, 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911793>
- DOS SANTOS, Ricardo Sales *et al.* Do current lung cancer screening guidelines apply for populations with high prevalence of granulomatous disease? Results from the First Brazilian Lung Cancer Screening Trial (BRELT1). *The Annals of Thoracic Surgery*, v. 101, n. 2, p. 481-488, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2015.07.013>
- EMMERICK, Isabel Cristina Martins *et al.* Lung Cancer Screening in Brazil Comparing the 2013 and 2021 USPSTF Guidelines. *JAMA Network Open*, v. 6, n. 12, p. e2346994-e2346994, 2023. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.46994>
- FIOCRUZ, Fundação Oswaldo Cruz. Fiocruz sela parceria com Inca e divulga estudo sobre custos do câncer no SUS. In: Agência Fiocruz de Notícias, 2023. Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/noticia/fiocruz-sela-parceria-com-inca-e-divulga-estudo-sobre-custos-do-cancer-no-sus>>. Acesso em: 22 mar 2024.
- INCA, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Detecção precoce do câncer. Biblioteca Virtual de Saúde Prevenção e Controle do Câncer, 2021.
- JONES, D. *et al.* "False-positive results in low-dose computed tomography screening for lung cancer: A randomized trial." *Journal of the American Medical Association*, 322(6), 555-563, 2019.
- KIM, Hyungjin *et al.* Lung cancer CT screening and Lung-RADS in a tuberculosis-endemic country: the Korean Lung Cancer Screening Project (K-LUCAS). *Radiology*, v. 296, n. 1, p. 181-188, 2020. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020192283>
- KRIST, Alex H. *et al.* Screening for lung cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Jama*, v. 325, n. 10, p. 962-970, 2021. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.1117>
- O'KEEFFE, Linda M. *et al.* Smoking as a risk factor for lung cancer in women and men: a systematic review and meta-analysis. *BMJ open*, v. 8, n. 10, p. e021611, 2018. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-021611>
- PEREIRA, Luiz Fernando Ferreira *et al.* Recomendações da Sociedade Brasileira de Cirurgia Torácica, Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia e Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem para o rastreamento do câncer de pulmão no Brasil. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 50, p. e20230233, 2024. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20230233>
- SMITH, A. *et al.* "Low-dose computed tomography for lung cancer screening: a review of the evidence and current guidelines." *Journal of Thoracic Oncology*, 16(3), 335-346, 2021.
- SOUZA, Gustavo dos Santos; JUNGER, Washington Leite; SILVA, Gulnar Azevedo e. Tendência de mortalidade por câncer de pulmão em diferentes contextos urbanos do Brasil, 2000-2015. *Epidemiologia e serviços de saude*, v. 28, n. 3, p. e2018421, 2019. <https://doi.org/10.5123/S1679-49742019000300003>
- THANDRA, Krishna Chaitanya *et al.* Epidemiology of lung cancer. *Contemporary Oncology/Współczesna Onkologia*, v. 25, n. 1, p. 45-52, 2021. <https://doi.org/10.5114/wo.2021.103829>
- WHO, World Health Organization. WHO report on cancer: setting priorities, investing wisely and providing care for all. Geneva: WHO, 2020. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/handle/10665/330745>>. Acesso em: 22 mar 2024.

Capítulo 7

DOENÇAS HEMATOLÓGICAS: ABORDAGEM MULTIFATORIAL DA ANEMIA FALCIFORME

ARTHUR ABREU MEDRADO¹
CAIO VIÇOSO VAZ DE MELO¹
LUCAS BAIÃO REIS MARTINS¹
MATHEUS DE FARIA FONSECA¹

1. Discentes - Medicina em Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais.

Palavras-chave: Anemia falciforme; Patologia hematológica hereditária; Doença falciforme.

DOI

10.59290/978-65-6029-135-5.7

INTRODUÇÃO

A anemia falciforme é a forma mais grave de um grupo de condições genéticas conhecidas como doença falciforme. Ela é uma patologia hematológica hereditária caracterizada por uma alteração que ocorre com substituição da base nitrogenada Adenina (A) pela Timina (T), sendo a modificação no seguinte códon, de GAG para GTG, isso acarreta substituição do sexto aminoácido da cadeia de beta globina, trocando um ácido glutâmico por uma valina. A alteração resulta na mudança morfológica das células vermelhas, que assumem a forma de foice – daí o nome da anemia – e se tornam inflexíveis. Essa condição é mais comum em indivíduos da raça negra. O paciente com anemia falciforme pode apresentar desde sintomas simples, como fraqueza, pela anemia, até algias (dores importantes) causadas pela falta de oxigenação em alguma parte do corpo. Em alguns casos, ocorrem sintomas graves, tais como acidente vascular cerebral (AVC), feridas nas pernas ou dor intensa no tórax, que chamamos de síndrome torácica aguda. Em relação ao diagnóstico, o teste do pezinho, realizado gratuitamente antes do bebê receber alta da maternidade, proporciona a detecção precoce de hemoglobinopatias, como a anemia falciforme e o traço falciforme. Posteriormente, o médico hematologista realiza o exame eletroforese de hemoglobina, que mostra a porcentagem de hemoglobina S, o que permite definir adequadamente se é um caso de traço falcêmico ou anemia falciforme (BRAUNSTEIN, 2022). Atualmente, a anemia falciforme é a doença hereditária monogênica mais comum do Brasil. Dessa forma, o objetivo deste estudo é realizar uma revisão baseada na literatura recente acerca dessa doença de grande relevância mundial, de acordo com os aspectos de epidemiologia, fisiopatologia, complicações, fatores de risco, diagnóstico e tratamento.

patologia, complicações, fatores de risco, diagnóstico e tratamento.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa, realizada no período de fevereiro a abril, por meio de pesquisas nas bases de dados *PubMed* e *SciELO*. Foram utilizados os descritores: “anemia falciforme”, “patologia hematológica hereditária” e “doença falciforme”. Desta busca foram encontrados 29 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas português e inglês; publicados no período de 1990 a 2024 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo revisão e metanálise, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção restaram 11 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: epidemiologia, fisiopatologia, complicações, fatores de risco, diagnóstico e tratamento da anemia falciforme.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

FISIOPATOLOGIA DA ANEMIA FALCIFORME

A anemia falciforme (AF) é uma doença genética caracterizada pela presença de hemoglobina (HbS) nas hemácias. Quando expostas a ambientes com baixo teor de oxigênio, as hemácias contendo HbS sofrem polimerização, tornando-se rígidas e suscetíveis à hemólise. A rigidez e a densidade aumentadas dessas células afetam o fluxo sanguíneo e podem resultar em vaso-oclusão, isquemia tecidual, infarto e

mais hemólise. Além disso, a hemólise contribui para a cascata de eventos que incluem o consumo de óxido nítrico, desregulação endotelial e complicações como ulceração nas pernas, acidente vascular cerebral e hipertensão pulmonar (INUSA, 2019). A meia-vida das hemácias falciformes é drasticamente reduzida devido ao aumento da hemólise.

A falcização aguda resulta em hemólise intravascular, levando ao aumento da hemoglobina livre no soro, enquanto os glóbulos vermelhos ganham Na^+ e Ca^{2+} com perda correspondente de K^+ . A elevação do cálcio pode levar à disfunção da bomba de cálcio e à rigidez da membrana celular. Além disso, a hipóxia inibe a produção de óxido nítrico, promovendo a adesão das células falciformes ao endotélio vascular. A hemólise também aumenta a concentração de hemoglobina extracelular, reduzindo os níveis de óxido nítrico disponíveis e contribuindo para a vasoconstrição.

A fisiopatologia da anemia falciforme (AF) pode ser desdobrada na seguinte sequência: polimerização da HbS sem oxigênio, aderência celular ao revestimento interno dos vasos sanguíneos, comprometimento do revestimento interno dos vasos devido à exposição a subprodutos da quebra dos glóbulos vermelhos e inflamação sem a presença de micro-organismos (SAAH *et al.*, 2022).

A doença falciforme (DF) é causada por uma mutação genética que resulta na substituição do ácido glutâmico pela valina da sexta posição da cadeia da β -globina. Após a desoxigenação, as moléculas de HbS polimerizam para formar feixes que resultam na falcização dos eritrócitos, prejudicando a reologia do sangue e promovendo a vaso-oclusão. Os feixes de polímero de hemoglobina também promovem hemólise, liberando hemoglobina livre na circulação sanguínea.

A hemoglobina oxigenada esgota as reservas endoteliais de óxido nítrico, promovendo disfunção endotelial. A hemólise também leva à liberação de heme livre, que desencadeia inflamação estéril, promovendo vaso-oclusão através de um ciclo de *feedback* (SUNDD *et al.*, 2019).

Esses processos complexos contribuem para as manifestações clínicas da anemia falciforme e destacam a importância de intervenções terapêuticas direcionadas aos mecanismos subjacentes da doença.

EPIDEMIOLOGIA DA ANEMIA FALCIFORME

Como salientado anteriormente, a anemia falciforme é um sério problema em todo o globo. Existem estudos que estimam mais de 300.000 nascimentos por ano no mundo de crianças com a referida doença. Em relação a distribuição geográfica, destaca-se a África Subsaariana e a Índia, locais onde há altas taxas de natalidade e que há uma expectativa de crescimento de 30% nos números de recém-nascidos até 2050 (GASTON & VERTER, 1990). Todavia, a falta de programas de rastreio neonatal, de projetos adequados e de cuidados clínicos são fatores contribuintes para que a maioria das crianças com anemia falciforme não recebam um diagnóstico adequado ou medidas de profilaxia. Com isso, estima-se que 50% a 90% dessas crianças morrerão até os 5 anos de vida. Ademais, um importante fator histórico que contribui com a alta prevalência da anemia falciforme no continente africano é a resistência das pessoas com a doença à malária, que erradicou milhões de africanos no século passado. Assim, pela mutação genética e, conseqüentemente, uma seleção natural, o número de pessoas com anemia falciforme cresceu exponencialmente no continente.

FATORES DE RISCO DA ANEMIA FALCIFORME

Em relação aos fatores de risco, foi analisada uma revisão integrativa (POMPEO, 2020). Segundo esse estudo, o aumento da idade é um fator de risco para morte a partir da anemia falciforme, uma vez que a taxa de mortalidade com o aumento da idade pode chegar a 7,8 por 100 pessoas/ano para idosos com mais de 60 anos. Esses pacientes com idade avançada sofrem mais com lesões progressivas em vários órgãos que ocorrem pelas complicações crônicas e frequentes da doença falciforme. Além disso, a forma homozigótica (HbSS), com a maior taxa de morte entre os genótipos mais graves, foi analisada em diversos estudos pelo globo e refere-se ao genótipo de maior gravidade da doença. Nessa forma, os eventos clínicos e complicações tornam-se mais frequentes e, muitas vezes, graves, podendo resultar em óbito. Ademais, a diminuição de contagem de glóbulos vermelhos, o baixo nível de hemoglobina e reticulose e o aumento de células brancas foram fatores de risco também associados a um maior risco de morte. Por fim, destaca-se a necessidade de estudos sobre os fatores relacionados à mortalidade de pacientes com anemia falciforme, a fim de visar a prevenção do óbito, a melhora da qualidade de vida e a sobrevivência da população.

DIAGNÓSTICO DA ANEMIA FALCIFORME

O diagnóstico da anemia falciforme é feito através de testes de triagem para se dar um pré diagnóstico, esses testes são feitos através de: Hemograma, Teste de Falcização, Reação em Cadeia Da Polimerase, Eletroforese, focalização isoeletrica. O teste confirmatório se dá através do processo conhecido como eletroforese, esse teste é realizado para a detecção da hemoglobina HbS.

O hemograma é o primeiro passo do diagnóstico laboratorial, pois é possível visualizar

as hemácias falciformes presentes através do esfregaço sanguíneo, o número de leucócitos elevado. A heterozigose de HbS-Beta-Talassemia apresenta VCM e CHCM baixos devido à diminuição nos níveis de hemoglobinas em razão da fagocitação eritrocitária das células falciformes. O teste de falcização consiste em observar a presença de drepanócitos (células em foice) durante a leitura. É um exame para pré-diagnóstico, pois há muitas variáveis que podem interferir no resultado (falsos positivos e falsos negativos); dentre elas, a execução correta da técnica, a experiência na interpretação dos resultados, conservação do reagente, etc. A eletroforese alcalina em acetato de celulose diferencia as hemoglobinas A (hemoglobina de cadeia alfa normal) e hemoglobinas F (fetais), e as variantes HbS e HbC. Entretanto, como as HbS aparecem na mesma posição (banda) do gel eletroforético que as outras hemoglobinas, faz-se necessária a realização da eletroforese ácida em ágar citrato ou agarose para confirmação do resultado.

A eletroforese ácida em ágar citrato ou agarose confirma a presença das hemoglobinas HbA, HbF, HbC e HbS, servindo, portanto, como diagnóstico confirmatório para doença falciforme quando apresenta HbS positivo no exame (DE ALMEIDA & BERETTA, 2017). A reação em cadeia da polimerase (PCR) é um teste específico e sensível para o diagnóstico da anemia falciforme, que funciona em conjunto com testes especiais para analisar genótipos de interesse por meio de marcadores. Este é um método qualitativo adequado para identificar mutações pontuais e polimorfismos genéticos. A PCR permite o diagnóstico precoce da doença falciforme através do sangue do cordão umbilical ou do calcanhar do recém-nascido e, quando o teste é positivo, a criança é encaminhada ao médico e após 6 meses é necessário um reteste para confirmar o diagnóstico, pois

os recém-nascidos têm aproximadamente 80% de hemoglobina fetal em relação à hemoglobina total, a partir do 6º mês o perfil de hemoglobina do paciente é próximo ao dos adultos (PAMPLONA *et al.*, 2024).

O diagnóstico laboratorial da anemia falciforme ao nascimento deve ser feito, de preferência, por técnicas sensíveis de eletroforese de hemoglobinas devido à presença, nessa época da vida, de alta percentagem de hemoglobina fetal no sangue (SILVA *et al.*, 1993).

COMPLICAÇÕES DA ANEMIA FALCIFORME

Infecções representam uma das complicações mais comuns em pacientes com anemia falciforme. Durante os primeiros anos de vida, é comum o desenvolvimento de esplenomegalia devido ao acúmulo de eritrócitos falciformes no baço, levando à congestão e eventual formação de trombose e infartos, resultando na atrofia e fibrose do órgão. Esse processo, conhecido como auto-esplenectomia, geralmente ocorre antes dos 5 anos de idade. Mesmo antes disso, a capacidade de fagocitose e a produção de anticorpos são prejudicadas devido à agressão contínua ao baço, resultando em asplenia funcional permanente por volta dos 6 aos 8 anos de idade. A ausência do baço torna os pacientes mais suscetíveis a infecções por organismos encapsulados, particularmente *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) e pneumococo (DI NUZZO & FONSECA, 2004). O risco de infecção por pneumococo em crianças com anemia falciforme com menos de 5 anos de idade é significativamente maior do que em crianças saudáveis. Essas infecções, frequentemente acompanhadas de acidose, hipóxia e desidratação, podem desencadear ou agravar crises de falcização, promovendo a produção de citocinas inflamatórias, que por sua vez aumentam a adesão das células falciformes e dos polimorfonucleares no endotélio vascular. Essa interação cria um ciclo perigoso para o paciente, potencialmente fatal se

não for tratado adequadamente. Portanto, é crucial buscar medidas de prevenção e intervenções eficazes para mitigar esse risco. Além das infecções, os pacientes estão mais suscetíveis à osteomielite, que é uma infecção/inflamação dos ossos.

TRATAMENTOS DA ANEMIA FALCIFORME

Em relação aos tratamentos, é necessário, primeiramente, destacar a elevada morbimortalidade que a anemia falciforme apresenta. Segundo Josefina A. P. Braga – filiada à UFSP, Escola Paulista de Medicina, Departamento de Pediatria, São Paulo, Brasil -, que publicou em seu artigo “*General measures in the treatment of sickle cell disease*” para a Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, a prática de medidas preventivas, a imunização, o aconselhamento nutricional e a profilaxia com penicilina - para a prevenção da infecção pelo pneumococo - são ações essenciais para a redução da morbimortalidade, assim como o aumento da qualidade de vida dos pacientes.

É imprescindível salientar que não há um tratamento específico para a doença (BRAGA, 2007). Com isso, são medidas gerais e preventivas que possibilitam a melhora da qualidade de vida e da sobrevivência. Braga (2007) cita que países como Estados Unidos e Jamaica já apontaram que a maneira mais eficiente e efetiva para a redução da morbimortalidade da patologia é a triagem neonatal, haja vista que o diagnóstico precoce possibilita a introdução do paciente em programas de saúde multidisciplinares. Assim, logo após o diagnóstico ao nascimento, os responsáveis devem ser orientados e ensinados, sobre questões de nutrição e hidratação adequadas, vacinações e uso de penicilina profilática, além de saber reconhecer os sinais de palidez e níveis de hemoglobina. Destaca-se também a importância dos pais saberem realizar corretamente a palpação do baço da criança, uma vez que o sequestro esplênico é a segunda

maior causa de morte de crianças com anemia falciforme e o diagnóstico precoce permite a redução dessa mortalidade.

Além de receber a imunização completa prevista no calendário vacinal, a criança portadora de anemia falciforme deve ter outras vacinas adicionais, como contra o pneumococo, vírus influenza e meningite. Sobre a infecção pneumocócica, a penicilina é a mais importante intervenção para o combate da bactéria e prevenção da sepse. A respeito do uso da penicilina, tem-se utilizado a penicilina V oral ou a penicilina G benzatina a cada 21 dias. A profilaxia deve ocorrer em crianças diagnosticadas na triagem neonatal a partir dos 2 meses até os 4 meses de idade. Ainda no aspecto de crianças, o acompanhamento do crescimento, a prática de atividades físicas - desde que sejam reguladas e moderadas -, a higienização oral adequada e a avaliação periódica de órgãos e sistemas são essenciais na prevenção de outras complicações a partir da doença. Para o tratamento de possível infecção, é preciso considerar que há possibilidade do estado do paciente falcêmico febril estar diretamente relacionado com a sepse, haja vista que podem ter a função esplênica comprometida. Por fim, conclui-se que a educação sobre a doença falciforme, juntamen-

te com as medidas específicas tomadas pelos profissionais de saúde são fundamentais para a melhora da qualidade de vida e da sobrevivência de pacientes acometidos por essa doença.

CONCLUSÃO

Assim, é evidente a importância de informar à população sobre as diversas manifestações da anemia falciforme, dada sua relevância no sistema de saúde brasileiro. Destaca-se que o conhecimento sobre essa condição é crucial para o tratamento eficaz, melhorando a qualidade de vida e reduzindo a mortalidade dos pacientes afetados. Nesse contexto, o foco deste estudo está na divulgação de informações, buscando ampliar as perspectivas de prognóstico dos pacientes. Consequentemente, compreende-se que a anemia falciforme apresenta uma complexidade clínica multifacetada, exigindo atenção e serviços especializados em diversas áreas da medicina. Diante disso, é imperativo aprimorar a avaliação dos pacientes, adotando uma abordagem humanizada, eficiente e preventiva na atenção e na rede de saúde. Além disso, é crucial realizar estudos futuros que integrem as diferentes áreas da medicina no manejo individual e coletivo da anemia falciforme.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BRAGA, Josefina A. P. Medidas gerais no tratamento das doenças falciformes. *Revista brasileira de hematologia e hemoterapia*, v. 29, p. 233-238, 2007. <https://doi.org/10.1590/S1516-84842007000300009>
- BRAUNSTEIN, Evan M. Doença da hemoglobina S-C [Internet]. *Manuais MSD edição para profissionais*; 2022.
- DE ALMEIDA, Renata Araújo; BERETTA, Ana Laura Remédio Zeni. Sickle Cell Disease and laboratory approach: a brief literature review. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, v. 49, n. 2, p. 131-134, 2017. <https://doi.org/10.21877/2448-3877.201700530>
- DI NUZZO, Dayana V. P.; FONSECA, Silvana F. Anemia falciforme e infecções. *Jornal de Pediatria*, v. 80, p. 347-354, 2004. <https://doi.org/10.1590/S0021-75572004000600004>
- GASTON, Marilyn Hughes; VERTER, Joel. Sickle cell anaemia trial. *Statistics in medicine*, v. 9, n. 1-2, p. 45-51, 1990. <https://doi.org/10.1002/sim.4780090111>
- INUSA, Baba P. D. *et al.* Sickle cell disease — genetics, pathophysiology, clinical presentation and treatment. *International journal of neonatal screening*, v. 5, n. 2, p. 20, 2019. <https://doi.org/10.3390/ijns5020020>
- PAMPLONA, Luiza Nunes *et al.* Anemia Falciforme: Uma Revisão de Literatura. In: DE FREITAS, Guilherme Barroso Langoni; PROKOFIEV, Eduardo (orgs.). *Oncologia e Hematologia Edição IV* (capítulo 11, págs 80-86). Editora Pasteur, 2024. <https://doi.org/10.59290/978-65-6029-082-2.11>
- POMPEO, Carolina Mariano *et al.* Risk factors for mortality in patients with sickle cell disease: an integrative review. *Escola Anna Nery*, v. 24, p. e20190194, 2020. <https://doi.org/10.1590/2177-9465-EAN-2019-0194>
- SAAH, Elna *et al.* Sickle cell disease pathophysiology and related molecular and biophysical biomarkers. *Hematology/Oncology Clinics*, v. 36, n. 6, p. 1077-1095, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2022.06.005>
- SILVA, Roberto B.; RAMALHO, Antonio S.; CASSORLA, Roosevelt. A anemia falciforme como problema de saúde pública no Brasil. *Revista de Saúde Pública*, v. 27, p. 54-58, 1993. <https://doi.org/10.1590/S0034-89101993000100009>
- SUNDD, Prithu; GLADWIN, Mark T.; NOVELLI, Enrico M. Pathophysiology of sickle cell disease. *Annual review of pathology: mechanisms of disease*, v. 14, p. 263-292, 2019. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-012418-012838>

Capítulo 8

NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS: LEUCEMIAS E LINFOMAS

AMANDA FERNANDES AMARAL¹
MATHEUS COSTA ESPERIDON¹
AMÁLIA BRANDÃO PIOVESAN¹
MARIA EDUARDA PERINI CALIMAN RANGEL¹
LETICIA SOUZA ALMEIDA¹
SOPHIA PIROLA DA SILVA CAJUEIRO¹
ESTHER DOS SANTOS AMORIM¹
BÁRBARA MIRZA REIS DE CARVALHO¹
CECILIA SILVA CALEGÁRIO DOS SANTOS¹
MARIANA MOREIRA RIBEIRO BRUNOW¹
ANTÔNIO HENRIQUE VILLAÇA VALLEJO BRANDÃO¹
SARAH VIEIRA LEMOS¹
BIANCA DUTRA COSTA¹
LUCAS DE FREITAS SILVARES BALBINO¹
CLARA TRINDADE BIANCHI LOUREIRO²

1. Discentes – Medicina em Universidade Vila Velha (UVV)
2. Discente – Medicina em Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (Emescam).

Palavras-chave: Leucemia aguda; Linfoma; Neoplasia hematológica.

DOI

10.59290/978-65-6029-135-5.8

INTRODUÇÃO

As neoplasias hematológicas são um conjunto de doenças que incluem alterações no panorama de células sanguíneas, como a Leucemia Mieloide Aguda (LMA) e a Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA), que podem acometer as linhagens sanguíneas mieloide e linfoide, respectivamente. Além disso, existem os linfomas, do tipo Hodgkin (LH) e não-Hodgkin (LNH), que acometem o sistema linfático.

Importante destacar a crescente prevalência desses tumores em diversos países, situação essa que demonstra a necessidade de atenção especializada, diagnóstico precoce e tratamento preciso, com o fito de conter a evolução, as consequências hematopoiéticas e sistêmicas dessas doenças. Diante disso, o panorama epidemiológico demonstra que a incidência de LMA é proporcional ao aumento da idade e se caracteriza como a mais comum dentre as leucemias agudas, acometendo principalmente homens brancos, enquanto a LLA tem incidência maior em crianças menores de 6 anos de idade ou em adultos a partir dos 60 anos. Dentre os linfomas, o de Hodgkin é responsável por 7% do Câncer infantil, mais frequente entre 15 e 19 anos e teve um aumento considerável de 38,6% em sua incidência entre 1990 e 2017 (MCCLAIN *et al.*, 2017).

O objetivo deste estudo foi de transmitir informações essenciais para o conhecimento das neoplasias hematológicas, que possibilitam a assistência em saúde direcionada para os pacientes da melhor maneira possível, objetivando prevenção, vigilância, investigação certa, abordagem cautelosa, diagnóstico precoce pelos profissionais, além da busca constante por novos tratamentos e aplicação de condutas que permitam a reabilitação dos portadores dessas comorbidades.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa realizada no período de abril a maio de 2024, por meio de pesquisas nas bases de dados: *PubMed*, *UpToDate* e *SciELO*. Foram utilizados os descritores: “*Cancer*”, “*Acute Lymphoid Leukemia*”, “*Lymphoma*”, “*Lymphoblastic Lymphoma*”, “*Diagnosis*”, “*Prognosis*”, “*Acute myeloid leukemia*”, “*Mutations*”, “*Chimeric antigen receptor T cells*”, “*Hematological malignancies*”, “*Immune therapy*”, “*T-cell therapy*”, “*Tumor immunology*”. Desta busca foram encontrados 384 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês, português e espanhol; publicados no período de 2004 a março de 2024 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo revisão e meta-análise, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção restaram 13 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados e apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordados principalmente a Leucemia linfoide aguda, Leucemia mieloide aguda, Linfoma de Hodgkin, Linfoma não Hodgkin e suas respectivas manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA (LLA)

A LLA é caracterizada pela proliferação de linfoblastos, originando-se de células B e T precursoras, sendo a doença maligna mais frequente em crianças. Apresenta dois picos de incidência, um entre os 3 a 7 anos e outro por

volta dos 40 anos. Seu prognóstico é melhor em crianças, chegando a 90% de cura, do que em adultos acima dos 70 anos, podendo chegar a apenas 5% dos casos. A etiologia ainda é desconhecida, e existe a sugestão da participação de fatores genéticos e ambientais.

Etiologia e Manifestações Clínicas

As manifestações clínicas são resultantes da infiltração da medula óssea por células leucêmicas que prejudicam hematopoese normal. Apresenta sintomas progressivos de palidez, astenia, indisposição, artralgia, dor óssea, febre e sudorese noturna. Manifestações neurológicas, como confusão mental e cefaleia, não são tão frequentes e resultam de infiltração leucêmica ou da hemorragia no Sistema Nervoso Central (SNC). Além dos achados clínicos, podem ser observados ao exame físico principalmente anemia, infecções sucessivas e manifestações hemorrágicas, mas alguns pacientes apresentam também hepatoesplenomegalia (ADVANI & ASTER, 2021).

Diagnóstico e Achados Laboratoriais

O diagnóstico é efetivado pelo hemograma com esfregaço de sangue periférico associado ao Mielograma, com análise citogenética, imunofenotipagem e imuno-histoquímica, que evidencia mais de 20% de Blastos. A reação do Ácido Periódico de Schiff (PAS), não específica para a LLA, é positiva em 70% dos casos com grânulos grosseiros ou em blocos. As manifestações laboratoriais incluem: hemograma com anemia normocítica, normocrômica e trombocitopenia, elevação de ácido úrico e desidrogenase láctica e, em alguns casos, hipercalemia (HILARIO & HILARIO, 2021).

Os principais diagnósticos diferenciais são leucemia mieloide aguda (LMA), anemia aplástica, rabiomiossarcoma, neuroblastoma, sarcoma de Ewing, artrite reumatoide infantil,

púrpura trombocitopênica imunológica e infecções, como mononucleose infecciosa e coqueluche.

Tratamento

O tratamento específico da LLA faz-se com quimioterapia, isolada ou acompanhada de radioterapia, e os protocolos são extremamente complexos, envolvendo várias etapas, com esquema variável a depender do grau e da idade do paciente, mas de forma geral objetivam a remissão completa, definida como < 5% de blastócitos na medula óssea. Outra medida possível, principalmente em casos recidivantes é o transplante de células tronco da medula óssea.

LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (LMA)

A LMA é caracterizada pela proliferação de leucócitos imaturos na medula, interferindo na hematopoese fisiológica. Apresenta baixa incidência em crianças, prevalecendo na idade adulta, com aumento dos casos durante o envelhecimento. O genoma da doença possui em média 10 mutações dentro dos genes que codificam as proteínas, sendo observadas principalmente mutações condutoras FLT3, NPM1 e DNMT3A e ASXL1, com menos frequência também podem se originar de translocações (KOLITZ, 2022).

Classificação e Quadro Clínico

A classificação mais utilizada é a feita pela OMS, que divide a doença em seis grupos: LMA possuindo anormalidades genéticas frequentes, com alterações ligadas a mielodisplasia, neoplasias mieloides ligadas a tratamento, LMA sem especificação, sarcoma mieloide e proliferações mieloides ligadas ao Down, mas a abordagem terapêutica se dá de acordo com o estadiamento clínico e idade do paciente, não sofrendo, portanto, interferência desses subtipos.

As manifestações clínicas estão associadas com a insuficiência hematopoiética, como consequência do grande número de células malignas na medula. O mais comum é o surgimento de infecções, associadas a anemia, hemorragias de pele e mucosas e, de maneira menos frequente, coagulação intravascular disseminada (CIVD). Um dos sinais evidentes que sugere LMA é a presença de Hipertrofia gengival, com incidência frequente (SCHIFFER & GURBUXANI, 2024).

Diagnóstico e Tratamento

O primeiro passo para suspeição é uma investigação clínica com anamnese completa. Por definição, para se diagnosticar a leucemia aguda, é necessário a presença de mais de 20% de blastos na medula, detectados por meio do mielograma, associando-se a análise da linhagem das células, com a finalidade de diferenciar entre mieloide e linfoide, imunofenotipagem, análise de cariótipo e imuno-histoquímica. Laboratorialmente, anemia normocrômica e normocítica, trombocitopenia grave, podendo haver leucocitose, e na análise bioquímica pode ocorrer aumento de DHL e ácido úrico. Os principais diagnósticos diferenciais incluem: LLA, síndrome mielodisplásica, mielofibrose primária e anemia aplástica (NARAYANAN & WEINBERG, 2019).

O tratamento entre suporte hemodinâmico, e um tratamento específico para a doença que é definido por sessões de quimioterapia intensiva, podendo ser associado ou não a radioterapia. Outra medida possível, principalmente em casos recidivantes é o transplante de células tronco da medula óssea.

LINFOMA DE HODGKIN

É uma proliferação localizada ou disseminada de células malignas do sistema linfático, originado de alterações nos linfonodos, sendo a linhagem de linfócitos do tipo B a mais frequentemente acometida. Sua principal característica é o avanço e crescimento de forma ordenada, se ramificando de um linfonodo ao outro, por meio dos vasos linfáticos. Pode ocorrer em qualquer faixa etária, no entanto, é mais comum no adulto jovem, dos 15 aos 40 anos e seu segundo pico em idosos entre 60 e 70 anos de idade, principalmente do sexo masculino. A incidência de novos casos permaneceu estável nas últimas cinco décadas, enquanto a mortalidade foi reduzida em mais de 60% desde o início dos anos 70 devido aos avanços no tratamento.

Quadro Clínico

A doença de Hodgkin pode surgir em qualquer parte do corpo e os sintomas dependem da sua localização, porém alguns sinais e sintomas podem elevar a suspeita diagnóstica. Alguns deles são: aumento assimétrico e indolor dos linfonodos geralmente os cervicais; esplenomegalia, ocorre de forma discreta em metade dos casos e, em alguns desses, há associação com hepatomegalia; envolvimento mediastinal que ocorre em casos de esclerose nodular, principalmente em mulheres jovens, podendo evoluir para derrame pleural e obstrução da veia cava superior. Além disso, é comum o paciente apresentar sinais e sintomas inflamatórios inespecíficos como febre intermitente, fraqueza, fadiga, perda de peso não intencional, anorexia, caquexia e sudorese noturna (HOFFBRAND & MOSS, 2017).

Diagnóstico

O diagnóstico de linfoma de Hodgkin é feito a partir de um exame histológico no linfonodo comprometido à procura de células anormais. A presença de célula Reed-Sternberg distintiva, multinucleada e poliploide, indica linfoma de Hodgkin clássico e a presença de células mononucleares de Hodgkin indica linfoma de Hodgkin nodular de predominância linfocitária. Em relação aos exames laboratoriais, o hemograma no linfoma de Hodgkin pode apresentar: anemia normocítica e normocrômica, eosinofilia e neutrofilia, linfopenia e perda da imunidade celular em fases tardias, plaquetopenia em fases tardias, proteína C reativa aumentada, desidrogenase láctica aumentada em fases iniciais. Já em relação ao exame de imagem, o padrão ouro para linfoma de Hodgkin é a Tomografia Computadorizada por Emissão de Pósitrons (PET-CT), sendo os linfomas de Hodgkin facilmente identificados pela sua alta atividade metabólica (JAFFE, 2018).

Estadiamento

O linfoma de Hodgkin existe em quatro estágios:

- Estágio 1: há comprometimento de apenas uma região de linfonodos.

- Estágio 2: há comprometimento de duas ou mais regiões de linfonodos.

- Estágio 3: há comprometimento de linfonodos acima e abaixo do diafragma, associada a esplenomegalia.

- Estágio 4: há comprometimento de regiões externas aos linfonodos, associada a esplenomegalia, hepatomegalia e doença disseminada na medula óssea.

Esses estágios são sempre acompanhados das letras A e B, a primeira indicando ausência e a segunda presença de um ou mais dos seguintes sintomas associados: febre >38°C, sudo-

rese noturna e perda de mais de 10% do peso em seis meses (MCCLAIN et al., 2017).

Tratamento

Como com a maioria dos tumores, o tratamento do linfoma de Hodgkin é feito com quimioterapia isolada ou associada a radioterapia, dependendo do estágio em que a doença se encontra. Caso a neoplasia esteja em fases iniciais, o prognóstico é excelente e a abordagem geralmente é a união das duas terapias, pois essa combinação alcança melhores resultados a curto prazo, no entanto, a escolha de tratamento sempre dependerá do paciente. Já em casos de doença mais avançada, geralmente é utilizada a quimioterapia cíclica. Aproximadamente ¼ dos pacientes sofrem recaídas e o tratamento a longo prazo pode causar esterilidade, problemas intestinais, doença arterial coronária e outras complicações cardíacas e pulmonares da radiação mediastinal e da quimioterapia com bleomicina.

LINFOMA NÃO HODGKIN

O Linfoma não Hodgkin (LNH) representa um grupo composto de diversos tumores linfoides clonais, sendo 85% derivados de células B e os outros 15% de células T ou *natural killers* (NK). A etiologia em sua maioria permanece desconhecida, apesar disso agentes infecciosos e variações geográficas são importantes no desenvolvimento dos linfomas. Linfoma não Hodgkin representa 7% dos cânceres infantis atualmente, sendo o quinto diagnóstico cancerígeno mais frequente em crianças com menos de 15 anos. Estudos indicam que nos Estados Unidos a incidência de LNH pediátrico varia de 10 a 20 casos por milhão de habitantes anualmente.

Quadro Clínico

O linfoma não Hodgkin (LNH) se apresenta normalmente com linfadenopatia crescente assimétrica e assintomática, assim como sintomas derivados da compressão de estruturas circundantes, como sibilância de início agudo, edema facial e dispneia por compressão da veia cava superior, dor abdominal aguda e vômitos por obstrução intestinal, hidronefrose por compressão ureteral, icterícia por obstrução da árvore biliar e outros achados. Também é comum o paciente apresentar sinais e sintomas inflamatórios inespecíficos como febre intermitente, fraqueza, fadiga, perda de peso não intencional, anorexia, caquexia e sudorese noturna, embora tenham uma menor frequência e sejam mais brandos quando comparados ao linfoma de Hodgkin (TERMUHLEN & GROSS, 2014).

Diagnóstico e Exames

No linfoma não Hodgkin (LNH), os principais achados laboratoriais são: quadro avançado com comprometimento da medula óssea, observado por anemia, neutropenia ou trombocitopenia, paraproteína, indicada no proteinograma sérico, nível elevado de desidrogenase láctica (LDH) sérica, em casos de doença rapidamente proliferativa, usado como marcador prognóstico e hiperuricemia, além desses, busca-se investigar por meio de biópsia de medula óssea e pesquisa de anticorpos anti-HIV outras possíveis causas como leucemias e síndrome da imunodeficiência adquirida.

Investigação inicial com exames de imagem, como parte da avaliação clínica, pode ser realizada com ultrassonografia, radiografia e/ou tomografia computadorizada (TC), a depender da suspeita clínica e dos sintomas apresentados pelo paciente, podendo observar frequentemente massas ou linfadenopatia na região do tórax, abdômen ou no pescoço.

O diagnóstico de linfoma não Hodgkin é realizado tendo como base o contexto clínico apresentado pelo paciente e a avaliação patológica do tecido envolvido. Atualmente distinguem os subtipos de LNH com base na histologia, imunofenótipo e estudos genéticos, sendo o exame histopatológico de biópsia excisional a investigação definitiva (JAFFE, 2018).

Tratamento

Atualmente, acredita-se que nos adultos e nas crianças a quimioterapia combinada com um anticorpo monoclonal efetivo contra a célula tumoral é o principal mecanismo de combate a doença, sendo também indicado radioterapia para pessoas na fase adulta. Na atualidade, sabe-se que anticorpos monoclonais anti-CD20 possuem uma grande eficácia no tratamento dos linfomas de células B e os anticorpos anti-CD30 são a escolha para tratamento de linfoma anaplástico de células grandes.

Tabela 8.1 Principais pontos acerca da LLA, LMA, Linfoma de Hodgkin, e Linfoma Não Hodgkin.

	QUADRO CLÍNICO	DIAGNÓSTICO	ACHADOS LABORATORIAIS	DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL
Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA)	Palidez, letargia, dispneia, febre, infecções, sangramento de mucosas, hematomas, hepatoesplenomegalia e/ou adenopatia	Hemograma completo e esfregaço de sangue periférico; mielograma; imunofenotipagem, exame histoquímico; citogenética.	Anemia normocítica normocrômica, trombocitopenia, leucócitos normais, diminuídos ou aumentados, presença de blastos. Mielograma com >20% de blastos leucêmicos. Marcadores imunológicos como CD3, CD19, CD20 e CD22. Cariótipo pode ser t(9;22) e t(12;21).	LLA, anemia aplásica, artrite reumatoide infantil, púrpura trombocitopênica imunológica, mononucleose infecciosa, osteomielite.
Leucemia Mieloide Aguda (LMA)	Insuficiência hematopoiética global, com sinais e sintomas relacionados à anemia -dispneia, palidez na pele e mucosas, astenia, tendência a sangramentos e maior propensão à infecções. Hipertrofia gengival e acometimento cutâneo é comum nesta leucemia.	Hemograma completo e esfregaço de sangue periférico; mielograma, acompanhado da caracterização dos blastos, através da sua morfologia, citometria em fluxo, citoquímica e análises cromossômicas e genéticas.	Anemia normocrômica e normocítica, trombocitopenia grave, podendo haver leucocitose. Na análise bioquímica pode ocorrer aumento de DHL e ácido úrico. Mielograma com > 20% de blastos. A visualização de bastões de Auer é patognômica da diferenciação mieloide. Citometria em fluxo com marcadores CD13, CD33 e CD117 positivos. Os genes mais frequentemente mutados FLT3, NPM1 e DNMT3A.	LLA Síndrome Mielodisplásica. Mielofibrose Primária. Anemia Aplástica.
Linfoma de Hodgkin	Aumento assimétrico dos linfonodos superficiais, indolores, firmes e separados, sendo na maioria das vezes cervicais, mas podem ser vistos nas axilas e virilhas. Sintomas B: Febre inexplicada, sudorese noturna excessiva, perda de peso não intencional.	Biópsia excisional do linfonodo com imunohistoquímica. Resultado evidenciando célula de Reed-Sternberg (RS) e a célula mononucleadas de Hodgkin, ambas coradas com CD30 e CD15.	Anemia normocítica normocrômica, leucocitose, trombocitose, elevação de LDH, hipercalemia, elevação da proteína C reativa (PCR), Beta-2 microglobulina elevada.	Linfomas Não Hodgkin (LNH), Infecções crônicas, doenças autoimunes, tuberculose, sarcoidose, outros tumores sólidos e doenças hematológicas benignas.
Linfoma não Hodgkin	Aumento assimétrico e indolor de linfonodos, febre, sudorese noturna, perda de peso, dor de garganta, respiração ruidosa, anemia, fígado e baço aumentados.	Biópsia de linfonodo, exames hematológicos, exames de imagem (TEP/TC), imunohistoquímica do linfonodo e análise citogenética.	Anemia, neutropenia ou trombocitopenia, células linfomatosas encontradas no sangue periférico, desidrogenases láctica (LDH) elevada, hiperuricemia, pico de paraproteína.	Linfadenopatia reacional, Linfoma de Hodgkin, Leucemia linfocítica crônica, AIDS, câncer metastático, artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico e doença granulomatosa sistêmica.

Fonte: Adaptado de Hoffbrand & Moss (2017); Farias & Castro (2004); Hilario & Hilario (2021).

CONCLUSÃO

As neoplasias hematológicas, como a Leucemia Mieloide Aguda (LMA), a Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) e os linfomas, representam um grupo complexo de doenças que afetam o sistema sanguíneo e linfático. A LMA, por exemplo, é uma neoplasia agressiva que compromete a produção normal de células sanguíneas, enquanto a LLA é a forma mais frequente de leucemia em crianças, com formas variadas em sua apresentação e prognóstico.

O estudo realizado observou que o tratamento dessas doenças evoluiu significativamente nas últimas décadas, com a quimioterapia, radioterapia e, mais recentemente, a imunoterapia oferecendo novos prognósticos que podem possibilitar melhor qualidade de vida para os pacientes. Em particular, a terapia com células CAR-T tem mostrado resultados promissores, apesar da ocorrência de efeitos adversos e recidivas associados ao seu uso (ABBASI *et al.*, 2023).

A abordagem dessas doenças exige um cuidado integral e coordenado, envolvendo tratamentos médicos avançados e um sistema de saúde que possa oferecer suporte contínuo e de qualidade. As Redes de Atenção à Saúde (RAS) desempenham um papel importante nesse contexto, garantindo que os pacientes recebam atendimento adequado desde o diagnóstico até a reabilitação. Portanto, a luta contra as neoplasias hematológicas é multifacetada, envolvendo avanços científicos, terapias inovadoras e uma rede de apoio para os pacientes. A continuidade dos estudos e a implementação de linhas de cuidado eficazes são fundamentais para melhorar os resultados e oferecer uma nova perspectiva para os acometidos por essas doenças (ROCHA *et al.*, 2023).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABBASI, Samane *et al.* Chimeric antigen receptor T (CAR-T) cells: Novel cell therapy for hematological malignancies. *Cancer Medicine*, v. 12, n. 7, p. 7844-7858, 2023. doi:10.1002/cam4.5551
- ADVANI, Anjali S.; ASTER, Jon C. Clinical manifestations, pathologic features, and diagnosis of B cell acute lymphoblastic leukemia/lymphoma. UpToDate, Post, TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2021.
- FARIAS, Mariela Granero; CASTRO, Simone Martins de. Diagnóstico laboratorial das leucemias linfóides agudas. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, v. 40, p. 91-98, 2004.
- HILARIO, Willyan Franco; HILARIO, Livia Silveira de Moares. Principais alterações hematológicas da Leucemia Linfocítica Aguda (LLA). *Perspectivas Experimentais e Clínicas, Inovações Biomédicas e Educação em Saúde (PECIBES)*, v. 7, n. 1, p. 13-17, 2021.
- HOFFBRAND, A. Victor; MOSS, Paul AH. Fundamentos em hematologia de Hoffbrand. Artmed Editora, 2017.
- JAFFE, Elaine S. Diagnosis and classification of lymphoma: Impact of technical advances. In: *Seminars in hematology*. WB Saunders, 2019. p. 30-36. doi: 10.1053/j.seminhematol.2018.05.007. Epub 2018 May 29. PMID: 30573042; PMCID: PMC7394061.
- KOLITZ, Jonathan E. Acute myeloid leukemia in adults: Overview. UpToDate, Waltham, MA, 11 nov. 2022.
- MCCLAIN, Kenneth L.; KAMDAR, Kala; EPI, M. S. Overview of Hodgkin lymphoma in children and adolescents. UpToDate, Post, TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2017.
- NARAYANAN, Damodaran; WEINBERG, Olga K. How I investigate acute myeloid leukemia. *International journal of laboratory hematology*, v. 42, n. 1, p. 3-15, 2020. doi: 10.1111/ijlh.13135. Epub 2019 Dec 10. PMID: 31820579.
- ROCHA, Mayane Cleisla dos Santos *et al.* Elements for assistance to patients with hematological malignancies to propose care lines: a scoping review. *Revista Brasileira de Enfermagem*, v. 76, p. e20220152, 2023. <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2022-0152pt>
- SCHIFFER, Charles A.; GURBUXANI, Sandeep. Acute myeloid leukemia: Clinical manifestations, pathologic features, and diagnosis. UpToDate, Post, TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2024.
- TERMUHLEN, Amanda M.; GROSS, Thomas G. Overview of non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents. UpToDate, Waltham, MA (2017 Jan 3), 2014.

Capítulo 9

RECOMENDAÇÕES NO MANEJO DE NÓDULOS PULMONARES: UMA REVISÃO DE LITERATURA

LETÍCIA PEIXOTO FREIRE¹
MARÍLIA BENEVIDES E BRAGA¹
ANY STEPHANIE DA SILVA LIMA
INGRID MACHADO PORTELA¹
LÍVIA RÉGIA NÓBREGA RODRIGUES¹
JULIANA MARQUES AMORIM¹
ISADORA PINTO DE SOUZA¹
GABRIELA MAIA SALMITO FROTA¹
LARA VASCONCELOS CAVALCANTE¹
FABRÍCIO ANDRÉ MARTINS DA COSTA²

1. Discentes - Medicina da Universidade de Fortaleza (UNIFOR).
2. Docente – Medicina da Universidade de Fortaleza (UNIFOR).

Palavras-chave: Nódulos pulmonares; Tomografia computadorizada; Câncer de pulmão.

DOI

10.59290/978-65-6029-135-5.9

INTRODUÇÃO

A detecção incidental de nódulos pulmonares em exames radiológicos é um achado comum que pode causar preocupação tanto para médicos quanto para pacientes. Para compreender melhor esse fenômeno, é fundamental entender o que é um nódulo pulmonar, o qual é uma lesão sólida ou em vidro fosco, normalmente arredondada e com menos de 3 centímetros de diâmetro detectado como alteração radiológica em exames de imagem do pulmão. Nos tempos atuais, com o aumento da utilização e avanços tecnológicos, especialmente da tomografia computadorizada (TC), a identificação de pequenos nódulos tornou-se mais frequente, especialmente daqueles em pacientes assintomáticos, levantando questões sobre a conduta apropriada a ser adotada, já que, apesar de já existirem protocolos bem estabelecidos no seguimento tomográfico desses pacientes, sendo o estágio e o tipo do câncer os principais fatores utilizados para o estabelecimento do intervalo entre os exames (BAXI & KORENSTEIN, 2015), as aderências existentes ainda são limitadas, o que levanta questões sobre o manejo adequado dessas lesões.

Ademais, muito frequentemente, os nódulos pulmonares são detectados de modo acidental ao realizar TC ou radiografia de tórax (RX) por outras diversas razões, ou durante o rastreamento para a procura de câncer de pulmão, além de poderem ser facilmente confundidas no RX com as densidades de tecidos moles não pulmonares causadas por imagens de mamilos, verrugas, nódulos cutâneos e anormalidades ósseas. Nesse contexto, a *Fleischner Society* estabeleceu diretrizes para a avaliação de nódulos incidentais de TC de tórax, levando em consideração fatores como a idade do paciente, probabilidade pré-teste de malignidade e características do nódulo. Todavia, embora a maioria

dos nódulos incidentais seja benigna, o câncer de pulmão continua sendo uma preocupação, ressaltando a importância da diferenciação entre benignidade e malignidade. Para isso, os métodos de diagnóstico por imagem, como TC e biópsia transtorácica percutânea guiada por TC (BTP-TC), desempenham um papel crucial nesse processo, permitindo uma investigação detalhada das características do nódulo e auxiliando na tomada de decisão clínica.

Entretanto, ainda não são infrequentes os achados de seguimento que geram outros exames de imagem e fluxos de investigações, causando incertezas no manejo de nódulos pulmonares incidentais e levando a exames adicionais desnecessários, aumentando a exposição à radiação e os custos médicos, além de causarem ao paciente uma maior exposição à radiação. Exames tomográficos no seguimento de alguns pacientes com histórico oncológico exacerbam os sintomas de ansiedade e o medo de recorrência. Por isso, o acompanhamento adequado desses nódulos é essencial para determinar sua evolução e possíveis intervenções terapêuticas, considerando a diversidade de características e potenciais desfechos clínicos dessas lesões pulmonares, além da necessidade de melhorar relação médico-paciente para controlar esses sintomas de ansiedade e medo do paciente (THOMPSON *et al.*, 2010).

Nesse sentido, o primeiro passo para a avaliação de um possível nódulo pulmonar é a realização do diagnóstico diferencial entre causas que mimetizam nódulo solitários como: fraturas de costelas, lesões ósseas escleróticas, lesões de pele (hemangiomas, verrugas, lipomas), lesões neoplásicas, inflamatórias e congênitas. Desse modo, a avaliação morfológica das lesões nodulares é de suma importância para a investigação dos achados radiológicos e diferenciação entre padrões de benignidade e malignidade, haja vista a alta prevalência e letalidade do

câncer de pulmão. Características como: tamanho, margens, crescimento, evolução, localização, atenuação, calcificação, presença de gordura, broncograma aéreo e cavitação devem ser avaliadas na TC. Essa avaliação inicial é fundamental para a determinação do acompanhamento e do manejo adequado dos nódulos pulmonares.

O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão de literatura sobre nódulos pulmonares acerca da sua classificação mediante uso da tomografia computadorizada de acordo com os parâmetros definidos pela *Fleischner Society* a fim de realizar diagnóstico precoce de doenças como câncer de pulmão.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão de literária, realizada no período de Fevereiro a Março de 2024, por meio de pesquisas nas bases de dados *Pu-bMed*, *SciELO*, Google Acadêmico e *BVS*, complementada com dados coletados no site do *The New England Journal of Medicine*. Foram utilizadas como palavras-chave para a pesquisas tais como: “nódulos pulmonares”, “tomografia computadorizada” e “*lung-cancer*”. Dessa busca foram encontrados 15 artigos, os quais foram posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos no idioma Inglês e Português, publicados no período de 2010 a 2020, e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo revisão, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção restaram 6 artigos, os quais foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados

da análise foram apresentados no capítulo em questão de forma descritiva, dividindo as temáticas da seguinte forma: Definição e conceito; Recomendações gerais ao rastreio de nódulos pulmonares; Recomendações para nódulos pulmonares sólidos; Recomendações para nódulo sólido solitário não-calcificado; Recomendações para múltiplos nódulos sólidos não-calcificados; Recomendações para nódulos pulmonares semissólidos; Fatores de risco para malignidade.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Sociedade Fleischner publicou em 2005 as diretrizes e recomendações para o manejo de nódulos pulmonares sólidos (MACMAHON *et al.*, 2017). Desde então, já surgiram novas informações a respeito do assunto e essas diretrizes foram revisadas. A partir disso, algumas mudanças foram feitas, principalmente a respeito do acompanhamento de nódulos pequenos, como o aumento do limite mínimo para acompanhamento de rotina e as recomendações de acompanhamento são estabelecidas por uma faixa de períodos de tempo ao invés de um período específico, reconhecendo as individualidades de cada caso.

As seguintes recomendações são um consenso entre a Sociedade de Fleischner e um grupo internacional multidisciplinar de radiologistas torácicos, pneumologistas, cirurgiões, patologistas e outros especialistas, e foram publicadas em 2017.

RECOMENDAÇÕES GERAIS AO RASTREIO DE NÓDULOS PULMONARES

Segundo estudos baseado nos resultados da *Early Lung Cancer Action Project* (ELCAP) e da *International Early Lung Cancer Action Project* (IELCAP), foi determinado a tomografia computadorizada de baixo contraste (TCBD) como o melhor método para diagnóstico precoce de câncer de pulmão (CP). Os re-

sultados divulgados pela *National Lung Screening Trial* (NLST) em 2011 reforçam a importância da TCBD no diagnóstico precoce, no qual avaliou-se 53.454 voluntários de alto risco, e após realização de TCBD, 39% dos pacientes apresentaram resultado positivo para presença de nódulo pulmonar (NLSTRT, 2011). Com isso, a TCBD é considerada o padrão-ouro na abordagem preventiva do CP. A fim do rastreamento ser eficaz, é necessário algumas recomendações quanto a realização desse exame, como cortes finos com espessura menores de 1,5 mm e reconstituição das imagens nos planos coronal e sagital, tendo como objetivo a caracterização precisa de nódulos pequenos. Ademais, é recomendado fazer a reconstrução das imagens nas janelas de parênquima pulmonar e de mediastino, além da mensuração do diâmetro do nódulo nos eixos longitudinal e transversal. É importante que o exame seja realizado com dose baixa de radiação, a qual seria equivalente a um quinto da dose de radiação de uma TC de tórax convencional, visto que a frequência com que os pacientes terão que se submeter ao exame em questão é consideravelmente maior que a da população em geral.

RECOMENDAÇÕES PARA NÓDULO SÓLIDO SOLITÁRIO NÃO CALCIFICADO

Para nódulos sólidos com menos de 6 mm, não é necessário uma rotina de acompanhamento independente do paciente ser de baixo ou alto risco clínico, já que há uma escassez de evidências sobre a probabilidade de câncer nesses casos. No entanto, se o nódulo apresentar morfologia suspeita, localização no lobo superior do pulmão ou ambos, pode justificar um acompanhamento a cada 12 meses. Intervalos menores não são recomendados, já que nódulos desse tamanho, se forem malignos, raramente avançam antes de 12 meses, podendo ocasionar em um prognóstico errôneo.

Em casos de nódulos sólidos com tamanho entre 6 e 8 mm em pacientes com baixo risco clínico é recomendado acompanhamento inicial de 6 a 12 meses, dependendo do tamanho, morfologia e preferência do paciente. No entanto, se o nódulo possuir morfologia suspeita, um estudo adicional pode ser obtido em mais 6 a 12 meses. Apesar disso, o risco de malignidade nessa categoria é bem baixo. É recomendado opcionalmente interromper o acompanhamento de nódulos com morfologia benigna bem definida em 12 a 18 meses, se o nódulo estiver precisamente estável. Em pacientes de alto risco clínico é recomendado o acompanhamento em 6 a 12 meses e novamente em 18 a 24 meses, visto que o risco de malignidade é de aproximadamente 0,5%-2%. No entanto, 2 acompanhamentos são suficientes para excluir o crescimento do nódulo na maioria dos casos.

Em nódulos sólidos com diâmetro maior do que 8 mm é recomendado acompanhamento a cada 3 meses, contando com investigação com PET/CT, amostragem de tecido ou uma combinação destas. Qualquer uma dessas opções pode ser mais apropriada, dependendo de tamanho, morfologia, comorbidades e outros fatores. Medidas de atenuação podem ajudar na determinação da presença de calcificação ou gordura, que podem levar a grandes implicações nos diagnósticos. É importante que essas medidas sejam feitas em imagens sem um filtro de aprimoramento de borda, como geralmente é usado em imagens de pulmões e ossos.

RECOMENDAÇÕES PARA MÚLTIPLOS NÓDULOS SÓLIDOS NÃO CALCIFICADOS

Em relação aos múltiplos nódulos sólidos com diâmetro menor do que 6 mm não é recomendado uma rotina de acompanhamento, já que normalmente possuem origem benigna e a maioria representa granulomas curados de uma infecção anterior ou linfonodos intrapulmonares. Em pacientes de alto risco clínico, um a-

acompanhamento a cada 12 meses pode ser considerado. Em pacientes com evidência clínica de infecção ou imunocomprometidos, uma infecção ativa deve ser considerada, com recomendações para acompanhamento a curto prazo.

Nos casos de múltiplos nódulos sólidos com pelo menos um com 6 mm ou mais de diâmetro recomenda-se acompanhamento de aproximadamente 3 a 6 meses, seguido por um segundo acompanhamento opcional de 18 a 24 meses, dependendo do risco estimado. Em casos de presença de um nódulo maior e suspeito, devem ser utilizadas as recomendações de acompanhamento de nódulos solitários e possibilidade de metástase deve ser considerada em casos de neoplasia.

RECOMENDAÇÕES PARA NÓDULOS PULMONARES SUBSÓLIDOS SOLITÁRIOS

Os nódulos pulmonares subsólidos são achados comuns em tomografias computadorizadas e podem apresentar potencial proliferativo, devendo ser acompanhados quando persistentes. Eles incluem dois tipos de achados: os nódulos solitários de vidro fosco e os nódulos parcialmente sólidos.

Para nódulos em vidro fosco menores que 6 mm de diâmetro, nenhum acompanhamento de rotina é recomendado. Todavia, nesse tipo de nódulo, bem como os nódulos parcialmente sólidos, podem ser acompanhados com certa periodicidade caso apresentem tamanho próximos a 6 mm de diâmetro com morfologia suspeita (normalmente, espiculada) ou outros fatores de risco. Além disso, o acompanhamento de 2 a 4 anos em pacientes selecionados com alto risco.

A descoberta de transformação maligna em menos de 1% de todos os pacientes é uma forte evidência de uma abordagem conservadora (MACMAHON *et al.*, 2017). Isso deve-se ao fato de que os nódulos subsólidos são tipicamente não invasivos.

Para os nódulos de vidro fosco puro com 6 mm ou mais, a varredura de acompanhamento é recomendada entre 6 e 12 meses e depois a cada 2 anos até 5 anos. Tal acompanhamento é relevante para observar a morfologia do nódulo, para avaliar um possível crescimento do achado, para observar alterações nas estruturas vasculares adjacentes ao nódulo, para buscar por aumento de opacidade e para verificar a presença de lucência borbulhantes.

Outras evidências em apoio ao monitoramento conservador dessas lesões foram os resultados fornecidos recentemente por um estudo de triagem em larga escala no qual 2392 nódulos de vidro fosco puro foram identificados entre 57496 estudos de linha de base. Destes, um total de 73 lesões posteriormente provocaram ser adenocarcinomas (YANKELEVITZ *et al.*, 2015). O tempo médio geral para o tratamento foi de 19 meses, com componentes sólidos se desenvolvendo em 19 nódulos malignos dentro de um tempo mediano de 25 meses (MACMAHON *et al.*, 2017). Apesar dessas evidências, o acompanhamento inicial aos 6 meses ainda é recomendado em casos de nódulos com características relacionadas aos fatores de risco para progressão.

Um fator de bastante relevância são os pacientes que se sentem angustiados diante da espera de 12 meses pelos exames de acompanhamento. Tal circunstância pode necessitar de um acompanhamento mais rápido para verificar a presença de alguma alteração, tendo em vista que muitos desses achados se resolverão, gerando um ambiente de tranquilidade para o paciente.

Para nódulos parcialmente sólidos menores que 6 mm de diâmetro, nenhum acompanhamento de rotina é indicado. Esses achados ainda são muito pequenos para terem suas características analisadas. Assim, devem ser tratados

da mesma forma que os nódulos pulmonares de vidro fosco de mesmo tamanho são tratados.

Para nódulos solitários parcialmente sólidos de 6 mm ou maiores com um componente sólido inferior a 6 mm de diâmetro, o acompanhamento é recomendado de 3 a 6 meses, e logo em seguida anualmente por um período mínimo de 5 anos. Normalmente, os nódulos parcialmente sólidos têm uma grande probabilidade de apresentarem malignidade, já aqueles que possuem componentes sólidos menores que 6 mm de diâmetro podem decorrentes infecções transitórias e dessa forma, serem resolvidos em um curto espaço de tempo.

Para nódulos parcialmente sólidos com componente sólidos de 6 mm de diâmetro ou maiores que apresentam morfologia suspeita (presença de margens lobuladas), um componente sólido maior que 8 mm de diâmetro, um componente sólidos em crescimento/evolução, são recomendados TC de tórax, biópsia e ressecção. Isso faz-se necessário tendo em vista que quanto maior o componente sólido do nódulo, maior o risco de malignidade.

RECOMENDAÇÕES PARA MÚLTIPLOS NÓDULOS PULMONARES SUBSÓLIDOS

Em pacientes com múltiplos nódulos subsólidos menores de 6 mm de diâmetro, deve-se considerar causas infecciosas. Se as lesões persistirem após um exame de acompanhamento inicial aos 3 a 6 meses, considera-se o acompanhamento em aproximadamente 2 e 4 anos para confirmar a estabilidade. Diante de estabilidade das lesões confirmada, exames de acompanhamento em 2 e 4 anos são realizados para assegurar a ausência de crescimento, dada a possibilidade de adenocarcinoma in situ ou hiperplasia adenomatosa atípica nesses casos. Em pacientes com múltiplos nódulos subsólidos com pelo menos um nódulo de 6 mm ou mais de diâmetro, as decisões devem se basear no nódulo mais suspeito. Além disso, mais de um nódulo

suspeito aumenta a probabilidade de malignidade.

FATORES DE RISCO PARA MALIGNIDADE

Ao avaliar nódulos pulmonares evidenciados na Tomografia Computadorizada, é fundamental considerar os fatores de risco para malignidade, buscando uma abordagem diagnóstica e terapêutica adequada. Na avaliação, além do tamanho do nódulo, a presença de características, como lobulação (resultante do crescimento desordenado das células tumorais), margens espiculadas (resultado da invasão das células tumorais nos tecidos adjacentes), aumento da densidade observada em área de atenuação mais alta em comparação com o tecido pulmonar circundante, e crescimento rápido ao longo do tempo estão fortemente associadas à malignidade. Além disso, a presença de calcificações irregulares e o padrão de vasos sanguíneos incomuns em torno do nódulo também são marcadores importantes, como vasos tortuosos, dilatados ou anormais, sugerindo angiogênese tumoral e crescimento vascular ativo associado à malignidade. Somando-se a isso, a tomografia computadorizada com técnicas avançadas de imagem, como a tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT), pode fornecer informações adicionais sobre o metabolismo do nódulo, auxiliando na diferenciação entre nódulos benignos e malignos.

CONCLUSÃO

Diante do exposto, infere-se que para o manejo de nódulos pulmonares é necessário uma abordagem sistêmica baseada em evidências. Diretrizes elaboradas a partir do consenso da Sociedade Fleischner permanecem clinicamente relevantes, no entanto, com a contínua melhora nos processamento de imagens pulmonares e com o avançar na compreensão da história natural dos nódulos identificados incidentalmente, haverá a necessidade futura de novas

revisões. Atualmente, é preconizado que nódulos pulmonares encontrados incidentalmente na tomografia computadorizada sejam estudados e classificados de acordo com sua morfologia, dimensões, localização e aspecto. Essa conduta tem o intuito de estabelecer o tempo adequado de acompanhamento da nodulação, de acordo com sua predição de malignidade. Mesmo com a interpretação dos achados de imagem o diag-

nóstico de malignidade só poderá ser firmado após biópsia. Contudo, conclui-se que a tomografia computadorizada de tórax é o exame que apresenta o maior impacto na avaliação dos nódulos pulmonares. A Tomografia com Emissão de Pósitrons (PET) vem se mostrando útil no processo de detecção do câncer de pulmão, além de reduzir a necessidade de submeter o paciente a novos exames desnecessários.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BAXI, Shrujal S.; KORENSTEIN, Deborah. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) surveillance guidelines: Characteristics of post-treatment imaging recommendations in solid tumor malignancies. 2015. https://doi.org/10.1200/jco.2015.33.15_suppl.e1777

MACMAHON, Heber *et al.* Guidelines for management of incidental pulmonary nodules detected on CT images: from the Fleischner Society 2017. *Radiology*, v. 284, n. 1, p. 228-243, 2017. <https://doi.org/10.1148/radiol.2017161659>

NLSTRT, National Lung Screening Trial Research Team. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *New England Journal of Medicine*, v. 365, n. 5, p. 395-409, 2011. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1102873>

THOMPSON, C. A. *et al.* Surveillance CT scans are a source of anxiety and fear of recurrence in long-term lymphoma survivors. *Annals of oncology*, v. 21, n. 11, p. 2262-2266, 2010. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq215>

YANKELEVITZ, David F. *et al.* CT screening for lung cancer: nonsolid nodules in baseline and annual repeat rounds. *Radiology*, v. 277, n. 2, p. 555-564, 2015. <https://doi.org/10.1148/radiol.2015142554>

Capítulo 10

HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA (HPN): UMA REVISÃO DE LITERATURA

KAREN YASMIN SILVA SOMBRA¹
LARA DE ANDRADE KUNHEN DOS SANTOS¹
LARYSSA ALVES MAGALHÃES¹
JÉSSYKA OLIVEIRA ROLIM¹
CYNTIA DE FREITAS MONTENEGRO¹
GERMISON SILVA LOPES²

1. Discentes - Medicina do Centro Universitário Christus

2. Docente - Departamento de Hematologia do Centro Universitário Christus.

Palavras-chave: Hemoglobinúria paroxística; Patologia; Genética.

DOI

10.59290/978-65-6029-135-5.10

INTRODUÇÃO

A hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) é uma doença rara, caracterizada pela presença de hemólise complemento mediada, episódios de hemoglobinúria e aumento do risco trombótico. Apesar de as primeiras descrições de pacientes com quadro clínico semelhante datarem do final do século XVIII, apenas na metade final do século XIX, a HPN foi descrita com uma entidade distinta, separando de outras condições que cursavam com hemoglobinúria (PARKER, 2008). A incidência estimada nos Estados Unidos para o biênio 2016-2017 é de 5,7 por milhão de pessoas por ano, enquanto a prevalência é estimada em cerca de 13 por milhão por ano. A idade mediana ao diagnóstico é de 50 anos na América do Norte, e não há diferença de incidência entre gêneros (JALBERT *et al.*, 2019). No Brasil, poucos dados sobre incidência estão disponíveis. De acordo com DATASUS, entre 2008 e 2018, 675 pacientes com HPN foram identificados, com mediana de idade de 44 anos e discreto predomínio no sexo feminino. A prevalência foi estimada em 1 caso para 237.000 pessoas (GUALANDRO *et al.*, 2023). Do ponto de vista fisiopatológico, as mutações do gene codificador das ancoras de glicosilfosfatidilinositol, (GPI) presente na membrana citoplasmática de diversos grupos celulares, leva a perda de expressão de proteínas essenciais para proteção contra o ataque do sistema complemento (**Figura 10.1**, a seguir). O gene PIG-A é o mais frequentemente mutado e está localizado no cromossomo X. A perda do CD55 (fator acelerador de decaimento do complemento) e do CD59 (fator de inibição do complexo de ataque à membrana [MAC]), secundária à ausência do GPI, torna os eritrócitos HPN sensíveis à hemólise intravascular e à trombose, uma vez que seu papel é proteger os glóbulos vermelhos da ação mediada pelo com-

plemento. Os motivos que levam à expansão de clones celulares HPN ainda são incertos. Em paciente com síndromes de falência medular, as células tronco com ausência do GPI, parecem escapar dos linfócitos T CD8 citotóxicos auto-reativos, explicando a frequente associação entre as duas patologias. Mas o que leva a expansão do clone após imunossupressão permanece uma incógnita (DUNN *et al.*, 1999).

Diferentes tipos de HPN tem sido descritos, a saber:

1. HPN clássica, tipo I: sem sinais significativos de insuficiência da medula óssea. No hemograma completo, o número de leucócitos e plaquetas costuma ser normal. O clone de células GPI (-) normalmente excede 50%. A atividade sérica da lactato desidrogenase (LDH) e a concentração de bilirrubina podem estar aumentadas.
2. HPN aplásica, tipo II: é encontrado aproximadamente 10% a 50% de um clone de células GPI (-), bem como características laboratoriais de hemólise leve e leucopenia e/ou trombocitopenia concomitantes. O hemograma geralmente é o seguinte: hemoglobina <10g/dl, neutrófilos <1.000/mm³, plaquetas <80.000/mm³. O quadro clínico é dominado por sintomas de BMF.
3. Forma subclínica de HPN, tipo III: em pacientes com diagnóstico de SMD ou AA, com clone muito pequeno de células GPI (-) (1%–10%) e sem evidência clínica e laboratorial de hemólise. Indivíduos com um clone de células GPI (-) abaixo de 1% são considerados saudáveis ou não-PNH, mas os positivos correm risco

de progressão para HPN (SZLENDAK *et al.*, 2022).

Historicamente, o tratamento da HPN era exclusivamente de suporte e a sobrevida média dos pacientes era de 15 a 20 anos. Corticosteroides eram a escolha para situações de ataques hemolíticos, transfusões de glóbulos vermelhos para o tratamento da anemia, além de terapia anticoagulante para tratar e prevenir eventos trombóticos. O transplante alogênico de HSC é o único tratamento curativo da HPN, mas é reservado para pacientes jovens com insuficiência concomitante da medula óssea devido à morbidade e mortalidade relacionadas ao transplante. Com o advento dos inibidores do complemento na prática clínica, a sobrevivência dos pacientes com HPN aumentou. Os inibidores da via final do complemento são indicados para o tratamen-

to da HPN hemolítica clássica. As indicações para iniciar o tratamento neste cenário incluem trombose, fadiga debilitante, dependência de transfusão, paroxismos de dor e complicações orgânicas. Pacientes assintomáticos devem ser cuidadosamente observados. O uso de inibição do complemento deve ser acompanhado de vacinação contra *Neisseria meningitidis* e profixalia com penicilina V oral, dado o risco de infecção (BRAVO-PEREZ *et al.*, 2023).

O objetivo desse estudo foi avaliar as características clínicas, achados laboratoriais, evolução, tratamento e sobrevida de pacientes com Hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) e resumir a biologia da HPN com o objetivo de atingir um público geral com interesse em distúrbios hematológicos.

Figura 10.1 A âncora de glicosilfosfatidilinositol (GPI) permite que as proteínas anticomplemento C3 e C5 fiquem expostos na porção externa das células, evitando assim a formação do complexo de ataque à membrana e, consequentemente, a lise celular.



Fonte: Autoria própria.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa realizada no período de abril a maio de 2024, por meio

de pesquisas nas bases de dados: *PubMed*, *NIH*, *SciELO*. Foram utilizados os descritores: hemoglobinúria paroxística noturna, hemólise, trombose. Desta busca foram encontrados 15 artigos,

posteriormente submetidos aos critérios de seleção. Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas português e inglês; publicados no período de 2006 a 2024 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo revisão de literatura, meta-análise disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão. Após os critérios de seleção restaram 12 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando manifestações clínicas, diagnóstico, tratamento e medidas de suporte da HPN.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A HPN se manifesta de forma heterogênea, podendo se apresentar por meio de sinais e sintomas que refletem hemólise intravascular crônica, responsável pelo achado de anemia. Outras citopenias podem estar presentes, podendo ou não, estar associada a uma síndrome de falência medular. Outros sintomas comuns são: fadiga, disfagia, dor de cabeça e febre. Os fenômenos trombóticos podem acontecer em qualquer sítio, podendo ser arterial ou venosos.

Além disso, a hemólise intravascular é uma consequência da deficiência das proteínas CD55 e CD59, que são responsáveis por bloquear a formação do complexo de ataque à membrana (MAC) na superfície da célula, aumentando a quantidade de hemoglobina livre no plasma e que será excretada pelos rins, levando a hemoglobinúria que, se for persistente, poderá promover danos aos rins, aumentar as chances de infecções recorrentes do trato urinário (SZLENDAK *et al.*, 2022).

Ademais, essa hemoglobina livre no plasma poderá se ligar ao óxido nítrico (NO), diminuindo a sua disponibilidade no sangue e, como resultado, o paciente pode apresentar contrações musculares involuntárias gastrointestinais (dor abdominal e flatulências) e vasculares (dor nas costas, cefaleia, fadiga, distúrbios de contratilidade esofágica, disfagia, disfunção erétil, hipertensão arterial e pulmonar, microembolismo pulmonar). Outra manifestação decorrente da depleção de NO é o estímulo desenfreado da cascata de coagulação, aumentando a tendência de eventos trombóticos, que são responsáveis por 40-67% da mortalidade em pacientes com HPN (CANÇADO *et al.*, 2020).

DIAGNÓSTICO

A hemoglobinúria paroxística noturna deve ser investigada nos pacientes que fazem parte de um dos grupos de risco: hemólise, síndrome de falência medular e trombose. Os pacientes com hemólise e com teste de antiglobulina direta (TAD) negativo, associado ou não a hemoglobinúria/hemossiderinúria devem ser testados.

Outra indicação é a insuficiência renal de etiologia indeterminada. A hemoglobinúria e os fenômenos trombóticos podem justificar o comprometimento dos rins. Os portadores de síndromes de falência medular, como a anemia aplásica idiopática e as síndromes mielodisplásicas são particularmente suscetíveis a desenvolver HPN, devendo ser investigados ao diagnóstico e de maneira seriada, já que pequenos clones podem evoluir para forma sintomática da doença. As citopenias de causa não clara também devem ser avaliadas para presença de clone HPN.

Por fim, os pacientes com fenômenos trombóticos, arteriais ou venosos, especialmente de sítios não usuais, como: venosa central e intra-abdominais. A apresentação com trombozes recorrentes a despeito de anticoagulação também

levam a suspeita de HPN (MORADO *et al.*, 2017).

A HPN cursa com reticulocitose, aumento do lactato desidrogenase (DHL) e da bilirrubina indireta, redução da haptoglobina e TAD negativo. O sumário de urina pode demonstrar ou não hemoglobinúria já que esta é transitória e paroxística. A cinética do ferro pode revelar ferropenia secundária a hemoglobinúria crônica. O exame diagnóstico é a citometria de fluxo de alta sensibilidade para pesquisa de clone HPN, que deve avaliar as três linhagens (hemácias, granulócitos e monócitos), quantificar o clone em cada uma delas e investigar a presença da âncora de GPI (FLAER) (CANÇADO *et al.*, 2020).

Tratamento

A HPN pode ser tratada apenas com medidas de suporte ou ser utilizado o anticorpo monoclonal anti-C5 para o bloqueio do complemento. Porém, a única maneira de se obter a cura é através do transplante alogênico de célula tronco hematopoiética (CANÇADO *et al.*, 2021).

MEDIDAS DE SUPORTE

Pacientes com pequenos clones HPN (<10%) e sem sinal de hemólise podem ser monitorados com hemograma e avaliações clínicas frequentes. enquanto medidas de suporte que podem ser adotadas para pacientes que apresentem maior clone, mas ainda não necessitam de tratamento farmacológico. Nestes casos, pode ser feita a reposição do ferro perdido através da urina, folato e vitamina B12, caso recomendadas. Caso a suplementação não seja suficiente para a manutenção dos níveis normais de hemoglobina, se indica transfusão de concentrado de hemácias (CANÇADO *et al.*, 2021; OLIVER & PATRIQUIN, 2023).

Os pacientes que adquirem infecções precisam ser tratados o mais rápido possível com an-

tibióticos para evitar que crises hemolíticas sejam precipitadas (CANÇADO *et al.*, 2021).

Já os glicocorticóides, são considerados uma terapia empírica (sem estudos randomizados e sem benefícios claros). Porém, podem ser utilizados em situações específicas e durante apenas alguns dias, para reduzir a gravidade e a duração das crises hemolíticas (CANÇADO *et al.*, 2021).

Em pacientes sem eculizumabe e com clones de HPN > 50%, sem contraindicação conhecida à anticoagulação e contagem de plaquetas estável ($>100.000/\text{mm}^3$), deve ser administrada profilaxia primária com anticoagulantes orais, como cumarínicos. A prevenção secundária com eculizumabe é apropriada em pacientes que já tiveram evento tromboembólico relacionado à HPN ou que são considerados de alto risco para tal (CANÇADO *et al.*, 2021; OLIVER & PATRIQUIN, 2023).

TRANSPLANTE ALOGÊNICO DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS

O transplante na HPN é raro devido aos bons resultados obtidos com a utilização do eculizumab e à significativa morbi-mortalidade deste procedimento. Portanto, é considerado apenas para pacientes que correm risco de vida como os que desenvolveram anemia aplástica grave e/ou não responderam a terapia com eculizumab. Assim, essa decisão deve ser discutida entre o paciente e um clínico com experiência no manejo da HPN (CANÇADO *et al.*, 2021; DU & HAN, 2021).

ECULIZUMABE

O eculizumabe é um anticorpo monoclonal anti-C5, aprovado pela ANVISA em 2017, que inibe a ativação final do complemento por se ligar ao C5 e impedir a formação do complexo de ataque a membrana (C5b-9), reduzindo a contínua ativação do complemento e lise das hemácias (**Figura 10.2**, a seguir). A inibição do C5 aumentou a sobrevida dos pacientes com HPN,

além de melhorar significativamente os sintomas e a qualidade de vida e reduzir significativamente a hemólise, o número de eventos trombóticos, bem como de transfusões sanguíneas (HILLMEN *et al.*, 2006; CANÇADO *et al.*, 2021; DU & HAN, 2021).

Eculizumabe é utilizado principalmente em pacientes com hemólise, evidenciado por DHL 1,5 vezes acima do valor da normalidade, com anemia sintomática, que tiveram eventos trombóticos relacionados a HPN, complicações associadas a hemólise como disfunção renal e hipertensão pulmonar, dores abdominais, disfagia e/ou disfunção erétil, assim como gravidez. Como o tratamento não atua na mutação do gene PIGA, o tratamento deverá ser administrada durante toda a vida do paciente (CANÇADO *et al.*, 2021; DU & HAN, 2021).

Infelizmente, existem limitações para seu uso. Pacientes que apresentam falência de medula óssea como a principal manifestação da doença não são elegíveis para o uso do eculizumabe (DU & HAN, 2021; CANÇADO, *et al.*, 2021).

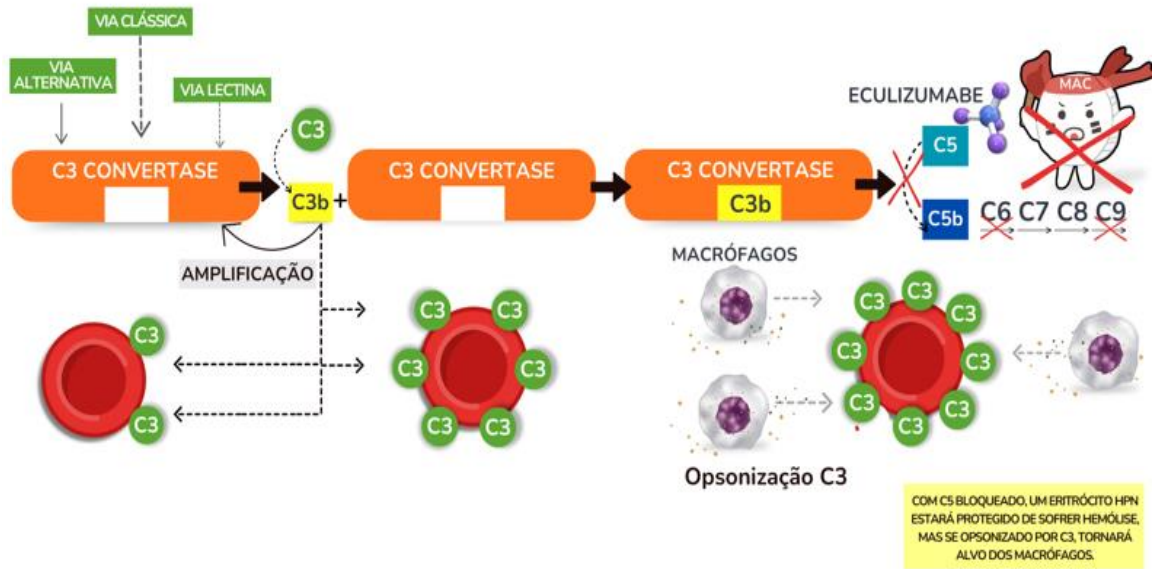
Um efeito adverso importante do Eculizumabe é o aumento do risco de infecções graves

e potencialmente fatais por *Neisseria*, incluindo *N. meningitidis*. É fortemente recomendado que a vacinação tetravalente contra os sorotipos ACYW135 e B seja administrada aos doentes, pelo menos duas semanas antes de receberem a primeira dose da medicação (CANÇADO *et al.*, 2021; DU & HAN, 2021).

Outras abordagens para bloquear a ativação do complemento, incluindo anticorpos monoclonais e outras proteínas anti-complemento (inibidores de peptídeos, inibidores de pequenas moléculas e receptores chamariz), estão em vários estágios de desenvolvimento pré-clínico/clínico. Semelhante ao eculizumabe, em termos de eficácia e segurança, o ravulizumabe é um novo anticorpo monoclonal que se liga ao C5 para evitar a clivagem do C5 pelas C5 convertases e tem a vantagem de, por apresentar meia-vida mais longa, poder ser administrado a cada oito semanas (CANÇADO *et al.*, 2021).

A inativação mais precoce do complemento com inibidores de C3, como pegcetacoplan, são boas opções quando ocorre hemólise de escape, reduzindo a necessidade transfusional, mantendo a eficácia na proteção contra fenômenos trombóticos (HILLMEN *et al.*, 2021).

Figura 10.2 Ativação do complemento na hemoglobinúria paroxística noturna e mecanismo de ação do eculizumabe.



Fonte: Autoria própria.

CONCLUSÃO

Este trabalho buscou elucidar os mecanismos fisiopatológicos subjacentes à HPN, bem como as opções de diagnóstico e tratamento disponíveis atualmente. A compreensão dos processos envolvidos na HPN é fundamental para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes e para melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Embora muito progresso tenha sido feito no tratamento dessa doença,

ainda há desafios significativos a serem enfrentados, incluindo a necessidade de terapias mais direcionadas e aprimoradas, bem como uma maior conscientização e apoio aos pacientes. É imperativo que se continue a investir em pesquisa e desenvolvimento para avançar no manejo da HPN e, assim, proporcionar melhores resultados clínicos e uma melhor qualidade de vida para aqueles afetados por esta condição.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- CANÇADO, Rodolfo D. *et al.* Consensus statement for diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Hematology, transfusion and cell therapy*, v. 43, p. 341-348, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.06.006>
- DU, Yali; HAN, Bing. Advances in hematopoietic stem cell transplantation for patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Transplantation and Cellular Therapy*, v. 27, n. 4, p. 301-307, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.jct.2020.11.004>
- GUALANDRO, Sandra Fatima Menosi *et al.* Characteristics of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients in Brazil: A retrospective administrative claims database analysis of PNH patients in Brazilian public healthcare system. *Plos one*, v. 18, n. 7, p. e0288708, 2023. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0288708>.
- HILLMEN, Peter *et al.* The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *New England Journal of Medicine*, v. 355, n. 12, p. 1233-1243, 2006. DOI:10.1056/NEJMoa061648
- HILLMEN, Peter *et al.* Pegcetacoplan versus Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *New England Journal Of Medicine*, [S.L.], v. 384, n. 11, p. 1028-1037, 18 mar. 2021. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa2029073>.
- JALBERT, Jessica J. *et al.* Epidemiology of PNH and real-world treatment patterns following an incident PNH diagnosis in the US. *Blood*, v. 134, p. 3407, 2019. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2019-125867>.
- MORADO, Marta *et al.* Diagnostic screening of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Prospective multicentric evaluation of the current medical indications. *Cytometry Part B: Clinical Cytometry*, v. 92, n. 5, p. 361-370, 2017. <http://dx.doi.org/10.1002/cyto.b.21480>.
- OLIVER, Monika; PATRIQUIN, Christopher J. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Current Management, Unmet Needs, and Recommendations. *Journal of Blood Medicine*, p. 613-628, 2023. DOI:10.2147/JBM.S431493
- PARKER, Charles J. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: an historical overview. *ASH Education Program Book*, v. 2008, n. 1, p. 93-103, 2008. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2008.1.93>
- SZLENDAK, Urszula *et al.* Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: advances in the understanding of pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Pol Arch Intern Med*, v. 132, n. 6, p. 16271, 2022. <http://dx.doi.org/10.20452/pamw.16271>

Capítulo 11

COMPARAÇÃO DAS ABORDAGENS CIRÚRGICAS MINIMAMENTE INVASIVAS NO TRATAMENTO DO CÂNCER DE PULMÃO

ANTERO GOMES NETO¹
ANA VICTORIA DANTAS MOTA RAMALHO²
HELENA REBONATO DELAZARI²
JOÃO LUCAS FERNANDES DA SILVA²
MANOEL ALVES MOTA NETO²
MARIA EDUARDA CAVALCANTE DA ROCHA²
MARIA LUIZA DE BARROS SOUSA²
SARAH BEATRIZ MURITIBA DELGADO²
STEFANY STELA LIMA SILVA²
THAMIRIS ALMEIDA SARAIVA LEÃO²
THIAGO GITIRANA ROCHA²

1. Docente – Universidade Federal do Ceará
2. Discentes- Universidade Federal do Ceará

Palavras-chave: Câncer de Pulmão, VATS; RATS.

DOI 10.59290/978-65-6029-135-5.11

INTRODUÇÃO

O câncer de pulmão é, atualmente, a principal causa de morte por câncer no mundo, o que se deve, em parte, ao fato de que muitas neoplasias pulmonares são diagnosticadas em estádios clínicos avançados (NASIN *et al.*, 2019). O tratamento do câncer de pulmão varia de acordo com o tipo histológico e o estadiamento do tumor. Ademais, a biologia molecular e mutações de EGFR, ALK, ROS e outros genes definem o tipo atual de terapia driver; assim como a expressão de PDL-1 é importante para a realização de imunoterapia. Para o Câncer de Pulmão de Não Pequenas Células (CPNPC), responsável por cerca de 85% das neoplasias pulmonares epiteliais, o tratamento cirúrgico em estágios iniciais (estádios I e II) é considerado como a terapia de escolha e como método potencialmente curativo, com sobrevida de até 73% em 5 anos no estágio I (HOY *et al.*, 2019).

A cirurgia do CPNPC que era tradicionalmente feita por toracotomia aberta, nas duas últimas décadas passou a ser feita por técnicas minimamente invasivas por vídeo, também chamada de cirurgia torácica videoassistida (VATS), e mais recentemente por cirurgia torácica assistida por robô (RATS) (PINTO FILHO & CAMARGO, 2019), o que representou um novo paradigma para a cirurgia torácica e para o tratamento do câncer de pulmão. Em relação aos tipos de ressecção pulmonar, a lobectomia que foi o padrão-ouro durante muito tempo, tem sido substituída por outras abordagens, como a segmentectomia anatômica e a ressecção em cunha, para tumores periféricos menores que 2 cm e sem comprometimento linfonodal das cadeias N1.

Portanto, considerando os aspectos abordados anteriormente, o seguinte estudo foi realizado com o objetivo de avaliar as estratégias terapêuticas cirúrgicas minimamente invasivas

para o tratamento do câncer de pulmão, explicar suas diferenças e comparar as vantagens e desvantagens da VATS e da RATS. Além disso, comparar o resultado das técnicas de ressecção pulmonar, lobectomia e segmentectomia, tendo em vista o surgimento de estudos que questionam a lobectomia como padrão-ouro em casos específicos de CPNPC (SAJI *et al.*, 2022).

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, efetuada durante o mês de maio de 2024, por meio de pesquisas nas bases de dados: *SciELO*, *PubMed* e *Google Scholar*, além de livros na plataforma Minha Biblioteca, programa ofertado pela Universidade Federal de Fortaleza. Utilizou-se os descritores: “câncer de pulmão”, “VATS”, “RATS”, “segmentectomia” e “lobectomia”.

Para a seleção dos estudos, foram utilizados os seguintes critérios de inclusão: artigos nos idiomas português e inglês que abordassem a temática em questão, com estudos do tipo revisão sistemática, meta-análise e livros de cirurgia torácica, disponibilizados na íntegra. Em contrapartida, determinou-se como critérios de exclusão: artigos duplicados, em forma de resumo, que não se enquadravam na proposta em evidência e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Os trabalhos obtidos foram então submetidos à análise minuciosa, e os resultados foram divididos de forma a comparar os tratamentos cirúrgicos do câncer de pulmão por segmentectomia e lobectomia, assim como por meio das técnicas de VATS e RATS.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

LOBECTOMIA VERSUS SEGMENTECTOMIA

A ressecção pulmonar constitui o tratamento padrão ouro para o câncer de pulmão em estágio inicial, sendo apenas a lobectomia o pro-

cedimento de escolha na origem dessa abordagem terapêutica (TANE *et al.*, 2022).

Ao longo das duas últimas décadas, a segmentectomia ganhou espaço como procedimento alternativo à lobectomia em se tratando de CPNPC em estágio inicial, com o aumento do diagnóstico precoce do câncer de pulmão a partir do *screening* com tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR), constituindo-se como uma abordagem terapêutica poupadora de parênquima pulmonar (SAJI *et al.*, 2022).

A ressecção sublobar é bem indicada para pacientes elegíveis para a lobectomia que apresentam tumor periférico de pequeno tamanho (na literatura atual estabelecido em estudos randomizados controlados para até 2 centímetros) sem comprometimento de linfonodos (TANE *et al.*, 2022; SAJI *et al.*, 2022; ALTORKI *et al.*, 2023).

O estudo controlado, randomizado, de fase 3, multicêntrico, realizado em 70 instituições no Japão, JCOG0802/WJOG4607L, para verificar a não-inferioridade da segmentectomia como opção terapêutica, quando comparada à lobectomia, para o CPNPC estágio IA até 2 centímetros, foi realizado com 1106 pacientes, em que 554 foram submetidos à lobectomia e 552 foram submetidos à segmentectomia, entre 2009 e 2014. A sobrevida global em 5 anos foi de 94,3% para segmentectomia e 91,1% para lobectomia, com $p < 0.0001$ para não-inferioridade e $p = 0.0082$ para superioridade. A recidiva local foi de 10.5% para aqueles submetidos à segmentectomia e 5.4% para lobectomias realizadas.

Nesse contexto, recidivas locais ocorreram mais nos pacientes que realizaram segmentectomia, mas não foi constatada diferença significativa na sobrevida global e na sobrevida livre de recidiva, achado considerado inesperado pelos pesquisadores (SAJI *et al.*, 2022).

Outro estudo multicêntrico, randomizado, controlado, internacional, de fase 3 e de não-inferioridade, importante de ser relatado na comparação das abordagens terapêuticas de segmentectomia e lobectomia, foi o *Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 140503*. Nessa investigação, 340 pacientes foram submetidos à ressecção sublobar e 357 pacientes foram submetidos à ressecção lobar, entre 2007 e 2017, para o CPNPC estágio IA até 2 centímetros. A sobrevida global em 5 anos foi de 80.3% (IC 95%) após ressecção sublobar e 78,9% (IC 95%) para ressecção lobar. Não foram observadas diferenças significativas na incidência de recidiva locorregional.

Além disso, no estudo CALGB 140503, após 6 meses da ressecção cirúrgica, foi analisada a função pulmonar, incluindo o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) e a capacidade vital forçada (CVF) para os dois procedimentos. A redução do VEF1 predito em relação à linha de base foi maior na lobectomia (-6.0; IC 95%) que na segmentectomia (-4.0; IC 95%) (ALTORKI *et al.*, 2023). De maneira similar, a redução da CVF foi maior na ressecção lobar (-5.0; IC 95%) quando comparada à segmentectomia (-3.0; IC 95%).

Dessa forma, nos pacientes com CPNPC periférico até 2 centímetros sem comprometimento linfonodal, em estágio IA, a segmentectomia não foi uma abordagem terapêutica inferior comparativamente à lobectomia, em relação à sobrevida global em 5 anos e à sobrevida livre de recidiva (TANE *et al.*, 2022; SAJI *et al.*, 2022; ALTORKI *et al.*, 2023).

VATS (TORACOSCOPIA VIDEOASSISTIDA)

A ressecção cirúrgica do tumor associada com linfadenectomia sistemática, por toracotomia tradicional ou por técnicas de cirurgias minimamente invasivas, é o principal tratamento para o câncer de pulmão nos estádios I e II (MA *et al.*, 2021). No entanto, desde o início da dé-

cada de 1990, com o começo da cirurgia torácica vídeo assistida (VATS), as técnicas de cirurgias minimamente invasivas representaram grandes avanços e vantagens quando comparadas com a toracotomia aberta (MA *et al.*, 2021).

Atualmente, estudos mostram e reconhecem as reais vantagens da VATS em relação à toracotomia aberta, para o tratamento do câncer de pulmão (TSUBOKAWA *et al.*, 2015; GHALY *et al.*, 2016). As principais vantagens são: menor perda de sangue durante o procedimento, menos dor pós-operatória, menos complicações em decorrência do procedimento, recuperação mais rápida e menor tempo de permanência hospitalar, o que leva a uma redução de custos gerais, e menores taxas de mortalidade (TSUBOKAWA *et al.*, 2015; GHALY *et al.*, 2016). Analisando isso, é possível compreender a evolução que essa técnica cirúrgica teve nas últimas décadas e, simultaneamente, entender a colaboração que ela deu para o melhor tratamento dos pacientes.

RATS (TORACOSCOPIA ASSISTIDA POR ROBÔ)

Além da VATS, recentemente, foi notória, dentro do âmbito da cirurgia minimamente invasiva, a evolução e ascendente utilização da cirurgia torácica assistida por robô (RATS). Com a evolução dos sistemas de cirurgia robótica, como o Da Vinci, essa técnica tem sido utilizada em diversas áreas, como em cirurgias do trato urinário, cardiovascular, hepatobiliar, entre outras (MA *et al.*, 2021).

A cirurgia robótica apresenta vantagens significativas. Uma das principais é a maior amplitude e exatidão das manobras e movimentos dentro da cavidade torácica, proporcionada pela tecnologia avançada dos robôs braços robóticos¹⁴. Além disso, a visualização tridimensional oferecida por esses sistemas permite aos cirurgiões uma visão mais detalhada e precisa das

estruturas anatômicas, melhorando assim a eficácia da intervenção (TERRA *et al.*, 2019).

É importante notar que a cirurgia torácica assistida por robô ainda é uma prática relativamente recente. As primeiras aplicações de plataformas de cirurgia robótica à cirurgia do pulmão aconteceram na década de 2000, desde então estudos vêm mostrando a viabilidade da RATS para o tratamento do câncer de pulmão (TERRA *et al.*, 2016; TERRA *et al.*, 2019; MA, 2021; SHAH *et al.*, 2022; TUPPER *et al.*, 2024). No Brasil, as primeiras cirurgias robóticas torácicas foram realizadas em 2010, mas a primeira série de casos de ressecções pulmonares anatômicas só ocorreu em 2016 (TERRA *et al.*, 2016). Esta implementação recente ressalta a necessidade contínua de estudos e análises de casos para avaliar plenamente os benefícios e limitações dessa abordagem em relação às outras técnicas anteriormente citadas.

VATS VERSUS RATS

As vantagens que a RATS e a VATS proporcionam são intrinsecamente semelhantes, como a menor incidência de complicações, porém a primeira tem um maior refino tecnológico (MANERIKAR *et al.*, 2021).

Nesse contexto de aprimoramento tecnológico, é imprescindível, portanto, analisar criticamente as diferenças e os resultados, os quais nem sempre são significativamente divergentes, entre o tratamento cirúrgico para câncer de pulmão utilizando a VATS e a RATS, bem como reforçar que cada técnica utilizada possui sua própria característica e forma de realização (SHAH *et al.*, 2022; HUANG *et al.*, 2023).

Uma das principais diferenças é a necessidade de um assistente cirúrgico qualificado, o qual pode ser opcional na cirurgia assistida por robôs, mas na cirurgia assistida por vídeo tal presença é imprescindível (SHAH *et al.*, 2022). Por isso, na VATS é necessário que tenha outra pessoa auxiliando o cirurgião, por exemplo, as-

pirando o sangue para melhorar o campo de visão, ao passo que na RATS o cirurgião pode se autoajudar, não havendo a necessidade de um assistente (RAMAN *et al.*, 2020; SHAH *et al.*, 2022). Ao não precisar de um assistente, a RATS tem certa vantagem se comparada à VATS, haja visto que nem sempre é possível ter a presença de um assistente cirúrgico qualificado em todo procedimento, influenciando nos resultados cirúrgicos (SHAH *et al.*, 2022). No entanto, apesar de haver estudos que abordem que a presença do cirurgião assistente possa ser opcional na RATS, na prática, há a presença de um cirurgião assistente ao lado do paciente na maioria das cirurgias robóticas, sendo ele qualificado ou não.

Vale ressaltar que a RATS necessita de uma equipe cirúrgica mais experiente e mais dedicada especificamente para a cirurgia robótica, além de uma maior exigência do conhecimento íntimo da anatomia pulmonar, fatores que podem estabelecer desvantagens operacionais em relação à VATS (PINTO FILHO & CAMARGO, 2019).

Além disso, é adequado mencionar algumas vantagens que a RATS tem quando comparado a VATS, como possuir uma curva de aprendizado menor, ter uma óptica tridimensional, diferente da VATS que é apenas bidimensional, boa manobrabilidade dos instrumentos, ao contrário da VATS a qual possui uma escassez de flexibilidade (PINTO FILHO & CAMARGO, 2019; CATELLI *et al.*, 2023). No entanto, a RATS possui um custo relacionado à aquisição do robô, manutenção, entre outros fatores, maior que o da VATS, tornando-se mais difícil colocá-la em prática (MA *et al.*, 2021; CATELLI *et al.*, 2023; HUANG *et al.*, 2023).

Outra diferença entre as duas técnicas é a sensação tátil, visto que enquanto na VATS possa existir, mesmo em baixa escala, principalmente, quando comparado à cirurgia aberta,

um feedback tátil, na RATS não há essa sensação (RAMAN *et al.*, 2020; CATELLI *et al.*, 2023). Sendo assim, uma desvantagem da RATS quando comparado à VATS, pois a impossibilidade de ter a referida sensibilidade através do robô interfere diretamente em uma maior complexidade e maior risco de uma possível danificação de, por exemplo, vasos sanguíneos (SHAH *et al.*, 2022; CATELLI *et al.*, 2023). Contudo, cirurgiões experientes realizam o procedimento com maior segurança e menores chances de complicações, mesmo sem ter a sensação tátil (RAMAN *et al.*, 2020).

A maioria dos resultados dos estudos são favoráveis à RATS, embora não relatam nenhuma diferença significativa entre as duas técnicas (MA *et al.*, 2021; MANERIKAR *et al.*, 2021; SHAH *et al.*, 2022; HUANG *et al.*, 2023; TUPPER *et al.*, 2024). Eles evidenciaram que na RATS, por exemplo, houve menor perda de sangue intra operatória e, por conseguinte, menor número de transfusões de sangue intraoperatórias; uma maior sobrevida livre de doença; menor conversão para cirurgia aberta; mais números de estações de linfonodos dissecadas, sendo seu uso vantajoso na linfadenectomia; essa técnica possui também uma vantagem no controle da hemorragia (MA *et al.*, 2021; MANERIKAR *et al.*, 2021; SHAH *et al.*, 2022; HUANG *et al.*, 2023; TUPPER *et al.*, 2024). Tais estudos também relataram que não houve diferença significativa quando comparada, entre a VATS e a RATS, a sobrevivência a curto prazo, tempo de permanência hospitalar, tempo de readmissão em 30 dias, mortalidade de 30 dias (MANERIKAR *et al.*, 2021; SHAH *et al.*, 2022; HUANG *et al.*, 2023; TUPPER *et al.*, 2024). Por fim, é necessário mencionar que, apesar da VATS possuir um tempo de cirurgia menor em um maior número de lobectomias, um estudo recente destacou que lobectomias assistidas por robótica podem ser mais rápidas quando reali-

zadas por cirurgiões experientes na técnica (TUPPER *et al.*, 2024). Além de que essa diferença entre o tempo de procedimento também é justificado devido à ausência de sensações táteis da RATS, o que dificulta a cirurgia e exige maior cuidado ao realizá-la (CATELLI *et al.*, 2023).

Por fim, pode-se também analisar os resultados dessas técnicas em diferentes procedimentos, comparando-as quando realizadas em uma lobectomia ou segmentectomia. À medida que na lobectomia pulmonar houve diferença na duração de drenagem do tubo torácico, na taxa de recorrência, no número de linfonodos dissecados, na taxa de conversão, nas complicações gerais e na internação (todos os dados sendo mais favoráveis para quando utilizado a RATS), na segmentectomia pulmonar, não houve uma diferença significativa desses aspectos mencionados. Entretanto, a RATS continuou com uma tendência de vantagem sobre a VATS (MA *et al.*, 2021).

CONCLUSÃO

A escolha da técnica cirúrgica a ser realizada para o tratamento do câncer de pulmão depende de alguns fatores, sendo os principais a

capacidade técnica do cirurgião e de sua equipe auxiliar, além da necessidade de compra de equipamentos de alto custo. Quando se compara os dois tipos de ressecção pulmonar, lobectomia e segmentectomia, a segunda possibilita uma maior preservação do parênquima pulmonar, mas ambas possuem sobrevida global em cinco anos muito similares. Já para a VATS e a RATS, há uma maior possibilidade de sensação tátil da primeira, mas a segunda permite uma maior flexibilidade dos instrumentos, além da sua visão tridimensional.

Diante do exposto, as técnicas cirúrgicas minimamente invasivas possibilitam benefícios não só para o paciente, ao ter menores complicações pós-operatórias, mas também reduzindo os custos hospitalares, devido aos menores tempos de internação hospitalar. Sendo vantagens importantes quando se comparado a cirurgias tradicionais, como uma toracotomia aberta. Entretanto, para uma mais ampla difusão de cirurgias feitas por VATS ou RATS há obstáculos a serem superados, visto que elas necessitam de capacitação técnica do cirurgião e de seus auxiliares, além de haver necessidade de compra de equipamentos caros.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALTORKI, Nasser *et al.* Lobar or sublobar resection for peripheral stage IA non–small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*, v. 388, n. 6, p. 489-498, 2023. DOI: 10.1056/NEJMoa2212083.
- CATELLI, C. *et al.* Robotic-Assisted (RATS) versus Video-Assisted (VATS) lobectomy: a monocentric prospective randomized trial. *European Journal of Surgical Oncology*, v. 49, n. 12, p. 107256, 2023. Epub 2023 Oct 31. PMID: 37925829. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2023.107256>
- GHALY, Galal *et al.* Video-assisted thoracoscopic surgery is a safe and effective alternative to thoracotomy for anatomical segmentectomy in patients with clinical stage I non-small cell lung cancer. *The Annals of thoracic surgery*, v. 101, n. 2, p. 465-472, 2016. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2015.06.112>
- HOY, Haley; LYNCH, Thuy; BECK, Monica. Surgical treatment of lung cancer. *Critical Care Nursing Clinics*, v. 31, n. 3, p. 303-313, 2019. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cnc.2019.05.002>
- HUANG, Shibo *et al.* Comparison of robot-assisted thoracic surgery versus video-assisted thoracic surgery in the treatment of lung cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Frontiers in Oncology*, v. 13, p. 1271709, 2023. PMID: 38023124; PMCID: PMC10646752. DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2023.1271709>
- MA, Jianglei *et al.* Robot-assisted thoracic surgery versus video-assisted thoracic surgery for lung lobectomy or segmentectomy in patients with non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *BMC cancer*, v. 21, p. 1-16, 2021. PMID: 33941112; PMCID: PMC8094485. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s12885-021-08241-5>
- MANERIKAR, Adwaiy *et al.* Comparative effectiveness of surgical approaches for lung cancer. *Journal of Surgical Research*, v. 263, p. 274-284, 2021. Epub 2020 Dec 9. PMID: 33309173; PMCID: PMC8169528. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jss.2020.10.020>
- NASIM, Faria; SABATH, Bruce F.; EAPEN, George A.. Lung Cancer. *Medical Clinics Of North America*, [S.L.], v. 103, n. 3, p. 463-473, maio 2019. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mcna.2018.12.006>
- PINTO FILHO, Darcy Ribeiro; CAMARGO, José J. *Cirurgia Torácica Contemporânea, 1ª Ed.*. Thieme Revinter, 2019. ISBN: 978-85-5465-167-1
- RAMAN, Vignesh *et al.* Robot-vs video-assisted thoracoscopic lobectomy for early lung cancer. *JNCI Cancer Spectrum*, v. 4, n. 5, p. pkaa031, 2020. PMID: 33215061; PMCID: PMC7660032. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/jncics/pkaa031>
- SAJI, Hisashi *et al.* Segmentectomy versus lobectomy in small-sized peripheral non-small-cell lung cancer (JCOG0802/WJOG4607L): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled, non-inferiority trial. *The Lancet*, v. 399, n. 10335, p. 1607-1617, 2022. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02333-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02333-3)
- SHAH, Anuj S. *et al.* Self-assisting robot-assisted pulmonary lobectomy has favorable outcome compared to VATS lobectomy. *Journal of Thoracic Disease*, v. 14, n. 9, p. 3187, 2022. PMID: 36245613; PMCID: PMC9562502. DOI: <http://dx.doi.org/10.21037/jtd-22-176>
- TANE, Shinya *et al.* Segmentectomy versus lobectomy for inner-located small-sized early non-small-cell lung cancer. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*, v. 35, n. 4, p. ivac218, 2022. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/icvts/ivac218>
- TERRA, Ricardo Mingarini *et al.* Robotic pulmonary lobectomy for lung cancer treatment: program implementation and initial experience. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 42, p. 185-190, 2016. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/s1806-37562015000000212>
- TERRA, Ricardo Mingarini *et al.* Robotic thoracic surgery for non-small cell lung cancer: initial experience in Brazil. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 46, n. 01, p. e20190003, 2019. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/1806-3713/e20190003>
- TSUBOKAWA, Norifumi *et al.* Comparison of postoperative pain after different thoracic surgery approaches as measured by electrical stimulation. *The Thoracic and cardiovascular surgeon*, v. 63, n. 06, p. 519-525, 2015. DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0035-1546427>
- TUPPER, Haley I. *et al.* Video-Assisted vs Robotic-Assisted Lung Lobectomies for Operating Room Resource Utilization and Patient Outcomes. *JAMA Network Open*, v. 7, n. 5, p. e248881-e248881, 2024. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.8881>

Capítulo 12

SÍNDROME DA VEIA CAVA SUPERIOR COMO MANIFESTAÇÃO ONCOLÓGICA PULMONAR

ANA JULIA SARAGOÇA CIMOLIN¹
ANDRÉ LUÍS VARELA BAUMGARTNER¹
ANDREZZA VERRI LUCCA¹
ARIANE FURBRINGER¹
BRUNO MAZZOCHI BINOTTO¹
FERNANDO RODRIGUES MAGANHA¹
GABRIELA CAROLINE DA COSTA KUTZLIEB¹
GÉLIO LUIZ CORREA¹
GIULIA FERRANDIN¹
GIULIA VERONICA GARCIA MAES NUNES¹
JÉSSICA SANTOS SAUDADE¹
LETÍCIA MARIA FURLAN DA SILVA¹
MARCOS ANTONIO CARDOSO¹
MUHAMED READ ALI TAYEH²
RAFAEL DA SILVA¹

1. Discentes - Medicina da Universidade do Vale do Itajaí (UNIVALI).
2. Docente – Medicina da Universidade do Vale do Itajaí (UNIVALI).

Palavras-chave: Neoplasias pulmonares; Síndrome da veia cava superior; Obstrução da veia cava superior.

DOI

10.59290/978-65-6029-135-5.12

INTRODUÇÃO

Em primeira análise, convém ressaltar que a Síndrome da Veia Cava Superior (SVCS) é desencadeada por conta de uma compressão ou obstrução da veia cava superior. Tal síndrome pode ser causada não só por fatores intravasculares, ou seja, causas que derivam de dentro da própria veia, como também por fatores externos à veia - extravasculares. Sob essa perspectiva, como resultado dessa compressão ou obstrução, o fluxo de sangue é comprometido, levando a uma estase sanguínea nas veias que drenam para a veia cava superior, que culmina em uma série de sintomas e complicações pulmonares, cardíacas e até mesmo neurológicas (NUNES *et al.*, 2023).

Dentre as causas mais comuns da Síndrome da Veia Cava Superior (SVCS), portanto, estão as malignidades, destacando-se o câncer de pulmão entre os principais responsáveis. No que concerne às manifestações clínicas da SVCS, estas podem variar de acordo com o grau de compressão venosa, a presença de vias colaterais, a velocidade com que a obstrução se desenvolve e a causa subjacente. Já os sinais e sintomas mais comuns incluem edema facial e dos membros superiores, que é um dos primeiros e mais visíveis sinais da síndrome. A dispneia também é comum devido à pressão sobre as vias respiratórias e os pulmões. Outros sintomas incluem tosse persistente, rouquidão devido à compressão do nervo laríngeo recorrente, plethora facial (vermelhidão e sensação de calor na face) e veias colaterais distendidas no pescoço e tórax, que surgem como uma tentativa do corpo de desviar o fluxo sanguíneo ao redor da obstrução. Embora esses sintomas sejam desconfortáveis e preocupantes, a SVCS é considerada uma emergência oncológica

principalmente quando há a presença de sintomas neurológicos, tais como cefaleia, confusão, tontura, síncope e, em casos graves, alterações no estado de consciência e até convulsões. Isso ocorre porque a obstrução severa da veia cava superior pode levar a um aumento da pressão intracraniana, comprometendo o fluxo sanguíneo adequado para o cérebro (COSTA *et al.*, 2018).

O tratamento da SVCS como manifestação oncológica pulmonar envolve quimioterapia para neoplasias quimiossensíveis, radioterapia paliativa em casos selecionados, colocação de *stents* endovasculares para alívio rápido dos sintomas obstrutivos e tratamento definitivo do tumor primário, que pode incluir cirurgia, quimioterapia, radioterapia e terapia direcionada. O reconhecimento precoce dos sintomas e a intervenção oportuna são fundamentais, especialmente em pacientes com SVCS causada por compressão extrínseca por câncer de pulmão não pequenas células, que apresentam prognóstico reservado (SAADI *et al.*, 2018).

Assim, dentre as etiologias supracitadas, este trabalho objetiva abordar acerca de causas neoplásicas pulmonares que ocasionam uma compressão extrínseca da Veia Cava Superior, compreendendo de um desenvolvimento de neoplasia pulmonar direita, no qual o câncer de células não pequenas é o mais frequente seguido daquele de pequenas células (NUNES *et al.*, 2023).

Dessa maneira, o trabalho irá discorrer sobre a Síndrome da Veia Cava como manifestação oncológica pulmonar, ressaltando sua fisiopatologia e manifestações clínicas, quais os tipos de câncer que geralmente estão associados, outras possíveis causas dessa síndrome, além de seu diagnóstico e prognóstico, finalizando com o tratamento da mesma.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa realizada no período de maio de 2024, por meio de pesquisas nas bases de dados: CAPES periódicos, Google Acadêmico, LILACS, MedLine, PubMed e SciELO. Foram utilizados os descritores: “Síndrome da Veia Cava Superior” e “neoplasias pulmonares”. Desta busca foram encontrados 25 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

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

Após os critérios de seleção restaram 25 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: fisiopatologia e manifestações clínicas; cânceres de pulmão associados; outras causas; diagnóstico e prognóstico; e tratamento.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

FISIOPATOLOGIA E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A Veia Cava Superior (VCS) é um vaso de aproximadamente 7cm de comprimento e 2cm de diâmetro, sendo que um diâmetro transversal menor que 1,07 cm já representa uma obstrução desse vaso. Ela é responsável pela drenagem do sangue da parte superior do corpo (acima do diafragma) para o átrio direito, o que inclui a cabeça, a região cervical, os membros superiores e o tronco superior. Assim, coleta o sangue proveniente das veias jugulares, veias subclá-

vias e veia ázigos, o que representa cerca de um terço da drenagem do sangue venoso (MOORE & DALLEY, 2017; SHAH *et al.*, 2023).

A Síndrome da VCS resulta de uma obstrução parcial ou completa do fluxo sanguíneo venoso recebido da VCS em direção ao átrio direito, a qual pode ocorrer por diversas alterações anatômicas patológicas, intrínsecas ou extrínsecas à VCS. A gravidade da obstrução é resultante do grau de obstrução e da velocidade de estabelecimento da patologia, resultando em uma série de manifestações clínicas devido ao aumento da pressão venosa na parte superior do corpo (FERREIRA *et al.*, 2014; QUENCER, 2022).

De acordo com os princípios da fisiologia hemodinâmica, a obstrução da veia cava superior impede o retorno venoso das veias braquiocefálicas para o átrio direito, levando a uma elevação da pressão venosa (20 a 40 mmHg proximal à obstrução) dos capilares das regiões drenadas por estas veias, incluindo cabeça, região cervical e membros superiores. Essa pressão aumentada promove extravasamento de fluido para o interstício, causando edema, principalmente na face e no pescoço. Guyton & Hall (2021) explicam que o aumento da pressão venosa central devido à obstrução também poderia comprometer o débito cardíaco, uma vez que o retorno venoso reduzido diminui o enchimento ventricular e, conseqüentemente, o volume sistólico. Entretanto, de acordo com Azizi *et al.* (2020), a obstrução da VCS raramente promove comprometimento hemodinâmico, salvo nos casos em que há compressão de câmaras cardíacas por massas neoplásicas.

Os sintomas mais comuns apresentados no curso da SVCS são o edema de face, pescoço e mãos; associados à distensão de veias no tecido subcutâneo, cianose ou pletora; dor torácica; sintomas respiratórios devido à edema em estruturas do trato respiratório, incluindo a farin-

ge e laringe (dispneia, estridor, tosse e rouquidão) e manifestações neurológicas (cefaleia, confusão, distúrbios visuais/auditivos ou mesmo a morte por meio de herniação encefálica). Ressalta-se que o acometimento da faringe também poderá ser evidente através de episódios de disfagia. A função cardíaca também pode estar comprometida em virtude do efeito de massa no coração ou pelo retorno venoso prejudicado nas câmaras direitas, face à obstrução da VCS. Os sintomas geralmente pioram quando em posição supina. Outros sinais e sintomas específicos do agente causal da obstrução também podem ser evidenciados (QUENCER, 2022; SHAH *et al.*, 2023).

Tabela 12.1 Incidência dos sinais e sintomas da SVCS.

SINAIS E SINTOMAS	INCIDÊNCIA (%)
Edema Facial	60 a 100%
Veias cervicais distendidas não pulsáteis	27 a 86%
Veias torácicas distendidas	38 a 67%
Dispneia e tosse	23 a 70%
Edema nos braços	14 a 75%
Rouquidão e/ou estridor	0 a 20%
Síncope e/ou cefaleia	6 a 13%
Confusão, obnubilação	0 a 5%

Fonte: Adaptado de Azizi *et al.* (2020).

Quando o desenvolvimento dos sintomas ocorre ao longo de semanas a meses, é possível observar a formação de circulação colateral, sobretudo através do sistema ázigos, veias marmárias internas, veias torácicas laterais ou veias mediastínicas (GAUDÊNCIO *et al.*, 2021). A severidade dos sintomas está diretamente relacionada com a extensão da obstrução venosa e inversamente relacionado com o desenvolvimento da circulação colateral (SHAH *et al.*, 2023).

A classificação anatômica da SVCS é composta por três níveis de obstrução, sendo diferenciados em proximal, ao nível ou distal à Veia Ázigos, sendo que cada classificação apresentará um direcionamento sanguíneo colateral específico. As obstruções proximais à V. Ázigos apresentam o fluxo sanguíneo encaminhado ao átrio direito por meio do sistema Ázigos e veias intercostais; Obstruções ao nível da V. Ázigos originam o desvio do fluxo sanguíneo venoso através de veias colaterais que são direcionadas à V. Cava Inferior, enquanto que as obstruções distais à V. Ázigos ocasionam o desvio do fluxo venoso via sistema Ázigos e Hemiázigos, de maneira retrógrada, causando sintomas menos graves (AZIZI *et al.*, 2020).

A severidade da SVCS baseada na apresentação clínica foi descrita por Yu *et al.* (2008, apud Azizi *et al.*, 2020), sendo proposto um score de avaliação, o qual varia entre 0 e 5 pontos (**Tabela 12.2**, a seguir).

Tabela 12.2 Sistema de graduação proposto para a síndrome da veia cava superior

GRAU	CATEGORIA	INCIDÊNCIA ESTIMADA (%)	DEFINIÇÃO
0	Assintomático	10	Obstrução radiográfica da veia cava superior na ausência de sintomas
1	Moderado	25	Edema na cabeça ou pescoço (distensão vascular), cianose, pletora
2	Moderado	50	Edema em cabeça ou pescoço com comprometimento funcional (disfagia leve, tosse, comprometimento leve ou moderado dos movimentos da cabeça, mandíbula ou pálpebras, distúrbios visuais causados por edema ocular)
3	Grave	10	Edema cerebral leve ou moderado (cefaleia, tontura) ou edema laríngeo leve ou moderado ou reserva cardíaca diminuída (síncope pós flexão)
4	Risco de vida	5	Edema cerebral significativo (confusão, obnubilação), ou edema laríngeo significativo (estridor) ou comprometimento hemodinâmico significativo (síncope sem fatores precipitantes, hipotensão, insuficiência renal)
5	Fatal	<1	Morte

Fonte: Adaptado de YU *et al.* (2008, apud AZIZI *et al.*, 2020).

CÂNCERES DE PULMÃO ASSOCIADOS

No passado, causas infecciosas como aneurisma de aorta sifilítico e adenopatia mediastinal por tuberculose correspondiam às principais causas de SVCS. Com o surgimento dos antibióticos, as causas malignas sobrepuseram os casos infecciosos, causando até 70% dos casos da síndrome (RICE *et al.*, 2006; FRIEDMAN *et al.*, 2017; AZIZI *et al.*, 2020).

Neoplasias intratorácicas são a principal causa de SVCS, sendo responsáveis por 60 a 85% dos casos. Dentre elas, o câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP), dada a sua predominância global de 80% de todos os cânceres de pulmão, é a causa mais comum da síndrome maligna da VCS, configurando aproximadamente 50% dos diagnósticos etiológicos. Já o câncer do pulmão de pequenas células (CPPC), que representa apenas 15% de todos os cânceres do pulmão, é outra causa comum responsável por 22% de todos os casos de síndrome maligna da VCS (FRIEDMAN *et al.*, 2017; AZIZI *et al.*, 2020).

O câncer de pulmão de não pequenas células representa uma forma agressiva da doença, caracterizada pela rápida disseminação e alta propensão à metastização. A maioria dos casos

está associada ao tabagismo. Muitos pacientes podem ser assintomáticos, com a detecção ocasional do câncer através de exames de imagem, como radiografias ou tomografias computadorizadas realizadas por outros motivos, como investigações cardíacas. Infelizmente, o diagnóstico costuma ocorrer tardiamente, quando o tumor já está avançado e afetando outros órgãos (SANTOS *et al.*, 2019). Assim, dada a sua localização central e o seu rápido crescimento, numa base por paciente, o câncer de pulmão de pequenas células tem aproximadamente 5x mais probabilidade de causar a síndrome da VCS do que o câncer do pulmão de células não pequenas. Embora mais casos estejam relacionados ao câncer de células não pequenas devido à sua prevalência (FRIEDMAN *et al.*, 2017).

Os CPNPC incluem tumores com características prognósticas e comportamentais semelhantes. Os subtipos histológicos mais comuns são o carcinoma de células grandes, o adenocarcinoma e o carcinoma de células escamosas. O carcinoma de células grandes, o menos frequente entre os tipos de CPNPC, origina-se de células epiteliais pulmonares diferenciadas e possui um prognóstico desfavorável devido ao

seu rápido crescimento. Este carcinoma é composto por células volumosas e pode estar localizado em qualquer parte do pulmão (VIEIRA *et al.*, 2017).

As células de adenocarcinoma de pulmão originam-se nos bronquíolos e avançam de alvéolo a alvéolo, cobrindo os espaços alveolares; por isso, geralmente estão localizados na região periférica do pulmão e penetram em vasos linfáticos, por onde podem chegar à pleura e linfonodos hilares e formar metástases. Neste tipo de neoplasia, as metástases à distância aparecem frequentemente e os sintomas no local do tumor são inexistentes ou aparecem na fase tardia (VIEIRA *et al.*, 2017).

Já o carcinoma de células escamosas geralmente se desenvolve no pulmão, especialmente no brônquio central, apresentando crescimento endobrônquico e envolvendo os lobos pulmonares. Esse tipo de tumor está fortemente associado ao tabagismo crônico e é mais comum em homens. Entre os subtipos, o carcinoma de células escamosas é o mais frequentemente ligado à síndrome da veia cava superior (SVCS). Este subtipo tende a se formar nas vias aéreas maiores, próximas ao centro do tórax, onde a veia cava superior está localizada. Devido a essa proximidade, os tumores de células escamosas podem facilmente causar compressão ou invasão da veia cava superior, resultando no desenvolvimento de SVCS (VIEIRA *et al.*, 2017).

OUTRAS CAUSAS

Dentre as causas malignas, o segundo tipo mais relevante são os linfomas, em especial os não-Hodgkin, com cerca de 15% de prevalência. Demais causas podem se apresentar como: metástases de linfonodos mediastinais, timomas, mesoteliomas e tumores de células germinativas que, somados, representam aproximadamente 15% dos casos (RICE *et al.*, 2006; FRIEDMAN *et al.*, 2017; AZIZI *et al.*, 2020).

As causas benignas aumentaram exponencialmente em incidência nos últimos 20 anos por conta da popularização do uso de catéteres endovasculares e marca-passos - que causam inflamação da parede venosa e predispõem a formação de trombos. Outras causas menos frequentes de etiologias não-malignas incluem: mediastinite fibrosante, aneurisma de aorta, fibrose mediastinal por radioterapia, trombose idiopática, sífilis, lúpus eritematoso sistêmico e tuberculose (STRAKA *et al.*, 2016).

DIAGNÓSTICO E PROGNÓSTICO

O diagnóstico da SVCS requer uma abordagem completa, combinando sinais clínicos, sintomas e diversas modalidades de imagem para confirmar a condição. Tipicamente, o diagnóstico é baseado na história clínica do paciente e em achados físicos que se desenvolvem gradualmente ao longo de dias ou semanas. Os sintomas clínicos estão diretamente relacionados à congestão venosa e à elevação das pressões venosas na parte superior do corpo, e um exame físico minucioso muitas vezes pode excluir uma causa cardíaca para os sintomas do paciente (SELIGSON & SUROWIEC, 2017; SHAH *et al.*, 2023).

No contexto dos avanços médicos e tecnológicos, várias modalidades de imagem são empregadas para diagnosticar a SVCS. Estas incluem radiografia simples, ultrassonografia duplex, tomografia computadorizada com contraste ou ressonância magnética, venografia por subtração digital convencional e venografia por ressonância magnética (SELIGSON & SUROWIEC, 2017).

A radiografia simples pode oferecer informações preliminares sobre massas, tumores ou derrames pleurais que possam obstruir a veia cava superior, mas geralmente é seguida por exames mais definitivos. A ultrassonografia duplex é útil para detectar trombos nas veias jugulares, subclávias e axilares, assim como

trombos associados a dispositivos como marca-passos e cateteres (SHAH *et al.*, 2023).

A tomografia computadorizada com contraste é considerada o padrão-ouro para casos emergenciais, oferecendo alta sensibilidade (96%) e especificidade (92%) na visualização detalhada da veia cava superior e suas obstruções. A TC pode localizar a extensão do bloqueio venoso, diferenciar trombose de compressão extrínseca e identificar vias colaterais. Os achados tomográficos incluem falta de opacificação, presença de defeito de enchimento intraluminal ou estreitamento da VCS e visualização das vias colaterais. A presença de circulação colateral na tomografia é um indicador promissor para prognóstico, sugerindo adaptação do corpo para garantir o retorno venoso. Para pacientes alérgicos ao contraste, a ressonância magnética com contraste é uma alternativa eficaz (AZIZI *et al.*, 2020; SHAH *et al.*, 2023).

A venografia por subtração digital é o padrão-ouro para diagnosticar obstruções e trombos na veia cava superior, especialmente em situações não emergenciais, permitindo a identificação precisa de trombos e rotas colaterais, embora possa não detectar causas extrínsecas de obstrução. A venografia por ressonância magnética é uma alternativa viável (SHAH *et al.*, 2023).

Dado que a maioria dos casos de SVCS está associada a malignidades, é crucial estabelecer um diagnóstico definitivo para orientar o tratamento adequado, que pode envolver procedimentos adicionais como citologia de escarro, punção pleural com análise de fluido e biópsia guiada por imagem (SHAH *et al.*, 2023).

O prognóstico de pacientes com SVCS associada ao câncer de pulmão depende de vários fatores, incluindo o tipo histológico do tumor, o estágio da doença no momento do diagnóstico e a resposta ao tratamento (MAJSTOROVIC *et*

al., 2022). Como fatores relevantes podemos destacar o tipo de câncer de pulmão e seu estágio, terapias adjuvantes previamente realizadas e a presença de comorbidades (TRIVEDI *et al.*, 2022).

Segundo os estudos de Sun *et al.* (2021) o CPCP tende a ter um curso mais agressivo e uma resposta inicial ao tratamento mais rápida, mas um prognóstico geralmente mais pessimista a longo prazo comparado ao carcinoma de não pequenas células (CNPPC) (SUN *et al.*, 2021).

De acordo com Carvalho *et al.* (2017), a invasão da veia cava superior por neoplasias pulmonares e mediastinais foi, durante muito tempo, considerada uma contraindicação para a intervenção cirúrgica, devido à gravidade e aos riscos associados à cirurgia, o que frequentemente resultava em uma sobrevida mais baixa. Os autores ainda afirmam que foi observado que esses pacientes podem evoluir com sinais e sintomas da SVCS, mas com os avanços no âmbito cirúrgico e uma abordagem precoce é possível prevenir ou mitigar quadros mais severos. O prognóstico no caso câncer de pulmão tratado com radioterapia possui uma sobrevida de 5% em 5 anos ou, considerando um cenário de associação de quimioterapia e radioterapia a sobrevida é de 5% a 17% em 5 anos.

O manejo da SVCS em pacientes com câncer de pulmão envolve a combinação de estratégias paliativas e terapias direcionadas ao tumor primário (MAJSTOROVIC *et al.*, 2022). A desobstrução da veia cava superior através de *stents* endovasculares oferece alívio imediato dos sintomas em muitos casos, por vezes aumentando em até 50% a sobrevida em relação a pacientes não tratados. A quimioterapia e a radioterapia são eficazes na redução tumoral e na descompressão vascular em certos tipos de câncer, oferecendo prognósticos mais favorá-

veis nos casos de associação da SVCS com neoplasia (SUN *et al.*, 2021).

TRATAMENTO

Os objetivos do tratamento da síndrome maligna da veia cava superior são aliviar os sintomas e tratar a doença subjacente. O tratamento da causa subjacente depende do tipo de câncer, da extensão da doença e do prognóstico geral, que está intimamente ligado à histologia e à administração ou não de terapia anterior. As diretrizes atuais de tratamento enfatizam a importância do diagnóstico histológico preciso antes de iniciar a terapia direcionada ao tumor (ENGELBERGER & KUCHER, 2012), e o uso urgente de recanalização endovenosa com colocação de *stent*, conforme necessário, em pacientes gravemente sintomáticos para fornecer alívio mais rápido do que pode ser alcançado com quimioterapia e/ou radioterapia. Em particular, pacientes que apresentam sintomas potencialmente fatais - obstrução central das vias aéreas, edema laríngeo grave, coma com edema cerebral - representam uma verdadeira emergência médica e necessitam de recanalização endovenosa com colocação de *stent* imediatamente após estabilização inicial com suporte respiratório e hemodinâmico (YELLIN *et al.*, 1990).

1) Anticoagulação: quando há presença de obstrução de VCS por trombo há indicação de anticoagulação sistêmica para limitar a extensão do trombo até que o tratamento definitivo seja realizado. Para pacientes com um trombo claramente definido detectado por imagem, a trombólise endovenosa é necessária para revelar a localização e a extensão de qualquer estenose venosa, que pode ser passível de colocação de *stent*. Pacientes com trombo comprovado são anticoagulados, desde que o risco de sangramento não seja proibitivo. Após a colocação de *stent* é indicada terapia antitrombótica com clopi-

dogrel e aspirina por até nove meses. Caso haja trombo intravascular associado a cateter de demora, sugere-se a remoção do cateter. Além disso, a cabeça do paciente deve permanecer elevada para melhorar o retorno venoso e a administração de medicamentos deve ser realizada via endovenosa em acesso periférico, evitando uso de injeções intramusculares nas extremidades superiores (NAGATA *et al.*, 2007).

2) Glicocorticoides: os glicocorticoides são utilizados em dois cenários no contexto do tratamento da síndrome de VCS: para diminuir edema de vias aéreas em pacientes com obstrução grave do fluxo respiratório não elegíveis ao implante de *stent* e que receberam RT de emergência e para reversão sintomática em pacientes com doença maligna responsiva à esteroides comprovada histologicamente, como linfoma ou timoma (YELLIN *et al.*, 1990).

3) Radioterapia: a RT é amplamente defendida para a síndrome da VCS causada por tumores radio sensíveis em pacientes que não foram previamente irradiados, proporcionando um alívio considerável por reduzir a carga tumoral. A maioria das doenças malignas que causam a síndrome da VCS são sensíveis à radiação e, pelo menos no câncer de pulmão, a melhora sintomática geralmente é aparente em 72 horas. No entanto, atualmente a radioterapia no tratamento da síndrome da VCS tem sido substituída pela colocação de *stent* pois a recanalização endovenosa garante a permeabilidade completa do vaso, enquanto que a radioterapia, apesar de proporcionar melhora sintomática, em alguns casos não trata a obstrução por completo (LEVITT *et al.*, 1969).

4) Quimioterapia: a pacientes com câncer de pulmão de pequenas células, linfoma e tumor de células germinativas a quimio-

rapia inicial é o tratamento de escolha para síndrome de VCS sintomática ameaçadora à vida. A melhora sintomática geralmente ocorre dentro de uma a duas semanas após o início do tratamento (ENGELBERGER & KUCHER, 2012).

5) Tratamento endovascular: é um procedimento que oferece alívio rápido dos sintomas causados pela SCVS, mas é considerado paliativo e usado em pacientes muito sintomáticos e deve ser adjuvante a terapia para a causa base, pois na grande parte das vezes, se utilizada isoladamente não oferece remissão significativa dos sintomas. Para realizar o procedimento faz-se a passagem do fio guia através da obstrução na veia cava, posteriormente realiza-se a dilatação com balão do segmento acometido, e por fim a passagem do *stent*, que o mais utilizado segundo a literatura é o autoexpansível de Gianturco (SHAH *et al.*, 2023).

6) Tratamento cirúrgico: o tratamento cirúrgico para a SVCS é só uma alternativa quando todos os outros tratamentos não obtiveram sucesso, por isso é raramente utilizado. Consistem em realizar a substituição da veia cava superior por enxerto autólogo, homólogo ou artificial. Pode ser realizado em pacientes com SVCS maligna e benigna, porém obstrução crônica com circulação colateral que permite descompressão do segmento cefálico, presença de tumores grandes no mediastino anterior, expectativa de vida limitada e obstrução de veias derivadas do segmento cefálico são contraindicações ao procedimento. Se o paciente for candidato a realização do procedimento é necessário a realização de cavografia pré-operatória, pois esse exame traz informações importantes para indicar ou contraindicar o procedimento,

sendo muito importante pois oferece informações anatômicas (CHOW *et al.*, 2024).

CONCLUSÃO

O presente capítulo intitulado buscou discorrer sobre as causas neoplásicas pulmonares que culminam na compressão externa da Veia Cava Superior, uma vez que é uma condição muitas vezes incapacitante e que pode cursar com mau prognóstico.

A SVCS procede da obstrução do fluxo venoso ao átrio direito, condição gerada por alterações tanto intrínsecas quanto extrínsecas à VCS, sendo normalmente associada a etiologias malignas, como carcinomas pulmonares e linfomas mediastinais. A obstrução venosa leva a um aumento da pressão hidrostática em regiões drenadas, incluindo cabeça, pescoço e membros superiores, resultando em sintomas como edema em face e membros inferiores, distensão de veias superficiais, cianose, dor torácica e sintomas respiratórios. A elevação da pressão venosa central compromete o débito cardíaco, podendo levar a sintomas neurológicos (a exemplo: cefaleia e confusão mental). Ademais, a formação de circulação colateral pode desenvolver-se ao longo do tempo, reduzindo a gravidade dos sintomas em alguns casos.

Em suma, diante do contexto descrito, denota-se ser necessário um diagnóstico correto e precoce, bem como uma avaliação minuciosa dos sinais e sintomas clínicos do paciente em conjunto com exames complementares adequados para essa patologia. Assim, com a estratificação oncológica precisa e o alinhamento da equipe médica e multidisciplinar, podem ser realizadas as melhores condutas terapêuticas para os pacientes com essa condição.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AZIZI, Abdul Hussain *et al.* Superior Vena Cava Syndrome. *JACC: Cardiovascular Interventions*, v. 13, p. 2896–2910, 2020.
- CARVALHO, Erlon de Avila; BONOMI, Daniel Oliveira; PINHO, Astunaldo Júnior Macedo. Ressecção de veia cava superior para neoplasias de pulmão e mediastino com reconstrução utilizando pericárdio bovino. *Rev. méd. Minas Gerais*, p. [1-4], 2017.
- CHOW, Ronald; SIMONE 2ND, Charles B.; RIMNER, Andreas. Management of malignant superior vena cava syndrome. *Annals of Palliative Medicine*, v. 13, n. 3, p. 62026-62626, 2024. <https://dx.doi.org/10.21037/apm-23-573>
- COSTA, Maria Fernanda Fernandes Duarte *et al.* Síndrome de Veia Cava Superior: Relato de Caso. *Revista Científica da Faculdade de Medicina de Campos*, v. 13, n. 2, p. 17-19, 2018. <https://doi.org/10.29184/1980-7813.rcfmc.209.vol.13.n2.2018>
- ENGELBERGER, Rolf P.; KUCHER, Nils. Management of deep vein thrombosis of the upper extremity. *Circulation*, v. 126, n. 6, p. 768-773, 2012. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.051276>
- FERREIRA, Rafael dal Ponte *et al.* Síndrome da veia cava superior. *Acta méd.(Porto Alegre)*, p. [6]-[6], 2014.
- FRIEDMAN, Tamir *et al.* Malignant venous obstruction: superior vena cava syndrome and beyond. In: *Seminars in interventional radiology*. Thieme Medical Publishers, 2017. p. 398-408. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1608863>
- GAUDÊNCIO, Ana Margarida *et al.* Síndrome da Veia Cava Superior: Um desafio para o Internista de um Hospital Distrital. *Gazeta Médica*, 2021. <https://doi.org/10.29315/gm.v8i2.403>
- GUYTON, Arthur C.; HALL, John E. *Tratado de Fisiologia Médica*. 13ª. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2021.
- LEVITT, S. H. *et al.* Treatment of malignant superior vena caval obstruction. A randomized study. *Cancer*, v. 24, n. 3, p. 447-451, 1969. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(196909\)24:3<447::AID-CNCR2820240305>3.0.CO;2-Y](https://doi.org/10.1002/1097-0142(196909)24:3<447::AID-CNCR2820240305>3.0.CO;2-Y)
- MAJSTOROVIC, Tatjana Petrovic *et al.* Tumor mass in the lung with superior vena cava syndrome. *Archive of Oncology*, v. 28, n. 2, p. 25-27, 2022. <https://doi.org/10.2298/AOO200521002P>
- MOORE, Keith L.; DALLEY, Arthur F. *Clinically oriented anatomy*. 8. ed. Wolters Kluwer: 2017.
- NAGATA, Takeshi *et al.* Follow-up results of 71 patients undergoing metallic stent placement for the treatment of a malignant obstruction of the superior vena cava. *Cardiovascular and interventional radiology*, v. 30, p. 959-967, 2007. <https://doi.org/10.1007/s00270-007-9088-4>
- NUNES, Rodolfo Acatauassú *et al.* *Intervenções Paliativas no Câncer de Pulmão e Considerações Bioéticas*. Pulmão RJ, Rio de Janeiro, v. 31, p. 70-100, 2023.
- QUENCER, Keith B. Superior Vena Cava Syndrome: Etiologies, Manifestations, and Treatments. In: *Seminars in Interventional Radiology*. Thieme Medical Publishers, Inc., 2022. p. 292-303. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1753480>
- RICE, Todd W.; RODRIGUEZ, R. Michael; LIGHT, Richard W. The superior vena cava syndrome: clinical characteristics and evolving etiology. *Medicine*, v. 85, n. 1, p. 37-42, 2006. <https://doi.org/10.1097/01.md.0000198474.99876.f0>
- SAADI, Rodrigo Petersen *et al.* Síndrome da veia cava superior. *Acta méd.(Porto Alegre)*, p. 436-444, 2018.
- SANTOS, Daiane Sentinello; DOMINGOS, Naiara Fantini; ÁRTICO, Lucimara. Carcinoma de pulmão de pequenas células: Revisão de Literatura. *Revista Científica do Centro Universitário de Jales X Edição*, p. 171, 2019.
- SELIGSON, Marc T.; SUROWIEC, Scott M. Superior vena cava syndrome. *Europe PMC*, 2017.
- SHAH, Rajendra P. *et al.* Superior Vena Cava Syndrome: An Umbrella Review. *Cureus*, v. 15, n. 7, 2023. <https://doi.org/10.7759/cureus.42227>
- STRAKA, Christopher *et al.* Review of evolving etiologies, implications and treatment strategies for the superior vena cava syndrome. *Springerplus*, v. 5, p. 1-13, 2016. <https://doi.org/10.1186/s40064-016-1900-7>
- SUN, Manzhen *et al.* Clinical analysis of 48 cases of malignant superior vena cava syndrome. *World Journal of Surgical Oncology*, v. 19, n. 1, p. 185, 2021. <https://doi.org/10.1186/s12957-021-02300-8>

TRIVEDI, Surbhi B. *et al.* Superior Vena Cava Syndrome: An Update and Literature Review of Percutaneous Endovascular Treatments. In: *Seminars in Interventional Radiology*. Thieme Medical Publishers, Inc., 2022. p. 446-453. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1757344>

VIEIRA, Vanessa *et al.* Câncer de pulmão de não pequenas células. *Enciclopédia Biosfera*, v. 14, n. 25, 2017.

YELLIN, Alon *et al.* Superior vena cava syndrome : The Myth - the Facts. *Am Rev Respir Dis*, v. 141, p. 1114-1118, 1990. https://doi.org/10.1164/ajrccm/141.5_Pt_1.1114

YU, James B.; WILSON, Lynn D.; DETTERBECK, Frank C. Superior vena cava syndrome — a proposed classification system and algorithm for management. *Journal of Thoracic Oncology*, v. 3, n. 8, p. 811-814, 2008. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181804791>

Capítulo 13

DOENÇAS HEMATOLÓGICAS GENÉTICAS: TALASSEMIA BETA

FERNANDA FERNANDES DE SOUZA MIRANDA¹
LARA NARCISO GUEDES¹
LUDMILLA BORBOLETA FAGUNDES¹
MELISSA RETORI CUNHA¹

1. Discentes - Medicina da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais.

Palavras-chave: Hemoglobinopatias; Doenças genéticas; Inato; Beta-talassemia.

DOI

10.59290/978-65-6029-135-5.13

INTRODUÇÃO

Hemoglobinopatias são doenças relacionadas a alterações da produção fisiológica da hemoglobina (Hb), comumente desencadeadas por mutações nos genes que a codificam.

A Talassemia é uma das hemoglobinopatias mais frequentes, causada pela formação inadequada de Hb por defeitos nas cadeias de globina Alfa (α) e Beta (β), manifestando-se por quadros de anemia e suas intercorrências.

Do ponto de vista epidemiológico, diferente da Talassemia- α , que se concentra na Ásia, a Talassemia- β é notificada em proporção global (BRAUNSTEIN, 2022), justificando a importância da sua abordagem.

A Talassemia- β decorre da mutação ou deleção do gene da globina β no cromossomo 11, e é descrita como um quadro de anemia iniciado na infância e suas consequentes intercorrências, como hipóxia tecidual, estímulo à produção de eritropoetina e expansão da eritropoiese, cursando com hepatoesplenomegalia, deformidades ósseas e prejuízos à qualidade de vida.

Classifica-se em talassemia- β Maior (ou Anemia de Cooley) – em que há redução considerável da síntese da cadeia β de modo a afetar a funcionalidade da Hb –, talassemia- β Intermediária – na qual a redução é parcial – e talassemia- β Menor (ou traço talassêmico) – geralmente assintomáticos ou com anemia microcítica leve (BRASIL, 2012). Estima-se que existam no Brasil cerca de 1.000 pessoas com as formas graves de talassemias, sendo que a maior prevalência correspondente aos casos de talassemia Beta maior, de acordo com dados recentes da Associação Brasileira de Talassemia (ABRASTA, 2017).

Considerando sua recorrência e impactos importantes, a Talassemia- β , especialmente a talassemia- β Maior, requer atenção especial

pela área da saúde no Brasil e à nível global. Destarte, a elucidação da história da doença, sua clínica, epidemiologia, diagnóstico e tratamento se faz imprescindível, sendo o objetivo desta Revisão de Literatura.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão sistemática realizada no período de maio a junho de 2024, por meio de pesquisas na base de dados PubMed. Foram utilizados os descritores: “*hematology*”, “*hemoglobinopathies*”, “*genetic diseases, inborn*” e “*beta-Thalassemia*”, com mediação do operador booleano “AND”. Desta busca foram encontrados 50 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês e português; publicados no período de 2019 a 2024 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo clínico, multicêntrico e observacional disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta e tema estudados, que apresentavam conflitos de interesse e testes em animais, e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após a aplicação dos critérios de seleção restaram 19 artigos que foram selecionados para uma leitura detalhada para a coleta de dados. O livro digital “Bioquímica Clínica - Aspectos Clínicos e Metabólicos” foi utilizado como leitura complementar ao estudo. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: epidemiologia, influência genética e prognóstico, relação clínica com o ferro e tratamento farmacológico.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Diante da seleção de estudos, é passível de concordância que “apesar de ser uma das primeiras doenças a ser geneticamente caracterizada, a β -talassemia continua a ser uma doença sem cura na maioria dos pacientes” (YASARA *et al.*, 2020) e é perceptível a influência da Talassemia- β na redução da qualidade de vida dessas pessoas, que vai além da manifestação anêmica em si, mas engloba as demais complicações sistêmicas que geram a morbidade dos pacientes, mesmo em regime terapêutico e com o suporte a saúde necessário.

Dos 18 artigos revisados, a maioria enfatiza a discussão de qualidade de vida em diferentes abordagens: disfunções orgânicas e conduta em tratamentos adicionais como suporte a terapia principal de transfusão de sangue constante.

EPIDEMIOLOGIA

De acordo com Chen *et al.* (2021), a cada ano, no mundo, nascerão dezenas de milhares de bebês β -talassêmicos e desses, mais da metade serão dependentes de transfusões sanguíneas, porém cerca de 90% não terá acesso a esse tratamento de maneira adequada, além de limitações diante da terapia de quelação de ferro.

Atualmente, a única cura disponível é o transplante de células-tronco hematopoiéticas, porém é extremamente limitada devido aos custos elevados e a compatibilidade do doador: estima-se que apenas 30% dos receptores

têm um doador irmão correspondente (HE *et al.*, 2020). Portanto, a resolução viável são as reposições sanguíneas, que consistem no fornecimento de hemácias com hemoglobinas íntegras e funcionantes para o transporte de oxigênio, reduzindo os sintomas e a sobrecarga medular. Porém, mesmo trazendo benefícios, essa rotina tem caráter dual por também ser nociva, devido à suscetibilidade à infecções, além do acúmulo de ferro (YASARA *et al.*, 2022).

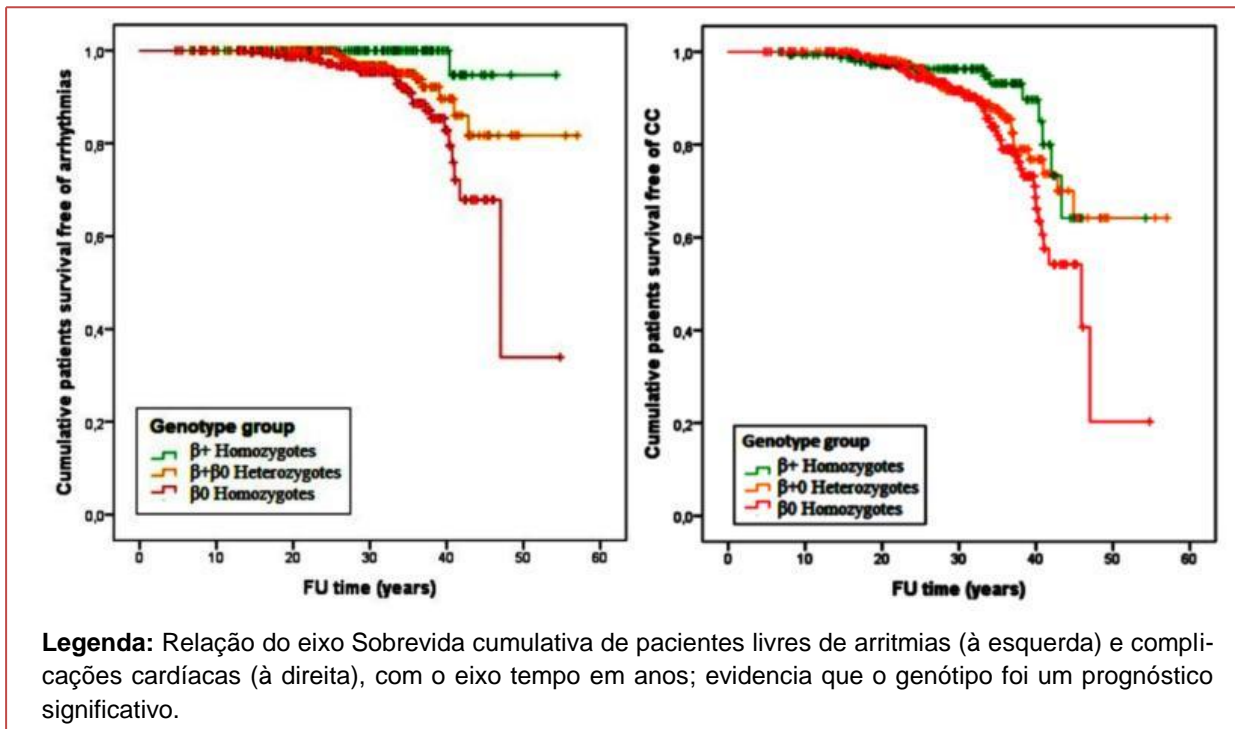
INFLUÊNCIA GENÉTICA E PROGNÓSTICO

A severidade da sintomatologia está relacionada ao genótipo da β -Talassemia, desse modo é evidente que o desequilíbrio entre as cadeias α e não α da globina (redução ou ausência de globina β), somado a disfunção sistêmica da hemoglobina, predispõe a morbidade.

A título de demonstração clínica, em um estudo de ressonância magnética cardíaca, foi observado que os pacientes que apresentaram maior risco de sobrecarga miocárdica de ferro, disfunção ventricular, danos no DNA e conseqüentemente maior necessidade de transfusões são os homozigotos β^0 , atribuídos à uma longevidade reduzida (**Figura 13.1**, a seguir) (PISTOIA *et al.*, 2020).

Sendo assim, a definição do genótipo é importante para avaliação do prognóstico e delineamento de prevenção de complicações e acompanhamento adequado para o paciente em específico.

Figura 13.1 Curvas de Kaplan-Meier mostrando o impacto do grupo genotípico no desenvolvimento de arritmias e complicações cardíacas (CC).



Fonte: Pistoia *et al.* (2020).

Relação clínica com o ferro

Esse íon quando inserido no organismo de forma alogênica frequentemente, excede a capacidade de armazenamento no corpo e mantêm-se circulante em sua forma livre, catalisando radicais livres de hidroxila, que leva à: lesão de membranas celulares, desnaturação de proteínas e, em conjunto, dano tecidual.

Logo, essa clínica secundária da Talassemia- β (que se estende além da anemia) manifesta-se mediante do retardo de crescimento, declínio do desenvolvimento sexual, complicações endócrinas (destaque para tireoide, pâncreas e hipófise) e cardiopatias, que mesmo sendo fisiologicamente complexas e de origem multifatorial nesses casos, é considerada a principal causa de morte (engloba-se insuficiência cardíaca, arritmias, hipertensão pulmonar) (ALMAHMOUD *et al.*, 2024).

Tratamento farmacológico

No momento presente, a terapia genética e a edição genômica estão em desenvolvimento na busca de um desfecho para a hemoglobinopatia, ademais, estudos com fármacos já utilizados em outras doenças e aprovados pelos órgãos de saúde são testados nesse grupo para abreviar a quantidade de reposições sanguíneas e assim, regular o curso da patologia sob os pacientes. A seleção de ensaios clínicos contemplou os seguintes medicamentos: agente de maturação eritróide; inibidor da enzima ribonucleosídeo difosfato redutase que aumenta a síntese de hemoglobina fetal; imunomoduladores que aumentam a expressão de γ -globina e, majoritariamente, os quelantes de ferro - substância se liga ao excesso de ferro transfundido para deixá-lo solúvel, dessaturando-o da transferrina, facilitando a excreção fecal, mantendo-o em valores adequados, teoricamente minimizando o risco de toxicidade. (CASALE *et al.*, 2021; DE

SANCTIS *et al.*, 2023). Vale ressaltar que para os resultados serem significantes, dependem da dose farmacológica administrada e das condições iniciais do paciente (como os níveis de ferritina sérica) no momento antecedente à introdução do remédio (PANIGRAHI *et al.*, 2020).

CONCLUSÃO

A Talassemia- β é uma condição genética complexa que afeta milhares de pessoas no mundo, com uma incidência significativa e impacto global. Dessa forma, é importante compreender os diversos aspectos dessa doença, desde sua epidemiologia até suas implicações clínicas e abordagens terapêuticas.

É importante ressaltar que a Talassemia- β representa um desafio significativo, com impactos desproporcionais em países com limitações de recursos, onde o acesso a tratamentos adequados é limitado. A maioria dos pacientes necessitam de transfusões sanguíneas regulares para aliviar os sintomas da anemia, porém essa abordagem tem suas limitações, incluindo a sobrecarga de ferro, na qual podem levar a complicações tardias.

A influência genética desempenha um papel importante na determinação da gravidade e

prognóstico da doença, com diferentes genótipos levando a manifestações clínicas variadas. A identificação precoce do genótipo é essencial para orientar o manejo e o acompanhamento adequado do paciente. Além disso, a sobrecarga de ferro emerge como uma complicação significativa da Talassemia- β , com repercussões sistêmicas, incluindo o aparelho cardiovascular, endócrino e hepático. Estratégias terapêuticas estão sendo desenvolvidas para mitigar essa sobrecarga e reduzir as complicações associadas.

No entanto, apesar dos avanços na compreensão e no tratamento da Talassemia- β , a cura permanece imprecisa para a maioria dos pacientes. Ademais, a terapia genética e a edição genômica oferecem promessas para o futuro, mas ainda estão em estágios iniciais de desenvolvimento.

Dessa forma, a Talassemia- β representa um desafio significativo para pacientes, familiares e profissionais de saúde, exigindo abordagens multidisciplinares e estratégias inovadoras para melhorar os resultados clínicos e a qualidade de vida desses indivíduos. A pesquisa é fundamental para avançar no entendimento e no tratamento dessa doença.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABRASTA, Associação Brasileira de Talassemia. Manual Abrasta: Tudo sobre a Talassemia. Portal ABRASTA, 2017. Disponível em: <<https://abrasta.org.br/manual-de-talassemia/>>.
- ALMAHMOUD, Rabah *et al.* Growth and endocrinopathies among children with β -Thalassemia major treated at Dubai Thalassaemia centre. *BMC pediatrics*, v. 24, n. 1, p. 244, 2024. <https://doi.org/10.1186/s12887-024-04670-w>
- BRASIL, Ministério da Saúde. Talassemias (Folder). Brasília-DF, Ministério da Saúde: Secretaria de Atenção à Saúde, 2012. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/folder/talassemias_folder.pdf>. Acesso em: 19 maio 2024.
- BRAUNSTEIN, Evan M. Talassemias (Anemia do mediterrâneo, talassemias maior e menor). MSD Manuals (site), 2022. Disponível em: <<https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/hematologia-e-oncologia/anemias-causadas-por-hem%C3%B3lise/talassemias>>. Acesso em: 19 maio 2024.
- CASALE, Maddalena *et al.* Risk factors for endocrine complications in transfusion-dependent thalassemia patients on chelation therapy with deferasirox: A risk assessment study from a multi-center nation-wide cohort. *Haematologica*, v. 107, n. 2, p. 467, 2022. <https://doi.org/10.3324/haematol.2020.272419>
- CHEN, Jiang-Ming *et al.* Safety and efficacy of thalidomide in patients with transfusion-dependent β -thalassaemia: a randomized clinical trial. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, v. 6, n. 1, p. 405, 2021. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00811-0>
- DE SANCTIS, Vincenzo *et al.* Longitudinal study of ICET-A on glucose tolerance, insulin sensitivity and β -cell secretion in eleven β -thalassaemia major patients with mild iron overload. *Acta Bio Medica: Atenei Parmensis*, v. 94, n. 1, 2023. <https://doi.org/10.23750/abm.v94i1.14000>
- HE, Yuelin *et al.* Long-term results of the NF-08-TM protocol in stem cell transplant for patients with thalassaemia major: A multi-center large-sample study. *American journal of hematology*, v. 95, n. 11, p. E297-E299, 2020. <https://doi.org/10.1002/ajh.25969>
- KARIMI, Mehran *et al.* Prevalence and mortality due to outbreak of novel coronavirus disease (COVID-19) in β -Thalassaemias: the Nationwide Iranian experience. Preprints with The Lancet (Available at SSRN 3605175), 2020. <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3605175>
- PANIGRAHI, Mousumee *et al.* Effectiveness of deferasirox in pediatric thalassaemia patients: Experience from a tertiary care hospital of Odisha. *Indian Journal of Pharmacology*, v. 52, n. 3, p. 172-178, 2020. https://doi.org/10.4103/ijp.IJP_68_18
- PISTOIA, Laura *et al.* Genotypic groups as risk factors for cardiac magnetic resonance abnormalities and complications in thalassaemia major: a large, multicentre study. *Blood Transfusion*, v. 19, n. 2, p. 168, 2021. <https://doi.org/10.2450/2020.0023-20>
- YASARA, Nirmani *et al.* A randomised double-blind placebo-controlled clinical trial of oral hydroxyurea for transfusion-dependent β -thalassaemia. *Scientific Reports*, v. 12, n. 1, p. 2752, 2022. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-06774-8>
- YASARA, Nirmani *et al.* Efficacy and safety of oral hydroxyurea in transfusion-dependent β -thalassaemia: a protocol for randomised double-blind controlled clinical trial. *BMJ open*, v. 10, n. 10, p. e041958, 2020. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-041958>

Capítulo 14

ESTADIAMENTO E ABORDAGEM TERAPÊUTICA DO CÂNCER DE PULMÃO

ANTERO GOMES NETO¹
ANA VICTORIA DANTAS MOTA RAMALHO²
HELENA REBONATO DELAZARI²
JOÃO LUCAS FERNANDES DA SILVA²
MANOEL ALVES MOTA NETO²
MARIA EDUARDA CAVALCANTE DA ROCHA²
MARIA LUIZA DE BARROS SOUSA²
SARAH BEATRIZ MURITIBA DELGADO²
STEFANY STELA LIMA SILVA²
THAMIRIS ALMEIDA SARAIVA LEÃO²
THIAGO GITIRANA ROCHA²

1. Docente – Departamento de Cirurgia da Universidade Federal do Ceará.

2. Discentes - Medicina da Universidade Federal do Ceará.

Palavras-chave: Neoplasia de pulmão; Estadiamento; Terapia adjuvante.

DOI

10.59290/978-65-6029-135-5.14

INTRODUÇÃO

O câncer de pulmão é o terceiro tipo de câncer mais comum em homens e o quarto em mulheres, excetuando-se o câncer de pele não melanoma, e, apesar dos avanços em seu tratamento, permanece apresentando a maior mortalidade entre todos os tipos de câncer (SCHABATH 2019). O câncer de pulmão é classificado em dois grandes grupos: câncer de pulmão de células não pequenas (CPNPC) e câncer de pulmão de células pequenas (CPPC). Neste primeiro grupo, estão incluídos: adenocarcinoma, o carcinoma de células escamosas, o carcinoma de grandes células e os carcinomas neuroendócrinos, e representa 85% dos casos de câncer de pulmão.

O estadiamento do câncer de pulmão é essencial para se instituir a terapêutica adequada e, conseqüentemente, maior sobrevida do paciente, além de ser determinante nos critérios de inclusão em ensaios clínicos. Os parâmetros utilizados para definir a classificação dos estágios depende do avanço tecnológico e, por isso, precisam ser periodicamente revisados. Há diferentes formas de estadiamentos, sendo elas: estadiamento clínico, estadiamento patológico, estadiamento pós-terapia ou pós-neoadjuvante e estadiamento de recorrência. A classificação do estágio depende, em grande maioria dos casos, da localização do tumor primário, do tamanho e da extensão do tumor, o envolvimento linfonodal e a presença de metástase à distância. Para a determinação desses parâmetros, os médicos se utilizam de exames físico, laboratoriais, relatórios patológicos e cirúrgicos. O sistema de estadiamento utilizado mundialmente é o TNM. A letra T representa o tumor (tamanho e extensão), enquanto a N diz respeito à extensão da disseminação para os gânglios linfáticos, e a letra M indica a presença de metástase. A combinação dos descritores TNM indica o es-

tádio clínico ou patológico, representado como 0, I, II, III e IV, os quais podem, por sua vez, são subdivididos. Na atualidade, a oitava edição do sistema TNM é a adotada para o estadiamento de tumores malignos no pulmão.

O estadiamento do câncer instrui o médico na adoção da terapêutica, de modo a individualizar o tratamento para cada paciente. Por exemplo, a ressecção anatômica é o pilar do tratamento de CPNPC em estágio I (inicial). O tratamento do câncer de pulmão depende de uma abordagem multidisciplinar que inclui: cirurgia torácica, oncologista clínico, radioterapeuta, patologista e pneumologista.

O avanço tecnológico abre novas perspectivas no campo do estadiamento e do tratamento do câncer de pulmão. Sob essa ótica, o objetivo deste capítulo é o atual cenário no estadiamento e tratamento das neoplasias malignas pulmonares.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa realizada no período de maio de 2024 a junho de 2024, por meio de pesquisas nas bases de dados: *PubMed* e *UpToDate*. Foram utilizados os descritores: câncer de pulmão; estadiamento; classificação TNM; carcinoma pulmonar de não pequenas células e terapia adjuvante. Desta busca foram encontrados 742 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês e português; publicados no período de 2011 a 2024 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo revisão sistemática e relatos de caso, disponibilizados na íntegra, sem conflitos de interesse. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção restaram 17 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados em formatos de quadros e de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: divisão histológica do câncer de pulmão, a classificação TNM 8ª edição, tratamento para cada estágio da neoplasia tanto do CPNPC e CPPC, destacando sua operabilidade ou ressecabilidade a depender do estadiamento, além do prognóstico.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para realização do estadiamento, é necessário que haja diagnóstico histopatológico da lesão pulmonar. Após a definição do diagnóstico tecidual, inicia-se o estadiamento do câncer do pulmão com o intuito de determinar a presença de metástase e possibilidade de ressecabilidade do tumor (COLLINS *et al.*, 2007).

Para avaliação de metástases, é comum que o médico responsável inicie essa busca a partir da anamnese, destacando a presença de anorexia, perda de peso e/ou fadiga, além de exames complementares, a exemplo do hemograma completo, nível de eletrólitos; Depois, é comum a realização de TCAR de tórax e PET-CT para identificação de possíveis metástases; Sabe-se que o estadiamento é melhorado quando realizado o PET-CT em detrimento da TC (COLLINS *et al.*, 2007).

Após avaliação sistêmica, busca-se definir, enfim, o estadiamento do câncer, a fim de auxiliar na decisão de tratamentos e indicar qual prognóstico do paciente (THOMAS *et al.*, 2020). Destaca-se, assim, o estadiamento TNM, que está, atualmente, em sua oitava edição, tendo como base da sua categorização as seguintes categorias: T, que diz respeito à extensão ou tamanho do tumor primário; N, que se relaciona à presença ou ausência de envolvimento de linfonodos regionais; M, baseado na

presença ou não de metástase à distância. A partir dos descritores T, N e M, é possível definir o estágio geral do tumor, que varia de I a IV. Esse estadiamento pode ser dividido em cTNM e pTNM. O cTNM configura o estadiamento clínico-diagnóstico, realizado antes da ressecção cirúrgica, baseado em achados de imagem com ou sem procedimentos de biópsia minimamente invasivos. Já o pTNM, definido como estadiamento cirúrgico-patológico, é baseado em informações do cTNM complementadas ou modificadas a partir da ressecção cirúrgica do tumor, linfonodos ou metástases (THOMAS *et al.*, 2020) (KUTOB *et al.*, 2020).

Na prática, aplica-se o estadiamento TNM, explicitado no **Quadro 14.1** e no **Quadro 14.2**, ambos a seguir, para CPNPC, que representa a maior incidência dos cânceres de pulmão. Já o CPPC, que representa um carcinoma neuroendócrino, o sistema de classificação utilizado mundialmente é do *Veterans Administration Lung Study Group* (VALSG), que determina dois estágios da doença: limitada ou extensa; Caracteriza-se como limitada quando o tumor e os nódulos regionais podem ser cobertos por um campo de radiação eficaz. Apesar da eficácia dessa classificação, é constatado que o sistema TNM é aplicável ao CPPC, garantindo uma maior precisão na classificação da doença. Recomenda-se, então, que haja uma abordagem combinada dos dois sistemas de estadiamento para o CPPC. Além do uso em CPNPC e CPPC, o estadiamento TNM também pode ser útil em tumores neuroendócrinos raros de pulmão, sendo um importante preditivo de sobrevivência. (THOMAS *et al.*, 2020).

Analisando os aspectos considerados no estadiamento TNM, tem-se que a classificação da extensão do tumor primária (T) varia desde Tx a T4, perpassando por subclassificações inerentes à características que envolvem o tamanho tumoral, a exemplo de envolvimento mediasti-

nal, invasão de vias aéreas proximais, envolvimento mediastinal, envolvimento pleural e extensão através do diafragma ou da parede torácica - são aspectos que possuem impacto no prognóstico do paciente. Já o descritor N, associado à invasão regional de linfonodos em relação ao tumor primário, hilo e mediastino, varia desde Nx a N3, também possuindo correlação com a sobrevida. Por fim, tem-se que a classificação de metástase à distância (M) varia de M0 a M1, tendo subclassificações em M1 relativas às características da metástase; são avaliadas, para definição desse descritor, a localização de metástases (torácicas ou extratorácicas) e a presença de derrame pericárdico ou pleural maligno (KUTOB *et al.*, 2020; THOMAS *et al.*, 2020).

A partir da definição dos descritores, é obtido o estágio do tumor, de acordo com o **Quadro 14.3**, a seguir, e seu prognóstico, tendo distinção nas diferentes abordagens terapêuticas disponíveis. Tem-se desde o estágio IA1, que se refere a um tumor T1aN0M0, até o estágio IVB, passando por múltiplas categorias.

É importante salientar que diversos fatores estão envolvidos na escolha da abordagem terapêutica do câncer de pulmão, envolvendo, por exemplo, o tipo histológico, o estágio do câncer, fatores limitantes do próprio indivíduo, etc. Até 2008, a distinção entre CPPC e CPNPC era suficiente para realizar a escolha do tratamento no que concerne ao tipo histológico isoladamente. Todavia, foi demonstrado que a diferenciação entre carcinoma escamoso e adenocarcinoma, subtipos de CPNPC, é importante para decidir a quimioterapia ideal em estágio IV (MIDTHUN *et al.*, 2020).

Correlacionando o estadiamento com a abordagem terapêutica, a literatura aborda quais terapêuticas devem ser utilizadas com base no estágio de um paciente com CPNPC. Aqueles com CPNPC estágio I ou II devem ser subme-

tidos à ressecção cirúrgica completa, quando possível; quando não candidatos à cirurgia, a terapia local é uma opção, como a radiação (RT) por métodos estereotáxicos ou convencionais, além da ablação por radiofrequência e crioblação como alternativas à RT (WEST *et al.*, 2011). Já aqueles pacientes em estágio III, recomenda-se, inicialmente, uma quimiorradioterapia, podendo ou não ser seguida de imunoterapia; há, ainda, pacientes T3N0 e T4N0 que podem ser selecionados para ressecção cirúrgica (SCHILD *et al.*, 2010). Por fim, pacientes com estágio IV da doença se beneficiam, geralmente, de abordagens paliativas; imunoterapias e/ou quimioterapias podem ser avaliadas em caso de melhora de sobrevida sem perda de qualidade de vida em alguns pacientes; acrescenta-se que pacientes classificados no estágio IV por uma metástase isolada devem ser avaliados quanto ao benefício da RT ou ressecção. Nesse tipo tumoral, o estágio definido pelo TNM possui maior impacto no prognóstico, sendo um estágio avançado associado a um pior prognóstico e menor sobrevida. Contudo, salienta-se que, pacientes com CPNPC submetidos a ressecção completa podem, ainda, desenvolver doença recorrente e/ou metastática, porém o bom prognóstico atrelado à realização da cirurgia representa a maioria dos pacientes (MIDTHUN *et al.*, 2020).

Partindo para análise das possibilidades terapêuticas do CPPC, pode-se determiná-las com base no estágio da doença definido pelo TNM e pelo VALSG (limitado ou extenso). Por se tratar de uma doença que se apresenta, em sua maioria, sob a forma disseminada, a quimioterapia sistêmica é adotada como parte do tratamento inicial visto os índices positivos de resposta a essa terapia. Considerando os pacientes com CPPC em estágio extenso, é recomendada a adição de imunoterapia à quimioterapia (KELLY *et al.*, 2020).

Em pacientes com doença limitada em estágio clínico I (cT1 a 2, N0), é recomendada a ressecção, quando possível, e a quimioterapia adjuvante. Em caso de impossibilidade da cirurgia, a quimiorradioterapia é benéfica. Quando se trata de pacientes em estágio II a III com doença limitada, a quimioterapia com esquema etoposídeo mais cisplatina juntamente de RT torácica possuem destaque na escolha de abordagens terapêuticas (BALDINI *et al.*, 2021).

Ao considerar o CPPC, o fator prognóstico de maior importância é a extensão da doença, observando-se que os pacientes com a doença em estágio limitado possuem sobrevida média superior a de doentes com estágio extenso (SUGIMURA *et al.*, 2007).

Atualmente, com a maior compreensão das vias moleculares envolvidas no avanço das neoplasias, ocorreu o desenvolvimento de terapias

personalizadas cujos agentes visam moléculas específicas de cada paciente presentes nas células malignas.

As mutações de driver são os biomarcadores mais úteis para prever a eficácia da terapia direcionada no CPNPC (SEQUIST *et al.*, 2016), uma vez que tais alterações genéticas, quando presentes, são responsáveis pela ativação de cascatas de sinalização intracelular diretamente ligadas ao crescimento e à proliferação celulares. Nesse sentido, é essencial que pacientes com CPNPC realizem testes moleculares para averiguar a presença de tais mutações. Dependendo do tipo de alteração identificada, é realizada uma terapia alvo-direcionada com fármacos específicos, como crizotinibe, entrectinibe ou repotrectinibe.

Quadro 14.1 Descritor T para a oitava edição da classificação TNM para câncer de pulmão

T: Tumor primário	
Tx	O tumor primário não pode ser avaliado ou o tumor foi comprovado pela presença de células malignas em escarro ou lavagens brônquicas, mas não visualizado por imagem ou broncoscopia
T0	Sem evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor ≤ 3 cm na maior dimensão cercado por pleura pulmonar ou visceral sem evidência broncoscópica de invasão mais proximal do que o brônquio lobar (ou seja, não no brônquio principal)
T1a(mi)	Adenocarcinoma minimamente invasivo
T1a	Tumor ≤ 1 cm em sua maior dimensão
T1b	Tumor > 1 cm porém ≤ 2 cm em sua maior dimensão
T1c	Tumor > 2 cm porém ≤ 3 cm em sua maior dimensão
T2	Tumor > 3 cm porém ≤ 5 cm ou tumor com quaisquer das seguintes características: <ul style="list-style-type: none"> • Envolve o brônquio principal, mas sem o envolvimento da carina • Invade a pleura visceral • Associado à atelectasia ou pneumonite obstrutiva que se estende até a região hilar, envolvendo parte ou todo o pulmão
T2a	Tumor > 3 cm porém ≤ 4 cm em sua maior dimensão

T2b	Tumor > 4 cm porém ≤ 5 cm em sua maior dimensão
T3	Tumor > 5 cm, mas ≤ 7 cm na maior dimensão ou associado a nódulos tumorais separados no mesmo lobo que o tumor primário ou invade diretamente qualquer uma das seguintes estruturas: •Parede torácica (incluindo a pleura parietal e os tumores de sulco superior) •Nervo frênico •Pericárdio parietal
T4	Tumor > 7 cm na maior dimensão ou associado a nódulos tumorais separados em um lobo ipsilateral diferente do do tumor primário ou invade qualquer uma das seguintes estruturas: •Diafragma •Mediastino •Coração •Grandes vasos •Traqueia •Carina •Esôfago •Corpo vertebral •Nervo laríngeo recorrente esôfago

Fonte: Adaptado de Goldstraw (2016).

Quadro 14.2 Descritores N e M para a oitava edição da classificação TNM para câncer de pulmão

N: Envolvimento de linfonodos regionais	
Nx	Os gânglios linfáticos regionais não podem ser avaliados
N0	Sem metástase de linfonodos regionais
N1	Metástase em linfonodos peribronquiais ipsilaterais e/ou hilares ipsilaterais e gânglios intrapulmonares, incluindo envolvimento por extensão direta
N2	Metástase nos linfonodos mediastinais ipsilaterais e/ou subcarinais
N3	Metástases em linfonodo mediastinal contralateral, hilar contralateral, ipsilateral ou contralateral ou linfonodo(s) supraclavicular(s)
M: Metástases à distância	
M0	Sem metástase à distância
M1	Metástase à distância presente
M1a	Nódulos tumorais separados em um lobo contralateral; tumor com nódulos pleurais ou pericárdicos ou derrame pleural ou pericárdico maligno
M1b	Metástase extratorácica única
M1c	Múltiplas metástases extratorácicas (1 ou > 1 órgãos)

Fonte: Adaptado de Goldstraw (2016).

Quadro 14.3 Estágios do câncer de pulmão

T/M	Legenda	N0	N1	N2	N3
T1	T1a ≤ 1	IA1	IIB	IIIA	IIIB
	T1b > 1 até 2	IA2	IIB	IIIA	IIIB
	T1c > 2 até 3	IA3	IIB	IIIA	IIIB
T2	T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB
	T2a > 3 até 4	IB	IIB	IIIA	IIIB
	T2b > 4 até 5	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T3	T3 > 5 até 7	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
	T3 ⁽¹⁾	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
	T3 ⁽²⁾	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
T4	T4 > 7	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
	T4 ⁽³⁾	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
	T4 ⁽⁴⁾	IIIA	IIIA	IIB	IIIC
M1	M1a ⁽⁵⁾	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1a ⁽⁶⁾	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1b	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1c	IVB	IVB	IVB	IVB

LEGENDA

¹ Tumor invadindo parede torácica, pericárdio, nervo frênico

² Nódulos tumorais separados no mesmo lobo

³ Tumor invadindo mediastino, diafragma, coração, grandes vasos, nervo laríngeo recorrente, carina, traqueia, esôfago, coluna

⁴ Nódulo tumoral em lobo ipsilateral diferente

⁵ Nódulos tumorais separados em lobo contralateral

⁶ Derrame pleural/pericárdico maligno ou nódulos pleurais/pericárdicos

Fonte: Adaptado de Detterback (2017).

CONCLUSÃO

O presente estudo evidencia a complexidade e a importância do estadiamento preciso no manejo do câncer de pulmão, tanto no CPNPC quanto no CPPC. A adoção do estadiamento TNM para CPNPC e sua aplicação crescente no CPPC, em conjunto com o sistema VALSG, demonstram ser fundamentais para a determinação do prognóstico e para a escolha da abordagem terapêutica mais adequada. Observou-se que o estadiamento avançado está correlacionado com um prognóstico mais desfavorável, destacando a necessidade de diagnósticos precoces e intervenções terapêuticas otimizadas.

Para o CPNPC, as estratégias terapêuticas variam significativamente conforme o estágio do tumor, desde a ressecção cirúrgica em estágios iniciais até abordagens paliativas e imunoterapias em estágios avançados. Por outro lado, o CPPC, frequentemente em estágio disseminado, se beneficia primariamente da quimioterapia sistêmica, com a imunoterapia emergindo como uma adição valiosa em estágios extensos.

A importância da diferenciação histológica, especialmente entre carcinoma escamoso e adenocarcinoma, reforça a necessidade de personalização do tratamento, particularmente no contexto da quimioterapia para estágios avançados de CPNPC e das terapias alvo-dirigidas orientadas por testes moleculares para mutações específicas.

Este estudo sublinha a relevância de abordagens combinadas e integradas no estadiamento e tratamento do câncer de pulmão. No entanto, novos estudos são necessários para aprimorar ainda mais essas estratégias, incluindo a avaliação de novas terapias combinadas e a aplicação de tecnologias emergentes como a biópsia líquida. Além disso, investigações futuras devem explorar a implementação de acompanhamentos psicoterapêuticos pós-diagnóstico, especialmente em pacientes com estágios avançados, para melhorar a qualidade de vida e potencialmente influenciar positivamente o prognóstico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BALDINI, E. H.; KALEMKERIAM, G. P. Limited-stage small cell lung cancer: initial management. Waltham, MA: UpToDate, 2021.
- COLLINS, Lauren G. *et al.* Lung cancer: diagnosis and management. *American family physician*, v. 75, n. 1, p. 56-63, 2007.
- DETTERBECK, Frank C. The eighth edition TNM stage classification for lung cancer: What does it mean on main street? *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, v. 155, n. 1, p. 356-359, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2017.08.138>
- DETTERBECK, Frank C. *et al.* The eighth edition lung cancer stage classification. *Chest*, v. 151, n. 1, p. 193-203, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.10.010>
- GOLDSTRAW, Peter *et al.* The IASLC lung cancer staging project: proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification for lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology*, v. 11, n. 1, p. 39-51, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2015.09.009>
- GUHLMANN, Albrecht *et al.* Lymph node staging in non-small cell lung cancer: evaluation by [18F] FDG positron emission tomography (PET). *Thorax*, v. 52, n. 5, p. 438-441, 1997. <https://doi.org/10.1136/thx.52.5.438>
- JAZIEH, Abdul-Rahman; AL HADAB, Abdulrahman; HOWINGTON, John. Thoracic oncology multidisciplinary teams: Between the promises and challenges. *Annals of thoracic medicine*, v. 3, n. 1, p. 34-37, 2008. <https://doi.org/10.4103/1817-1737.38395>
- KELLY, Karen *et al.* Extensive-stage small cell lung cancer: initial management. UpToDate. UpToDate, Waltham, MA, 2020.
- KUTOB, Leila; SCHNEIDER, Frank. Lung cancer staging. *Surgical pathology clinics*, v. 13, n. 1, p. 57-71, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.path.2019.10.003>
- MIDTHUN, David E. *et al.* Overview of the initial treatment and prognosis of lung cancer. UpToDate. UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on June 12, 2020), 2020.
- SCHABATH, Matthew B.; COTE, Michele L. Cancer progress and priorities: lung cancer. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention*, v. 28, n. 10, p. 1563-1579, 2019. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-19-0221>
- SCHILD, Steven E.; RAMALINGAM, Suresh S.; VALLIÈRES, Eric. Management of stage III non-small cell lung cancer. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate, 2010.
- SEQUIST, Lecia V. *et al.* Personalized, genotype-directed therapy for advanced non-small cell lung cancer. UpToDate, UpToDate, 2016.
- SUGIMURA, Hiroshi *et al.* Survival after recurrent nonsmall-cell lung cancer after complete pulmonary resection. *The Annals of thoracic surgery*, v. 83, n. 2, p. 409-418, 2007. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2006.08.046>
- THOMAS, Karl W.; GOULD, Michael K. Procedures for tissue biopsy in patients with suspected non-small cell lung cancer. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc., 2020.
- WEST, H.; VALLIÈRES, E.; SCHILD, S. E. Management of stage I and stage II non-small cell lung cancer. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate, 2011.

Capítulo 15

CÂNCER DE TIREOIDE: FISIOPATOLOGIA, DIAGNÓSTICO E ABORDAGENS TERAPÊUTICAS

JOÃO PEDRO FERNANDES ALVES DA COSTA¹
ANA TERESA MORAIS MARTINS¹
DAVI DE ABREU BARROS¹
MARIANA TEÓFILO BARROSO¹
MARIANA BARBOSA COSTA¹
PAULA NOGUEIRA AMORIM¹
MATHEUS SALES RIOS¹
BIANCA SANTOS DE CASTRO GADELHA¹
VITÓRIA TEIXEIRA DE SIQUEIRA¹
RAQUEL NUNES DE ALENCAR¹
ADRIANA PINHEIRO BEZERRA PIRES²
ANA PAULA PIRES LÁZARO²

1. Discentes - Medicina do Centro Universitário Christus

2. Docentes- Medicina do Centro Universitário Christus

Palavras-chave: Câncer de tireoide; Diagnóstico; Fisiopatologia.

DOI

10.59290/978-65-6029-135-5.15

INTRODUÇÃO

O câncer de tireoide representa a neoplasia maligna mais comum do sistema endócrino, com uma ampla gama de apresentações clínicas e desafios terapêuticos (SCHLUMBERGER *et al.*, 2003). Este capítulo busca elucidar as nuances dessa patologia, destacando os avanços mais recentes em seu entendimento e manejo clínico.

Inicialmente, é crucial compreender a heterogeneidade dos tumores tireoidianos, que variam desde lesões incidentais clinicamente insignificantes até formas agressivas e de prognóstico sombrio. A classificação histológica desempenha um papel fundamental na caracterização dessas entidades, diferenciando entre os cânceres bem diferenciados, como o carcinoma papilífero e o carcinoma folicular, e os tumores anaplásicos, associados a uma evolução clínica desfavorável. Assim, é essencial utilizar a ultrassonografia da tireoide (US) e a punção aspirativa por agulha fina (PAAF) para distinguir entre nódulos benignos e malignos, a fim de orientar tratamentos adequados (HAHN *et al.*, 2020).

Um aspecto particularmente desafiador na abordagem do câncer de tireoide é o fenômeno do sobrediagnóstico, que tem implicações significativas na prática clínica contemporânea. O aumento da detecção incidental de pequenos tumores, aliado à falta de correlação entre a incidência e a mortalidade específica da doença, levanta questões importantes sobre a necessidade de intervenções terapêuticas agressivas em todos os casos diagnosticados. (JAMESON *et al.*, 2022).

As estratégias atuais de manejo enfatizam a individualização do cuidado, com ênfase na identificação de fatores de risco específicos, como idade maior que 65 anos, sexo feminino, masculino é associado a um pior prognóstico e história de exposição à radiação. Além disso, há uma tendência crescente em limitar interven-

ções terapêuticas invasivas para tumores de baixo risco, ao mesmo tempo em que se intensifica a vigilância e o tratamento para pacientes com maior probabilidade de recorrência ou progressão da doença. (SCHAFER *et al.*, 2022)

Ao abordar os aspectos mais relevantes da epidemiologia, fisiopatologia e quadro clínico, assim como os desafios e avanços no diagnóstico e tratamento do câncer de tireoide, este capítulo busca oferecer uma visão abrangente e atualizada dessa condição complexa, com o objetivo de orientar a prática clínica e melhorar os resultados para os pacientes. (JAMESON *et al.*, 2022).

METODOLOGIA

O presente trabalho é resultado de uma pesquisa bibliográfica conduzida nas bases de dados *EMBASE*, *MedLINE* e *LILACS*, através da utilização dos descritores “*Thyroid Cancer*”, “*Thyroid Carcinoma*”, “*Diagnosis*”, “*Pathophysiology*” e suas combinações. Foram incluídos artigos originais e relatos de caso publicados nos idiomas português, inglês e espanhol, com temática pertinente ao estudo, tendo sido selecionados 22 artigos para compor a revisão. Como critérios de inclusão, foram selecionados artigos originais, estudos de coorte, casos-controle, ensaios clínicos e metanálises com foco no tema. Como critérios de exclusão, foram retirados do presente estudo artigos duplicados, disponíveis parcialmente ou indisponíveis para leitura ou estudos com pouca ou nenhuma informação relevante para este estudo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

EPIDEMIOLOGIA

O câncer de tireoide, apesar de ser considerado um câncer raro por representar apenas 1-3% dos casos de cânceres, é a neoplasia maligna de origem endócrina mais prevalente em comparação com as outras existentes. Sua inci-

dência anual é baixa, porém variável; sendo diferente para cada etnia, região nacional e internacional, entre outras características únicas para cada população que for estudada. Entretanto, um aumento substancial da incidência do câncer de tireoide vem sendo descrito a partir década de 1990 para vários países, incluindo o Brasil (LA VECCHIA *et al.*, 2015).

Também é evidenciado que há uma maior incidência de diagnósticos de câncer de tireoide para o sexo feminino, sendo três vezes mais comum do que no sexo masculino, e a faixa etária de maior risco de acometimento vai de 25 a 65 anos, sendo a idade mediana por ocasião do diagnóstico de 51 anos para ambos os sexos. Quanto a mortalidade por esse tipo de neoplasia, esta se mantém estável, variando de 4 a 9 mortes por milhão de habitantes ou de 0,4% a 0,9% de todas as mortes por câncer. (GOLDMAN *et al.*, 2020).

Em relação a incidência do diagnóstico, sendo pela palpação, é estimada entre 2 a 6% na população geral. O uso de ultrassonografia da tireoide permite maior frequência de diagnósticos, estimada em 19 a 35%. Entretanto, o carcinoma de tireoide está presente em apenas 5 a 15% desses nódulos (DANILOVIC *et al.*, 2016).

Essa neoplasia maligna é dividida por três principais tipos histológicos: os carcinomas diferenciados de tireoide (CDT) são os mais prevalentes, e os fatores para maior risco de acometimento são dependentes da idade, sexo, histórico familiar, exposição à radiação e outros; dentre eles, o Carcinoma papilífero representa 80% dos diagnósticos, sendo esse o tipo específico de câncer de tireoide mais comum, e também o que oferece um melhor prognóstico, tendo uma taxa de sobrevivência em mais de 90% dos pacientes acometidos por ele. Ainda entre os carcinomas diferenciados, o Carcinoma folicular simboliza 10% dos casos, e o prognóstico

depende da carga mutacional tumoral, pois esse tipo de CDT tem uma maior capacidade de metástase, que ocorre em 1/3 dos casos (SCHMIDBAUER *et al.*, 2017).

Já o segundo tipo histológico, o carcinoma medular de tireoide (CMT), representa 4% dos cânceres da tireoide, contendo dois tipos: Carcinoma medular esporádico, representando 75% dos diagnósticos de CMT, sendo mais comum em adultos, e Carcinoma medular hereditário, que representa 25% destes. Geralmente, os CMT são descritos como cânceres de mal prognóstico, tendo uma taxa de mortalidade relativamente alta (14% das mortes relacionadas a câncer de tireoide de uma forma geral) (PRETE *et al.*, 2020).

Por fim, o câncer de tireoide anaplásico ou indiferenciado (CAT) corresponde a 2% dos casos, sendo o mais raro dentre os tipos e geralmente apresenta um prognóstico ruim, tendo a taxa de sobrevivência média dos pacientes de cinco meses; as taxas de sobrevivência de um e cinco anos são responsáveis por menos de 20% e 12%, respectivamente. Em média, 41% dos pacientes com CAT apresentam metástases a distância no momento do diagnóstico, atingindo mais comumente pulmões, mediastino, fígado e ossos. Tais metástases são a causa de 51,5% das mortes (PRETE *et al.*, 2020).

FISIOPATOLOGIA

Os tumores malignos de tireoide são classificados a partir de suas características histológicas, sendo divididos em: Carcinoma Diferenciados (Papilar e Folicular), Carcinoma Pouco Diferenciado (CPDt), Carcinoma Medular (CAM) e o Carcinoma Anaplásico (CAT) (CHMIELIK *et al.*, 2018). Sua interferência se dá por fatores genéticos e ambientais (como a radiação) que predisõem rupturas cromossômicas, gerando rearranjos genéticos e perda de genes supressores tumorais, favorecendo, assim, a neoplasia (SONG *et al.*, 2021). Outro fator genético, que

ocorre na maioria dos tumores da tireoide, é a ocorrência de mutações que eventualmente ativam as vias de sinalização MAPK e PI3K-AKT, essas que regulam a proliferação celular (LUZÓN-TORO *et al.*, 2019). Além disso, o microambiente causado pelas células tumorais impacta a diversidade fenotípica delas e funciona como fonte de pressão seletiva, sendo composto por células inflamatórias, fibroblastos e matriz extracelular (CHMIELIK *et al.*, 2018).

Com exceção do Carcinoma Medular de Tireoide (CMT) que surge das células C da tireoide, os outros 4 tipos advêm das células foliculares da mesma. As células C, ou parafoliculares, são células neuroendócrinas da crista neural, por isso se assemelha a outros tumores neuroendócrinos. Outras características do CMT são a secreção de calcitonina e CEA (marcadores), podendo ser utilizados no rastreamento e sua origem hereditária (presente em em 20% dos casos), seguindo um padrão de herança autossômico dominante, fazendo parte de uma Neoplasia Endócrina Múltipla (MEN) dos tipos IIA (com melhor prognóstico) e IIB. A síndrome MEN IIA evolui feocromocitoma, neuromatose de mucosa, habitus marfanóide e ganglioneuromatose intestinal, enquanto o MEN IIB envolve múltiplos neuromas e feocromocitoma (CHMIELIK *et al.*, 2018). O proto-oncogene RET é um evento causador do CMT, sendo seus rearranjos, que parecem ocorrer precocemente na carcinogênese no CDPT, durante a transfeção codificantes para um único receptor transmembranar, uma tirosina quinase implicada na sinalização celular de componentes da família de fatores neurotróficos derivados da glia (LUZÓN-TORO *et al.*, 2019).

Outro exemplo de Câncer de Tireoide (CT) é o Carcinoma Papilar de Tireoide (CDPT), sendo ele o de melhor prognóstico e sobrevida. Entretanto esse tumor tem como associação comum metástases nodais e, ao contrário de ou-

tros tumores de cabeça e pescoço, isso não se correlaciona diretamente com a sobrevivência do paciente. De acordo com a Organização Mundial de Saúde, quando esse apresenta menos de 5 mm pode ser chamado de microcarcinoma papilar, mesmo apresentando microscopicamente uma quantidade variável da histologia folicular. Esses, entretanto, não são clinicamente significativos por causa da sua baixa malignidade e mortalidade, mesmo sendo frequentemente associado à metástase (SESSION *et al.*, 1993).

No CDPT, a estocástica da expressão gênica, plasticidade fenotípica em células geneticamente idênticas, pode estar envolvida na transição entre estados epigenéticos ou de diferenciação entre distintos. Como consequência de mecanismos autócrinos e parácrinos relacionados a células tumorais normais, a relação entre as células tumorais e o estroma, “interação heterotípica”, também é integrante da plasticidade heterotípica dos tumores (CHMIELIK *et al.*, 2018).

Outro tipo de carcinoma diferenciado é o Carcinoma Folicular de Tireoide (CDFT), que apresenta, em 80% dos seus casos, um crescimento microfolicular ou sólido trabecular, e, em 20% dos casos, folículos bem formados contendo colóide, sendo apenas um pequeno grupo com tumores foliculares monótonos com invasão capsular tendo a presença de metástases, sendo justificado pela sua heterogeneidade em nível celular, essa bem menos estudada que a do papilar. Além disso, acredita-se que a principal via do folicular seja a via PI3K/PTEN/AKT (CHMIELIK *et al.*, 2018).

O CT que tem um prognóstico pior em comparação com os diferenciados são os do tipo CPDT, caracterizados por uma cápsula tumoral incompleta com crescimento expansivo, podendo ainda se assemelhar, quando se origina da desdiferenciação (evento de baixa probabilidade) de um bem diferenciado, a um tumor coloi-

de, que é bem diferenciado, intimamente rodeado por um tumor sólido com necrose. Este tipo apresenta, comparado aos demais, um número aumentado de macrófagos. Além disso, a mutação no gene TP53 de modelo mais tardio são mais frequentes, o que pode refletir em instabilidade cromossômica progressão do tumor (CHMIELIK *et al.*, 2018).

Com o pior prognóstico, os CAT apresentam muita heterogeneidade, presente também no conjunto de alterações gênicas com alta prevalência de proteínas quinase ativadas por mitógenos e ampla invasibilidade. As alterações genéticas mais comuns são no TP53 e nos genes envolvidos nas vias de sinalização PI3K e/ou β -catenina (CHMIELIK *et al.*, 2018).

No geral, entre as alterações genéticas mais relevantes dos CT são descritas como as mutações pontuais somáticas nos genes BRAF (fibrossarcoma B-rapidamente acelerado), RAS, RET e NTRK1/3, responsáveis pela ativação da proteína quinase ativada por mitógeno MAPL0 e fosfonositídeo (LUZÓN-TORO *et al.*, 2019).

Deve-se ressaltar que um único tumor pode estar associado a múltiplos eventos simultâneos, entre elas a superação da crise dos telômeros, a aquisição de mutações genéticas, o aparecimento de uma mutação condutora de início para malignidade, como apresentado anteriormente e a metilação aberrante das regiões promotoras dos genes, que podem aumentar a instabilidade genômica por serem responsáveis pela regulação do ciclo celular (CHMIELIK *et al.*, 2018).

QUADRO CLÍNICO

CÂNCER PAPILÍFERO

O Câncer Papilífero pode surgir em qualquer faixa etária, porém é mais prevalente em pessoas mais jovens, com idades entre 30 e 50 anos. Seu crescimento costuma ser lento, com baixo grau de progressão, tornando sua detecção um processo que demanda tempo. Geral-

mente, o prognóstico é favorável, com cerca de 80% dos pacientes sobrevivendo por aproximadamente 10 anos após o diagnóstico (LOPES & VILAR, 2020).

Este tipo de câncer raramente leva à morte em pacientes com menos de 40 a 45 anos de idade, especialmente em adultos jovens. No entanto, pode apresentar múltiplos focos e invadir localmente a glândula tireoide, assim como as estruturas adjacentes no pescoço. Sua propagação ocorre principalmente através dos linfonodos cervicais e, em casos mais avançados, também pode ocorrer via hematogênica, atingindo ossos e pulmões, e já que o tumor apresenta um crescimento lento, pode acumular grande número de metástases nos pulmões, manifestando apenas sintomas brandos. (JAMESON *et al.*, 2022).

A maioria dos casos de câncer papilífero é identificada em estágios iniciais, com mais de 95% dos pacientes diagnosticados nos estágios I ou II, o que resulta em um excelente prognóstico. No entanto, a mortalidade aumenta significativamente em estágios avançados da doença, principalmente na presença de metástases a distância. Este tipo de câncer afeta principalmente mulheres, com uma proporção de 3 para 1 em relação aos homens. Cerca de 5% dos casos podem ter uma predisposição familiar. A faixa etária mais comum de diagnóstico situa-se entre 30 e 60 anos, sendo que o tumor tende a ser mais agressivo em pacientes idosos (LOES & VILAR, 2020).

Em suma, os pacientes com câncer papilífero de tireoide têm um excelente prognóstico, especialmente quando diagnosticados precocemente e tratados adequadamente. No entanto, casos mais avançados, especialmente em pacientes mais velhos com variantes histológicas agressivas, podem apresentar maior risco de mortalidade. (LOPES & VILAR, 2020).

CÂNCER FOLICULAR

O Câncer Folicular de Tireoide (CFT) tem uma incidência que varia significativamente em diferentes regiões do mundo, sendo mais comum em áreas com deficiência de iodo. Este tipo de câncer geralmente atinge seu pico de incidência na quinta década de vida (LOPES & VILAR, 2020).

Ao contrário do carcinoma papilífero, o CFT geralmente apresenta-se com a presença de um único nódulo na tireoide. Apesar de ser considerado menos agressivo que o papilífero, o CFT tem um risco muito baixo de metástase para linfonodos cervicais. No entanto, as taxas de mortalidade associadas ao CFT com invasão vascular são menos favoráveis do que as do carcinoma papilífero. Fatores prognósticos desfavoráveis incluem metástases a distância, idade superior a 55 anos, tamanho do tumor primário superior a 4 cm e invasão vascular acentuada (JAMESON *et al.*, 2022).

O CFT é considerado mais maligno que o carcinoma papilífero, pois tem maior propensão à disseminação hematogênica e metástases a distância. Na maioria dos casos, o CFT é descoberto incidentalmente durante exames de ultrassonografia cervical, seja pelo médico durante exames físicos do pescoço ou pelo paciente ao perceber um nódulo durante a palpação. Embora cada vez menos casos de CFT sejam diagnosticados devido a sintomas compressivos, como rouquidão, disfagia, disfonia e dificuldades respiratórias, é fundamental estar atento a esses sinais, pois podem indicar uma condição mais avançada da doença. O tratamento do CFT geralmente envolve cirurgia para remover o tumor, seguida por terapia com iodo radioativo em alguns casos, para eliminar células cancerosas remanescentes e prevenir recorrências (LOPES & VILAR, 2020).

CARCINOMA MEDULAR

O Carcinoma Medular de Tireoide (CMT) representa cerca de 5% de todos os cânceres de

tireoide e pode ocorrer de forma esporádica ou estar associado a condições genéticas familiares. Este tipo de câncer tem um pior prognóstico em comparação com os carcinomas papilífero e folicular (JAMESON *et al.*, 2022).

Cerca de 75 a 80% dos casos de CMT são de origem esporádica, enquanto 20 a 25% podem estar ligados à síndrome genética conhecida como neoplasia endócrina múltipla do tipo 2 (MEN-2). Esta síndrome é transmitida de forma autossômica dominante, o que significa que há um risco de 50% de os filhos de um indivíduo afetado herdarem a doença. O CMT pode ocorrer isoladamente (CMT familiar [CMTF]) ou como parte da MEN-2A clássica e da MEN-2B, sendo esta última a forma mais agressiva e precoce. Na MEN-2A, o CMT está frequentemente associado ao feocromocitoma e/ou hiperparatiroidismo primário. Já na MEN-2B, o CMT é uma das manifestações principais, juntamente com feocromocitoma, ganglioneuromatose, hábito marfanoide e anormalidades oculares. (LOPES & VILAR, 2020).

Os pacientes com CMT, tanto na forma esporádica quanto na forma familiar, geralmente apresentam um nódulo palpável e duro localizado nos dois terços superiores da tireoide, onde se encontram as células parafoliculares. Eventualmente, o tumor pode ser detectado incidentalmente em exames de imagem da região cervical. Sintomas como disfagia, rouquidão e pressão local são pouco frequentes e variam de acordo com o tamanho e a invasibilidade do tumor. Metástases para os linfonodos cervicais ocorrem em aproximadamente 50% dos pacientes no momento do diagnóstico, enquanto metástases para fígado, pulmão, ossos e outras partes do corpo são observadas em cerca de 20% dos casos. Embora mais raras, metástases para pele, glândulas adrenais, cérebro ou mamas também podem ocorrer (LOPES & VILAR, 2020).

Além disso, o Carcinoma Medular de Tireoide (CMT) pode apresentar manifestações sistêmicas, como diarreia aquosa ou rubor facial e torácico. Esses sintomas são encontrados em aproximadamente um terço dos pacientes e tendem a ser mais prevalentes em indivíduos com tumores de maior tamanho. Em alguns casos raros, esses sintomas podem surgir como a primeira indicação clínica da doença. A Síndrome de Cushing também pode se desenvolver devido à produção de ACTH pelo tumor, levando a uma variedade de sintomas, como ganho de peso, redistribuição de gordura corporal e fraqueza muscular. Além disso, fraturas ósseas podem ocorrer como resultado de metástases ósseas, aumentando o risco de complicações físicas para os pacientes (VILAR *et al.*, 2020).

CARCINOMA ANAPLÁSICO

O Carcinoma Anaplásico de Tireoide (CAT) é um câncer pouco diferenciado e extremamente agressivo, caracterizado por um prognóstico ruim, onde a maioria dos pacientes não sobrevive além de 6 meses após o diagnóstico (JAMESON *et al.*, 2022).

Existem duas formas principais de CAT: esporádica, que geralmente é unilateral, e familiar, causada por uma mutação no proto-oncogene *ret*. A forma familiar pode ocorrer isoladamente ou como parte das síndromes de neoplasia endócrina múltipla (NEM) tipo 2^a e NEM 2B (VILAR *et al.*, 2020).

As metástases do CAT se disseminam principalmente pelo sistema linfático para os nódulos cervicais e mediastinais e, ocasionalmente, para o fígado, pulmões e ossos.

Os pacientes com CAT geralmente apresentam um nódulo tireoidiano assintomático. Muitos casos são diagnosticados através de triagens de rotina em parentes afetados com síndromes de neoplasia endócrina múltipla 2^a ou 2B antes mesmo do desenvolvimento de um tumor palpável. Isso destaca a importância da conscienci-

zação e do rastreamento em famílias com histórico dessas síndromes, permitindo intervenções precoces e potencialmente melhorando os resultados clínicos (LOPES & VILAR, 2020).

DIAGNÓSTICO

ANAMNESE

O CA de tireoide na fase diagnóstica frequentemente é assintomático, visto que apresenta evolução lenta. Sintomas como dificuldade para respirar ou para engolir ocorrem na presença de uma grande compressão, o que é possível em estágio mais avançado da doença. Alguns fatores como tabagismo, obesidade, síndrome metabólica, exposição à radiação e consumo de álcool, levam a um risco aumentado de nódulos tireoidianos e bócio (ZAMORA *et al.*, 2023).

Além disso, indivíduos com cancro hereditário tendem a desenvolver tumor de maior malignidade. As neoplasias hereditárias podem ser classificadas por sua origem: as que são decorrentes de células parafoliculares ou C que são conhecidas como carcinomas medulares da tireoide familiares (FMTCs). As decorrentes de células foliculares são chamadas de carcinoma familiar não medular de tireoide (FNMTC). (GUILMETTE *et al.*, 2017).

O câncer de tireoide é o único câncer não reprodutivo com predominância feminina, porém o sexo masculino costuma apresentar uma doença mais agressiva, tornando-se um fator de risco que deve ser levado em consideração na hora da anamnese, como também a presença de nódulos em pessoas com idade inferior a 20 anos e superior a 60 anos (SHOBAB *et al.*, 2022).

EXAME FÍSICO

O exame físico é constituído pela inspeção e pela palpação para indicar a presença de possível bócio. Durante esse momento, o paciente deve estar com a tireoide posicionada a uma altura nivelada ao examinador para que seja feita uma melhor análise. Inicialmente, durante a inspeção da parte ântero inferior do pescoço, deverá haver uma análise para possível alteração na forma da região como presença de adenomegalia cervical. O próximo procedimento é a palpação, método mais fácil, que é feita tanto anterior como posteriormente ao paciente, no intuito de detectar nódulos tireoidianos. Esses nódulos são detectados em, aproximadamente 5% à 7% da população adulta apenas pelo exame físico. São usadas como referências anatômicas a fúrcula esternal e a proeminência laríngea, pois a tireoide se localiza entre elas, logo abaixo da cartilagem cricoide. Após o reconhecimento das estruturas, caso o exame seja feito pela abordagem anterior, com o auxílio dos dois polegares, é realizado o deslocamento contralateral de cada lobo para a melhor análise. A partir da sensibilidade do examinador, será possível identificar a superfície da tireoide para a análise do tamanho, consistência e localização de possível bócio. Nódulos lisos, macios e de fácil mobilização sugerem benignidade (ZAMORA *et al.*, 2023).

EXAMES LABORATORIAIS

A dosagem do hormônio estimulador da tireoide (TSH) por si só indica disfunção primária na glândula tireoide, visto que é um dos fatores principais da regulação de secreções tireoidianas. Em pacientes com nódulo, esse deve ser o teste inicial para ser usado como guia para manejo posterior. O TSH normal ou elevado tem apresentado relação com maior risco de malignidade do nódulo (ZAMORA *et al.*, 2023).

Segundo um estudo prospectivo, há um risco 3 vezes maior de câncer de tireoide em paci-

entes com TSH maior ou igual a 2,26 $\mu\text{U/mL}$ em comparação aos com níveis mais baixos de TSH. A avaliação diagnóstica do TSH elevado deve prosseguir para a ultrassonografia. Um TSH baixo, sugere a necessidade de exames adicionais, como avaliação cintilográfica para avaliar um nódulo “quente”. Além disso, as medições simultâneas de Tiroxina T4 e Triiodotirosina T3 livre podem direcionar a gravidade e a causa oculta, visto que o TSH após se ligar aos seus receptores nos tireócitos estimula o crescimento, síntese e secreção dos hormônios tireoidianos que exercem retroalimentação negativa e correspondem a cerca de 93% dos hormônios metabolicamente ativos e secretados pela tireoide (MAXWELL *et al.*, 2019).

CINTILOGRAFIA DE TIREOIDE

A cintilografia da tireoide é um exame de imagem e baseia-se na utilização de radionuclídeos, que fornecem informações sobre o estado funcional de um nódulo. Entretanto, um fator limitante deste exame é a baixa resolução, limitando a sua detecção para nódulos maiores que 1 cm. O valor clínico da cintilografia reside na identificação de nódulos que concentram iodo mais avidamente do que o tecido tireoidiano adjacente (MAXWELL *et al.*, 2019).

Os nódulos malignos normalmente concentram os radioisótopos com menos avididade do que o tecido tireoidiano normal e comportando-se como nódulos “frios” ou não funcionais, sendo que a maioria dos nódulos benignos também não funciona, o que diminui a especificidade desse achado (MAXWELL *et al.*, 2019).

Portanto, para o diagnóstico de nódulos frios, torna-se necessário a complementação diagnóstica, sendo esta realizada com a ultrassonografia. Esses nódulos autônomos (ou “quentes”) raramente abrigam malignidade e, como tal, não necessitam de PAAF (MAXWELL *et al.*, 2019).

ULTRASSONOGRRAFIA

Esta técnica além de acessível é não invasiva, permitindo a distinção e o monitoramento dos nódulos, além de contribuir na detecção das lesões com alto potencial de malignidade. Entretanto, a US não é efetiva na diferenciação dos diferentes tipos de carcinomas. Atualmente, juntamente com a US é utilizada na rotina clínica a punção por agulha fina (PAAF), sendo considerada a técnica padrão ouro no diagnóstico dessas lesões. Essa metodologia se baseia na coleta, por meio de uma agulha fina, de células e fluidos a serem analisados citopatologicamente.

A ultrassonografia de alta resolução é capaz de detectar nódulos em 67% dos indivíduos sem sintomas selecionados aleatoriamente, sendo que essa frequência é ainda maior em indivíduos do sexo feminino e em idosos (MICHELS, 2013).

Parâmetros ultrassonográficos, como microcalcificações, hipocogenicidade, ausência de halo, aumento intranodular de vascularização, formato do nódulo e margens irregulares, historicamente, são associados a um maior risco de malignidade. No entanto, individualmente, essas características não são suficientemente confiáveis para o diagnóstico (MAXWELL *et al.*, 2019).

PUNÇÃO ASPIRATIVA POR AGULHA FINA (PAAF)

A biópsia aspirativa por agulha fina (PAAF) é reconhecida por ser o método mais preciso para identificar nódulos tireoidianos malignos. No entanto, uma das desvantagens da PAAF, é que além de ser cara, foi visto que seus resultados apresentam algumas limitações, indicando que, isoladamente, nenhum conjunto específico de características de nódulos tireoidianos em diferentes países têm uma precisão diagnóstica aceitável na previsão de malignidade (MAXWELL *et al.*, 2019).

A PAAF, apesar de sua alta especificidade, deixa entre 10% a 20% dos nódulos indeterminados. A estratificação econômica é uma barreira para o uso generalizado de testes moleculares. Assim, a avaliação eficaz de nódulos tireoidianos envolve uma abordagem integrada, considerando características ultrassonográficas, fatores de risco e, quando necessário, abordagens como PAAF e testes moleculares (MAXWELL *et al.*, 2019).

TRATAMENTO

O tratamento dos cânceres de tireoide variam de acordo com o tipo de câncer e o estadiamento. A maior parte dos tumores tireoidianos possuem tratamento cirúrgico, podendo ainda ser necessário outros procedimentos pós-cirúrgicos, como radioiodoterapia, radioterapia e quimioterapia.

TRATAMENTO DO CÂNCER DIFERENCIADO DE TIREOIDE

O tratamento inicial do câncer diferenciado de tireoide (CDT), que compreende o câncer papilar de tireoide (CPT) e o câncer folicular de tireoide (CFT), tem por objetivo reduzir a morbimortalidade, o risco de recorrência/persistência, minimizando ao máximo a realização de procedimentos desnecessários. Os procedimentos mais comumente realizados são tratamento cirúrgico, radioiodoterapia, terapia supressiva com levotiroxina e/ou vigilância ativa (HAUGEN *et al.*, 2016).

A classificação pré-operatória mais aceita para o CDT é a TNM, utilizada para estratificar os grupos de risco (LOPES & VILAR, 2020).

TRATAMENTO CIRÚRGICO

O tratamento cirúrgico é o tratamento inicial e principal da CDT, objetivando a remoção de todos os focos tumorais e suas extensões. A retirada do tumor pode ser realizada por tireoidectomia total ou lobectomia (HAUGEN *et al.*, 2016).

O mais recomendado na maioria dos casos é a tireoidectomia total, por haverem evidências que sugerem melhoria da sobrevida e redução das taxas de recorrência, além de permitir a realização de radioiodoterapia para a remoção de remanescentes tireoidianos e facilitar o acompanhamento a longo prazo da doença. Entretanto, pode ser considerada a lobectomia em casos de tumores <4 cm, sem extensão extratireoidiana e sem acometimento linfonodal, não havendo redução significativa da sobrevida dos pacientes submetidos à lobectomia em relação à tireoidectomia total. A retirada apenas parcial da tireoide evitaria a necessidade permanente de reposição hormonal de T4 exógeno (HAUGEN *et al.*, 2016).

A ultrassonografia (US) cervical pré-operatória é muito importante para a avaliação de acometimento linfonodal, podendo, ainda, ser realizada tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM) com contraste em pacientes com suspeita de doença invasiva e extensa. Em caso de suspeita de acometimento linfonodal, recomenda-se a realização de PAAF guiada por US para confirmação de metástase linfonodal (HAUGEN *et al.*, 2016).

Na presença de acometimento linfonodal comprovada por US cervical ou PAAF, é indicado a realização de esvaziamento cervical seletivo das cadeias acometidas, podendo ainda considerar a realização do esvaziamento cervical do compartimento central em pacientes sem evidência de acometimento linfonodal, por reduzir a recorrência do tumor e aumentar a sobrevida (HAUGEN *et al.*, 2016).

A tireoidectomia possui risco de lesão do nervo laríngeo recorrente e do nervo laríngeo superior, podendo afetar permanentemente a fala e a deglutição; hipoparatiroidismo transitório ou permanente; e lesão vascular de vasos locais (TEIXEIRA *et al.*, 2011).

RADIOIODOTERAPIA

A radioiodoterapia ou terapia com iodo radioativo (RAI) pode ser realizada como terapia complementar à tireoidectomia total, a fim de retirar remanescentes tireoidianos, reduzindo o risco de recorrência. A RAI não deve ser realizada em pacientes submetidos a lobectomia e em gestantes (HAUGEN *et al.*, 2016).

Em pacientes de baixo risco, a RAI não é indicada de rotina, podendo ser considerada em pacientes com risco intermediário-baixo e idade avançada (>55 anos). A RAI deve ser indicada em pacientes com CDT de alto risco com tumores captantes de iodo, estando associada a ao aumento de sobrevida (HAUGEN *et al.*, 2016).

A avaliação pós-operatória é de grande importância para a seleção dos pacientes que necessitam da realização da RAI ou até mesmo de uma nova intervenção cirúrgica, podendo ser realizada a dosagem de Tg sérica, exames de imagem, como US cervical, cintilografia de tireoide, e pesquisa de corpo inteiro com radioisótopos de iodo (HAUGEN *et al.*, 2016).

A dosagem da Tg sérica deve ser realizada idealmente 3 meses após a cirurgia, devendo ser acompanhada pela dosagem sérica de anticorpos antitireoglobulina. Uma sobrevida reduzida está associada a níveis de Tg pós-operatória >10-30 ng/mL. Enquanto isso, níveis de Tg estimulada pós-operatória <1-2 ng/mL são fortes preditores de remissão, estando associados a taxas de recorrência <1%. No entanto, não há consenso em relação ao valor preciso de Tg que deve ser utilizado para a indicação da RAI (HAUGEN *et al.*, 2016).

A US deve idealmente ser realizada após 3 meses do tratamento cirúrgico inicial com objetivo de avaliar a presença de remanescentes tireoidianos e/ou linfonodais, que podem indicar a necessidade de nova intervenção cirúrgica antes da RAI. A PCI pode ser considerada no CDT de alto risco ou risco intermediário-alto (TEIXEIRA *et al.*, 2011).

Alguns tumores podem perder sua capacidade de captação de iodo, reduzindo a eficácia da radioterapia em alguns pacientes com CDT, sendo nomeado CDT refratário à radioiodo, o que reduz consideravelmente o prognóstico desses pacientes (TEIXEIRA *et al.*, 2011).

TERAPIA SUPRESSIVA COM LEVOTIROXINA

A terapia supressiva com levotiroxina é realizada por meio da reposição de levotiroxina, com o objetivo reduzir o TSH, evitando um possível estímulo do TSH ao crescimento tumoral. Em pacientes com tumores de alto risco, avançados e/ou metastáticos, a terapia supressiva com levotiroxina costuma ser indicada e está relacionada à redução da progressão do tumor e melhora do prognóstico, podendo ainda ser realizada uma supressão mais leve em pacientes com risco intermediário (LOPES & VILAR, 2020).

Em pacientes com tumores de alto risco, recomenda-se supressão inicial de $<0,1\text{mU/L}$ do TSH. Já em pacientes com tumores de riscos reduzidos, recomenda-se uma supressão menor (HAUGEN *et al.*, 2016).

TRATAMENTO DO CARCINOMA POUCO DIFERENCIADO DE TIREOIDE

Devido a baixa prevalência e alta heterogeneidade, não há consenso em relação ao tratamento do carcinoma pouco diferenciado de tireoide (CPDT). O tratamento do CPDT costuma ser baseado no tratamento do CDT, sendo eficaz na maioria dos pacientes. Entretanto, assim como no CDT, alguns tumores podem perder sua capacidade de captação de iodo, reduzindo a eficácia da radioiodoterapia (ZHANG *et al.*, 2023).

TRATAMENTO DO MICROCARCINOMA PAPILÍFERO DE TIREOIDE DE BAIXO RISCO

A maioria dos microcarcinoma papilífero, definido como tumor $<1,0\text{ cm}$, possuem um comportamento indolente, apresentando bom prognóstico em geral. Sendo assim, o tratamento do microcarcinoma papilífero de baixo risco consiste no acompanhamento clínico sem realização imediata de cirurgia (VILAR *et al.*, 2020).

A vigilância ativa é composta por exame clínico, monitoramento de TSH e US de tireoide e região cervical, sendo realizada a 6 meses no primeiro ano e, em seguida, a cada 12 meses ou menos dependendo dos achados. Além disso, pode ser realizada terapia com levotiroxina nos pacientes com $\text{TSH}>4,0\text{ mUI/L}$. A tireoidectomia deve ser indicada nos casos de aumento rápido de 100% do volume do tumor ou em tumores $>3\text{mm}$, presença de metástases, ou por desejo do paciente (LOPES & VILAR, 2020).

TRATAMENTO DO CARCINOMA MEDULAR DE TIREOIDE (CMT)

O tratamento inicial do carcinoma medular de tireoide (CMT) consiste em tireoidectomia total e dissecação de linfonodos do compartimento central do pescoço (LOPES & VILAR, 2020). Em pacientes recém-diagnosticados com CMT deve ser realizada pesquisa para mutação no gene RET, que indicaria CMT hereditário. Nos casos de pacientes com CMT hereditário, recomenda-se a investigação de feocromocitoma e hiperparatireoidismo (WELLS *et al.*, 2015).

A dosagem de calcitonina deve ser realizada no pré-operatório do CMT por ser um importante indicador de risco para metástases, apresentando risco quase nulo quando em níveis $<20\text{ pg/mL}$ (LOPES & VILAR, 2020). O esvaziamento cervical do compartimento lateral pode ser considerado com base nos níveis de calcitonina (WELLS *et al.*, 2015).

A US cervical deve ser realizada no pré-operatório de todos os pacientes com CMT para a investigação de acometimento linfonodal (WELLS *et al.*, 2015). A pesquisa pré-operatória de metástases à distância (MD) está indicada em caso de calcitonina >500 pg/mL, doença cervical externa ou evidências clínicas de MD. A pesquisa pode ser realizada por meio de TC de pescoço e tórax, para pesquisa de metástases em pulmão e em linfonodos mediastinais; TC trifásica do fígado e RM com contraste, para pesquisa de metástases hepáticas; e cintilografia óssea e RM do esqueleto axial, para pesquisa de metástases ósseas (WELLS *et al.*, 2015).

Em caso de suspeição de MD e exames convencionais de imagem normais, indica-se realizar a combinação de tomografia por emissão de pósitrons e tomografia computadorizada (PET/CT) (LOPES & VILAR, 2020).

Em caso de doença infiltrativa ou metastática extensa recomenda-se a realização de cirurgias menos extensas, a fim de preservar a fala, a deglutição e os plexos nervosos (WELLS *et al.*, 2015).

Além da tireoidectomia total, o tratamento cirúrgico do CMT também abrange a dissecação de linfonodos do compartimento central do pescoço, mesmo em pacientes sem evidência de acometimento linfonodal ou MD, devido a alta prevalência de metástases em pacientes com CMT. Em caso de dissecação completa das paratireoides, recomenda-se o transplante de fragmentos de uma glândula paratireóide para o músculo esternocleidomastóideo (WELLS *et al.*, 2015).

No pós-operatório da CMT realiza-se novos exames de imagem e dosagem de calcitonina sérica associada a dosagem de CEA. É recomendado a dosagem de calcitonina e CEA apenas 2 a 3 meses após a tireoidectomia e, em seguida, a cada 6 a 12 meses. Valores de calcito-

nina >150 pg/mL, são indicativos de MD, já valores <150 pg/mL são indicativos de metástases locorregionais (LOPES & VILAR, 2020).

Recomenda-se ainda a dosagem de TSH após 4 a 6 semanas após a intervenção cirúrgica, devendo ser administrada reposição de levotiroxina em caso de níveis reduzidos de TSH, a fim de mantê-lo na faixa eutireoidiana (WELLS *et al.*, 2015).

TRATAMENTO DO CARCINOMA ANAPLÁSICO DE TIREOIDE

O tratamento do carcinoma anaplásico de tireoide (CAT) é baseado em abordagem cirúrgica, radioterapia e quimioterapia. O tratamento inicial é cirúrgico e sua realização depende da avaliação da extensão da doença com base no estadiamento rápido e preciso. O tratamento cirúrgico deve ser realizado o quanto antes, devido a natureza agressiva do CAT, podendo ser realizado com objetivo curativo, preventivo de complicações ou paliativo. A intervenção cirúrgica do CAT pode ser dispensada dependendo das circunstâncias (BIBLE *et al.*, 2021).

O crescimento rápido e a natureza agressiva do carcinoma anaplásico de tireoide (CAT) torna o tratamento da doença um grande desafio, não havendo até hoje um tratamento 100% eficaz. Mesmo com o tratamento multimodal a sobrevivência dos pacientes acometidos pelo CAT varia de 2,3 a 60 meses (TEIXEIRA *et al.*, 2011).

Exames de imagem, como US cervical, TC com contraste e RM, devem ser realizados no pré-operatório de todos os pacientes, a fim de avaliar a extensão local do tumor e para excluir a presença de MD. Além dos exames de imagem, também deve ser realizado laringoscopia direta, podendo ser considerado a realização adicional de uma broncoscopia e/ou esofagoscopia (BIBLE *et al.*, 2021).

Tumores sem metástase e/ou extensão extratireoidiana devem ser ressecados completamente o quanto antes, devendo ser associado a

quimioterapia e radioterapia pós-operatória. Ademais, também é recomendada a avaliação de cordas vocais por meio de laringoscopia por fibra óptica (BIBLE *et al.*, 2021).

Em caso de tumores irressecáveis, pode ser realizado inicialmente radioterapia por feixe externo de curso completo ou parcial seguida de ressecção cirúrgica e conclusão radioterapia. A radioterapia neoadjuvante pode ser substituída pela quimioterapia ou, até mesmo, ser associada a ela (BIBLE *et al.*, 2021).

Em casos de pacientes com tumores metastáticos e infiltrativos o prognóstico é muito ruim, não sendo recomendado a realização de cirurgias muito extensas, como laringectomia e esofagectomia (LOPES & VILAR, 2020).

Costuma ser necessário a realização de medidas paliativas, com principal objetivo de evitar o óbito secundário à asfixia, que pode ocorrer por compressão do nervo laríngeo recorrente, edema laríngeo por radioterapia, compressão e invasão traqueal ou laríngea. Nesses casos, deve-se avaliar o paciente para possível traqueostomia (BIBLE *et al.*, 2021).

TRATAMENTOS EMERGENTES

Segundo a *American Thyroid Association* (ATA) em sua última atualização em janeiro de 2022 mesmo com os tratamentos mais recentes a cirurgia ainda continua sendo o primeiro tratamento, os avanços na tecnologia cirúrgica, como a cirurgia robótica e a cirurgia endoscópica transoral, estão sendo explorados para proporcionar cirurgias menos invasivas e reduzir os efeitos colaterais e complicações associadas à remoção da tireoide e dos linfonodos cervicais (GOMES *et al.*, 2023).

Porém, alguns estudos mais recentes têm realizado ensaios clínicos com um novo conjunto de inibidores de multi-tirosina quinase (IMQ), tendo demonstrado alguns benefícios no tratamento geral das neoplasias de tireoide, inclusive no tratamento do CAT. Uma combina-

ção de dabrafenib e trametinib tem se mostrado muito eficaz contra o CAT com mutação BRAF V600E (ZHANG *et al.*, 2023).

Importante ressaltar que os IMQs podem sofrer resistência por meio de dois mecanismos comuns, sendo eles a modificação do alvo, um mecanismo de resistência dependente de RET, e sinalização de bypass. A compreensão deles na terapia diferenciada deve ser considerada para a melhora de futuras estratégias de tratamento (LAHA *et al.*, 2020).

Além dos IMQs também foram realizados estudos com inibidores de tirosina quinase (ITQ), que vêm demonstrando melhora na sobrevida livre de progressão da doença (LAHA *et al.*, 2020). Por exemplo, o vandetanibe e o cabozantinibe são inibidores de tirosina quinase aprovados para o tratamento de cânceres de tireoide metastáticos ou inoperáveis, que não respondem ao tratamento com iodo radioativo.

Ademais, alguns ITQs foram aprovados para uso clínico em pacientes com CDT, CMT metastático e progressivo e ATC metastático com mutação BRAF V600E. Entretanto, o ITQs estão relacionados a diversos efeitos colaterais, como hepatotoxicidade e cardiotoxicidade, além de afetarem o crescimento das células da pele e dos capilares das mãos e dos pés (LAHA *et al.*, 2020).

Alguns estudos recentes apontam que a imunoterapia emergiu como uma abordagem promissora para o tratamento do câncer, incluindo o câncer de tireoide. Inibidores de checkpoint imunológico, como pembrolizumabe e nivolumabe, estão sendo estudados em ensaios clínicos para avaliar sua eficácia em pacientes com câncer de tireoide avançado ou metastático (LOPES *et al.*, 2022).

Além disso, também estão investigando a eficácia de terapias combinadas, como a combinação de terapias alvo com imunoterapia ou terapia com iodo radioativo, para melhorar os re-

sultados do tratamento e reduzir a resistência ao tratamento em pacientes com câncer de tireoide avançado.

CONCLUSÃO

Concluindo, o câncer de tireoide apresenta uma fase inicial frequentemente assintomática, com sintomas como dificuldade respiratória ou de deglutição surgindo apenas em estágios mais avançados. Diversos fatores de risco, incluindo tabagismo, obesidade, e exposição à radiação, contribuem para a formação de nódulos tireoidianos. Fatores genéticos também desempenham um papel significativo, com neoplasias hereditárias sendo classificadas conforme sua origem celular. O diagnóstico inicial envolve exame físico e testes laboratoriais, onde a dosagem de TSH é crucial, seguida por ultrassonografia e, se necessário, cintilografia e PAAF.

O tratamento do câncer de tireoide varia conforme o tipo e estágio da doença, com a cirurgia sendo a abordagem principal, complementada por radioiodoterapia, terapia supressiva com levotiroxina, e, em casos específicos, quimioterapia. A vigilância ativa é uma opção para microcarcinomas papilíferos de baixo risco. Para neoplasias mais agressivas, como o carcinoma anaplásico de tireoide, estratégias de tratamento são mais complexas, envolvendo múltiplas modalidades terapêuticas. Recentemente, avanços no tratamento, incluindo o uso de inibidores de tirosina quinase, têm mostrado eficácia, especialmente em casos com mutações genéticas específicas, destacando a importância de uma abordagem integrada e personalizada para melhorar o prognóstico dos pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BIBLE, K. C. *et al.* 2021 American Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer. *Thyroid*, v. 31, n. 3, p. 337-386, 2021. DOI: 10.1089/thy.2020.0944.
- CHMIELIK, Ewa *et al.* Heterogeneity of Thyroid Cancer. *Karger*, [s. l.], p. 117-129, 6 fev. 2018. DOI 10.1159/000486422. Disponível em: Karger. Acesso em: 8 maio 2024.
- DANILOVIC, Debora Lucia Seguro *et al.* Tumores da Tireoide. In: UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO (USP) (São Paulo, SP, Brasil). Faculdade de Medicina da USP (FMUSP) *et al.* Clínica Médica. 2. ed. rev. Barueri, SP: Editora Manole Ltda., 2016. v. 5, cap. 16, p. 208-222. ISBN 978-85-204-3896-1.
- GOMES, Irina Eduarda de Moura. Cirurgia Minimamente Invasiva da Tireoide. 2023. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina) – Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto, Porto, 2023.
- GUILMETTE, Julie. Hereditary and familial thyroid tumours. Abstract, [s. l.], 14 dez. 2017. DOI 10.1111/his.13373. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez488.periodicos.capes.gov.br/29239041/>. Acesso em: 9 maio 2024.
- HAHN, Soo Yeon *et al.* Comparison between fine needle aspiration and core needle biopsy for the diagnosis of thyroid nodules: effective indications according to US findings. *Scientific reports*, v. 10, n. 1, p. 4969, 2020.
- HAUGEN, Bryan R. *et al.* 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*, New Rochelle, v. 26, n. 1, p. 1-133, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020>. Acesso em: 5 jun. 2024.
- JAMESON, J. Larry; MANDEL, Susan J.; WEETMAN, Anthony P. Hipertireoidismo e outras causas de Tireotoxicose. In: LOSCALZO, Joseph; FAUCI, Anthony S.; KASPER, Dennis L.; LONGO, Dan L.; HAUSER, Stephen; JAMESON, J. Larry. *Medicina Interna de Harrison*. 21ª. ed. Artmed, 2022.
- JONKLAAS, Jacqueline; COOPER, David S. Tireoide. In: GOLDMAN, Lee; SCHAFER, Andrew I. *Goldman-Cecil Medicina*. 26ª. ed. Guanabara Koogan, 2022.
- LA VECCHIA, Carlo *et al.* Thyroid cancer mortality and incidence: a global overview. *International journal of cancer*, v. 136, n. 9, p. 2187-2195, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.29251>
- LAHA, Diprajan; NILUBOL, Naris; BOUFRAQECH, Myriem. New therapies for advanced thyroid cancer. *Frontiers in Endocrinology*, v. 11, art. 82, 22 maio 2020. DOI: 10.3389/fendo.2020.00082. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2020.00082/full>. Acesso em: 5 jun. 2024.
- LOPES, Lara Andrade; ROCHA, Luiza Cadaval; DE CASTRO, João Vitor Anacleto; VIANNA, Laura Diniz Reis; CUNHA, Letícia Fernandes; DELAMAIN, Márcia Torresan. A influência dos inibidores de checkpoint imunológico na sobrevida do paciente com câncer. *Brazilian Journal of Health Review*, São José dos Pinhais, v. 5, n. 2, p. 5635-5646, 2022. DOI: 10.34119/bjhrv5n2-142. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/45904>. Acesso em: 5 jun. 2024.
- LOPES, Aline Alves; VILAR, Lucio. Câncer de Tireoide - Classificação e Diagnóstico. In: VILAR, Lucio (org.). *Endocrinologia Clínica*. 7ª. ed. Guanabara Koogan, 2020.
- LUZÓN-TORO, Berta *et al.* Influencers on Thyroid Cancer Onset: Molecular Genetic Basis. *Genes*, [s. l.], v. 10, ed. 11, 8 nov. 2019. DOI 10.3390/genes10110913. Disponível em: MDPI. Acesso em: 11 maio 2024.
- MAXWELL, Carolyn. Clinical Diagnostic Evaluation of Thyroid Nodules. Keywords, [s. l.], 2019. Disponível em: <https://www-sciencedirect.ez488.periodicos.capes.gov.br/science/article/pii/S0889852918305887?via%3Dihub>. Acesso em: 9 maio 2024.
- MICHELS, Fernanda Alessandra Silva. Câncer de tireoide no município de São Paulo: análises de tendência e espacial dos dados do Registro de Câncer de Base Populacional. 2013. Tese (Doutorado em Epidemiologia) - Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2013. doi:10.11606/T.6.2013.tde-24102013-135804. Acesso em: 2024-05-12.
- PRETE, Alessandro *et al.* Update on Fundamental Mechanisms of Thyroid Cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)*, [s. l.], v. 11, 13 mar. 2020. DOI 10.3389/fendo.2020.00102. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00102>. Acesso em: 11 maio 2024.

SCHLUMBERGER, Martin-Jean; FILETTI, Sebastiano; HAY, Ian D. Nontoxic goiter and thyroid neoplasia. In: LARSEN, P. Reed; KRONENBERG, H. M.; MELMED, S.; POLONSKY, K. S. (eds.). Williams Textbook of Endocrinology. 10th ed. New York: Elsevier, 2003.

p.457-90.

SCHMIDBAUER, Benedikt *et al.* Differentiated Thyroid Cancer - Treatment: State of the Art. Int J Mol Sci, Ratisbona, Alemanha, 17 jun. 2017. DOI 10.3390/ijms18061292. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms18061292>. Acesso em: 12 maio 2024.

SESSIONS, Roy B *et al.* Thyroid cancer. Medical Clinics of North America, [s. l.], v. 77, ed. 3, p. 517-538, 1993. DOI 10.1016/S0025-7125(16)30237-1. Disponível em: ScienceDirect. Acesso em: 7 maio 2024.

SHOBAB, Leila. Sex Differences in Differentiated Thyroid Cancer. Abstract, [a. l.], 2022. DOI 10.1089/thy.2021.0361. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez488.periodicos.capes.gov.br/34969307/>. Acesso em: 9 maio 2024.

SONG, Sang Shin *et al.* Association of Polygenetic Risk Scores Related to Cell Differentiation and Inflammation with Thyroid Cancer Risk and Genetic Interaction with Dietary Intake. Cancers, [s. l.], 25 mar. 2021. DOI 10.3390/cancers13071510. Disponível em: MDPI. Acesso em: 10 maio 2024.

WELLS, S. A. Jr.; ASA, S. L.; DRALLE, H.; ELISEI, R.; EVANS, D. B.; GAGEL, R. F.; *et al.* Revised American Thyroid Association Guidelines for the Management of Medullary Thyroid Carcinoma. Thyroid, New York, v. 25, n. 6, p. 567-610, jun. 2015.

ZAMORA, Adgar. Thyroid Nodule. Continuing Education Activity, [s. l.], 4 set. 2023. Disponível em: <https://www-ncbi-nlm-nih.ez488.periodicos.capes.gov.br/books/NBK535422/>. Acesso em: 9 maio 2024.

ZHANG, Lizhuo *et al.* Molecular basis and targeted therapy in thyroid cancer: Progress and opportunities. BBA - Reviews on Cancer, [S.l.], v. 1878, p. 188928, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2023.188928>. Acesso em: 5 jun. 2024.

Capítulo 16

IDENTIFICAÇÃO DAS REPERCUSSÕES DA FADIGA EM PACIENTES ONCOLÓGICOS SUBMETIDOS AO TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO: UMA ANÁLISE FISIOTERAPÊUTICA

KAMILA LEONISIA DE SIQUEIRA RAMOS¹
SÉRGIO LUIZ DA ROCHA GOMES FILHO²
EDILANE JALES LEITE MAGALHÃES²
MAIARA BERNARDES MARQUES²
JOÃO LUIZ QUIRINO DA SILVA FILHO^{2,3}
DAPHNE GILLY^{2,3}

1. Discente – Curso de Bacharel em Fisioterapia, Faculdade de Integração do Sertão-FIS, Serra Talhada-PE, Brasil.
2. Docentes – Curso de Medicina, Faculdade Medicina do Sertão – FMS, Arcoverde-PE, Brasil.
3. Docentes – Curso de Bacharel em Fisioterapia, Faculdade de Integração do Sertão-FIS, Serra Talhada-PE, Brasil.

Palavras-chave: Câncer; Fadiga; Quimioterapia.

DOI

10.59290/978-65-6029-135-5.16

INTRODUÇÃO

O câncer é o crescimento desordenado de células que invadem os tecidos e órgãos, podendo espalhar-se para outras regiões do corpo (EVANGELISTA, 2011; MARQUES *et al.*, 2023). No Brasil, a estimativa para o biênio de 2019-2020 é de 600 mil novos casos (INCA, 2017), representando a segunda causa de morte no mundo (INCA, 2012). Apesar de sua incidência, é possível observar que o desenvolvimento da tecnologia na área da saúde tem aprimorado novos tratamentos, e consequentemente um crescimento significativo da sobrevivência dos pacientes oncológicos (SECOLI *et al.*, 2005).

No tratamento do câncer as principais terapias utilizadas são a cirurgia, a radioterapia e a quimioterapia (DE ALMEIDA *et al.*, 2005). O protocolo de tratamento é baseado mediante o tipo de tumor, seu comportamento biológico, a localização do mesmo, a extensão da doença, idade e condições gerais do paciente. Sendo necessário, em alguns casos, recorrer a uma combinação de mais de uma modalidade, ou seja, mais de um tratamento (DA SILVA & COMARELLA, 2013).

A quimioterapia caracteriza-se como sendo umas das modalidades mais utilizadas e que tem como objetivo inibir o crescimento do tumor (DESANTIS *et al.*, 2014). Sua aplicação consiste em basicamente quatro modalidades distintas: quimioterapia principal, que tem como objetivo a cura e/ou o controle da doença. Quimioterapia adjuvante iniciada logo após procedimento cirúrgico; quimioterapia neoadjuvante que antecede o procedimento cirúrgico e a quimioterapia paliativa que tem como principal objetivo minimizar o sofrimento do paciente (MACHADO & SAWADA, 2008).

Dentre as modalidades de tratamento disponíveis, a quimioterapia é reconhecida pelos

efeitos colaterais que acometem os pacientes durante o tratamento, principalmente náuseas, vômitos, alopecia, diarreia ou constipação e outros mais, que comprometem a qualidade de vida das pessoas de forma global (BUSHATSKY *et al.*, 2017; MARQUES *et al.*, 2023).

A fadiga oncológica é um dos efeitos colaterais mais predominantes da quimioterapia, um sintoma comum e tratável que interfere profundamente em diversos aspectos da qualidade de vida de pacientes com câncer (GUPTA *et al.*, 2017). Definida como uma alteração a nível muscular, a fadiga provoca uma sensação física desagradável incluindo ainda, sintomas cognitivos e emocionais representados como cansaço, cujo sentimento não apresenta alívio com a aplicação de estratégias que promovem a restauração de energia (DAVIS, 1997).

Em alguns casos, os profissionais de saúde apresentam uma falta de conhecimento sobre a fadiga oncológica, podendo subestimar seu impacto na qualidade de vida dos pacientes ao mesmo tempo em que pacientes possam considerar os seus sintomas como uma consequência inevitável do tratamento (CAMPOS *et al.*, 2011). O preparo desses profissionais para reconhecer e intervir sobre a fadiga é necessário uma vez que interfere diretamente na qualidade de vida do paciente oncológico (CRANG, 1999).

Diante do exposto, o objetivo do artigo foi avaliar o conhecimento de fisioterapeutas sobre a intensidade e repercussão da fadiga em pacientes oncológicos submetidos ao tratamento de quimioterapia.

MÉTODO

Trata-se de um estudo descritivo, analítico e transversal envolvendo 15 Fisioterapeutas registrados no CREFITO 1 que preencheram os critérios de elegibilidade, durante o período de 06 de outubro à 04 de novembro do ano 2020.

A pesquisa foi realizada de forma virtual, através de questionário online. Critérios de inclusão foram: Fisioterapeutas registrados no CREFITO 1 que abrangem os estados de Pernambuco, Alagoas, Paraíba e Rio Grande do Norte, que estavam atuando na prática clínica. Critérios de exclusão foram Fisioterapeutas que se enquadrassem nas seguintes questões:

- Alunos de graduação em final do curso ou recém formados que não obtiveram ainda seu o registro no CREFITO 1;
- Fisioterapeutas que aceitaram participar da pesquisa, porém não assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE);

Foram eliminados do estudo os Fisioterapeutas que desistiram de participar da pesquisa no momento da aplicação do questionário e em qualquer momento do estudo, e também aqueles que responderam ao questionário de maneira incompleta e/ou incorreta.

A coleta dos dados foi realizada através da aplicação de um questionário, elaborado pelos pesquisadores, composto por perguntas abertas e fechadas, subdividido em duas partes: informações sociodemográficas, (1) questões referentes ao conhecimento da prática Fisioterapêutica com a fadiga oncológica, (2) sintomas mais frequentes notados na prática clínica, e interferência desses sintomas na evolução da reabilitação.

Após a aprovação desse estudo pelo comitê de ética e pesquisa envolvendo seres humanos da faculdade de integração do sertão (FIS), “sob número de parecer 4.168.011”, é por se tratar de uma pesquisa envolvendo seres humanos, os pesquisadores comprometeram-se a obedecer aos aspectos éticos contidos na Resolução Nº 466/12 e Nº 510/16 e suas complementares do conselho Nacional de Saúde. Foi realizada uma apresentação do projeto através de um vídeo esclarecendo as etapas da pesquisa, seus riscos e benefícios, gravado por uma

das pesquisadoras, o qual foi disponibilizado no aplicativo YouTube, e enviado através de um link aos profissionais interessados em participar.

No segundo momento foi realizada a leitura e explicação sobre o preenchimento do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), e do questionário para os Fisioterapeutas que aceitaram participar do estudo. Ambos os documentos foram confeccionados em formato digital através do Formulário Google. O link do formulário que foi gerado, e enviado através do e-mail via mala direta ou WhatsApp contido no banco cadastral do CREFITO 1. Os dados obtidos foram processados e analisados através do programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), e demonstrados por meio da estatística descritiva.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A amostra foi composta por 15 fisioterapeutas registrados no CREFITO 1, sendo 92,9% (n=13) atuantes em Pernambuco e 7,1% (n=2) na Paraíba, em relação aos dados sociodemográficos, observou-se que 85% (n=12) eram do sexo feminino, 50% (n=7) são casados, 57,1% (n=8) da etnia Branca, com cerca de 1 a 3 anos de profissão, correspondendo a 42,9% (n=6) da amostra, após a análise dos dados correspondente constatou-se que 53,3% (n=8) desses profissionais na sua prática clínica já atenderam pacientes que apresentavam algum sintoma da fadiga oncológica.

Apenas 13,3% (n=2) dos pacientes atendidos pelos voluntários entrevistados, reportaram que a fadiga é o principal motivo da procura ao serviço de fisioterapia. Dentre os fisioterapeutas que participaram do estudo, 76,6% (n=11), apontaram que tem ou já tiveram casos de câncer na sua família, até sua segunda geração. Sendo os tipos mais frequentes: Câncer de mama 14,3% (n=2), câncer de pele 7,1% (n=1),

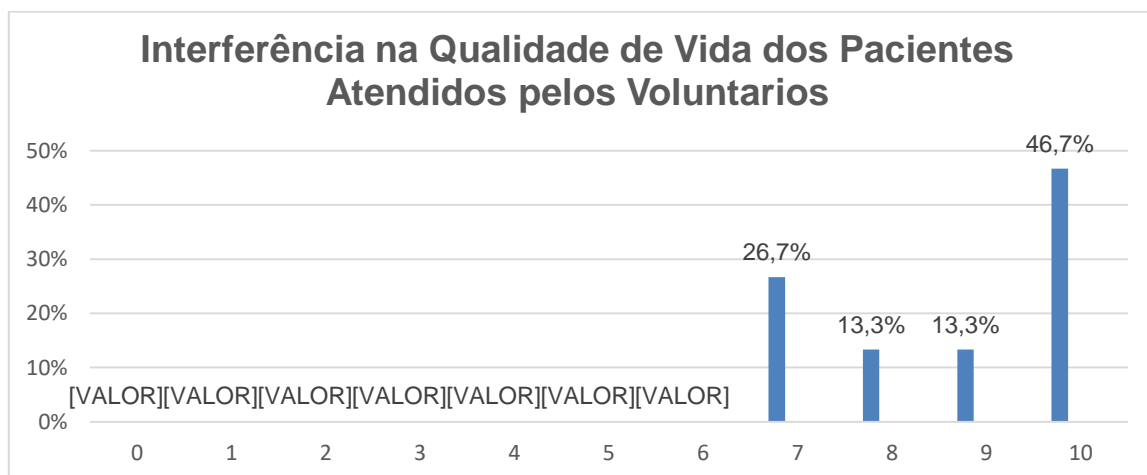
câncer gastrointestinal 14,3% (n=2) câncer de próstata 14,3% (n=2), câncer de colo de útero 14,3% (n=2), câncer ósseo 7,1% (n=1), câncer do tipo linfoma 7,1% (n=1), câncer cerebral 7,1% (n=1), câncer renal 7,1% (n=1) e 7,3% (n=1) responderam que tiveram outro tipo de câncer.

Em relação ao fisiodiagnóstico da fadiga oncológica, 53,3 % (n=8) deles foi realizado pelo fisioterapeuta; o tipo de câncer mais frequente nos pacientes, apontado pelos entrevistados, foi o câncer de mama correspondendo a 86,7% (n=13); os profissionais classificaram a identificação da fadiga como media dificuldade de realização correspondendo a 53,3% (n=8); dos pacientes oncológicos que chegam ao consultórios dos fisioterapeutas, 80% (n=12) foram

encaminhados pelo serviço de saúde onde são atendidos, sendo que 40% (n=6) destes ainda estavam em tratamento de quimioterapia, 40% (n=6) relatam às vezes realizam e 20% (n=3) já tinham concluído o tratamento.

Após a avaliação detalhada, os fisioterapeutas classificaram o quanto a fadiga oncológica interfere na qualidade de vida de seus pacientes, em uma escala visual analógica, que vai de 0 à 10, sendo que: 0 equivale a nenhuma interferência, de 1 a 3 interferência leve de 4 a 6 interferência média e de 7 a 10 a interferência grande, a maioria dos entrevistados apontaram uma interferência máxima da fadiga oncológica, na qualidade de vida dos pacientes, como descrito no **Gráfico 16.1**, abaixo.

Gráfico 16.1 Referente a interferência da fadiga oncológica na qualidade de vida dos pacientes atendidos pelos voluntários. Serra Talhada, Pernambuco, Brasil- 2020.



Fonte: Autoria própria.

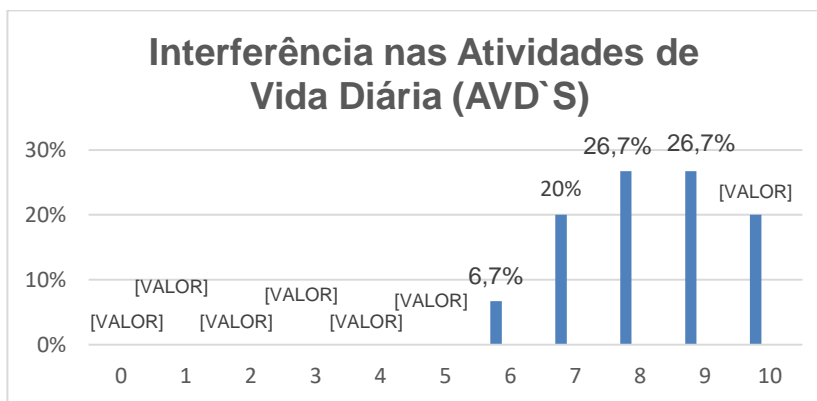
Além da qualidade de vida, os terapeutas descreveram a dificuldade vivida por esses pacientes em realizar atividades de vida diária (AVD'S), como por exemplo: atividades de higiene, relacionadas ao trabalho, atividades domésticas dentre outras. É para isso os voluntários

usaram a mesma escala visual analógica para descrever tais dificuldades nas AVD'S. As informações estão contidas no **Gráfico 16.2**, sendo que 26,7% (n=4) dos voluntários relatam interferência em grau máximo, interferindo diretamente da qualidade de vida desses indiví-

duos, causando uma baixa produtividade e autoestima. Já o **Gráfico 16.3**, logo em seguida, traz o fisiodiagnóstico das principais repercus-

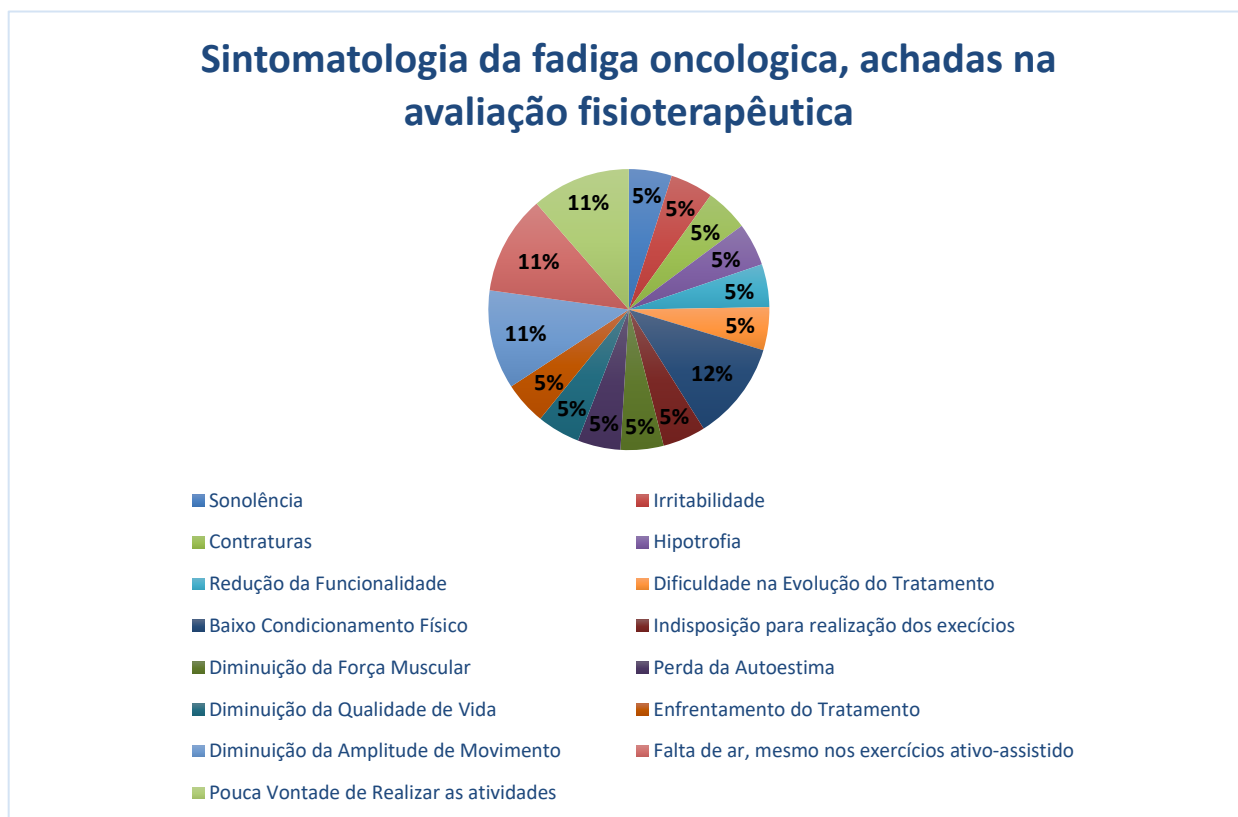
sões exploradas pelos fisioterapeutas durante sua avaliação.

Gráfico 16.2 Relação sobre a interferência da fadiga oncológica na realização de atividades de vida diária. Serra Talhada, Pernambuco, Brasil- 2020.



Fonte: Autoria própria.

Gráfico 16.3 Principais sintomas da fadiga oncológica achadas na avaliação fisioterapêutica. Serra Talhada, Pernambuco, Brasil- 2020.



Fonte: Autoria própria.

Além das repercussões físicas citadas a cima, os fisioterapeutas participantes do estudo discutiram sobre outros achados na avaliação, como repercussões psicológicas, ansiedade, depressão, psicossociais, emocionais, nutricionais e sociais. Os voluntários foram questionados sobre como esses sintomas, repercutem no tratamento desenvolvidos pelos mesmos, sendo que 66,7% (n=10) relataram que esses sintomas atrapalham na evolução do tratamento, 20% (n=3) na aceitação do tratamento e 13,3% (n 2) na realização do tratamento. Os participantes

indagaram as principais condutas realizadas por eles, com esses pacientes para tratar os sintomas gerados pela fadiga descritas no **Quadro 16.1**, a seguir.

Os terapeutas também responderam sobre quanto o tratamento desenvolvidos por eles ajudaram os pacientes que apresentaram sintomatologia da fadiga oncológica, sendo que 93,3% (n=14) disseram que ajuda muito a recuperação global do paciente e 6,7% (n=1) disseram que ajuda moderadamente.

Quadro 16.1 Técnicas realizadas pelos fisioterapeutas com os pacientes oncológicos. Serra Talhada, Pernambuco, Brasil-2020.

Técnicas	N (%)
Exercício para ganho de força muscular	1 (5,1%)
Exercício de Baixo Impacto	1(5,1%)
Alongamento	2 (10,2%)
Drenagem linfática manual	1 (5,1%)
Treino de equilíbrio	1 (5,1%)
Reeducação Postural	1 (5,1%)
Exercício para ganho de amplitude de movimento	2 (10,2%)
Mobilização articular	1 (5,1%)
Cinesioterapia	3 (18,4%)
Massagem relaxante	2 (15,3%)
Exercício respiratório	4 (20,4%)

Fonte: Autoria própria.

DISCUSSÃO

Com base nos resultados do questionário aplicado aos fisioterapeutas registrados no CREFITO 1, foi observado que a maioria dos entrevistados já atenderam em algum momento da atuação profissional pacientes oncológicos que apresentavam os sintomas da fadiga, porém a minoria desses pacientes chegaram ao consultório reportando que a fadiga é o principal motivo da procura ao fisioterapeuta. Muitos desses pacientes chegam ao consultório através de encaminhamentos do serviço de saúde onde são atendidos, os pacientes demonstram não saber como a fadiga oncológica pode repercutir de forma negativa no seu bem-estar e na sua qualidade de vida bem como no seu tratamento.

Esse estudo também identificou repercussões físicas, psicológicas, sociais e nutricionais e o quanto elas repercutem negativamente na vida dos pacientes oncológicos, como por exemplo, autoestima, realização das atividades de vida diária, cuidados pessoais, atividades de trabalho e no enfretamento do tratamento. Os terapeutas disseram que o tratamento proposto pelos mesmos tem um impacto benéfico de uma forma global na vida, no cotidiano e na evolução desses pacientes.

Em um estudo onde foram entrevistados 75 profissionais da saúde, realizado com os funcionários da Associação de Combate ao Câncer de Anápolis, mostrou que 28,9% dos profissionais entrevistados tinham conhecimento sobre a fisioterapia oncológica, e 88,9% afirmaram que o tratamento fisioterapêutico contribui para a melhora na qualidade de vida desses pacientes, e quanto a fisioterapia é considerada necessária no tratamento dos pacientes oncológicos (MOTA & PIMENTA, 2002).

Ainda no estudo deste pesquisador, mostrou que 55,6% dos entrevistados, relataram que 8,9% desses pacientes chegaram ao serviço de fisioterapia, encaminhados pelo serviço de

saúde, esse fato pode ser associado a pesquisa retratar que 77,1% dos profissionais entrevistados não tem conhecimento sobre o tratamento fisioterapêutico na oncologia, diferentemente dos dados obtidos nesse estudo (MOTA & PIMENTA, 2002).

O conhecimento demonstrado pelos fisioterapeutas nesse estudo sobre o câncer pode estar relacionado a idade de formação, que é de 1 a 3 anos, diferente do estudo de MOTA & PIMENTA (2002), em que os profissionais entrevistados já estavam trabalhando no serviço de saúde há mais de 10 anos. Portanto os profissionais formados a menos tempo, tiveram acesso a informações mais atualizada sobre essa patologia, e de como pode interferir de forma eficaz no tratamento contra os sintomas gerados pela fadiga, bem como o que esses sintomas podem causar no corpo humano.

Além de nós últimos 10 anos a grade curricular do curso de fisioterapia ter passado por mudanças, assim os fisioterapeutas formados mais recentemente possuem mais conhecimento sobre o assunto, pode-se levar em consideração também o fato do número de casos de câncer estar a cada ano mais alto no Brasil e no mundo inteiro.

No estudo realizado por Borges *et al.*, (2008), sobre como os pacientes oncológicos chegavam ao consultório de outros profissionais de saúde, observou que minoria desses indivíduos chegaram encaminhados pelo serviço de saúde, demonstrando que essa área ainda não é tão bem divulgada entre os profissionais da saúde. Provavelmente por não ter uma quantidade significativa de profissionais especializados nessa área, podendo ser relacionado a dificuldade de ser encontrar cursos de especialização em fisioterapia oncológica no Brasil (BORGES *et al.*, 2008).

Sabe-se que a especialidade de Fisioterapia Oncológica foi reconhecida pelo Conselho Regional de Fisioterapia e Terapia Ocupacional –

CREFITO - no ano de 2009. De acordo com Marcucci (2005), o benefício a se buscar o tratamento fisioterapêutico, estar no alívio dos sintomas, para dar sempre que possível a independência funcional do paciente. Para isso, a fisioterapia possui uma abrangência de técnicas e métodos que permitem alcançar tais benefícios, não só na sintomatologia, mais como na qualidade de vida de seus pacientes (MARCUCCI, 2005).

Nesse estudo, os participantes afirmaram que a fisioterapia teve um impacto positivo na vida do paciente, na melhora dos sintomas, na qualidade de vida. A conduta foi desenvolvida de acordo com os achados da fadiga oncológica durante a avaliação realizadas pelos entrevistados, os principais achados foram: perda da força muscular, diminuição da amplitude de movimento, sonolência, irritabilidade, hipotrofia, contraturas, limitação da função pulmonar, baixa autoestima e pouco vontade de realizar os exercícios, descrito no **Gráfico 16.3**, acima.

É as principais técnicas realizadas pelos terapeutas para tratar esses achados foram: massagem relaxante, drenagem linfática manual, exercícios de baixo impacto, padrões ventilatórios leves, cinesioterapia, alongamento, mobilização articular, exercícios com resistência para ganho de força muscular, treinamento de equilíbrio e reeducação postural. Semelhante a esse estudo o estudo de Bergmann *et al.* (2004), que divulgou as condutas empregadas no serviço de fisioterapia do Hospital do Câncer III, realizaram técnicas parecidas no tratamento das repercussões geradas pelo câncer, principalmente na fadiga oncológica as principais técnicas realizadas no estudo de Bergmann *et al.* (2006) foram: cinesioterapia, drenagem linfática, alongamentos, mobilização articular e exercícios respiratórios (BERGMANN, 2004).

Os participantes desse estudo diante dessas técnicas realizadas falaram que o tratamento fisioterapêutico ajuda muito o indivíduo na melhora da qualidade de vida, na reinserção na sociedade, nas atividades laborais e na autoestima. Assim como na pesquisa de Bergmann *et al.* (2004), que os participantes também relataram que o uso dessas condutas ajudaram ao paciente a ter uma evolução mais rápida e eficaz no tratamento oncológico, bem como na melhoria de outras sintomatologias além das físicas, como por exemplo na autoestima e no desenvolvimento de atividades sociais.

CONCLUSÃO

O presente estudo constatou a realidade da fisioterapia diante ao conhecimento das repercussões geradas pelo tratamento do câncer dando ênfase na fadiga oncológica, onde mostrou que a maioria dos profissionais tem conhecimento sobre a fisioterapia oncológica, e já tiveram contato durante sua carreira profissional com esse tipo de paciente. Os benefícios gerados por uma série de condutas realizadas com esses pacientes, teve um impacto muito bom na vida e no tratamento desse paciente, sendo assim se faz necessário a implantação do fisioterapeuta dentro da equipe multidisciplinar no tratamento do combate ao câncer.

Contudo, o desconhecimento dessa especialização pela sociedade dificulta a procura aos consultórios fisioterapêuticos, pois o maior motivo do desconhecimento está relacionado ao fato de existirem poucos profissionais especializados na área, pouca informação científica sobre a eficácia do tratamento fisioterapêutico na oncologia, repercutindo dessa forma negativamente, na eficácia e qualidade do tratamento oncológico. Fazendo-se necessário mais publicações científicas sobre a atuação do fisioterapeuta no tratamento oncológicos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BERGMANN, Anke; MATTOS, Inês Echenique; KOIFMAN, Rosalina Jorge. Diagnóstico do linfedema: análise dos métodos empregados na avaliação do membro superior após linfadenectomia axilar para tratamento do câncer de mama. *Revista brasileira de cancerologia*, v. 50, n. 4, p. 311-320, 2004. <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2004v50n4.2007>
- BORGES, Carla Andréa Machado *et al.* Análise dos métodos de avaliação, dos recursos e do reconhecimento da fisioterapia oncológica nos hospitais públicos do Distrito Federal. *Revista brasileira de cancerologia*, v. 54, n. 4, p. 333-344, 2008. <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2008v54n4.1687>
- BUSHATSKY, Magaly *et al.* Qualidade de vida em mulheres com câncer de mama em tratamento quimioterápico. *Ciência, Cuidado e Saúde*, v. 16, n. 3, 2017. <https://dx.doi.org/10.4025/ciencucuidaude.v16i3.36094>.
- CAMPOS, Maira Paschoin de Oliveira *et al.* Fadiga relacionada ao câncer: uma revisão. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 57, p. 211-219, 2011. <https://doi.org/10.1590/S0104-42302011000200021>
- CRANG, C. Learning to cope with the fatigue caused by cancer. *Nursing times*, v. 95, n. 16, p. 53-55, 1999. PMID: 10373962
- DA SILVA, Franciele Cristine Marcon; COMARELLA, Larissa. Efeitos adversos associados à quimioterapia antineoplásica: levantamento realizado com pacientes de um hospital do estado do Paraná. *Revista Uniandrade*, v. 14, n. 3, p. 263-277, 2013.
- DAVIS, J. Mark; BAILEY, Stephen P. Possible mechanisms of central nervous system fatigue during exercise. *Medicine and science in sports and exercise*, v. 29, n. 1, p. 45-57, 1997. <https://doi.org/10.1097/00005768-199701000-00008>
- DE ALMEIDA, Vera Lúcia *et al.* Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: uma introdução. *Química nova*, v. 28, p. 118-129, 2005. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422005000100021>
- DESANTIS, Carol E. *et al.* Cancer treatment and survivorship statistics, 2014. *CA: a cancer journal for clinicians*, v. 64, n. 4, p. 252-271, 2014. <https://doi.org/10.3322/caac.21235>
- EVANGELISTA, Morgana de Araújo. Avaliação da fadiga oncológica e qualidade de vida em pacientes submetidos à quimioterapia. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Fisioterapia)- Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, 2011.
- GUPTA, Digant; LIS, Christopher G.; GRUTSCH, James F. The relationship between cancer-related fatigue and patient satisfaction with quality of life in cancer. *Journal of pain and symptom management*, v. 34, n. 1, p. 40-47, 2007. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2006.10.012>
- INCA, Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva. Diretriz para a vigilância do câncer relacionado ao trabalho. Rio de Janeiro: Coordenação Geral de Ações Estratégicas, Coordenação de Prevenção e Vigilância, INCA, 2012.
- INCA, Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. – Rio de Janeiro: INCA, 2017.
- MACHADO, Sheila Mara; SAWADA, Namie Okino. Avaliação da qualidade de vida de pacientes oncológicos em tratamento quimioterápico adjuvante. *Texto & Contexto-Enfermagem*, v. 17, p. 750-757, 2008. <https://doi.org/10.1590/S0104-07072008000400017>
- MARCUCCI, Fernando Cesar Iwamoto. O papel da fisioterapia nos cuidados paliativos a pacientes com câncer. *Revista brasileira de cancerologia*, v. 51, n. 1, p. 67-77, 2005. <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2005v51n1.1999>
- MARQUES, Maiara Bernardes *et al.* Effects of chemotherapeutic drugs on the antioxidant capacity of human erythroleukemia cells with MDR phenotype. *Molecular and Cellular Biochemistry*, v. 478, n. 11, p. 2489-2496, 2023. <https://doi.org/10.1007/s11010-023-04678-3>
- MOTA, Dálete Delalibera Corrêa de Faria; PIMENTA, Cibele Andrucioli de Mattos. Fadiga em pacientes com câncer avançado: conceito, avaliação e intervenção. *Revista brasileira de cancerologia*, v. 48, n. 4, p. 577-583, 2002. DOI: <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2002v48n4.2172>
- SECOLI, Silvia Regina *et al.* Avanços tecnológicos em oncologia: reflexões para a prática de enfermagem. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 51, n. 4, p. 331-337, 2005. <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2005v51n4.1939>

Capítulo 17

A ANEMIA E O SEU IMPACTO NA FUNCIONALIDADE DO IDOSO: UMA REVISÃO DE LITERATURA

MARIANA SOUZA DE ARAÚJO¹
DANYELA POLARY BESSA PARENTE¹
BEATRIZ ARRAES MOURÃO¹
LETÍCIA PEIXOTO FREIRE¹
LARISSA BASTOS LIMA¹
JOÃO AGUIAR DE ARRUDA COELHO¹
IASMIN DINIZ TEIXEIRA DE PAULA¹
EMÍLIA NOGUEIRA MENDES¹
GABRIELLE GADELHA COSTA¹
LUIS PHILIPPE BRITO SANTOS¹
LAÍS SARAIVA NOGUEIRA¹
ALINE DE CASTRO CARACAS²

1. Discentes - Medicina da Universidade de Fortaleza (UNIFOR).
2. Docente - Medicina da Universidade de Fortaleza (UNIFOR).

Palavras-chave: Câncer de pulmão; Pequenas células; Não pequenas células.

DOI

10.59290/978-65-6029-135-5.17

INTRODUÇÃO

O envelhecimento, caracterizado por alterações neurobiológicas estruturais, funcionais e químicas (DOS SANTOS *et al.*, 2009), configura-se como um processo natural do desenvolvimento humano. Este processo pode ser evidenciado pela redução nas taxas de natalidade, fecundidade e no aumento da expectativa de vida (MILAGRES *et al.*, 2015). Com o avançar da idade, diversos fatores podem interferir na funcionalidade do idoso, impactando negativamente sua qualidade e expectativa de vida. Dentre tais fatores, destaca-se a anemia, um quadro que, além de comprometer a saúde do indivíduo, pode gerar consequências deletérias em diferentes aspectos da vida.

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a anemia se define como a condição na qual o conteúdo de hemoglobina no sangue está abaixo do normal, geralmente resultante da carência de um ou mais nutrientes essenciais (BRASIL, 2013). Diversos fatores podem levar ao desenvolvimento da anemia, incluindo a deficiência de ferro, zinco, vitamina B12 e proteínas. No entanto, a anemia ferropriva, causada pela deficiência de ferro, destaca-se por sua prevalência, representando cerca de 90% dos casos diagnosticados (dados epidemiológicos).

O ferro, componente essencial para a homeostase do corpo humano, desempenha um papel fundamental no transporte de oxigênio, na síntese de DNA e no metabolismo energético (GROTTO, 2008). Atua como cofator para enzimas da cadeia respiratória mitocondrial e na fixação do nitrogênio, além de ser crucial na síntese da hemoglobina (Hb) nos eritroblastos, da mioglobina nos músculos e dos citocromos no fígado (WIJAYANTI *et al.*, 2004). Em um indivíduo adulto, estima-se a presença de 4 a 5g de ferro no organismo, sendo cerca de 2,5g na forma de Hb (HOFFBRAND *et al.*, 2006).

No que tange à etiologia das anemias em idosos, as perdas sanguíneas no trato gastrointestinal, a má ingestão nutricional, o declínio do processo de hematopoiese, os baixos níveis de eritropoietina, a inflamação crônica, distúrbios de coagulação e neoplasias com tumor friável se configuram como os principais fatores de risco. Vale ressaltar que a anemia microcítica está frequentemente associada a perdas sanguíneas, enquanto a macrocítica é mais comum em casos de deficiência de vitamina B12 e folato (comumente observada em pacientes alcoólatras).

A sintomatologia da anemia em idosos geralmente se apresenta de forma inespecífica, dificultando o diagnóstico precoce. Fadiga, fraqueza, aumento da frequência cardíaca, cefaleia, palidez conjuntiva e redução da pressão arterial (especialmente em casos de anemia por hemorragia) são alguns dos sintomas mais prevalentes.

No entanto, as consequências da anemia em idosos podem ser graves e de longo alcance. A deficiência de ferro, por exemplo, pode levar ao declínio cognitivo, maior tempo de internação hospitalar, maior risco de infecções e até mesmo mortalidade. Por isso, o diagnóstico e tratamento precoces são fundamentais para prevenir tais complicações e garantir a qualidade de vida do indivíduo. No idoso, a anemia pode ser uma condição sub-diagnosticada, pois ainda é muito comum entre os profissionais de saúde a percepção de que esta era uma condição inerente ao envelhecimento do ser humano (BRAZ, 2019). No entanto, ela vem sendo associada com a redução do desempenho das atividades da vida cotidiana, podendo aumentar a morbidade e mortalidade (MILAGRES *et al.*, 2015).

Embora a anemia figure como um problema de saúde pública prevalente entre a população idosa, estudos nacionais e internacionais de base populacional que desvendam sua magni-

tude e impacto ainda são escassos. Essa carência de pesquisas limita nosso conhecimento sobre a prevalência, etiologia e consequências da anemia nesta faixa etária, especialmente no que tange à sua influência no declínio cognitivo e no desenvolvimento de demências como o Alzheimer.

A insuficiência de dados impede a implementação de medidas eficazes de prevenção e tratamento da anemia em idosos, comprometendo a qualidade de vida e o bem-estar dessa população. A necessidade de pesquisas robustas e abrangentes se torna ainda mais latente quando se considera o crescente número de indivíduos que integram o grupo etário geriátrico.

Diante do exposto, o presente estudo propõe uma análise aprofundada e atualizada dos estudos mais recentes sobre a relação entre a anemia e o comprometimento da funcionalidade em idosos. Busca-se, além de elucidar os mecanismos de ação e as consequências da anemia nesta população, apresentar alternativas eficazes para a prevenção e o tratamento dessa condição, com o objetivo de promover a saúde e o bem-estar dos idosos.

MÉTODO

A revisão de literatura foi desenvolvida entre os meses de fevereiro e março de 2024. As bases de dados utilizadas foram *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud* (IBECS), através do acervo bibliográfico disponível na Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), e no acervo bibliográfico da *PubMed*. Para o levantamento dos dados e trabalhos, utilizaram-se os descritores indexados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e *Medical Subject Heading* (MeSH): “Anemia”, “Funcionalidade”, “Idoso” e “Tratamento”, assim como seus respectivos termos

em inglês, pareados em seus referentes idiomas, pesquisados pelo esquema de filtragem avançado e com a assistência do operador booleano “AND”. Objetivando selecionar os artigos para compor a revisão de literatura, definiram-se como critérios de inclusão estudos em inglês, português e espanhol, com acesso livre e gratuito. A delimitação temporal utilizada foi de 2014 a 2024. Por critérios de exclusão definiram-se estudos pagos, duplicados, fora do recorte temporal, dissertações, teses e fora da temática proposta.

Os artigos foram escolhidos conforme os critérios estabelecidos, e o processo de revisão foi conduzido seguindo um protocolo estruturado, composto por etapas essenciais. Inicialmente, realizou-se uma leitura exploratória para compreender a amplitude das informações disponíveis e identificar abordagens relevantes. Em seguida, conduziu-se uma leitura seletiva para identificar estudos que estivessem mais alinhados aos objetivos desta revisão. A partir dessa seleção, 18 artigos mais pertinentes foram escolhidos como base para a redação final deste trabalho para mostrar o impacto que a anemia pode ter no processo de envelhecimento.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Tendo em vista que o idoso é mais suscetível a diversas patologias devido a condição fisiológica do envelhecimento, desenvolver um quadro de anemia pode ser um importante agravante para o estado geral do indivíduo desta faixa etária. Uma vez que a anemia causa malefícios à homeostase do corpo, aumentando o risco de declínio cognitivo e a ocorrência de síndrome da fragilidade, por exemplo. Por isso, desenvolver pesquisas e estudos nesta área é indispensável para ampliar as oportunidades de tratamento, bem como para deixá-las mais acessíveis para a população e para os profissionais da saúde. A seguir, é possível encontrar

organizado em tópicos os achados mais relevantes encontrados durante a revisão de literatura aqui proposta.

DOS SINTOMAS AO TRATAMENTO

O estudo de Lanier *et al.* (2018) demonstra que a anemia está associada ao aumento da morbidade e mortalidade em idosos. Os valores de corte para o diagnóstico da anemia variam de acordo com a idade, o sexo e, possivelmente, a raça.

A anemia pode ser assintomática e frequentemente é descoberta em exames de rotina. Os pacientes podem apresentar sintomas relacionados à perda de sangue, como fraqueza, fadiga e falta de ar. As causas da anemia em idosos incluem deficiências nutricionais, doenças renais e inflamatórias crônicas, perda de sangue por malignidade gastrointestinal, entre outras. Em muitos casos, no entanto, a etiologia é desconhecida.

A avaliação inclui história clínica e exame físico detalhados, bem como a análise de fatores de risco para doenças subjacentes e do volume corpuscular médio. Além disso, o nível sérico de ferritina, proteína que armazena ferro para a produção de glóbulos vermelhos, deve ser medido em pacientes com anemia normocítica ou microcítica, uma vez que níveis baixos de ferritina podem indicar anemia por deficiência de ferro.

É de extrema importância utilizar mecanismos para determinar o diagnóstico do tipo de anemia. Dessa forma, em pacientes idosos com suspeita de anemia por deficiência de ferro, por exemplo, a endoscopia é necessária para descartar malignidade gastrointestinal. Por outro lado, pacientes com níveis elevados de ferritina ou anemia macrocítica devem ser avaliados para outras condições, como deficiência de vitamina B12 ou folato, síndrome mielodisplásica e malignidade.

O tratamento é direcionado à causa da anemia. Pacientes sintomáticos com níveis de hemoglobina abaixo de 8 gramas por dL podem precisar de transfusão de sangue, enquanto que a reposição oral de ferro é indicada para pacientes com suspeita de anemia por deficiência de ferro. Ademais, é importante ressaltar que formulações com doses mais baixas podem ser eficazes e apresentar menor risco de efeitos adversos. A normalização da hemoglobina geralmente ocorre após oito semanas de tratamento na maioria dos pacientes. No entanto, naqueles pacientes que não respondem ou não toleram a terapia oral com ferro, a infusão parenteral de ferro é aplicada e reservada para esse tratamento.

PREVALÊNCIA DA ANEMIA EM IDOSOS BRASILEIROS

Dentro do estudo transversal realizado por Machado *et al.* (2019), que tem como objetivo analisar a prevalência de anemia em adultos e idosos brasileiros, foram utilizados dados provenientes de exames laboratoriais da Pesquisa Nacional de Saúde de 8.060 indivíduos com idades acima de 18 anos de todos os estados brasileiros. Foram estudados os seguintes indicadores obtidos por meio de eritograma: dosagem de hemoglobina, volume corpuscular médio (VCM), hemoglobina corpuscular média (HCM) e *red cell distribution width* (RDW). Utilizaram-se as recomendações da Organização Mundial da Saúde, que consideram anemia o nível de hemoglobina menor que 13,0 g/dL para homens e menor que 12,0 g/dL para mulheres. As informações sociodemográficas foram obtidas por meio de entrevista. A prevalência de anemia entre adultos e idosos brasileiros foi de 9,9%. Maiores prevalências de anemia e casos mais graves foram encontrados entre mulheres, idosos, pessoas de baixa escolaridade e de cor de pele preta e residentes das regiões Norte e Nordeste. Anemia normocítica e

normocrômica foi o tipo mais comum (56%). É válido destacar que maiores prevalências foram observadas nas populações mais desfavorecidas e entre os idosos. Considerando o crescimento da população acima de 60 anos no país, intervenções para tratar e prevenir a anemia em adultos e idosos se fazem necessárias na rede de serviços de saúde.

Sob a mesma perspectiva, o estudo de Bufon *et al.* (2015) buscou avaliar a prevalência de anemia em idosos atendidos pela estratégia de saúde da família do município de Porto Alegre-RS, Brasil, relacionando com as condições socioeconômicas e de saúde. Foi produzido um estudo transversal exploratório observacional, no qual se realizaram coletas de informações epidemiológicas e de sangue. Os parâmetros hematológicos avaliados foram concentração de hemoglobina, volume corpuscular médio, concentração de hemoglobina corpuscular média e amplitude de distribuição das hemácias. Foram avaliados 556 idosos. A prevalência de anemia, avaliada pela dosagem de hemoglobina, foi de 8,8%, representando 10,1% para os homens e 8,1% para as mulheres. A anemia normocítica e normocrômica foi o tipo de anemia mais comumente encontrada (34,0%), sugestiva de doença crônica. Além disso, a prevalência de anemia normocítica e hipocrômica foi de 32,0%, sugerindo anemia por doença crônica nas fases iniciais de deficiência de ferro. Na análise das condições socioeconômicas e de saúde, diferenças significativas foram encontradas entre faixa etária, cor, escolaridade, presença ou não de cuidador principal, internação hospitalar, doenças da tireoide, relato de fraqueza e utilização de antianêmicos. Foi observada baixa prevalência de anemia nos idosos de Porto Alegre-RS. Inúmeros são os fatores desencadeantes dos baixos níveis de hemoglobina. Faixa etária, cor, renda mensal familiar, escolaridade, cuidados e doenças associadas são

relevantes para influenciar nesse acontecimento. A anemia não deve ser considerada uma condição associada ao processo de envelhecimento, mas sim às inúmeras doenças, que são frequentes nessa população e, portanto, merecem atenção clínica adequada.

CORRELAÇÃO ENTRE A PIORA DA FUNCIONALIDADE DO ISOSO E A ANEMIA

O estudo proposto por Braz *et al.* (2019) discute a associação entre anemia, queixas de mastigação e deglutição, e atividades de vida diária (avd) em idosos. Para fomentar esta discussão, foi feito um estudo transversal com 1.256 idosos (≥ 60 anos) do estudo de saúde (saúde, bem-estar e envelhecimento) em São Paulo, Brasil, 2010. A anemia foi definida como hemoglobina < 13 g/dl para homens e < 12 g/dl para mulheres. As queixas de mastigação e deglutição foram avaliadas a partir da aplicação de questionários junto ao público. As Atividades de Vida Diária (AVD) incluíam alimentar-se sozinho, preparar refeições e fazer compras de alimentos. Também foi utilizada a regressão de poisson, que tem por característica a análise de dados contados na forma de proporções ou razões de contagem, ou seja, leva em consideração o total de pessoas com uma determinada doença, para estimar razões de prevalência (rp) brutas e ajustadas para anemia. A prevalência de anemia foi de 17,7%. Idosos com queixas de mastigação e deglutição apresentaram maior prevalência de anemia. A rp bruta para anemia foi de 1,92 (95% ci: 1,38-2,68) para uma queixa e 2,71 (95% ci: 1,93-3,81) para duas ou mais queixas. Na análise ajustada, a rp para anemia permaneceu significativa para duas ou mais queixas (rp: 2,44; 95% ci: 1,68-3,54). Dificuldades nas avd não foram associadas à anemia na análise final. Idosos longevos e com baixa escolaridade apresentaram maior prevalência de anemia e de queixas de mastigação e deglutição. A anemia pode levar à desnutrição e vi-

ce-versa, criando um ciclo vicioso. Fatores socioeconômicos podem influenciar o acesso a serviços de saúde e odontológicos, agravando a associação entre anemia e saúde oral. A disfagia (dificuldade de deglutição) é prevalente em idosos e pode ser causada por doenças, medicamentos ou próteses dentárias mal ajustadas. É importante um trabalho multidisciplinar com nutricionista, odontólogo e fonoaudiólogo para reabilitar idosos com anemia e problemas de mastigação e deglutição. Em suma, idosos com queixas de mastigação e deglutição apresentam maior risco de anemia. Este efeito é dose-dependente, com maior risco para aqueles com mais queixas. A investigação da funcionalidade oral e da deglutição pode ser importante na avaliação de anemia em idosos.

O estudo de De Jesus *et al.* (2020) analisou as características de 257 idosos com e sem anemia. Idosos com mais de 80 anos e com dependência para atividades da vida diária apresentaram maior prevalência de anemia. Os parâmetros laboratoriais também diferiram entre os grupos, com os idosos anêmicos tendo maiores concentrações de ureia e creatinina e menores concentrações de glicemia, albumina, ALT/TGP, cálcio sérico e T3 total. Conclui-se que a anemia em idosos está associada a diversos fatores, incluindo idade, dependência funcional e alterações laboratoriais, e não é apenas um resultado do processo de envelhecimento.

A INFLUÊNCIA DA ANEMIA NA SARCOPE-NIA DO IDOSO

Na revisão sistemática integrativa produzida por Pillat *et al.* (2018) para aprofundar o conhecimento sobre os fatores associados à sarcopenia e à fragilidade em idosos, os achados evidenciam que a fragilidade pode estar associada à sarcopenia, ao baixo nível sérico de vitamina D, à anemia, ao hipertireoidismo subclínico em homens e a maior evolução para osteoporose em mulheres. Também foi observada

a associação da sarcopenia com a idade avançada e piora nos aspectos qualidade de vida, capacidade física-funcional, estado nutricional e comorbidades, assim como aumento do risco de morte em idosos sarcopênicos. Portanto salienta-se a importância do acompanhamento dos níveis séricos desta vitamina na população idosa e sugere-se a realização de novos estudos relacionados à suplementação da mesma em idosos frágeis.

ANEMIA E O MAIOR RISCO DE DEPRESSÃO NO IDOSO

O estudo de Michalak & Sterna (2023) aborda a associação entre a anemia e a depressão, entidades prevalentes e interligadas na população idosa, que configuram-se como um desafio global de saúde pública, com diversas implicações médicas, sociais e econômicas. A coexistência desses distúrbios amplifica o risco de declínio funcional, morbimortalidade e deteriora significativamente a qualidade de vida dos indivíduos. Isso impacta negativamente sua capacidade de realizar atividades diárias, inserção social e bem-estar psicológico. As ligações entre anemia e depressão foram relatadas, mas o mecanismo e as consequências clínicas da sua coexistência não são totalmente compreendidos. Várias ligações podem ser encontradas entre anemia e depressão em idosos: fatores etiológicos comuns, baixo nível socioeconômico dos pacientes, baixa escolaridade e menor atividade física. Ambas as condições estão associadas à ocorrência das mesmas alterações patológicas: relacionadas à idade (especialmente com presença de inflamação, estresse oxidativo, alterações degenerativas em órgãos e tecidos), deficiências nutricionais (ferro, vitamina B12, ácido fólico) e distúrbios hormonais (especialmente distúrbios da glândula tireoide, deficiências de hormônios sexuais). A sobreposição de sintomas, como fadiga, apatia, distúrbios do sono e alterações cognitivas, exige uma ava-

liação clínica minuciosa, exames laboratoriais específicos e instrumentos de triagem para depressão, a fim de se alcançar um diagnóstico preciso. A comorbidade intensifica o declínio funcional e cognitivo, elevando o risco de quedas e fraturas, além de aprofundar sentimentos de tristeza, desesperança e desamparo, isolando o indivíduo e reduzindo sua autonomia. A anemia e a depressão frequentemente não são diagnosticadas adequadamente em idosos, o que resulta em um tratamento inadequado ou ausente. O diagnóstico e o tratamento dessas condições em idosos diferem daqueles de outras faixas etárias. O estudo fornece uma visão geral da literatura sobre a coexistência de anemia e depressão em pacientes idosos e recomendações clínicas. O diagnóstico preciso, a abordagem multidisciplinar e a prevenção são pilares fundamentais para melhorar a qualidade de vida da população idosa afetada pela anemia e depressão.

O ENVELHECIMENTO E O PROCESSO DE HEMATOPOIESE

De acordo com o estudo desenvolvido por Groarke & Young (2019), a medula óssea sofre mudanças durante o processo de envelhecimento, como alteração da composição e número de células, diferenciação de linhagens celulares e funcionalidade das células tronco no processo hematopoiético. A anemia pode ser causada por redução da secreção de eritropoetina, hormônio responsável pela estimulação da eritropoiese, o que diminui o número de hemácias circulantes. Em relação às células tronco, parece haver aumento do número das do tipo multipotentes, as quais são responsáveis principalmente pela renovação celular, com o avançar da idade. Diferente das células tronco jovens, as células envelhecidas tendem a ter maior taxa de divisão e proliferação celular, no entanto, sua funcionalidade normalmente está prejudicada. Ademais, existem mudanças da linhagem das células

tronco com a senescência, por meio de imunofenotipagem e marcadores de células mieloides, é possível constatar preservação do número de células mieloides e redução das células linfoides, o que explica maior prevalência de malignidades mieloides em comparação com malignidades linfoides e a linfopenia associada ao envelhecimento. A presença de hematopoiese clonal de potencial indeterminado (CHIP, do inglês *Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential*) representa o dobro do risco para o desenvolvimento de malignidade hematológica, no entanto, tais malignidades não são comuns, pois síndromes mielodisplásicas apresentam incidência de 0,22 a 13,2 por 100.000 pessoas e leucemia mieloide aguda com incidência de 0,6 a 11 por 100.000 pessoas (LUBECK *et al.*, 2016).

ASSOCIAÇÃO ENTRE ANEMIA, FRAGILIDADE E INFLAMAÇÃO

A anemia e a fragilidade são duas condições frequentes em pacientes geriátricos e estão associadas a um prognóstico desfavorável. Pesquisas recentes reforçam a crescente evidência de uma possível relação entre esses fatores e o estado inflamatório crônico relacionado à idade. Essa inflamação crônica, por sua vez, pode ser resultado da imunossenescência e do estresse oxidativo, ambos intrinsecamente ligados ao processo de envelhecimento.

O estudo de Röhrig *et al.* (2016) demonstra a relação entre o processo de inflamação e a fragilidade em pacientes idosos. O parâmetro RDW, que traduz o grau de anisocitose (disparidade do tamanho de algumas células) numa amostra sanguínea, está associado à anemia e aumenta durante os últimos 5 anos de vida.

A anemia, a fragilidade e a inflamação se entrelaçam em um complexo cenário que afeta a saúde de pacientes geriátricos. A investigação científica contínua é fundamental para desvendar os mecanismos subjacentes a essa interco-

nexão e para o desenvolvimento de soluções terapêuticas eficazes que melhorem a qualidade de vida e o prognóstico dessa população.

Com o propósito de avaliar o idoso frágil de forma mais ampla e inclusiva, é possível citar o índice de fragilidade de NG *et al.* (2014) aborda, para além das características biológicas, fatores socioeconômicos e nutricionais e comorbidades como anemia. Desta forma, constitui um importante instrumento no processo de diagnóstico e de acompanhamento do paciente.

A compreensão da complexa interação entre anemia, fragilidade e inflamação em pacientes geriátricos é crucial para o desenvolvimento de melhores estratégias de diagnóstico e tratamento, visando ofertar um envelhecimento mais saudável e ativo.

RELAÇÃO DO CONTEXTO SOCIOECONÔMICO COM A PREVALÊNCIA DA ANEMIA EM IDOSOS

Para avaliar a correlação da anemia com as condições socioeconômicas e demográficas em idosos atendidos na Estratégia Saúde da Família (ESF) no município de Aparecida de Goiânia, localizado no estado de Goiás (Brasil), o estudo transversal de Da Silva *et al.* (2020) coletou materiais biológicos (amostras de sangue e fezes frescas) de 101 idosos, e, destes, 15 (14,8%) apresentaram anemia. Ademais, constatou-se que o estado civil, o sexo, a renda familiar, o número de pessoas em casa, a ocupação, o consumo de frutas, verduras e legumes e os hábitos comportamentais não apresentaram significância em relação à anemia. As variáveis com associação significativa ($p < 0,005$) foram relacionadas com o nível baixo de escolaridade ($p = 0,05$) e com o sedentarismo com consumo de álcool e/ou tabaco ($p = 0,05$). Além disso, na análise das fezes, encontrou-se positividade em uma amostra com presença de ovos de *Ascaris lumbricoides*.

Dessa forma, o presente estudo demonstrou que os fatores socioeconômicos e geográficos podem ter influência na ocorrência de anemia, sobretudo em pacientes expostos a baixas condições sanitárias. É importante salientar que os dados sobre a ocorrência de anemia podem variar bastante, dependendo da região e população estudada. A anemia, por suas inúmeras consequências deletérias, não deve ser uma condição negligenciada durante o envelhecimento, merecendo atenção e tratamento adequado.

ESTUDO NUTRICIONAL DE IDOSOS HOSPITALIZADOS COM ANEMIA

Com o objetivo de identificar o perfil nutricional de idosos hospitalizados com anemia, Romero *et al.* (2016) realizou um estudo do tipo transversal, desenvolvido com idosos de ambos os sexos com idade igual ou superior a 60 anos, internados em um hospital do município de Santa Maria-RS. A partir dos prontuários, foram coletados o motivo de internação, diagnóstico e doenças associadas e dados antropométricos, tais como peso, altura, IMC, circunferência do braço, dobra cutânea tricipital e espessura do músculo adutor do polegar, além de dados bioquímicos como o hemograma.

Em relação aos dados antropométricos, não se observou diferença estatisticamente significativa no peso atual, dobra cutânea tricipital e espessura do músculo adutor do polegar, apesar de esses parâmetros estarem mais altos em idosos sem anemia, em comparação aos idosos com anemia. No entanto, a circunferência do braço foi significativamente maior em pacientes sem anemia, em relação aos portadores da doença. Os valores de hematócrito, hemoglobina, volume corpuscular médio e hemoglobina corpuscular média foram estatisticamente menores em idosos anêmicos. Verificou-se correlação positiva significativa entre o peso e os níveis de hemoglobina nos idosos hospitalizados,

assim como entre a circunferência do braço e os níveis de hemoglobina nesse mesmo grupo etário.

A partir deste estudo, conclui-se que os parâmetros antropométricos possuem uma importante associação com o hemograma e, desta forma, a avaliação nutricional completa pode contribuir para realizar um diagnóstico e tratamento precoce, a fim de diminuir o tempo de internação desses pacientes.

Seguindo o mesmo objetivo do estudo anterior, o estudo transversal de Schmidt *et al.* (2022) investigou a anemia através da hemoglobina. Dentre os dados explorados dos pacientes, destacam-se gênero, faixa etária, cor da pele, situação conjugal, escolaridade e estado nutricional. As variáveis foram descritas em frequência absoluta e relativa. Foram avaliados 272 idosos hospitalizados, nos quais a prevalência de anemia foi de 65,1%. Verificou-se associação dessa condição com a faixa etária, desnutrição e massa muscular diminuída. Os níveis de hemoglobina diminuíram conforme a piora do estado nutricional, sendo que os desnutridos tiveram a menor média.

A anemia foi associada com o estado nutricional pelos instrumentos avaliados, também se observou a redução dos níveis de hemoglobina conforme a piora do estado nutricional. Portanto, a compreensão dos fatores associados à anemia é necessária, sendo fundamental que os profissionais de saúde investiguem a história clínica do idoso anêmico em busca de sua causa base.

Com foco na presença e no tipo de anemia encontrados em pacientes hospitalizados, o estudo retrospectivo de DA SILVA *et al.* (2022), realizado em um hospital municipal da região central do rio grande do sul, contou com a participação de pacientes hospitalizados em diferentes clínicas, com idade superior a 18 anos. Os dados foram coletados de fichas preenchi-

das pelos acadêmicos do curso de nutrição durante o estágio curricular. As fichas eram compostas por dados como diagnóstico médico, doenças associadas, dados antropométricos como índice de massa corporal (IMC) e exames laboratoriais como o hemograma.

A amostra foi composta por 100 indivíduos hospitalizados, 39% adultos e 61% idosos; 76% dos pacientes apresentaram anemia, sendo 35,4% (n= 34) anemia leve, 29% (n=28) moderada e 11,6% (n=11) grave. Percebeu-se que os idosos estão mais anêmicos em relação aos adultos. Doenças hematológicas, infecciosas, gastroenterológicas e pneumológicas tiveram maiores associações com a presença de anemia nos pacientes. Parâmetros como volume corpuscular médio e amplitude de distribuição dos eritrócitos encontram-se normais nos pacientes. Além disso, observou-se relação inversamente proporcional da gravidade de anemia com o estado nutricional dos pacientes.

A maioria dos pacientes hospitalizados estava anêmica, principalmente idosos. Alterações observadas no eritrograma foram semelhantes às encontradas na anemia por doença crônica. O baixo imc e doenças associadas com alterações na eritropoiese, perda sanguínea e estimulação do sistema imunológico tiveram maiores associações com a presença de anemia nesses pacientes.

ANEMIA INEXPLICÁVEL EM IDOSOS

Conforme estudo de Guralnik *et al.* (2022), até 15% das pessoas com 60 anos ou mais são anêmicas, e a prevalência da anemia aumenta com a idade. Em homens e mulheres mais velhos, a anemia está associada ao aumento do risco de morte e de hospitalização por todas as causas, à má capacidade funcional, a uma pior qualidade de vida e à depressão. Neste mesmo estudo, a anemia idiopática em idosos foi interrogada a partir da análise da história médica, exame físico, medições laboratoriais e estudos

adicionais, como biópsia de medula óssea em paciente. Evidenciou-se que a anemia do envelhecimento ainda é inexplicável em até 40% dos pacientes idosos anêmicos. Como resultado, as opções de tratamento permanecem limitadas diante dos seus impactos deletérios da anemia na saúde, na função física e na qualidade de vida.

ANEMIA ASSOCIADA AO RISCO DE DEMÊNCIA

No que tange à deficiência da vitamina B12, sabe-se que, além de causar anemia macrocítica, ela desempenha um importante papel na manutenção de processos neurológicos saudáveis, assim, atua na transferência de grupos metil e na formação da mielina, além de atuar nos neurotransmissores. Assim, a falta da cobalamina pode levar a uma condição conhecida como "hipometilação", decorrente da perturbação desses processos. Dessa forma, isso pode resultar em aumento dos níveis de homocisteína, promovendo efeitos neurotóxicos diretos.

O estudo de Menegardo *et al.* (2020) analisou um universo de 65 idosos de uma instituição geriátrica filantrópica de longa permanência brasileira, dos quais 14 pacientes (21,5%) apresentavam clara deficiência de B12 (<200 pg/mL) e 21 (32,3%) apresentavam valores limítrofes (200-298 pg/mL). Assim, esses dados possuem relação com os fatores de risco aos quais essa população estava exposta, como a associação com tempo de institucionalização, declínio cognitivo e funcional, uso regular de biguanidas e inibidores de bomba de prótons (IBP). Nesse estudo, contudo, não foi possível correlacionar o uso de medicações como os IBPs e as biguanidas com a deficiência por B12, provavelmente por um recorte populacional reduzido. Além disso, no que tange à associação com a demência, apesar de 76,9% da população estudada apresentar algum nível de declínio cognitivo, não foram encontradas dife-

renças significativas entre a população com taxa normal de vitamina B12 e a deficiente ou limítrofe.

Ademais, Sousa *et al.* (2018) demonstraram uma relação inversa entre a concentração de hemoglobina e a pontuação obtida no Mini Exame do Estado Mental (MEEM). Assim, entre os 360 indivíduos incluídos na amostra, a prevalência de anemia foi de 12,5%, sendo considerado anêmico o idoso do sexo masculino com hemoglobina <13g/dL e do feminino <12g/dL. Apesar disso, no que tange ao comprometimento de memória, avaliado pelo Questionário de Medidas de Queixas Subjetivas de Memória (MAC-Q), houve uma correlação positiva e significativa, ressaltando a importância do acompanhamento das concentrações de hemoglobina e da sua correlação com o declínio da memória na pessoa idosa.

ABORDAGEM TERAPÊUTICA DA ANEMIA

De acordo com os estudos de STAUDER *et al.* (2018), o tratamento da anemia em idosos depende do diagnóstico preciso da causa subjacente e das doenças coexistentes. O objetivo principal é tratar a doença que causa a anemia, sempre considerando a idade e a qualidade de vida do paciente. A terapia ideal deve ser ajustada à idade, com reconhecimento dos potenciais efeitos colaterais e impacto na qualidade de vida. Mesmo um encaminhamento semanal (carga de transporte) para injeções já pode interferir na qualidade de vida de pacientes frágeis. Na maioria dos indivíduos que sofrem com a anemia ferropriva, a substituição oral do ferro parece ser suficiente. Além disso, nos últimos anos, foram aprovadas novas formulações orais de ferro, como o maltol férrico e o ferro sucrosomial, que apresentam maior eficácia e menos efeitos colaterais, reduzindo ainda mais a necessidade de ferro intravenoso.

No entanto, por vezes, a aplicação oral nos idosos não é eficaz devido à captação reduzida

no trato gastrointestinal, à complacência prejudicada e/ou a um estado inflamatório que conduz à diminuição da utilização de ferro. Nesta situação, quando o ferro oral não melhora a anemia, a terapia com ferro intravenoso pode ser uma alternativa valiosa. De fato, várias formulações de ferro intravenoso estão disponíveis, incluindo sacarose de ferro, gluconato férrico e ferumoxitol. Nos últimos anos, formulações novas e mais seguras foram aprovadas, sendo prescritas principalmente carboximaltose férrica e isomaltosídeo de ferro. Ainda assim, especialmente a carboximaltose férrica, mas também, até certo ponto, o isomaltosídeo de ferro, pode raramente levar a hipofosfatemia grave com subsequente osteomalácia e fraturas ósseas, especialmente quando são necessárias doses elevadas em pacientes com anemia ferropriva grave e função renal relativamente normal. Isto é especialmente preocupante em pacientes idosos que já apresentam doenças ósseas metabólicas. Portanto, a suplementação de ferro intravenoso deve ser recomendada quando as preparações orais de ferro não são toleradas, em pacientes que não aderem à substituição oral de ferro, em caso de perda sanguínea contínua ou se a captação de ferro no trato GI for insuficiente. As transfusões de sangue são a primeira e mais eficaz opção para o tratamento de pacientes idosos com anemia grave e sintomática.

Ademais, os agentes estimuladores da eritropoiese (AEE) são usados para tratar anemia em pacientes com doença renal crônica e síndrome mielodisplásica. Estudos sobre a eficácia dos AEE em outros tipos de anemia são limitados, o que reforça, mais uma vez, a necessidade de expandir estudos dentro desta temática. O risco de complicações tromboembólicas aumenta com níveis mais elevados de hemoglobina, por isso é importante manter os níveis entre 9 e 11,5 g/dL.

As transfusões de sangue são a primeira e mais eficaz opção para o tratamento de pacientes idosos com anemia grave e sintomática. Embora nenhum nível de corte específico esteja disponível para hemoglobina, pacientes idosos anêmicos devem sempre receber transfusão com reconhecimento de comorbidades e um suprimento adequado de oxigênio que precisa ser mantido. O número e a frequência das transfusões em cada paciente devem ser baseados em muitos fatores diferentes e na situação geral de cada caso. Naqueles com doenças cardiovasculares graves, o sangue deve ser transfundido mais lentamente e unidade por unidade, e os níveis de hemoglobina devem ser mantidos acima de 9 ou mesmo 10 g/dL nesses pacientes.

ESTRATÉGIAS DE REPOSIÇÃO

Diante das diversas causas propostas de anemia em idosos, a deficiência de ferro segue como um importante denominador a ser analisado e tratado. Diante disso, a substituição do ferro ainda é considerada a principal estratégia terapêutica sintomática, sendo a reposição oral o padrão-ouro das últimas décadas. Entretanto, foi observada uma relevância da hepcidina no processo de homeostase do ferro, uma vez que esta reduz a sua reabsorção enteral e promove seu aprisionamento em macrófagos e hepatócitos ao se ligar e degradar a proteína ferroportina de exportação do ferro. Dessa forma, pacientes que cursam com inflamação e anemias por doenças crônicas e podem ter os níveis de hepcidina elevados não iriam obter sucesso com a terapia de reposição oral, sendo necessária a administração intravenosa. Atualmente, estão sendo feitos estudos relacionados ao uso de antagonistas da hepcidina para prevenir o aprisionamento do ferro.

Em um estudo transversal feito por Silay *et al.* (2015), foi observada uma menor taxa de absorção de ferro em pacientes acima de 64 a-

nos em relação aos mais jovens, fato que deve estar relacionado com a inflamação.

Já em casos de anemias sintomáticas mais severas que cursam com risco de hipoxemia, pode-se recomendar a transfusão de glóbulos vermelhos, sendo que não há um consenso sobre a existência de um valor determinante de hemoglobina para o estabelecimento desse método terapêutico.

ESCASSEZ DE PESQUISAS DENTRO DA TEMÁTICA DE ANEMIA NA POPULAÇÃO IDOSA

Ainda que seja evidente a importância da temática abordada neste capítulo para entender a saúde da população idosa e estabelecer medidas terapêuticas eficazes para solucionar a anemia e suas repercussões nesta parcela, a escrita do presente trabalho encontrou dificuldade em um aspecto: a escassez de pesquisas dentro da temática. Dessa forma, realizar uma pesquisa diversificada para abordar cada tópico escolhido tornou-se algo inevitavelmente limitado, especialmente em relação à questão da demência relacionada à anemia em idosos, cuja abordagem foi pouco incluída nos trabalhos pesquisados para embasar este capítulo.

CONCLUSÃO

Diante do exposto neste estudo, torna-se evidente a necessidade de investimentos mais robustos em pesquisas e estudos que busquem desvendar as causas específicas da anemia em idosos e, conseqüentemente, desenvolver novas opções de tratamento que sejam eficazes, seguras e acessíveis à população.

A educação médica continuada é fundamental para ampliar e fortalecer o conhecimento dos profissionais da saúde sobre a anemia em idosos. Isso facilitará o processo diagnósti-

co preciso e permitirá oferecer o tratamento adequado, levando em consideração as demandas médicas e sociais de cada paciente.

Compreender a etiologia e as consequências dos diferentes tipos de anemia é crucial para assegurar uma melhor qualidade de vida tanto para o paciente quanto para sua família. Isso contribui para um envelhecimento mais saudável e ativo, combatendo as consequências deletérias da anemia, como o prejuízo cognitivo e a fragilidade, que impactam diretamente a funcionalidade do indivíduo.

O rastreamento periódico para anemia e depressão em idosos, a implementação de programas de educação em saúde, bem como intervenções psicossociais e nutricionais, e o fortalecimento do apoio social e familiar são medidas essenciais para prevenir e diagnosticar precocemente a anemia em idosos, minimizando seu impacto na saúde pública e reduzindo custos médicos.

Em suma, esta revisão ressalta a importância de uma abordagem holística e integrada no manejo da anemia em idosos, visando não apenas a correção dos níveis de hemoglobina, mas também a preservação da funcionalidade e da qualidade de vida desses indivíduos.

Espera-se que este trabalho estimule um maior interesse e investigação neste campo crucial da saúde geriátrica, contribuindo para melhorar os cuidados e os resultados para a população idosa, amenizando seus danos e promovendo um envelhecimento mais saudável e ativo. Através de investimentos em pesquisa, educação médica continuada e medidas de prevenção e diagnóstico precoce, podemos construir um futuro mais saudável para a população idosa.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BRASIL, Ministério da Saúde. Programa Nacional de Suplementação de Ferro: manual de condutas gerais. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Brasília-DF: Ministério da Saúde, 2013. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manu>. Acesso em: 9 abr. 2024
- BRAZ, Vanessa Leite; DUARTE, Yeda Aparecida de Oliveira; CORONA, Ligiana Pires. A associação entre anemia e alguns aspectos da funcionalidade em idosos. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 24, p. 3257-3264, 2019. <https://doi.org/10.1590/1413-81232018249.21142017>
- BUFFON, Pedro Luis Dinon *et al.* Prevalência e caracterização da anemia em idosos atendidos pela Estratégia Saúde da Família. *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia*, v. 18, p. 373-384, 2015. <https://doi.org/10.1590/1809-9823.2015.14033>
- DA SILVA, Patrícia Nunes *et al.* Ocorrência de anemia em idosos atendidos na Estratégia da Saúde da Família em Aparecida de Goiânia, Goiás. *Rev. Bras. Anal. Clin.*, p. 58-63, 2020. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/07/1104474/rbac-vol-52-1-2020-ref-872.pdf>. Acesso em: 09 abr. 2024.
- DA SILVA, Diandra Gomes; ARAÚJO, Maria do Carmo dos Santos; BEVILAQUA, Luciana Toaldo; COLPO, Elisângela. Fatores associados com a presença de anemia em pacientes hospitalizados. *Revista da AMRIGS*, v. 66, n. 1, p. 194-198, 2022.
- DE JESUS, Andreia Souza *et al.* Comparative study on the conditions of anemia in elderly/Estudo comparativo sobre as condições de anemia em idosos. *Revista de Pesquisa Cuidado é Fundamental Online*, v. 12, p. 373-379, 2020. <https://doi.org/10.9789/2175-5361.rpcfo.v12.7902>
- DOS SANTOS, Flávia Heloísa; ANDRADE, Vivian Maria; BUENO, Orlando Francisco Amodeo. Envelhecimento: um processo multifatorial. *Psicologia em estudo*, v. 14, p. 3-10, 2009. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/pe/a/FmvzytBwzYqPBv6x6sMzXFq/#>. Acesso em: 9 abr. 2024.
- GROARKE, Emma M.; YOUNG, Neal S. Aging and Hematopoiesis. *Clinics In Geriatric Medicine*, [S.L.], v. 35, n. 3, p. 285-293, ago. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2019.03.001>
- GROTTO, Helena Z. W. Metabolismo do ferro: uma revisão sobre os principais mecanismos envolvidos em sua homeostase. *Revista Brasileira de Hematologia e hemoterapia*, v. 30, p. 390-397, 2008. <https://doi.org/10.1590/S1516-84842008000500012>
- GURALNIK, Jack *et al.* Unexplained anemia of aging: Etiology, health consequences, and diagnostic criteria. *Journal of the American geriatrics society*, v. 70, n. 3, p. 891-899, 2022. <https://doi.org/10.1111/jgs.17565>
- HOFFBRAND, A. V.; PETTIT, F. E.; MOSS, P. A. H. *Essential Haematology*. 5th ed. Oxford (UK): Blackwell Publishing; c2006. Chapter 3, Hypochromic anaemias and iron overload; p. 28-43
- LANIER, J. Brian.; PARK, James J.; CALLAHAN, Robert C. Anemia in Older Adult. *American Family Physician*, v. 98, n. 7, p. 438-442, out. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30252420/>. Acesso em: 9 abr. 2024.
- MACHADO, Ísis Eloah *et al.* Prevalência de anemia em adultos e idosos brasileiros. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 22, p. E190008. SUPL. 2, 2019. <https://doi.org/10.1590/1980-549720190008.supl.2>
- MENEGARDO, Cristiani Sartorio *et al.* Deficiência de vitamina B12 e fatores associados em idosos institucionalizados. *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia*, v. 23, p. e200022, 2020. <https://doi.org/10.1590/1981-22562020023.200022>
- MICHALAK, Sylwia Sulimiera; STERNA, Władysław. Coexistence and clinical implications of anemia and depression in the elderly population. *Psychiatria Polska*, v. 57, n. 3, p. 517-528, 2023. <https://doi.org/10.12740/pp/147079>
- MILAGRES, Clarice S. *et al.* Prevalência e etiologia da anemia em idosos: uma revisão integral. *Medicina (Ribeirão Preto)*, v. 48, n. 1, p. 99-107, 2015. <https://doi.org/10.11606/issn.2176-7262.v48i1p99-107>
- NG, Tze Pin *et al.* Frailty in older persons: multisystem risk factors and the Frailty Risk Index (FRI). *Journal of the American Medical Directors Association*, v. 15, n. 9, p. 635-642, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2014.03.008>
- PILLATT, Ana Paula *et al.* Which factors are associated with sarcopenia and frailty in elderly persons residing in the community?. *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia*, v. 21, p. 755-766, 2018. <https://doi.org/10.1590/1981-22562018021.180165>
- RÖHRIG, Gabriele. Anemia in the frail, elderly patient. *Clinical interventions in aging*, p. 319-326, 2016. <https://doi.org/10.2147/CIA.S90727>

ROMERO, Gabriela Guareschi *et al.* Perfil nutricional de idosos hospitalizados com anemia. Revista da Associação Médica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, v. 60, n. 4, p. 288-292, out.-dez. 2016. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-847695>>. Acesso em: 9 abr. 2024.

SCHMIDT, Leucinéia *et al.* Relação entre anemia e estado nutricional de idosos hospitalizados. Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção, [S.L.], v. 12, n. 3, p. 1-12, 7 out. 2022. <https://doi.org/10.17058/reci.v12i3.16490>.

SILAY, K. *et al.* The status of iron absorption in older patients with iron deficiency anemia. European Review for Medical and Pharmacological Sciences, v. 19, n. 17, p. 3142-3145, 2015. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26400514/>>. Acesso em: 9 abr. 2024.

SOUSA, Natane Daiana Silva *et al.* Prevalência de anemia e correlação da concentração de hemoglobina com fatores cognitivos em idosos. Ciência & Saúde Coletiva, v. 23, n. 3, p. 935-944, mar. 2018. <https://doi.org/10.1590/1413-81232018233.09082016>

STAUDER, Reinhard; VALENT, Peter; THEURL, Igor. Anemia at older age: etiologies, clinical implications, and management. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, v. 131, n. 5, p. 505-514, 2018. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-07-746446>

WIJAYANTI, Nastiti; KATZ, Norbert; IMMENSCHUH, Stephan. Biology of heme in health and disease. Current medicinal chemistry, v. 11, n. 8, p. 981-986, 2004. <https://doi.org/10.2174/0929867043455521>

Capítulo 18

MICRORNAS NO DIAGNÓSTICO PRECOCE DO CÂNCER DE PÂNCREAS

ANA LUIZA BOGGISS FREIRE¹
ANA LUIZA PIENTZNAUER MARINS PORTO¹
GUILHERME SILVEIRA SOARES¹
ISABELLA MARTINS JARQUE¹
ISABELLE NUNES CRISTINA FERREIRA¹
JÚLIA GONÇALVES HUGUENIM¹
LETÍCIA MORELLI DE SOUZA VIANNA¹
MARIA CLARA SOUSA PEREIRA¹
PRISCILLA RODRIGUES DE OLIVEIRA FEIJÓ²

1. Discentes – Curso de Medicina da Faculdade de Medicina de Petrópolis (FMP/UNIFASE).
2. Docente – Medicina da Faculdade de Medicina de Petrópolis (FMP/UNIFASE).

Palavras-chave: Neoplasia pancreática; Biomarcadores; Diagnóstico precoce; miRNA.

DOI

10.59290/978-65-6029-135-5.18

INTRODUÇÃO

O desenvolvimento do Câncer de Pâncreas (CP) ocorre quando as células dividem-se de forma maligna e prejudicam as funções fisiológicas das glândulas endócrinas e exócrinas, sendo o adenocarcinoma o tipo mais comum (cerca de 90% dos casos). Há décadas os casos de CP representam um importante agravo de saúde pública, devido a sua baixa taxa de sobrevivência (cerca de 10%) após 5 anos do diagnóstico. Esse cenário é reflexo de uma sintomatologia inespecífica e silenciosa no início da doença somada ao seu rápido e agressivo desenvolvimento, o que contribui para que cerca de 51% dos pacientes já apresentem metástase no momento do seu diagnóstico (CHANDANA *et al.*, 2024).

A falta de biomarcadores específicos para o CP em seu estágio inicial destaca-se como um importante fator que dificulta o diagnóstico precoce. Os marcadores tumorais tradicionais utilizados para o diagnóstico de CP incluem: Antígeno Carboidrato CA-19-9, Antígeno Carcinoma Embrionário (CEA), CA 125, CA 242 dentre outros. Estes ainda apresentam desafios na detecção da neoplasia no estágio inicial, no prognóstico e na diferenciação do CP dentre outros cânceres gastrointestinais, inflamações e lesões não cancerígenas (HUANG, 2024).

Nesse contexto, os miRNAs, sequência de RNA com 20-23 nucleosídeos, com longo tempo de meia vida, encontrados nos fluidos biológicos, vêm ganhando destaque como biomarcadores específicos no diagnóstico precoce do CP. Essas moléculas desempenham papel importante na manutenção tumoral, e, em casos de CP, apresentam expressão alterada, o que gera oscilações em suas concentrações de modo que suas avaliações poderiam facilitar o diagnóstico precoce da doença (SEYHAN, 2023).

O objetivo deste estudo foi compilar o que há de mais recente e relevante acerca da utilização dos MicroRNAs como biomarcadores no diagnóstico precoce do CP.

MÉTODO

A escolha de uma revisão sistemática para o presente trabalho deu-se em vista do expressivo quantitativo diagnóstico tardio desse tipo de neoplasia, aliado às pesquisas recentes quanto à possibilidade do uso de biomarcadores capazes de identificar a condição ainda em fase precoce do desenvolvimento tumoral.

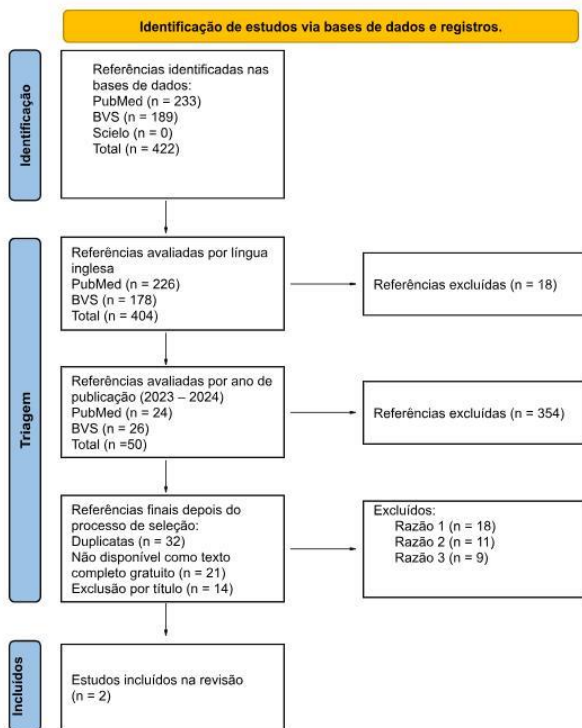
Trata-se de uma Revisão Sistemática realizada no primeiro semestre de 2024, por meio de pesquisa nas bases de dados: *U.S National Library Of Medicine (PubMed)*, *Scientific Electronic Library Online (SciELO)* e *Biblioteca Virtual em Saúde (BVS)*. O processo de seleção de artigos para revisão deu-se segundo os seguintes descritores: *“pancreatic neoplasms” AND “biomarkers” AND “early diagnosis” AND “miRNA” OR “microRNA”*. Desta busca, foram encontrados 422 artigos, que posteriormente foram submetidos a critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: idioma “Inglês”, publicação no período de janeiro de 2023 até maio de 2024, abordagem da temática proposta por essa pesquisa e estudos disponibilizados na íntegra. Foram excluídos os artigos não específicos ao Câncer de Pâncreas e miRNAs, estudos voltados a uma população específica de um país e aqueles que não abordavam o diagnóstico precoce.

Após a aplicação desses critérios, restaram 14 artigos. Além destes, foram incluídos 2 artigos por meio dos critérios: epidemiologia do CP e marcadores tumorais tradicionais do CP. Por fim, foram utilizados 16 artigos, os quais foram submetidos à leitura minuciosa e comparativa de dados. Os resultados foram abordados de forma descritiva divididos em categorias te-

máticas: métodos diagnósticos já utilizados para o CP, utilização dos miRNAs como biomarcadores e suas respectivas sensibilidade e especificidade, além dos benefícios da biópsia líquida na detecção dos miRNAs.

Figura 18.1: Diagrama de fluxo PRISMA 2020 para novas revisões sistemáticas que incluíram pesquisas apenas.



Fonte: Adaptado de PAGE *et al.* (2021).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO ATUAIS

Nas suas fases iniciais, o CP possui sintomas inespecíficos e uma evolução silenciosa. Dessa forma, na maioria das vezes, sua detecção acontece em estágios avançados e, consequentemente, resulta em um péssimo prognóstico. Atualmente, os principais métodos de diagnóstico utilizados na clínica são os métodos de imagem, como a ressonância magnética (RM), tomografia computadorizada (TC), tomografia por emissão de pósitrons (PET) e ul-

trassonografia endoscópica. No entanto, esses métodos não são satisfatórios para a detecção precoce do CP, pois demonstram ser deficitários na identificação de pequenas alterações e, ainda, apresentam um alto custo (KOZŁOWSKA, & ŚLIWIŃSKA, 2023).

Além dos métodos de imagem, são utilizados os biomarcadores CA19-9, CA125, CEA e CA242, que embora sejam métodos específicos para detecção do câncer em estágios iniciais, não são específicos para o CP. Dessa forma, os microRNAs apresentam um potencial papel chave no diagnóstico precoce do CP e no desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas (HUANG, 2024).

O USO DE MIRNAS COMO BIOMARCADORES

Os miRNAs estão envolvidos na regulação de diversos processos fisiológicos do organismo humano, como participação nas vias envolvidas na diferenciação e apoptose do ciclo celular e podem atuar como supressores de tumor. Entretanto, também estão associados a diversas patologias, como o próprio câncer, uma vez que a desregulação apoptótica pode alterar o ciclo celular e acelerar a progressão metastática. Neste caso, a super expressão de miRNAs oncogênicos prevalece frente aos efeitos supressores tumorais (KOZŁOWSKA & ŚLIWIŃSKA, 2023).

Nesse sentido, a análise da expressão seja aumentada ou reduzida e avaliação da regulação, como supressores ou oncogênicos desses miRNAs, torna possível a diferenciação quanto ao tipo do câncer e quando as implicações clínicas no tumor.

Dessa forma, a **Tabela 18.1**, a seguir, ilustra esse cenário.

Tabela 18.1 Principais miRNAs

MiR; TIPO DE CÂNCER	EXPRESSÃO	FUNÇÃO	IMPLICAÇÕES CLÍNICAS
miR-10; CP	(+)	Inibe TIP30 mRNA	Sobrevivência ruim
miR-21; CP e TNP	(+)	Inibe PTEN,PCD 4,IL-6R mRNA	Pior grau de sobrevivência tumoral
miR-34a; CP	(+)	Inibe NOTCH,B CL2,CDK6 mRNA	Melhor Sobrevivência
miR-155 CP	(+)	Inibe TP53INP mRNA	Sobrevivência ruim
miR-96- 5p; TNP	(+)	Inibição oncogênica de FOXO1a	Alto grau de tumor
miR-130 b-3p; TNP	(+)	N/A	Alto grau de tumor
miR-132 -3p;TNP	(+)	Supressor e Promo- tor Tumoral	Invasão vascular de baixo grau tumoral
miR145- 5p;TNP	(+)	-	Invasão linfática de alto grau tumoral
miR-449 a; TNP	(+)	Oncogênico	Alto grau tumoral; Invasão Linfonodal
miR-183 -5p;TNP	(+)	Supressor Tumoral	Alto grau de tumor
miR-345 ; TNP	(-)	N /A	Doença metastática
Família miR- 200 ; CP	(+)	Caderina eletrônica, ZEB1	Melhor Sobrevivência
miR-216 ;CP	(-)	ROCHA1	Sobrevivência ruim
miR-181a ;CP	(+)	Inibe RKIP mRNA e induz transição e- pitelial-mes enqui- mal	Sobrevivência ruim
miR-223; CP	(+)	Inibe ZIC1 mRNA via PI3K/Akt/m TOR	Sobrevivência ruim
miR-23b- 3p;CP	(+)	Inibe PTET mRNA via	Sobrevivência ruim

		JAK/PI3K e Akt/NF-kap pa B	
miR-873; CP	(-)	Inibe PLEK2 mRNA via PI3K / AKT dependente de pleckstrin-2	Melhor Sobrevivência
miR-216a ;CP	(-)	Inibe WT1 mRNA e regula a transcrição de KRT7	Sobrevivência ruim
miR-139; CP	(-)	Inibe RAIB mRNA via Ral/RAC/PI 3K	Sobrevivência ruim
miR-125b ;CP	(-)	Inibe NEDD9 mRNA via PI3K/AKT	Sobrevivência ruim
miR-1252 -5p; CP	(-)	Inibe mRNA de NEDD9 regulado por Myb	Sobrevivência ruim
miR-382; CP	(-)	Inibe Anxa3 mRNA via PI3K/Akt	Sobrevivência ruim
miR-519; CP	(-)	Inibe PD-L1 mRNA	Sobrevivência ruim

Legenda:

“(+)” Regulado Positivamente; “(-)” Regulado Negativamente; “CP” Câncer de Pâncreas; “TNP”: Tumor Neuroendócrino Pancreático; Abreviaturas: Akt: transformação de tensão Ak; Anxa3: Anexina A3; BCL2: linfoma de células B 2; CDK6: proteína quinase de divisão celular 6; E-caderina: Caderina epitelial; KRAS: vírus do sarcoma de rato Kirsten; FOXO1: proteína O1 da caixa Forkhead; proteína 2 interativa Tat do HIV-1 (HATIP2); HRAS: vírus do sarcoma de rato Harvey; IL-6R: receptor de interleucina 6; DICA30: JAK: Janus quinase; miR: microRNA; mRNA:

RNA mensageiro; NA: não aplicável; NEDD9: Célula precursora neural expressa proteína 9 regulada negativamente no desenvolvimento; NOTCH: Proteína homóloga de entalhe de locus neurogênico; PD-L1: Ligante de morte programado 1; PDCD4: Proteína 4 de morte celular programada; PI3K: Fosfoinositídeo 3-quinase; PLEK2: Pleckstrina 2; PTEN: Homólogo de fosfatase e tensina; RalB: RAS como proto-oncogene B; RKIP: proteína inibidora da RAF-quinase; ROCK1: quinases enroladas associadas a Rho; TP53INP: proteína nuclear indutível pela proteína tumoral p53; TRIM71: motivo tripartido contendo 71: WT1: gene supressor de tumor de Wilms1; ZEB1: Homeobox 1 de ligação à caixa eletrônica de dedo de zinco; ZIC1: Dedo de zinco do cerebelo

Fonte: Adaptado de Seyhan (2023)

Após a análise da **Tabela 18.1**, acima, é possível concluir que a expressão dos diferentes miRNAs tanto no CP quanto no TNP estão diretamente relacionadas ao perfil de sobrevivência do tumor nos pacientes. Dessa forma, foram evidenciados: miR- 34 a, família miR-200 e mir-873, que indicam melhor sobrevivência enquanto que todos os outros miRNAs apresentaram implicações clínicas que variam de sobrevivência ruim a doenças metastáticas.

Sendo assim, fica claro que a desregulação das concentrações de miR uma vez que indicam características quanto ao tamanho do tumor, proliferação das células e sobrevivência trazem possibilidades de antecipar esquemas terapêuticos e auxiliam no diagnóstico precoce do CP (SEYHAN, 2023).

SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE DOS BIOMARCADORES TRADICIONAIS VERSUS miRNAs

Biomarcadores são macromoléculas presentes no tumor, no sangue ou em outros líquidos biológicos, cujo aparecimento ou alterações em suas concentrações estão relacionados ao surgimento de células neoplásicas e funcionam como indicadores da presença de câncer.

Dentre os biomarcadores tradicionais do câncer de pâncreas, o antígeno carboidrato CA 19.9 é indicado para estadiamento e monitoração de tratamento, apresenta sensibilidade 81-94% sendo sua maior aplicabilidade para avaliação da resposta à quimioterapia (HUANG, 2024). Entretanto, os níveis desse biomarcador aumentam tanto em casos de tumores de pâncreas (70-94%), quanto em tumores de vesícula biliar (60-79%), hepatocelulares (30-50%), gástricos (40-60%) e colorretais (30-40%), além de alguns casos não neoplásicos, como cirrose hepática, pancreatite, doença inflamatória intestinal e doenças autoimunes (DE ALMEIDA, 2007). O Antígeno Carcinoma Embrionário (CEA) é o segundo biomarcador mais comum para o CP e apresenta

uma sensibilidade de 44% e especificidade de 84%, sendo também utilizado como marcador de prognóstico. No entanto, níveis aumentados de CEA podem indicar outros tipos de câncer, como aqueles que acometem a bexiga, o pulmão e a tireóide (BESTARI *et al.*, 2024). O CA 125 é um biomarcador que pode ser utilizado na detecção de cânceres de ovário, endométrio e outras malignidades ginecológicas. Porém, pode apresentar concentrações elevadas em outras patologias gastrointestinais, a exemplo, as pancreatites. Nesse sentido, juntamente ao CEA pode prever mau prognóstico e maior agressividade de tumores no geral (DE ALMEIDA, 2007).

O antígeno carboidrato CA 242, é um marcador tumoral também utilizado no diagnóstico laboratorial do CP, detectando malignidade apenas em conjunto. Apresenta sensibilidade menor do que o CA 19-9 e especificidade maior.

Nesse cenário, na busca por maiores sensibilidade e especificidade para a detecção precoce do CP, os miRNAs surgem como uma alternativa. Nesse sentido, um estudo demonstrou que, dentre 27 miRNAs expressos em diferentes tecidos de CP, 4 (hsa-miR-132-3p, hsa-miR-30c-5p, hsa-miR-24-3p, hsa-miR-23a-3) apresentaram acurácia de 95% na discriminação de estágios iniciais (TNM IIA) do CP em comparação a controles saudáveis. Além disso, foi evidenciada a eliminação da interferência diante de outros tumores digestivos, com especificidade de 90,2%. (HUANG, 2024).

VANTAGENS DA BIÓPSIA LÍQUIDA JUNTO À DETECÇÃO DOS miRNAs

Durante muito tempo, acreditava-se que os marcadores e células tumorais estivessem restritos ao tecido afetado. Em 1869, o cientista australiano Thomas Ashworth descreveu a existência de Células Tumorais Circulantes (CTC). Tal hipótese auxiliou, futuramente, estudos pa-

ra o desenvolvimento de testes laboratoriais que, através de análises desses biomarcadores e células, contribuíram para o diagnóstico precoce dos pacientes oncológicos (DE WIT *et al.*, 2014).

A biópsia líquida é um método menos invasivo – podendo ser minimamente ou não invasivo – e oferece mais especificidade que a biópsia convencional, justificando a preferência cada vez maior por esse tipo de método (SHI *et al.*, 2024). Ele é feito de forma que, a partir da amostra de fluidos do corpo, como o sangue, seja possível analisar a presença de biomarcadores, como os miRNAs, fora da faixa de normalidade (SHI *et al.*, 2024).

Sabe-se que os mi-RNAs são de suma relevância no desenvolvimento oncológico, dado sua participação em processos de crescimento celular, invasão, angiogênese e outros. Assim, diversos minerais estáveis em soro ou plasma podem ser usados para diagnóstico, tratamento e prognóstico do câncer de pâncreas. Essa relativa estabilidade dos mi-RNAs em fluidos corporais permite que eles sejam detectados (SEYHAN, 2023) em biópsias líquidas, demonstrando um futuro promissor como biomarcadores não invasivos do câncer (KOZŁOWSKA & ŚLIWIŃSKA, 2023).

Nesse contexto, existem diversas vantagens na associação da biópsia líquida à identificação dos mi-RNAs, dentre elas estão as características da biópsia líquida de ser minimamente ou não invasiva, poder ser repetida facilmente, ter baixo custo, permitir monitoramento e detecção em tempo real, ter alta sensibilidade, além do fato de os miRNAs estarem presentes nos fluidos

corporais, sendo possível a sua detecção em amostras (SHI *et al.*, 2024).

Dessa forma, essa associação tem um grande potencial para o diagnóstico precoce e tratamento de diversos cânceres, dentre eles o de pâncreas, sendo necessárias pesquisas e refinamentos para que essa técnica possa ser mais utilizada como método complementar e possa se tornar uma forma de avaliação autônoma.

CONCLUSÃO

A partir deste estudo, percebe-se que o CA de pâncreas, em grande parcela dos casos, têm um mau prognóstico, por isso são necessários métodos diagnósticos precoces específicos para que ele seja detectado o quanto antes e o prognóstico seja melhor. Os métodos diagnósticos atuais não são suficientes para uma detecção prévia, nesse contexto, os miRNAs são biomarcadores promissores para a constatação da doença em estágio inicial, tendo em vista que os biomarcadores tradicionais apresentam pouca eficácia nesse quesito. As vantagens dos miRNAs consistem na sua boa estabilidade em fluidos corporais e na alteração de suas concentrações ainda em estágios iniciais – já que participam de processos oncogênicos – além de terem como característica a facilidade de coleta, considerando que não estão restritos apenas aos tecidos comprometidos pela doença, de modo que, por meio da biópsia líquida, possam ser retiradas amostras de forma menos invasiva ao paciente.

Apesar dos avanços, mais estudos devem ser desenvolvidos acerca dessa temática, a fim de se ter uma melhor utilização dessas micromoléculas na clínica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BESTARI, Muhammad Begawan; JOEWONO, Ignatius Ronaldi; SYAM, Ari Fahrial. A Quest for Survival: A Review of the Early Biomarkers of Pancreatic Cancer and the Most Effective Approaches at Present. *Biomolecules*, v. 14, n. 3, p. 364, 2024. <https://doi.org/10.3390/biom14030364>
- CHANDANA, Sreenivasa R. *et al.* Risk factors for early-onset pancreatic ductal adenocarcinoma: A systematic literature review. *European Journal of Cancer*, v. 198, p. 113471, 2024. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2023.113471>
- DE ALMEIDA, José Ricardo Chamhum *et al.* Marcadores tumorais: revisão de literatura. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 53, n. 3, p. 305-316, 2007. <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2007v53n3.1798>
- DE WIT, Sanne; VAN DALUM, Guus; TERSTAPPEN, Leon W. M. M. Detection of circulating tumor cells. *Scientifica*, v. 2014, n. 1, p. 819362, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/819362>
- HUANG, Jing *et al.* Development of a Serum-Based MicroRNA Signature for Early Detection of Pancreatic Cancer: A Multicenter Cohort Study. *Digestive Diseases and Sciences*, v. 69, n. 4, p. 1263-1273, 2024. <https://doi.org/10.1007/s10620-024-08338-4>
- KOZŁOWSKA, Małgorzata; ŚLIWIŃSKA, Agnieszka. The Link between Diabetes, Pancreatic Tumors, and miRNAs—New Players for Diagnosis and Therapy?. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, n. 12, p. 10252, 2023. <https://doi.org/10.3390/ijms241210252>
- PAGE, Matthew J. *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, v. 372, 2021. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n71>
- RAMÍREZ-MALDONADO, Elena *et al.* Clinical Application of Liquid Biopsy in Pancreatic Cancer: A Narrative Review. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 25, n. 3, p. 1640, 2024. <https://doi.org/10.3390/ijms25031640>
- SEYHAN, Attila A. Circulating microRNAs as potential biomarkers in pancreatic cancer—advances and challenges. *International journal of molecular sciences*, v. 24, n. 17, p. 13340, 2023. <https://doi.org/10.3390/ijms241713340>
- SHI, Wenjie *et al.* Integrating a microRNA signature as a liquid biopsy-based tool for the early diagnosis and prediction of potential therapeutic targets in pancreatic cancer. *British Journal of Cancer*, v. 130, n. 1, p. 125-134, 2024. <https://doi.org/10.1038/s41416-023-02488-4>

ÍNDICE REMISSIVO

- Anemia falciforme*, 76
Beta-talassemia, 129
Biomarcador, 59
Biomarcadores, 187
Câncer, 26, 161
Câncer de Esôfago, 59
Câncer de Pulmão, 1, 43, 69, 94, 110, 172
Câncer de Tireoide, 144
Câncer do Colo do Útero, 9
Carcinogênese Viral, 9
Diagnóstico, 59, 144
Diagnóstico precoce, 187
Doença falciforme, 76
Doenças genéticas, 129
Eletroporação, 26
Estadiamento, 135
Fadiga, 161
Fisiopatologia, 144
Genética, 102
Hemoglobinopatias, 129
Hemoglobinúria paroxística, 102
Imunoterapia, 43
Inato, 129
Leucemia aguda, 83
Linfoma, 83
miRNA, 187
Não pequenas células, 1, 172
Neoplasia de pulmão, 135
Neoplasia hematológica, 83
Neoplasia pancreática, 187
Neoplasias pulmonares, 117
Nódulos pulmonares, 69, 94
Obstrução da veia cava superior, 117
Oncologia, 26
Patologia, 102
Patologia hematológica hereditária, 76
Pequenas células, 1, 172
Prognóstico, 9, 43
Quimioterapia, 161
Rastreamento, 69
RATS, 110
Síndrome da veia cava superior, 117
Terapêutica, 26
Terapia adjuvante, 135
Tomografia computadorizada, 94
VATS, 110