Instituto Mário Penna
Ensino, Pesquisa e Inovação

MPJ, Belo Horizonte, v.1, n.1, p.1-123, Aug./Dec. 2022.
Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0)

Mário Penna Journal

MOLECULAR AND CLINICAL CANCER RESEARCH



SCAN THE QR CODE AND ACCESS THE PAPER ONLINE

INSTITUTO MÁRIO PENNA:

- **Dr. Marco Antônio Viana Leite:** Chief Executive Officer.
- **Dr. Israel Gonzaga:** Administrative Director.
- **Dr. Gladstone Andrade Silva Junior:** Chief Financial Officer.
- **Dr. Virgílio Baião Carneiro**: Director of Corporate Management.
- **Dr. José Mourão Neto**: Assistant Technical Director.

INSTITUTO MÁRIO PENNA - ENSINO, PESQUISA E INOVAÇÃO:

- **Dr. Márcio Vaz Sanches:** General Director.
- **Dr. Paulo Guilherme de Oliveira Salles:** Technical director.
- **Dra. Letícia da Conceição Braga:** Head of Translational Research.
- **Enf. Cíntia Maria de Lima**: Head of Clinical Research.
- **Enf. Tatiana Dias Furtado**: Teaching Coordinator.
- **Larissa Soares Campos**: Administrative Supervisor.

• **ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:**
Rua Gentios, 1420, 3º andar, Bairro Luxemburgo, Belo Horizonte - Minas Gerais. CEP 30.380-472
E-mail: **revistampj@mariopenna.org.br.**

EDITORS-IN-CHIEF | MÁRIO PENNA JOURNAL

- **Dra. Letícia da Conceição Braga:** Instituto Mário Penna Ensino Pesquisa e Inovação.
- **Dr. Marcio Sanches:** Instituto Mário Penna Ensino Pesquisa e Inovação.

EDITORIAL BOARD:

- **Dr. Paulo Guilherme de Oliveira Salles:** Instituto Mário Penna - Hospital Luxemburgo.
- **Dr. Ramon de Alencar Pereira:** Instituto Mário Penna Ensino Pesquisa e Inovação.
- **Dra. Gisele Viana Oliveira**: Instituto Mário Penna - Hospital Luxemburgo.
- **Dra. Silvia Regina Rogatto**: Vejle Hospital, Institute of Regional Health Research, University of Southern Denmark.
- **Dra. Maria Theresa Accioly:** Instituto Nacional de Câncer - INCA - Coordenação de Pesquisa.
- **Dr. Alexandre Barbosa Andrade:** Instituto Mário Penna - Hospital Luxemburgo | Escola de Medicina - Universidade Federal de Ouro Preto.
- **Dr. Rafael Renatino Canevarolo:** Department of Cancer Physiology - H. Lee Moffitt Cancer Center & Research Institute.
- **Dr. Wander de Jesus Jeremias:** Departamento de Farmácia - Escola de Farmácia - Universidade Federal de Ouro Preto.

REVIEWERS:

- **Dr Jorge Gomes Goulart Ferreira:**
  Instituto Mário Penna Ensino Pesquisa e Inovação | Faculdade Faminas - BH.
- **Dra Nara Rosana Andrade:**
  OncoTag Pesquisa e Desenvolvimento | Cetus Oncologia.
- **Dra Eliane de Freitas Drumond:**
  Instituto Mário Penna - Registro Hospitalar de Câncer.
- **Dra. Luciana Salomé:**
  Instituto Mário Penna - Laboratório de Anatomia Patológica.
- **Dra. Stela Sala :**
  Instituto Mário Penna - Hospital Luxemburgo.
- **Dra. Izabela Ferreira Gontijo de Amorim**:
  Instituto Mário Penna Ensino Pesquisa e Inovação | Faculdade Faminas - BH.
- **MSc. Eder Júlio Rocha de Almeida:**
  Instituto Mário Penna- Hospital Luxemburgo.
- **MSc. Tamires Caixeta Alves:**
  Universidade Federal de Uberlândia - Campus Patos de Minas - Laboratório de Bioinformática e Análises moleculares.

ADVISOR OF THE JOURNAL PROJECT:

- **Dra. Amanda Damasceno de Souza**
  PhD in Knowledge Management and Organization

COMMUNICATION AND MARKETING:

- **Ana Paula Carvalho Santos**:
  Communication and Marketing Consultant | Instituto Mário Penna
- **Carolina Pires Farah:**
  Communication and Marketing Supervison | Instituto Mário Penna
- **Andressa Gomes Resende:**
  Communication and Marketing Analist | Instituto Mário Penna - Ensino, Pesquisa e Inovação.

GRAFFIC DESIGN PROJECT:

- **Agência Casa Santo.**
- **Andressa Gomes Resende.**

Copyright © 2022 Instituto Mário Penna Ensino Pesquisa e Inovação. The opinions issued and information contained in signed articles are the responsibility of their authors. Total or partial reproduction of the articles is permitted provided the source is cited. Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0)

SUMARY

MPJ, Belo Horizonte, v.1, n.1, p.1-123, Aug./Dec. 2022.

METABOLOMIC PROFILING IDENTIFIES GLYCOLYSIS PATHWAY ASSOCIATION WITH ASPARAGINASE RESISTANCE IN ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA CELL LINES

PERFIL METABOLÔMICO IDENTIFICA ASSOCIAÇÃO DA VIA GLICOLÍTICA COM A RESISTÊNCIA À APARAGINASE EM LINHAGENS CELULARES DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

Carolina Pereira de Souza Melo
Rafael Renatino Canevarolo
Silvia Regina Brandalise
Ana Carolina de Mattos Zeri
José Andrés Yunes.

07

USO DE SISTEMAS NANOESTRUTURADOS NO TRATAMENTO DO CÂNCER: DA RADIOTERAPIA À TERAPIA GENÉTICA

USE OF NANOSTRUCTURED SYSTEMS IN THE TREATMENT OF CANCER: From Radiotherapy to Gene Therapy

Jony Marques Geraldo
Carlos Julio Montaño Valencia.

18

INSTRUMENTOS PARA AVALIAÇÃO DE DOR PÓS OPERATÓRIA EM PACIENTES ONCOLÓGICOS: REVISÃO INTEGRATIVA

INSTRUMENTS FOR ASSESSMENT OF POST-OPERATIVE PAIN IN ONCOLOGICAL PATIENTS: Integrative Review

Célia Maria de Oliveira
Natália Ramos de Menezes Dressler
Wagner Jorge dos Santos
Selme Silqueira de Matos

34

PREVENÇÃO E TRATAMENTO DE LESÕES CUTÂNEAS PROVOCADAS POR INFILTRAÇÃO E EXTRAVASAMENTO DE DROGAS: REVISÃO INTEGRATIVA

PREVENTION AND TREATMENT OF SKIN INJURIES CAUSED BY DRUG INFILTRATION AND EXTRAVASSIONS: Integrative Review

Célia Maria de Oliveira
Alice Cordeiro de Macedo
Roberta Vasconcellos Menezes de Azevedo
Eline Lima Borges.

60

SUMARY

ACONSELHAMENTO GENÉTICO NO CÂNCER GINECOLÓGICO HEREDITÁRIO

GENETIC COUNSELING IN HEREDITARY GYNECOLOGICAL CANCER

Anisse Marques Chami
Thalía Rodrigues de Souza Zózimo
Leticia da Conceição Braga
Agnaldo Lopes da Silva Filho

76

BAP1, BIOMARCADOR DE PROGNÓSTICO EM GLIOBLASTOMA?

BAP1, PROGNOSTIC BIOMARKER IN GLIOBLASTOMA?

Anna Carolina Tavares de Oliveira
Ramon de Alencar Pereira
Izabela Ferreira Gontijo de Amorim
Leonardo Augusto Wendling Henriques
Paulo Guilherme de Oliveira Salles
Marcelo Magaldi Ribeiro de Oliveira
Leticia da Conceição Braga.

93

TRATAMENTO ONCOLÓGICO FORA DO DOMICÍLIO: ESTUDO PILOTO

ONCOLOGICAL TREATMENT OUTSIDE THE HOME: PILOT STUDY

Aline Cristina dos Santos
Leonardo Lemos Pena
Elaine Barros Ferreira
Paula Elaine Diniz dos Reis
Amanda Damasceno de Souza
Isabel Yovana Quispe Mendoza
Giovana Paula Rezende Simino.

107

EDITORIAL

MPJ, Belo Horizonte, v.1, n.1, p.1-123, Aug./Dec. 2022.
Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0)

A Mário Penna Journal - molecular and clinical cancer research (MPJ) é o periódico vinculado ao IEP – Instituto Mário Penna, Ensino, Pesquisa e Inovação. Trata-se de uma ferramenta importante de divulgação e difusão do conhecimento na área de oncologia e afins. Apresenta um escopo interdisciplinar, incentivando a divulgação de produções acadêmicas e científicas relacionados às áreas de Saúde, especificamente, Oncologia, Hematologia, Oncologia Pediátrica, Enfermagem Oncológica, Farmácia em Oncologia. A missão é promover a divulgação científica multidisciplinar no âmbito da pesquisa clínica, translacional e básica em oncologia, envolvendo pesquisadores, médicos e demais profissionais da saúde na pesquisa em oncologia. Para a primeira edição foram selecionados 7 trabalhos: 1 Comunicação Breve, 2 Mini Review, 3 Revisões e 1 Artigo original.

Comunicação Breve

1.Metabolomic profiling identifies glycolysis pathway association with asparaginase resistance in acute lymphoblastic leukemia cell lines, dos autores: Carolina Pereira de Souza Melo, Rafael Renatino Canevarolo, Silvia Regina Brandalise, Ana Carolina de Mattos Zeri e José Andrés Yunes.

Artigo Revisão

2. Uso de sistemas nanoestruturados no tratamento do câncer: da radioterapia à terapia genética, dos autores Jony Marques Geraldo e Carlos Julio Montaño Valencia.

3.Instrumentos para avaliação de dor pós operatória em pacientes oncológicos: Revisão Integrativa, do autores: Célia Maria de Oliveira, Natália Ramos de Menezes Dressler, Wagner Jorge dos Santos, Selme Silqueira de Matos.

4.Prevenção e tratamento de lesões cutâneas provocadas por infiltração e extravasamentos de drogas: revisão integrativa, dos autores: Célia Maria de Oliveira, Alice Cordeiro de Macedo, Roberta Vasconcellos Menezes de Azevedo e Eline Lima Borges.

5. Aconselhamento genético no câncer ginecológico hereditário, dos autores: Anisse Marques Chami,Thalía Rodrigues de Souza Zózimo, Maria Raquel de Carvalho, Leticia da Conceição Braga e Agnaldo Lopes da Silva Filho
6. BAP1, biomarcador de prognóstico em glioblastoma? dos autores: Anna Carolina Tavares de Oliveira, Ramon de Alencar Pereira,Izabela Ferreira Gontijo de Amorim, Leonardo Augusto Wendling Henriques, Paulo Guilherme de Oliveira Salles, Marcelo Magaldi Ribeiro de Oliveira e Leticia da Conceição Braga.

Artigo Original

7.Tratamento oncológico fora do domicílio: estudo piloto, dos autores: Aline Cristina dos Santos, Leonardo Lemos Pena, Elaine Barros Ferreira, Paula Elaine Diniz dos Reis, Amanda Damasceno de Souza, Isabel Yovana Quispe Mendoza e Giovana Paula Rezende Simino.

EDITORES:

Dra. Letícia da Conceição Braga	Dr. Marcio Sanches
	

1ST EDITION | VOLUME 1 | ISSUE 1
2022, AUGUST - DECEMBER | Mário Penna Journal

Short communication

METABOLOMIC PROFILING IDENTIFIES GLYCOLYSIS PATHWAY ASSOCIATION WITH ASPARAGINASE RESISTANCE IN ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA CELL LINES

PERFIL METABOLÔMICO IDENTIFICA ASSOCIAÇÃO DA VIA GLICOLÍTICA COM A RESISTÊNCIA À APARAGINASE EM LINHAGENS CELULARES DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

Carolina Pereira de Souza Melo
Boldrini Children's Hospital, Campinas, SP, Brazil
https://orcid.org/0000-0001-9698-5817
carolinapsmelo@gmail.com

Rafael Renatino Canevarolo
Boldrini Children's Hospital, Campinas, SP, Brazil
https://orcid.org/0000-0002-8722-8512
Rafael.RenatinoCanevarolo@moffitt.org

Silvia Regina Brandalise
Boldrini Children's Hospital, Campinas, SP, Brazil
https://orcid.org/0000-0003-3696-9852
silvia@boldrini.org.br

Ana Carolina de Mattos Zeri*
Brazilian Biosciences National Laboratory (LNBio), Brazilian Center for Research in Energy and Materials (CNPEM), Campinas, SP, Brazil
https://orcid.org/0000-0003-4169-4523
ana.zeri@lnls.br

José Andrés Yunes*
Boldrini Children's Hospital, Campinas, SP, Brazil
Medical Genetics Department, Faculty of Medical Sciences, State University of Campinas, Campinas, SP, Brazil
https://orcid.org/0000-0002-1316-3525
andres@boldrini.org.br

**These Authors Jointly Coordinated the Work.*

ABSTRACT

Early response to therapy has consistently shown independent prognostic significance in pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) and can be attributed primarily to the intrinsic resistance/sensitivity of leukemic lymphoblasts to chemotherapy. In this study, our objective was to determine the metabolic profile after L-asparaginase (ASNase) treatment of cell lines resistant and sensitive to this drug by NMR metabolomics. ALL cell lines Nalm6, Nalm21, REH and RS4;11 were cultured in RPMI 1640 medium plus 10% FBS, supplemented or not with ASNase (0.8 IU/ml). After 24hs, NMR spectra of the culture medium were acquired and quantified. Unsupervised PCA analysis of the obtained metabolites concentrations showed that resistant cells culture medium are characterized by lower glucose and higher lactate levels. Interestingly, inhibition of the glycolysis pathway synergistically increased sensitivity of the resistant cell lines to ASNase (F_{syn} = 0.19 for Nalm6 and F_{syn} = 0.50 for REH) but not of the sensitive one (F_{syn} = 1.11 for Nalm21 and F_{syn} = 1.85 for RS4;11). In conclusion, this study shows a potential metabolomics approach for the identification not only of patients with possible resistance to treatment, but also of target molecules for the development of future therapeutic interventions.

***Keyword**: Metabolomics; Acute Lymphoblastic Leukemia; Asparaginase resistance.*

RESUMO

A resposta precoce à terapia na leucemia linfoblástica aguda (LLA) pediátrica pode ser atribuída principalmente à resistência intrínseca dos linfoblastos leucêmicos à quimioterapia. Neste estudo, nosso objetivo foi determinar o perfil metabólico de linhagens celulares resistentes e sensíveis a L-asparaginase (ASNase) após o tratamento com a mesma utilizando metabolômica por RMN. As linhagens celulares de LLA Nalm6, Nalm21, REH e RS4;11 foram cultivadas em meio RPMI 1640 com 10% de SFB, suplementado ou não com ASNase (0,8 UI/ml). Após 24hs, os espectros de RMN do meio de cultura foram adquiridos e quantificados. A análise de PCA não supervisionada das concentrações obtidas dos metabólitos mostrou que o meio de cultura de células resistentes é caracterizado por níveis mais baixos de glicose e mais elevados de lactato. Curiosamente, a inibição da via da glicólise aumentou sinergicamente a sensibilidade das linhagens celulares resistentes à ASNase (F_{syn} = 0,19 para Nalm6 e F_{syn} = 0,50 para REH), mas não das sensíveis (F_{syn} = 1,11 para Nalm21 e F_{syn} = 1,85 para RS4;11). Concluindo, este estudo apresenta uma potencial abordagem metabolômica para a identificação não apenas de pacientes com possível resistência ao tratamento, mas também de moléculas-alvo para o desenvolvimento de futuras intervenções terapêuticas.

Palavras-chave: Metabolômica; Leucemia Linfoblástica Aguda; Resistência à Asparaginase.

Data de submissão: 04/11/2022.

Data de aprovação: 17/11/2022.

1.INTRODUCTION

Early response to therapy has consistently shown independent prognostic significance in pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) and can be attributed primarily to the intrinsic resistance/sensitivity of leukemic lymphoblasts to chemotherapy. [1] A variety of cellular mechanisms can give rise to drug resistance, including increased expression of cellular transporters, changes in detoxification mechanisms, increased DNA repair process, reduced production of drug-targeted metabolites and changes in cell cycle regulation and apoptotic pathways. [2-4]

Metabolomics has been an important tool contributing to unravel these mechanisms, combining the use of analytical technologies for the identification and quantification of cellular metabolites with statistical methods of multivariate analysis for information extraction and data interpretation. [5, 6] The biochemical data obtained and interpreted using this approach provide a more comprehensive view of pathological processes than that obtained on the basis of isolated biological markers. In the last

decade, clinical metabolomics has seen a rapid growth in the number of studies aimed at finding diagnostic biomarkers and assess the response to therapy of specific diseases, [7-9] including leukemia. [10]

A correlation between higher glycolytic activity and either glucocorticoid or arabinofuranosyl cytidine (Ara-C) cell resistance has been shown previously for ALL [11] and AML patients, [12] respectively. In this study, we analysed the metabolic profile of the ALL cell lines resistance to L-asparaginase (ASNase), an effective drug utilized in the pediatric ALL remission induction therapy, [13, 14] and found that glucose consumption differs between ASNase sensitive and resistant cell lines. A possible synergistic effect between a glycolysis pathway inhibitor and ASNase was investigated.

2.MATERIAL AND METHODS

2.1 ALL cell lines metabolic profile

Cell lines for this study were selected based on the work developed by Fine and collaborators. [15] Human B-precursor ALL cell lines sensitive (Nalm21, Nalm29 and RS4;11) and resistant (Nalm6, 697 and REH) to ASNase were cultured at 2 x 10^6 cells/ml in the absence (control) or presence of ASNase (0.8 IU/ml; Merck Sharp & Dohme), in RPMI 1640 medium (Cultilab) supplemented with 10% FBS, 100 IU/ml penicillin, 100 µg/ml streptomycin (PS; Sigma-Aldrich), at 37°C in a 5% CO_2 humidified atmosphere. Nalm21 cell line were kindly provided by Dr. Akira Harashima of Hayashibara Biochemical Labs in Japan. After 24 hours of incubation, 1 ml of the medium was collected, centrifuged, and the supernatant were kept frozen at -80°C for NMR analysis. All experiments were performed in triplicate.

2.2 Nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy data acquisition

Approximately 0.6 ml of conditioned culture medium was thawed and filtered at room temperature through a Microcon YM-3 column (Millipore, Massachusetts, USA). Of this, 480 µl was mixed with 60 µl of deuterium oxide (D2O, 99.9%; Cambridge Isotope Laboratories Inc., Massachusetts, USA) and 60 ml of a 5 mM solution of the

internal reference sodium 2,2-dimethyl-2-silapentane-5-sulfonate (DSS; Cambridge Isotope Laboratories Inc., Massachusetts, USA) in 100 mM phosphate buffer, pH 7.0. Next, 550 µl of sample was added to a 5 mm NMR tube. ^{1}H-NMR spectra of samples were acquired immediately using a Varian Inova NMR spectrometer (Agilent Technologies Inc., Santa Clara, USA) operating at a ^{1}H resonance frequency of 500 MHz and constant temperature of 298 K (25ºC). A total of 256 free induction decays (FIDs) were collected with 32-k data points over a spectral width of 16 ppm, 1.5-s relaxation delay and continual water presaturation radio frequency (RF) field. Data treatment and quantitative analyses were done using the software Chenomx NMR Suite 4.6 (Chenomx Inc., Edmonton, Canada). For peaks that were difficult to identify, a two-dimensional total correlation spectroscopy (TOCSY) was used with the same parameters applied in 1D acquisition.

2.3 Multivariate analysis

Metabolite concentrations were used in multivariate analysis in the form of unsupervised Principal Component Analysis (PCA) using the Pirouette 4.0 software (Infometrix Inc., Washington, USA). Data were auto-scaled, as this method of scaling applies equal weight to all variables regardless of their absolute value, thus ensuring that all variables retain equal importance during the generation of the model.

2.4 Glucose consumption assay

Glucose consumption was determined using the Glucose (HK) Assay Kit (Sigma-Aldrich), as described by the manufacturer. Briefly, 60,000 cells were cultured in a 9-well plate for four days under the following conditions: without drug (control), with ASNase (0.1 IU /ml or $1x10^{-6}$ IU/ml for ASNase resistant or sensitive ALL cell line, respectively) or with 2-deoxyglucose (2-DG) (1 mM or 0.5 mM for ASNase resistant or sensitive, respectively). After the incubation period, the plates were centrifuged and the medium was collected to measure the amount of remaining glucose.

2.5 In vitro drug resistance assay

ALL cell lines were treated with increasing doses of ASNase (ranging from 10^{-7} to 10^{-2} IU/mL and from 10^{-3} to 10 IU/mL for ASNase sensitive and resistant cell lines,

respectively), 2-DG (ranging from 10^{-3} to 10 mM), or a combination of both, using the methodology described by Hulleman and colleagues [11]. Briefly, 60,000 cells were grown in a 96-well plate for four days, with five different drug concentration. Cell survival was quantified by the in vitro 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT) drug resistance assay, as previously described. [16]LC_{50} doses were determined through dose response curves as the drug concentration lethal to 50% of the ALL cell lines. The calculation of the synergy factor (F_{syn}) was performed according to the method described by Berenbaum, [17] where

F_{syn} = [LC_{50} Drug A combined with B]/[LC_{50} Drug A Alone] + [LC_{50} Drug B combined with A]/ [LC_{50} Drug B alone]

An F_{syn} value less than 1 indicates synergy between the two drugs.

3. RESULTS AND DISCUSSION

A total of 32 metabolites were identified in the ALL cell lines culture media using ^{1}H-NMR spectroscopy. Unsupervised PCA analysis of the obtained metabolites concentrations grouped the samples into four clusters (Figure 1A). Cells cultured without ASNase clustered on the left side, while cells cultured in presence of the chemotherapeutic agent located on the right side. Compounds responsible for this stratification are shown in the loading plot. As expected, higher concentrations of asparagine and glutamine in the culture medium segregated control from treated samples, while aspartate and glutamate were enriched in the culture media added with ASNase. ASNase resistant cell lines clustered on the upper right diagonal while the sensitive ones clustered on the opposite side. The culture medium of drug-resistant cells contained higher concentrations of pyroglutamate, lactate, and 5,6-dihydrothymine, while the culture medium of sensitive cells has higher concentrations of glucose, 2-oxoisocaproate and 3-methyl-2- oxovalerate.

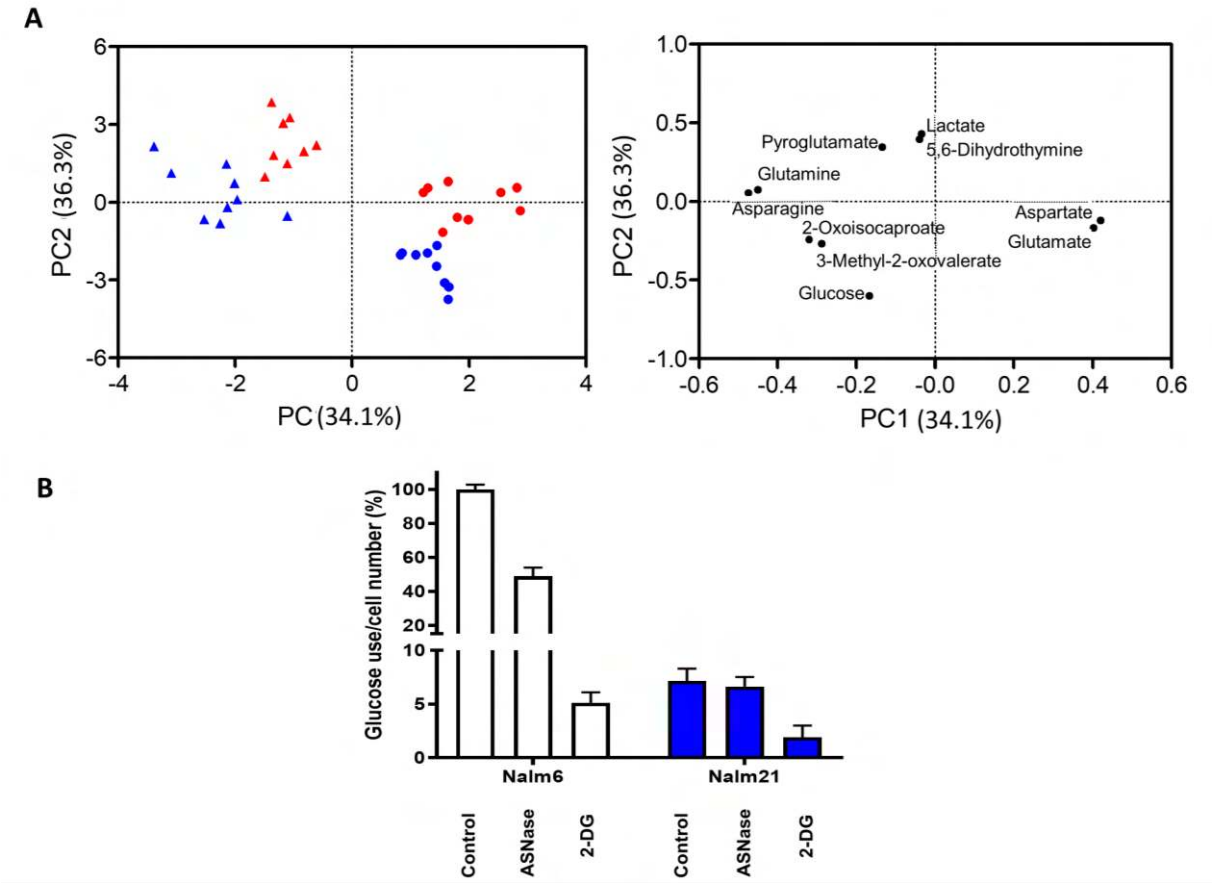


Figure 1. Score and loading plots of PCA analyses and relative glucose consumption of cell lines in different conditions.

(**A**) Score plot (left) shows samples clustered according to treatment (left side = without ASNase; right side = with ASNase) and ASNase sensitivity (blue = sensitive; red = resistant). Metabolites that contributed most to the observed clustering are labeled in the loadings plots (right). (**B**) ASNase resistant cell line (white) consumed more glucose than a sensitive one (blue), irrespectively of the treatment. Nalm6 consumption without treatment (control) was considered 100%. Glucose consumption of each cell line was divided by the respective number of viable cells in the end of the experiment.

Higher lactate and lower glucose concentrations in the resistant's cell culture medium suggested that ASNase resistance could be associated with higher glycolytic activity, as previously observed. [18] To confirm this association, we measured glucose consumption by the different cell lines, under different conditions. As shown in Figure 1B, ASNase resistant cell line Nalm6 showed higher glucose consumption than the sensitive Nalm21 either with or without ASNase (control). Although glucose uptake decreased in Nalm6 cells treated with ASNase, it was still significantly higher than

Nalm21 consumption. This inhibition of glucose uptake in the presence of ASNase has been observed before. [19] We also detected a significant reduction of glucose consumption for both cells when the glycolysis inhibitor 2-DG was added to the culture medium.

If resistance to ASNase depends on the glycolytic pathway, then inhibition of glycolysis is expected to make the cell more sensitive to this drug. To test this hypothesis, ALL cells were treated with increasing doses of ASNase, 2-DG or with a combination of both, and a possible synergistic effect between ASNase and the glycolysis inhibitor was evaluated. Figure 2 shows that inhibition of the glycolysis pathway synergistically increased sensitivity of the resistant cell lines to ASNase (F_{syn} = 0.19 for Nalm6 and F_{syn} = 0.50 for REH) but not that of the sensitive one (F_{syn} = 1.11 for Nalm21 and F_{syn} = 1.85 for RS4;11). In other words, glucose consumption seems to be an important factor in the resistance of cells to ASNase.

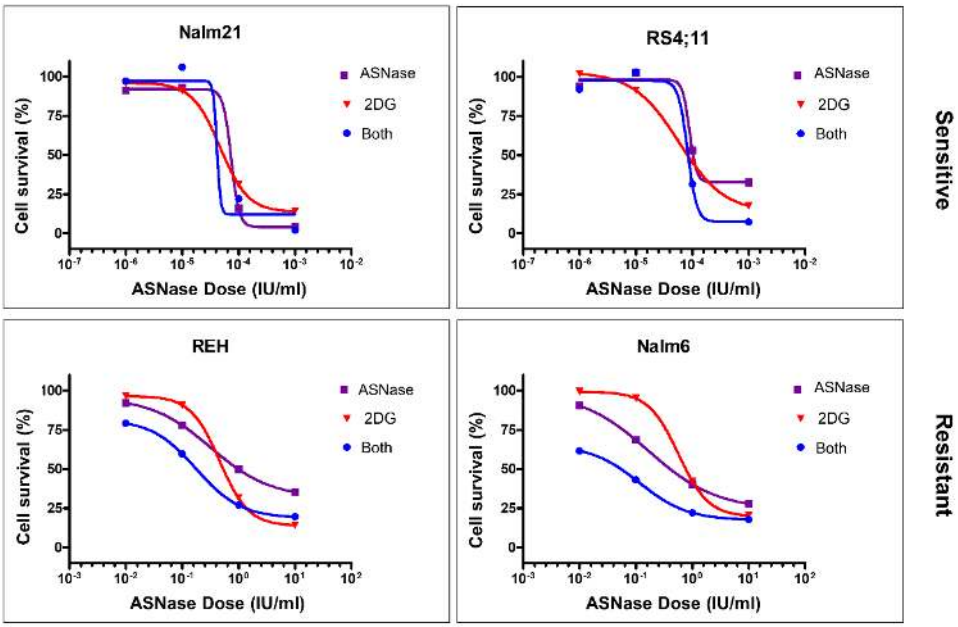


Figure 2. Dose-response curves for ASNase and 2-DG treatments.

A synergistic effect between both drugs was observed for ASNase resistant (F_{syn} = 0.19 for Nalm6 and F_{syn} = 0.50 for REH) but not for the ASNase sensitive cell lines (F_{syn} = 1.11 for Nalm21 and F_{syn} = 1.85 for RS4;11).

Besides causing depletion of asparagine, an amino acid poorly synthesized by leukemic cells, [20] ASNase has also a glutaminase activity that causes a sharp drop in

the glutamine concentration [21] leading to a cell metabolic reprogramming. [19] Indeed, unsupervised PCA data analysis of ALL cell lines conditioned culture media showed that, after ASNase treatment, the concentrations of these amino acids (asparagine and glutamine) decreased resulting in increased glutamate and aspartate concentrations, compared to cells without treatment. Anaerobic glycolytic metabolism even under normoxia conditions is a hallmark of cancer [22] and a recent study has shown that lymphoid leukemia cell lines and primary cells sensitive to ASNase are characterized by low glycolytic activity. [18] We found higher glucose and lower lactate levels in the culture medium of sensitive compared to the resistant cells, either with or without ASNase treatment. As one of the consequences of anaerobic glycolysis is the acidification of the extracellular environment by excess lactic acid, our results corroborate the association of ASNase cell resistance and higher glycolytic activity. In addition, tests with the glycolysis pathway inhibitor 2-DG, functionally confirmed that a difference in the glycolytic metabolism of cells would be involved in their resistance to ASNase. The idea of using glycolytic inhibitors as anticancer agents is not new.[23] In fact, in vitro studies obtained promising results using combinatory treatment with traditional metabolic inhibitors, [24, 25] while new drugs developed with this same objective are in preclinical phase.[26]

4. FINAL CONSIDERATIONS

In conclusion, our results indicated that it is possible to distinguish resistant and ASNase sensitive cell lines using NMR spectra of the culture medium of these cells, even without any treatment. ^{1}H NMR analysis of biofluids such as urine and blood plasma is quite sensitive (micromolar), is non-invasive and requires minimal sample pretreatment, in addition to requiring small sample volume (500-20µL) and short data acquisition time (6 minutes per sample). [27] Although detection of low-abundance metabolites and overlapping resonances, which sometimes turns metabolite identification and quantification into a challenging task, are still limitations for today's NMR analyses, recent improvements resulted in new NMR technologies and techniques that might compensate, at least in part, these drawbacks. [28, 29]

Furthermore, this study shows a potential metabolomics approach for the identification not only of patients with possible resistance to treatment, but also of target molecules for the development of future therapeutic interventions.

FUNDING

This work was supported by National Counsel of Technological and Scientific Development (CNPq) through doctoral fellowship to CPSM (2007/00952-0) and productivity fellowship to JAY. São Paulo Research Foundation (FAPESP) also supported this work through grant to ACMZ (07/00952-0) and master fellowship to RRC (2009/04167-1).

ACKNOWLEDGEMENTS

We acknowledge the Brazilian Biosciences National Laboratory (LNBio) for the use of its facilities.

REFERENCES

1. Cooper SL, Brown PA. Treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Clin North Am. 2015;62(1):61-73. doi: 10.1016/j.pcl.2014.09.006.
2. Olivas-Aguirre M, Torres-Lopez L, Pottosin I, Dobrovinskaya O. Overcoming Glucocorticoid Resistance in Acute Lymphoblastic Leukemia: Repurposed Drugs Can Improve the Protocol. Front Oncol. 2021;11:617937. doi: 10.3389/fonc.2021.617937.
3. Moriyama T, Liu S, Li J, Meyer J, Zhao X, Yang W, et al. Mechanisms of NT5C2-Mediated Thiopurine Resistance in Acute Lymphoblastic Leukemia. Mol Cancer Ther. 2019;18(10):1887-95. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-18-1112.
4. Pillozzi S, Masselli M, De Lorenzo E, Accordi B, Cilia E, Crociani O, et al. Chemotherapy resistance in acute lymphoblastic leukemia requires hERG1 channels and is overcome by hERG1 blockers. Blood. 2011;117(3):902-14. doi: 10.1182/blood-2010-01-262691.
5. Nalbantoglu S. Metabolomics: Basic Principles and Strategies. In: Nalbantoglu S, Amri H, editors. Molecular Medicine. Rijeka: IntechOpen; 2019. p. Ch. 8. doi: 10.5772/intechopen.88563.
6. Nagana Gowda GA, Raftery D. NMR-Based Metabolomics. Adv Exp Med Biol. 2021;1280:19-37. doi: 10.1007/978-3-030-51652-9_2.

7. Turkoglu O, Zeb A, Graham S, Szyperski T, Szender JB, Odunsi K, et al. Metabolomics of biomarker discovery in ovarian cancer: a systematic review of the current literature. Metabolomics. 2016;12(4). doi: 10.1007/s11306-016-0990-0.
8. Ortmayr K, Dubuis S, Zampieri M. Metabolic profiling of cancer cells reveals genome-wide crosstalk between transcriptional regulators and metabolism. Nat Commun. 2019;10(1):1841. doi: 10.1038/s41467-019-09695-9.
9. Iida M, Harada S, Takebayashi T. Application of Metabolomics to Epidemiological Studies of Atherosclerosis and Cardiovascular Disease. J Atheroscler Thromb. 2019;26(9):747-57. doi: 10.5551/jat.RV17036.
10. Schraw JM, Junco JJ, Brown AL, Scheurer ME, Rabin KR, Lupo PJ. Metabolomic profiling identifies pathways associated with minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukaemia. EBioMedicine. 2019;48:49-57. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.09.033.
11. Hulleman E, Kazemier KM, Holleman A, VanderWeele DJ, Rudin CM, Broekhuis MJ, et al. Inhibition of glycolysis modulates prednisolone resistance in acute lymphoblastic leukemia cells. Blood. 2009;113(9):2014-21. doi: 10.1182/blood-2008-05-157842.
12. Chen WL, Wang JH, Zhao AH, Xu X, Wang YH, Chen TL, et al. A distinct glucose metabolism signature of acute myeloid leukemia with prognostic value. Blood. 2014;124(10):1645-54. doi: 10.1182/blood-2014-02-554204.
13. Keating MJ, Holmes R, Lerner S, Ho DH. L-asparaginase and PEG asparaginase--past, present, and future. Leuk Lymphoma. 1993;10 Suppl:153-7. doi: 10.3109/10428199309149129.
14. Koizumi S, Fujimoto T. Improvement in treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia: a 10-year study by the Children's Cancer and Leukemia Study Group. Int J Hematol. 1994;59(2):99-112.
15. Fine BM, Kaspers GJ, Ho M, Loonen AH, Boxer LM. A genome-wide view of the in vitro response to l-asparaginase in acute lymphoblastic leukemia. Cancer Res. 2005;65(1):291-9.
16. Tada H, Shiho O, Kuroshima K, Koyama M, Tsukamoto K. An improved colorimetric assay for interleukin 2. J Immunol Methods. 1986;93(2):157-65. doi: 10.1016/0022-1759(86)90183-3.
17. Berenbaum MC. Synergy, additivism and antagonism in immunosuppression. A critical review. Clin Exp Immunol. 1977;28(1):1-18.
18. Hlozkova K, Pecinova A, Alquezar-Artieda N, Pajuelo-Reguera D, Simcikova M, Hovorkova L, et al. Metabolic profile of leukemia cells influences treatment efficacy of L-asparaginase. BMC Cancer. 2020;20(1):526. doi: 10.1186/s12885-020-07020-y.
19. Hermanova I, Valis K, Nuskova H, Alberich-Jorda M, Arruabarrena Aristorena A, Fernández-Ruiz S, et al. L-Asparaginase Causes Metabolic Reprogramming in ALL Cells. Blood. 2014;124(21):922-. doi: 10.1182/blood.V124.21.922.922.
20. Irino T, Kitoh T, Koami K, Kashima T, Mukai K, Takeuchi E, et al. Establishment of real-time polymerase chain reaction method for quantitative analysis of asparagine synthetase expression. J Mol Diagn. 2004;6(3):217-24. doi: 10.1016/S1525-1578(10)60513-2.

21. Rotoli BM, Uggeri J, Dall'Asta V, Visigalli R, Barilli A, Gatti R, et al. Inhibition of glutamine synthetase triggers apoptosis in asparaginase-resistant cells. Cell Physiol Biochem. 2005;15(6):281-92. doi: 10.1159/000087238.
22. Gatenby RA, Gillies RJ. Why do cancers have high aerobic glycolysis? Nat Rev Cancer. 2004;4(11):891-9. doi: 10.1038/nrc1478.
23. Pelicano H, Martin DS, Xu RH, Huang P. Glycolysis inhibition for anticancer treatment. Oncogene. 2006;25(34):4633-46. doi: 10.1038/sj.onc.1209597.
24. Zhang T, Zhu X, Wu H, Jiang K, Zhao G, Shaukat A, et al. Targeting the ROS/PI3K/AKT/HIF-1alpha/HK2 axis of breast cancer cells: Combined administration of Polydatin and 2-Deoxy-d-glucose. J Cell Mol Med. 2019;23(5):3711-23. doi: 10.1111/jcmm.14276.
25. Marini C, Salani B, Massollo M, Amaro A, Esposito AI, Orengo AM, et al. Direct inhibition of hexokinase activity by metformin at least partially impairs glucose metabolism and tumor growth in experimental breast cancer. Cell Cycle. 2013;12(22):3490-9. doi: 10.4161/cc.26461.
26. Sheng H, Tang W. Glycolysis Inhibitors for Anticancer Therapy: A Review of Recent Patents. Recent Pat Anticancer Drug Discov. 2016;11(3):297-308. doi: 10.2174/1574892811666160415160104.
27. Benaki D, Mikros E. NMR-Based Metabolic Profiling Procedures for Biofluids and Cell and Tissue Extracts. Methods Mol Biol. 2018;1738:117-31. doi: 10.1007/978-1-4939-7643-0_8.
28. Emwas AH, Roy R, McKay RT, Tenori L, Saccenti E, Gowda GAN, et al. NMR Spectroscopy for Metabolomics Research. Metabolites. 2019;9(7). doi: 10.3390/metabo9070123.
29. Markley JL, Dashti H, Wedell JR, Westler WM, Eghbalnia HR. Tools for Enhanced NMR-Based Metabolomics Analysis. Methods Mol Biol. 2019;2037:413-27. doi: 10.1007/978-1-4939-9690-2_23.

1ST EDITION | VOLUME 1 | ISSUE 1
2022, AUGUST - DECEMBER | Mário Penna Journal

Mini Review

USO DE SISTEMAS NANOESTRUTURADOS NO TRATAMENTO DO CÂNCER:DA RADIOTERAPIA À TERAPIA GENÉTICA

USE OF NANOSTRUCTURED SYSTEMS IN THE TREATMENT OF CANCER: From Radiotherapy to Gene Therapy

Jony Marques Geraldo
Departamento de Anatomia e Imagem/UFMG, Hospital Luxemburgo, Hospital Alberto Cavalcanti/FHEMIG
ORCID: 0000-0002-0470-0691
jonymg@medicina.ufmg.br

Carlos Julio Montaño Valencia
Departamento de Engenharia Nuclear/Escola de Engenharia/UFMG
ORCID: 0000-0001-7125-9982
carlmont@ucm.es

RESUMO

Intensa pesquisa foi deslocada para integrar a nanotecnologia no tratamento do câncer, face aos resultados insatisfatórios das abordagens terapêuticas tradicionais. A nanomedicina, campo sobreposto da nanotecnologia e da medicina, traz uma série de vantagens sobre a terapêutica convencional do câncer, incluindo radiosensibilização, multifuncionalidade, eficiência na entrega de drogas e liberação controlada de agentes quimioterápicos. Dentre as várias frentes de ação que têm sido seguidas, também a terapia gênica surge como uma proposta promissora como suporte ao tratamento do câncer, podendo ainda se aliar a sistemas nanoestrutrados para trazer um efeito sinergético, proporcionando bloqueio de marcadores metastáticos para aumentar a expectativa de vida em pacientes com estadiamento mais avançados.

Palavras-chave: Câncer; nanomedicina; terapia gênica.

ABSTRACT

Intense research has been shifted to integrate nanotechnology into cancer treatment, in the face of unsatisfactory results from traditional therapeutic approaches. Nanomedicine, an overlapping field of nanotechnology and medicine, brings several advantages over

conventional cancer therapy, including radiosensitization, multifunctionality, efficiency in drug delivery and controlled release of chemotherapeutic agents. Among the various fronts of action that have been followed, gene therapy also emerges as a promising proposal as a support for cancer treatment and may also combine with nanostructured systems to bring a synergistic effect, providing blocking of metastatic markers to increase the expectation of life in more advanced stage patients.

Keywords: Cancer; nanomedicine; gene therapy.

Data de submissão: 31/10/2022.

Data de aprovação: 18/11/2022.

1. INTRODUÇÃO

O câncer tem sido a segunda causa de morte no Brasil, perdendo apenas para as doenças cardiovasculares. Segundo dados do Ministério da Saúde foram registrados 626.030 novos casos no ano de 2020. Sabe-se que um a cada três adultos desenvolverá algum tipo de neoplasia e a situação a nível mundial não é muito diferente [(1)]. O câncer é caracterizado por uma multiplicação acelerada de células anormais, que, ao atingir um certo volume, comprimem e invadem os tecidos normais adjacentes, podendo ocorrer metástases à distância e levar o indivíduo à morte. Há, atualmente, mais de 200 tipos de câncer histologicamente reconhecidos, sendo os tratamentos mais comuns: cirurgia, quimioterapia, radioterapia, hormonioterapia e imunoterapia. Em geral, o paciente com câncer é submetido a duas ou mais formas de tratamento a depender do estadiamento da doença e de suas condições clínicas [(2)].

Aproximadamente metade dos pacientes diagnosticados com câncer passará por tratamento com radioterapia, que utiliza feixes de radiação ionizante para levar as células cancerígenas à morte [(3)]. A radioterapia tem como objetivo entregar dose máxima e homogênea a um volume tumoral bem definido e reduzir ao mínimo possível a dose nos tecidos normais adjacentes ao tumor.

Diante dos problemas adversos gerados pelo tratamento de radioterapia e pelo fato de alguns tumores serem sabidamente radioresistentes e, por isso, não responderem ao tratamento com radiação, três frentes de ação têm sido seguidas como suporte ao tratamento do câncer: (i) desenvolvimento de técnicas que não utilizam radiação ionizante, tais como, terapia foto-dinâmica [(4)], terapia foto-térmica [(5,

[6], campos elétricos de tratamento [7], o desenvolvimento de vacinas que estimulam o sistema auto-imune como forma de defesa do organismo [8, 9] e a terapia gênica que tem como propósito a alteração de mecanismos que regulam a expressão de genes sem modificar a sequência do DNA, modulando determinadas funções biológicas de forma transitória para tratar alguma enfermidade; (ii) desenvolvimento de novas drogas cito-protetoras ou radiossensibilizantes para melhorar os resultados do tratamento combinado de radioterapia com quimioterapia [10, 11]; (iii) desenvolvimento de agentes que melhorem a resposta do tecido tumoral ao tratamento isolado de radioterapia [12, 13] ou que proporcionem técnicas multimodais para tratar o câncer.

As doenças associadas ao câncer são causadas por diversas mutações, em diferentes genes, relativos a cada tipo de câncer. Isso implica um desafio para a ciência em compreender a dinâmica molecular que leva a tais anormalidades genéticas, que em alguns casos podem ser estimuladas por vírus, contaminação com produtos químicos derivados da indústria agroalimentar, herança genética, entre outros fatores. Ao longo do tempo, muitos estudos relacionados à epigenética surgiram onde determinados genes podem ser modulados sem alterar estruturalmente a sequência de DNA que os compõe [14, 15]. Isto resultou no desenvolvimento de novas terapias para o tratamento de diversas doenças como neurodegenerativas, neurológicas devido a traumas de alto impacto, oncológicas, transtornos congênitos, entre outras. Na atual pandemia de COVID-19 algumas das vacinas foram desenvolvidas sob a abordagem de terapia gênica em que se reduz à síntese de ácidos nucleicos para a produção de anticorpos que permitem bloquear o mecanismo de internalização do vírus via receptores ACE II [16], por meio da via de vacinas por vetor recombinante [17] ou por meio do mecanismo de mRNA encapsulado [18, 19].

Nesse sentido, a terapia gênica pode ser classificada como *in vivo*, *ex vivo e in situ*. É considerado *ex vivo* quando há retirada de informação celular do paciente, que é modificada para posteriormente ser inoculado com as alterações decorrentes da modulação da expressão do gene alvo do tratamento, como é apresentado no esquema da Figura 1 [20].

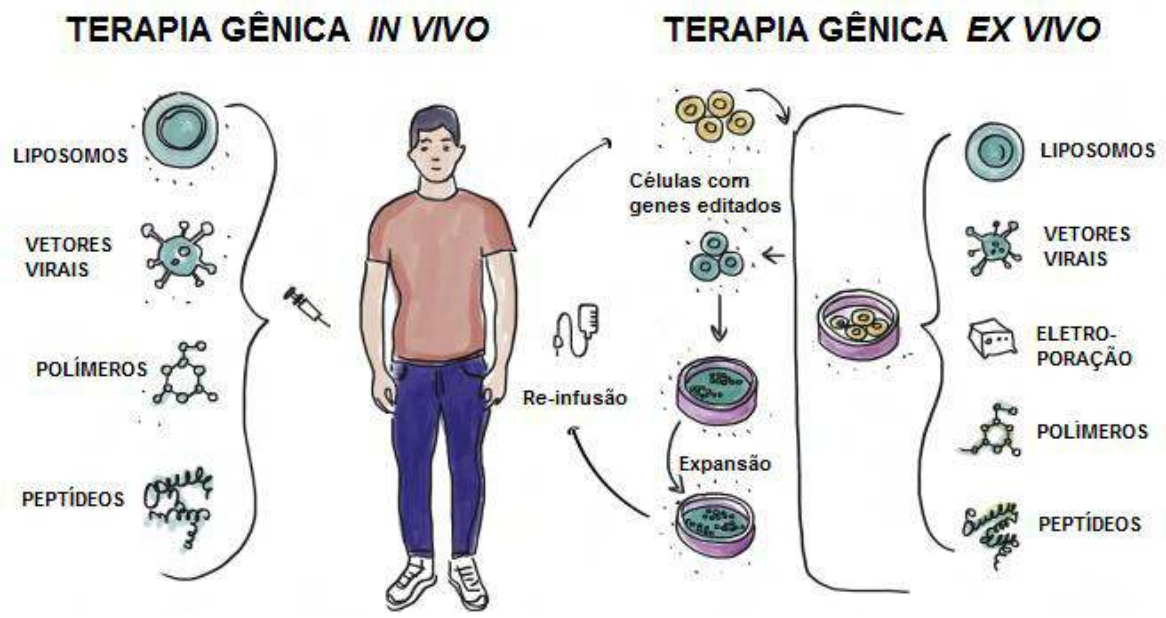


Figura 1. Representação esquemática de terapias gênicas *in vivo* e *ex vivo*.

Fonte: Vaiserman *et al.* [20]

2. NANOPARTÍCULAS DE OURO COMO AGENTE RADIOSENSIBILIZANTE EM TÉCNICAS MULTI MODAIS PARA TRATAR O CÂNCER

Como abordagens terapêuticas tradicionais podem resultar em efeitos adversos graves, e/ou resultados de tratamento insatisfatórios, intensa pesquisa foi deslocada para integrar a nanotecnologia no tratamento do câncer. A nanomedicina, campo sobreposto da nanotecnologia e da medicina, traz uma série de vantagens sobre a terapêutica convencional do câncer, e esses benefícios são possíveis devido às propriedades físicas e químicas únicas das nanopartículas, tais como, tamanho pequeno, composição química, grande área de superfície, forma sob medida e morfologia diferenciada [21].

Nanopartículas de ouro (GNPs, do inglês *gold nanoparticles*) foram um dos primeiros sistemas nanoestruturados utilizados no tratamento do câncer, sendo propostas inicialmente para estudos *in vitro* por Herold em 2000 [22] e, desde então, muita pesquisa tem sido realizada no sentido de medir o fator de crescimento de dose (DEF, do inglês *dose enhancement factor*) local em função da presença de GNPs. A

maioria dos estudos utilizando simulação computacional mostra um DEF entre 10 a 1000 vezes [23, 24]. Resultados promissores têm sido obtidos em medidas *in vitro* [25, 26] e também *in vivo* [27, 28].

É necessária uma terapia local eficaz contra o câncer para evitar progressão de tumores, diminuir o desenvolvimento de metástases sistêmicas e aumentar a possibilidade de erradicar a doença. Em um esforço para isso, agentes radiossensibilizantes são introduzidos para aumentar ainda mais os danos ao tumor, minimizando a toxicidade do tecido normal. São vários os exemplos e pode-se citar a *Cisplatina* e o *Docetaxel* que estão sendo usados atualmente como intensificadores de dose de radiação em radioterapia incluindo estudos sinergéticos com GNPs [11]. O foco será explorar os efeitos da adição destes agentes radiossensibilizantes à plataforma GNP-Radioterapia e testá-los futuramente em ensaios clínicos de fase I [29]. Portanto, uma combinação do uso de agentes radiossensibilizantes, como GNPs, com medicamentos atualmente disponíveis pode ter um impacto significativo no futuro da radioterapia [30]. Para o tratamento do câncer de mama já são relacionadas aproximadamente 21 tipos de nanosistemas diferentes, capazes de se associarem a ligantes químicos tais como anticorpos monoclonais e agentes quimioterapêuticos [31].

Nanopartículas de ouro (GNPs, do inglês *gold nanoparticles*) são partículas de dimensões nanométricas (diâmetro menor do que 200 nm), compostas por átomos de ouro (número atômico Z = 79), e alvo de extensas investigações para potenciais aplicações no tratamento do câncer usando radiação ionizante [32, 33]. Nanopartículas metálicas têm o potencial de aumentar a dose entregue no tumor principalmente devido à maior seção de choque para absorção fotoelétrica em relação ao meio biológico, levando a uma grande geração de elétrons secundários que amplificam significativamente a morte celular. [34] Portanto, marcar o tumor com GNPs traz vantagens terapêuticas na radioterapia conformada, pois há aumento da dose no tumor, podendo-se com isso reduzir as doses prescritas e, consequentemente, os danos ao tecido saudável circundante.

As GNPs são sintetizadas em vários formatos como ilustrado na Figura 2 e fornecem uma plataforma química flexível para incorporação de vários esquemas para localizar a dose no tumor devido à possibilidade de se produzir propriedades funcionais desejáveis. Combinado com os avanços tecnológicos na instrumentação

utilizada para gerar radiação ionizante, a introdução de GNP produz um aumento significativo da dose específica no tumor em comparação com a dose recebida pelo tecido normalmente durante um tratamento por radioterapia.

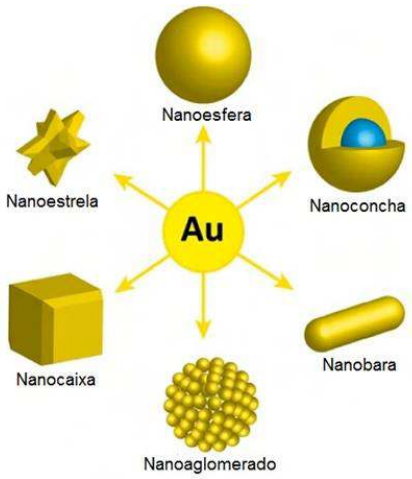


Figura 2. Formatos em que são sintetizadas as nanopartículas de ouro.
Fonte: Gharibkandi *et al*. [34] (adaptado).

3. EPIGENÉTICA E TERAPIAS GÊNICAS

A modulação da expressão gênica vem sendo estudada há quase um século, principalmente em um ramo da biologia conhecido como a biologia do desenvolvimento, que posteriormente levou à abordagem da epigenética como uma maneira de entender se a modulação da expressão é produzida pela exclusividade da programação do código ou existem processos adaptativos nos quais essa programação é contextualizada. Os mecanismos epigenéticos atuam em vários níveis de organização, incluindo regulação direta da função gênica ou modulação da síntese de proteínas específicas, regulação da diferenciação celular pela modificação da transcrição de RNA em proteínas, a regulação de funções e distribuição topográfica dentro de proteínas. Vários modelos, baseados em certas hipóteses, foram propostos [14, 15]. Por exemplo, Waddington (renomado geneticista e embriologista britânico) foi o primeiro a introduzir o termo epigenética e seu chamado modelo de paisagem epigenética considerava a diferenciação celular como uma pirâmide invertida onde a

base da pirâmide é formada por células diferenciáveis com potencial ilimitado sendo essa capacidade restrita como resultado de alterações funcionais nos genes das células. No final da pirâmide, as células perderiam todo esse potencial prospectivo. No entanto, Waddington não foi tão específico na definição da epigenética e finalmente sugeriu que a epigenética está sujeita a "todos aqueles eventos que levam ao desdobramento do programa genético para o desenvolvimento do organismo" [15].

Em 1975, quando os modelos de metilação do DNA foram propostos, não havia evidências experimentais para provar isso. No entanto, o modelo de propagação para a inativação do cromossomo X propôs que a metilação fosse a causa de tal inativação [35, 36].

A biologia do desenvolvimento e a metilação do DNA tornam-se dois elementos condicionantes para a modulação da expressão gênica. A primeira está diretamente associada à hereditariedade e a segunda às limitações para a transcrição gênica [37]. Sob esses critérios é possível afirmar que a diferença entre genética e epigenética se baseia principalmente no fato de que as mudanças produzidas na genética são irreversíveis e regidas pela sequência imposta do DNA durante o desenvolvimento de um organismo e o ambiente não modifica o genótipo, nem a herança adquirida. Enquanto na epigenética, a sinalização e a comunicação celular podem produzir mudanças reversíveis que podem se tornar hereditárias [14, 35, 36, 38]. Em resumo, as alterações epigenéticas podem incluir modificações químicas no DNA ou RNA como a metilação ou também associadas às proteínas constituintes das histonas [39], também a entornos de degradação de mRNA por meio de microRNA, com sequências de cerca de 22 nucleotídeos, assim como a incorporação de variantes de histonas que alteram a conformação da cromatina [38].

Características fisiopatológicas complexas e multifatoriais envolvendo fatores genéticos e adquiridos permitiram o desenvolvimento de terapias gênicas experimentais para o tratamento do glaucoma. Em pelo menos 20 anos, inúmeras plataformas de terapia gênica demonstraram considerável potencial de tradução em ensaios experimentais. Alguns dos estudos se concentram na neuroproteção ou regeneração axônica devido ao glaucoma. O sistema nervoso central de um mamífero adulto tem uma baixa capacidade regenerativa em que a degeneração neuronal é essencialmente irreversível [40]. Os axônios degenerados perdem a capacidade de

transportar o estímulo e, portanto, gradativamente, tanto sua extensão quanto a cobertura ou mielina são fortemente afetadas. Portanto, os neurônios perdem a capacidade de estabelecer sinapses com o alvo. Vários fatores parecem inibir a regeneração do Sistema Nervoso Central (SNC), incluindo fatores celulares intrínsecos e extrínsecos [40, 41]. Os fatores intrínsecos incluem a ausência ou baixos níveis de certos genes que inibem o crescimento do axônio devido à existência de outros genes no SNC adulto [42]. E os fatores extrínsecos são basicamente governados pela existência de células gliais como astrócitos e oligodendrócitos que atuam como inibidores do crescimento axônico.

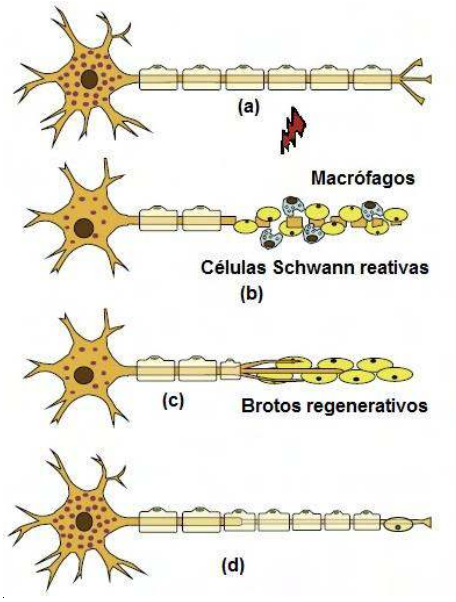


Figura 3. Degeneração e regeneração do dano axônica do nervo periférico.

Fonte: Ramburrun *et al*. [43]

Uma proposta de terapia gênica para o Glaucoma se concentra no uso de um vetor Adeno-Associado recombinante (rAAV) que foi projetado para o tratamento da amaurose congênita de Leber. O medicamento LUXTURNA foi aprovado como um novo tratamento de terapia gênica nos Estados Unidos, União Europeia e Brasil para doenças oculares [40]. A Figura 3 mostra a modulação de um alvo para o qual se destina a regeneração axônica.

4. TERAPIA GÊNICA NO TRATAMENTO DO CÂNCER

A terapia gênica como descrita acima pode ser resumida como a administração de material genômico em um tecido biológico hospedeiro com a finalidade de modificar a expressão de um gene ou alterar as propriedades biológicas das células em um sentido terapêutico. Inicialmente, o principal objetivo das terapias gênicas era tratar doenças genéticas e, aos poucos, foi se reposicionando para o tratamento de distúrbios com diversos padrões, tanto hereditários quanto adquiridos. Por mais de três décadas, o avanço das tecnologias de engenharia genética tem facilitado o uso de terapias gênicas para a prevenção e manejo de algumas doenças intratáveis. Até o momento, mais de 3.000 genes associados a mutações causam doenças e cerca de 2.600 genes são alvo de estudos em testes de terapia gênica para o tratamento de diversos distúrbios [44]. Podemos dividir os vetores de terapia gênica em dois grandes grupos: vetores não virais e vetores virais. Os vetores não virais, por sua vez, são classificados por métodos físicos e químicos. Nos métodos físicos podemos encontrar a transferência gênica por bombardeamento do DNA e eletroporação da membrana celular [45-49]. Nos métodos químicos não virais é frequente o uso de vetores sinergéticos baseados em polímeros catiônicos ou lipídios catiônicos, o que enfraquece as barreiras inibitórias na modulação de expressões de algum gene que limitam as funções e mecanismos celulares [50-53]. Na entrega de vetores baseados em lipídios catiônicos, estão incluídas vesículas extracelulares e lipossomas. O uso de nanopartículas inorgânicas também fazem parte de métodos químicos não virais, como é o caso de sistemas inorgânicos de uma única nanopartícula de ouro, prata ou sistemas nanoestruturados, como óxido de ferro e alguns sais [54]. Os vetores virais usados na terapia gênica são baseados em matrizes de adenovírus associados, adenovírus, lentivírus e mecanismos recentemente conjugados quimicamente para o transporte de mRNA viral encapsulado em lipossomas [55-57].

No caso específico dos tratamentos oncológicos, a morte celular das células malignas torna-se a via mais importante para alcançar, pelo que, a supressão da expressão de genes que modulam a morte celular configura-se como o principal objetivo da terapia gênica [57]. Várias abordagens para a terapia gênica foram desenvolvidas para o tratamento do câncer, incluindo terapia anti-angiogênica, terapia

gênica suicida, imunoterapia, terapia com siRNA, terapia gênica pró-apoptótica, viroterapia oncolítica e terapia gênica enzimática [58]. O uso da Terapia com Células T CAR (Receptor de Antígeno Quimérico - CAR) tem se posicionado com resultados muito promissores com foco na terapia imunogênica. É o caso do Kymriah, aprovado em 2017 pelo FDA dos Estados Unidos (Administração de drogas e alimentos dos Estados Unidos), para o tratamento da leucemia linfoblástica, que utiliza um marcador alvo CD19-específico expressado em células B e tratado com células T CAR conjugada com um vetor lentiviral [59-61]. A administração do medicamento é realizada por procedimento *ex vivo*.

A viroterapia oncolítica baseia-se na competição pela proliferação de células infectadas com vírus oncolíticos que modulam o gene supressor p53 que controla a função apoptótica e que em células malignas atua de forma recombinante ativando a morte das células tumorais. Um exemplo desse tipo de tratamento é o uso do Gendicine, um vetor adenoviral para a modulação do fator p53 para administração *in vivo*, destinado a pacientes com carcinoma escamoso de cabeça e pescoço aprovado pela Agência Chinesa de Alimentos e Medicamentos em 2003 [62, 63].

Uma das principais complicações derivadas do câncer em estágios avançados e de mau prognóstico são as metástases. Atualmente, um grande número de expressões de microRNA tem sido identificado na base do Cervical Cancer Genome Atlas (TCGA) como potenciais marcadores de linfonodos metastáticos que basicamente deixam um sinal para seu rastreamento [64]. Este fato abre as portas para o desenvolvimento de biomarcadores que caracterizem os mecanismos de evolução das metástases linfonodais neste tipo de câncer e o desenvolvimento de tratamentos clínicos de terapias gênicas alvo [65]. Outros estudos para o efeito antitumoral de metástases cerebrais de tumores primários de mama foram desenvolvidos em um modelo animal com camundongos Sprague-Dawley (SD) de três semanas de idade, nos quais células da linhagem MDA-MB-231Br-Luc foram implantadas intracranianamente, onde o mapeamento metastático foi monitorado por 35 dias. O gene CXCR4 foi amplificado em seus sítios de restrição primários e recombinado com um vetor Lentivirus. O resultado final do tratamento de clonagem realizado em células-tronco mesenquimais (MSC) extraídas de um rim embrionário humano seriam aquelas que finalmente conteriam LV^{CXCR4}. Por meio de técnicas de tratamento de isolamento

e separação, obtêm-se os exossomos que serão utilizados para o estudo antitumoral. Os resultados deste estudo com fator de significância $p<0,05$ mostraram uma melhora do efeito antitumoral no grupo de camundongos tratados com $Exo^{CXCR4\text{-}TRAIL}$ em relação ao grupo controle tratado apenas com exossomos derivados de células-tronco MSC sem recombinação do gene CXCR4 e o lentivírus LV [66].

5. DISCUSSÃO E PERPECTIVAS FUTURAS

O tratamento de doenças trágicas, principalmente o câncer, é um grande desafio e uma boa alternativa se vislumbra no horizonte através do uso de terapias combinadas entre terapias gênicas, quimioterapias, imunoterapia e radioterapia. Uma possível aplicação do uso de fontes radioativas concentra-se no desenvolvimento de radiobiomarcadores que permitem o rastreamento em tempo real da atividade isotópica acoplado ao biomarcador encapsulado em microvesículas ou lipossomas. Isso ajudaria a entender a evolução do câncer em pacientes com baixo prognóstico de vida. Outro aspecto importante revisado nas terapias gênicas concentra-se na possibilidade de estabelecer a reversibilidade da modulação na expressão gênica de uma determinada função celular inibida. No caso da radioterapia, seja por uso externo de fontes emissoras de radiação, seja por inoculação direta de fontes *in situ* e *in vivo* ou sistêmicas de rastreio metabólico, as nanopartículas inorgânicas de alto número atômico tornam-se potenciais fontes secundárias para aumentar o bombardeio do DNA por interação direta, o que aumentaria a morte celular por efeito necrótico ou apoptótico [67].

As barreiras celulares inatas devido ao controle de mecanismos inibitórios na regulação da expressão gênica, podem ser mais suscetíveis à ação de tratamentos quando, ancoradas em nanopartículas ou sistemas nanoestruturados, puderem ser internalizadas mais facilmente, gerando o efeito da eletroporação nas membranas, aumentando o fluxo endógeno nesses tratamentos. Finalizando, o uso de microRNA para bloquear marcadores metastáticos surge como uma proposta promissora para aumentar a expectativa de vida em pacientes com estadiamentos mais avançados. Um efeito permanente ou transitório para o bloqueio das metástases com terapias

gênicas permitiria tentar a inativação da doença por meio de outros tratamentos combinados, alcançando melhores resultados no controle tumoral em pacientes com poucas expectativas de vida.

REFERÊNCIAS

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2021. Ca Cancer J Clin. 2021;71(1):7-33.
2. McCune JS. Rapid advances in immunotherapy to treat cancer. Wiley Online Library; 2018. p. 540-4.
3. Oktaria S, Lerch ML, Rosenfeld AB, Tehei M, Corde S. In vitro investigation of the dose-rate effect on the biological effectiveness of megavoltage X-ray radiation doses. Applied Radiation and Isotopes. 2017;128:114-9.
4. Van Straten D, Mashayekhi V, De Bruijn HS, Oliveira S, Robinson DJ. Oncologic photodynamic therapy: basic principles, current clinical status and future directions. Cancers. 2017;9(2):19.
5. Mellal I, Oukaira A, Kengene E, Lakhssassi A. Thermal therapy modalities for cancer treatment: A review and future perspectives. Appl Sci Res Rev. 2017;4(02):1-11.
6. Zhang Y, Guo L, Kong F, Duan L, Li H, Fang C, et al. Nanobiotechnology-enabled energy utilization elevation for augmenting minimally-invasive and noninvasive oncology thermal ablation. Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology. 2021;13(6):e1733.
7. Mun EJ, Babiker HM, Weinberg U, Kirson ED, Von Hoff DD. Tumor-Treating Fields: A Fourth Modality in Cancer TreatmentTumor-Treating Fields in Cancer Treatment. Clinical Cancer Research. 2018;24(2):266-75.
8. Tang L, Zhang A, Zhang Z, Zhao Q, Li J, Mei Y, et al. Multifunctional inorganic nanomaterials for cancer photoimmunotherapy. Cancer Communications. 2022;42(2):141-63.
9. Tiptiri-Kourpeti A, Spyridopoulou K, Pappa A, Chlichlia K. DNA vaccines to attack cancer: Strategies for improving immunogenicity and efficacy. Pharmacology & therapeutics. 2016;165:32-49.
10. Elias ST, Borges GA, Rêgo DF, Silva OE, Felipe L, Avelino S, et al. Combined paclitaxel, cisplatin and fluorouracil therapy enhances ionizing radiation effects, inhibits migration and induces G0/G1 cell cycle arrest and apoptosis in oral carcinoma cell lines. Oncology letters. 2015;10(3):1721-7.
11. González-López M, Gutiérrez-Cárdenas E, Sánchez-Cruz C, Hernández-Paz J, Pérez I, Olivares-Trejo J, et al. Reducing the effective dose of cisplatin using gold nanoparticles as carriers. Cancer Nanotechnology. 2020;11(1):1-15.
12. Coleman CN, Lawrence TS, Kirsch DG. Enhancing the efficacy of radiation therapy: premises, promises, and practicality. Journal of Clinical Oncology. 2014;32(26):2832.
13. Sharma A, Goyal AK, Rath G. Recent advances in metal nanoparticles in cancer therapy. Journal of drug targeting. 2018;26(8):617-32.

14. Holliday R. Epigenetics: a historical overview. Epigenetics. 2006;1(2):76-80.
15. Korochkin L. What is epigenetics. Russian Journal of Genetics. 2006;42(9):958-65.
16. Atlante S, Mongelli A, Barbi V, Martelli F, Farsetti A, Gaetano C. The epigenetic implication in coronavirus infection and therapy. Clinical Epigenetics. 2020;12(1):1-12.
17. Qian Z, Hu Q, Wang F, Sun X, Yin Z. Research and development of adenovirus vectored vaccines. 2020.
18. Bianchi L, Biondi F, Hansel K, Murgia N, Tramontana M, Stingeni L. Skin tests in urticaria/angioedema and flushing to Pfizer-BioNTech SARS-CoV-2 vaccine: limits of intradermal testing. Allergy. 2021.
19. Caballero M, Quirce S. Excipients as potential agents of anaphylaxis in vaccines: analyzing the formulations of currently authorized COVID-19 vaccines. J Investig Allergol Clin Immunol. 2021;31(1):92-3.
20. Vaiserman A, De Falco E, Koliada A, Maslova O, Balistreri CR. Anti-ageing gene therapy: Not so far away? Ageing Research Reviews. 2019;56:100977.
21. Hafeez MN, Celia C, Petrikaite V. Challenges towards targeted drug delivery in cancer nanomedicines. Processes. 2021;9(9):1527.
22. M. Herold ID, CC Stobbe, RV Iyer, JD Chapman, D. Gold microspheres: a selective technique for producing biologically effective dose enhancement. International journal of radiation biology. 2000;76(10):1357-64.
23. Cho SH. Estimation of tumour dose enhancement due to gold nanoparticles during typical radiation treatments: a preliminary Monte Carlo study. Physics in Medicine & Biology. 2005;50(15):N163.
24. Ngwa W, Makrigiorgos GM, Berbeco RI. Gold nanoparticle-aided brachytherapy with vascular dose painting: Estimation of dose enhancement to the tumor endothelial cell nucleus. Medical physics. 2012;39(1):392-8.
25. Liu W, Chen B, Zheng H, Xing Y, Chen G, Zhou P, et al. Advances of Nanomedicine in Radiotherapy. Pharmaceutics. 2021;13(11):1757.
26. Shukurov I, Mohamed MS, Mizuki T, Palaninathan V, Ukai T, Hanajiri T, et al. Biological Synthesis of Bioactive Gold Nanoparticles from Inonotus obliquus for Dual Chemo-Photothermal Effects against Human Brain Cancer Cells. International journal of molecular sciences. 2022;23(4):2292.
27. Aljohani FS, Hamed MT, Bakr BA, Shahin YH, Abu-Serie MM, Awaad AK, et al. In vivo bio-distribution and acute toxicity evaluation of greenly synthesized ultra-small gold nanoparticles with different biological activities. Scientific reports. 2022;12(1):1-20.
28. Porret E, Le Guével X, Coll J-L. Gold nanoclusters for biomedical applications: toward in vivo studies. Journal of Materials Chemistry B. 2020;8(11):2216-32.
29. Alhussan A, Bozdoğan EPD, Chithrani DB. Combining gold nanoparticles with other radiosensitizing agents for unlocking the full potential of cancer radiotherapy. Pharmaceutics. 2021;13(4):442.
30. Han O, Bromma K, Palmerley N, Bido AT, Monica M, Alhussan A, et al. Nanotechnology Driven Cancer Chemoradiation: Exploiting the Full Potential of Radiotherapy with a Unique Combination of Gold Nanoparticles and Bleomycin. Pharmaceutics. 2022;14(2):233.

31. Nikdouz A, Namarvari N, Shayan RG, Hosseini A. Comprehensive comparison of theranostic nanoparticles in breast cancer. American Journal of Clinical and Experimental Immunology. 2022;11(1):1.
32. Hainfeld JF, Dilmanian FA, Zhong Z, Slatkin DN, Kalef-Ezra JA, Smilowitz HM. Gold nanoparticles enhance the radiation therapy of a murine squamous cell carcinoma. Physics in Medicine & Biology. 2010;55(11):3045.
33. Păduraru DN, Ion D, Niculescu A-G, Mușat F, Andronic O, Grumezescu AM, et al. Recent Developments in Metallic Nanomaterials for Cancer Therapy, Diagnosing and Imaging Applications. Pharmaceutics. 2022;14(2):435.
34. Gharibkandi NA, Gierałtowska J, Wawrowicz K, Bilewicz A. Nanostructures as radionuclide carriers in auger electron therapy. Materials. 2022;15(3):1143.
35. Doerfler W. DNA methylation—a regulatory signal in eukaryotic gene expression. Journal of General Virology. 1981;57(1):1-20.
36. Doerfler W. DNA methylation and gene activity. Annual review of biochemistry. 1983;52(1):93-124.
37. Jones PA, Baylin SB. The fundamental role of epigenetic events in cancer. Nature reviews genetics. 2002;3(6):415-28.
38. Kan RL, Chen J, Sallam T. Crosstalk between epitranscriptomic and epigenetic mechanisms in gene regulation. Trends in Genetics. 2021.
39. Rugo HS, Jacobs I, Sharma S, Scappaticci F, Paul TA, Jensen-Pergakes K, et al. The promise for histone methyltransferase inhibitors for epigenetic therapy in clinical oncology: a narrative review. Advances in therapy. 2020;37(7):3059-82.
40. Lani-Louzada R, Dias MS, Linden R, Ribas VT, Petrs-Silva H. Gene Therapy Strategies for Glaucomatous Neurodegeneration. Current Gene Therapy. 2021;21(5):362-81.
41. Barbosa BG, Cassimiro AVNA, Rocha BGS, Alvarenga BM, Birbrair A, Ribas VT. Pericyte Biology in the Optic Nerve and Retina. Current Tissue Microenvironment Reports. 2022:1-14.
42. Mern DS, Walsen T, Beierfuß A, Thomé C. Animal models of regenerative medicine for biological treatment approaches of degenerative disc diseases. Experimental Biology and Medicine. 2021;246(4):483-512.
43. Ramburrun P, Kumar P, Choonara YE, Bijukumar D, du Toit LC, Pillay V. A review of bioactive release from nerve conduits as a neurotherapeutic strategy for neuronal growth in peripheral nerve injury. BioMed research international. 2014;2014.
44. Belete TM. The current status of gene therapy for the treatment of cancer. Biologics: targets & therapy. 2021;15:67.
45. Du X, Wang J, Zhou Q, Zhang L, Wang S, Zhang Z, et al. Advanced physical techniques for gene delivery based on membrane perforation. Drug Delivery. 2018;25(1):1516-25.
46. Herrero MJ, Sendra L, Miguel A, Aliño SF. Physical methods of gene delivery. Safety and Efficacy of Gene-Based Therapeutics for Inherited Disorders: Springer; 2017. p. 113-35.
47. Li X, Ruddy B, Taberner A. Characterization of needle-assisted jet injections. Journal of Controlled Release. 2016;243:195-203.

48. Smolders S, Kessels S, Smolders SM-T, Poulhes F, Zelphati O, Sapet C, et al. Magnetofection is superior to other chemical transfection methods in a microglial cell line. Journal of Neuroscience Methods. 2018;293:169-73.
49. Suda T, Liu D. Hydrodynamic gene delivery: its principles and applications. Molecular Therapy. 2007;15(12):2063-9.
50. Darr JA, Zhang J, Makwana NM, Weng X. Continuous hydrothermal synthesis of inorganic nanoparticles: applications and future directions. Chemical reviews. 2017;117(17):11125-238.
51. Riley MK, Vermerris W. Recent advances in nanomaterials for gene delivery—a review. Nanomaterials. 2017;7(5):94.
52. Van Bruggen C, Hexum JK, Tan Z, Dalal RJ, Reineke TM. Nonviral gene delivery with cationic glycopolymers. Accounts of Chemical Research. 2019;52(5):1347-58.
53. Yang R, Chen F, Guo J, Zhou D, Luan S. Recent advances in polymeric biomaterials-based gene delivery for cartilage repair. Bioactive Materials. 2020;5(4):990-1003.
54. Zylberberg C, Gaskill K, Pasley S, Matosevic S. Engineering liposomal nanoparticles for targeted gene therapy. Gene therapy. 2017;24(8):441-52.
55. Bouard D, Alazard-Dany N, Cosset FL. Viral vectors: from virology to transgene expression. British journal of pharmacology. 2009;157(2):153-65.
56. Goswami R, Subramanian G, Silayeva L, Newkirk I, Doctor D, Chawla K, et al. Gene therapy leaves a vicious cycle. Frontiers in oncology. 2019:297.
57. Ji W, Sun B, Su C. Targeting microRNAs in cancer gene therapy. Genes. 2017;8(1):21.
58. Li T, Kang G, Wang T, Huang H. Tumor angiogenesis and anti-angiogenic gene therapy for cancer. Oncology letters. 2018;16(1):687-702.
59. Ali S, Kjeken R, Niederlaender C, Markey G, Saunders TS, Opsata M, et al. The European medicines agency review of Kymriah (Tisagenlecleucel) for the treatment of acute lymphoblastic leukemia and diffuse large B-cell lymphoma. The oncologist. 2020;25(2):e321-e7.
60. Oluwole OO, Davila ML. At The Bedside: Clinical review of chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy for B cell malignancies. Journal of leukocyte biology. 2016;100(6):1265-72.
61. Pettitt D, Arshad Z, Smith J, Stanic T, Holländer G, Brindley D. CAR-T cells: a systematic review and mixed methods analysis of the clinical trial landscape. Molecular Therapy. 2018;26(2):342-53.
62. Xia Y, Li X, Sun W. Applications of recombinant adenovirus-p53 gene therapy for cancers in the clinic in China. Current Gene Therapy. 2020;20(2):127-41.
63. Zhang W-W, Li L, Li D, Liu J, Li X, Li W, et al. The first approved gene therapy product for cancer Ad-p53 (Gendicine): 12 years in the clinic. Human gene therapy. 2018;29(2):160-79.
64. Chen S, Gao C, Wu Y, Huang Z. Identification of prognostic miRNA signature and lymph node metastasis-related key genes in cervical cancer. Frontiers in pharmacology. 2020;11:544.
65. Cohen PA, Jhingran A, Oaknin A, Denny L. Cervical cancer. The Lancet. 2019;393(10167):169-82.

66. Liu M, Hu Y, Chen G. The antitumor effect of gene-engineered exosomes in the treatment of brain metastasis of breast cancer. Frontiers in Oncology. 2020;10:1453.
67. Sun K, Xu Y, Zhang L, Niravath P, Darcourt J, Patel T, et al. A Phase 2 Trial of Enhancing Immune Checkpoint Blockade by Stereotactic Radiation and In Situ Virus Gene Therapy in Metastatic Triple Negative Breast Cancer. Clinical Cancer Research. 2022.

1ST EDITION | VOLUME 1 | ISSUE 1
2022, AUGUST - DECEMBER
Mário Penna Journal

Integrative Review Article

INSTRUMENTOS PARA AVALIAÇÃO DE DOR PÓS OPERATÓRIA EM PACIENTES ONCOLÓGICOS: Revisão Integrativa

INSTRUMENTS FOR ASSESSMENT OF POST-OPERATIVE PAIN IN ONCOLOGICAL PATIENTS: Integrative Review

Célia Maria de Oliveira
Escola de Enfermagem da Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, MG, Brasil
ORCID: 0000-0002-1937-7364
cmarioldout@gmail.com

Natália Ramos de Menezes Dressler
Hospital da Baleia, Belo Horizonte, MG, Brasil
https://orcid.org/0000-0002-4861-4250
natalia_dressler@hotmail.com

Wagner Jorge dos Santos
Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional da Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, MG, Brasil
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5107-8519
wagnerkaritos@yahoo.com.br

Selme Silqueira de Matos
Escola de Enfermagem da Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, MG, Brasil
ORCID: 0000-0002-5102-5051
selmesilqueira@gmail.com

RESUMO

Enquanto doença crônica, o câncer está relacionado diretamente à dor e seu controle tem sido investigado. Esse trabalho apresentará discussão sobre como a dor em pacientes oncológicos tem sido avaliada. O objetivo foi analisar os principais métodos e/ou instrumentos utilizados para avaliação de dor em pacientes oncológicos no pós-operatório descritos na literatura científica. Trata-se de estudo de revisão integrativa, realizada nas bases de dados CINAHL, Cochrane, PubMed via MedLine, LILACS via BVS e Embase. Como critérios de inclusão foram utilizados: artigos publicados nos anos de 2015 a 2020, escritos em português, inglês e espanhol e cujos textos estavam disponíveis gratuitamente e na íntegra. A amostra foi composta por 22 estudos desenvolvidos em diversos países. Foi observado que a maior parte dos estudos utilizou de escala unidimensional para avaliação da dor. Reitera-se a importância de levar em consideração o aspecto álgico e utilizar diferentes métodos de avaliação na tomada de decisão sobre a linha de cuidados com o paciente oncológico. Como considerações finais, ressalta-se que não há na literatura pesquisada, questionários ou escalas exclusivas para a avaliação da dor do paciente oncológico, devendo o profissional da saúde se valer então de instrumentos multidimensionais já existentes para uma avaliação mais completa e precisa. É de suma importância que os serviços de saúde tenham profissionais qualificados e capacitados

para aplicar e interpretar instrumentos de avaliação de dor.

Palavras-chave: Dor do câncer; Medição da dor; Mastectomia; Prostatectomia; Neoplasias da mama; Neoplasias da próstata.

ABSTRACT

As a chronic disease, cancer is directly related to pain and its control has been investigated. This work will discuss how pain in cancer patients has been assessed. The objective was to analyze the main methods and/or instruments used to assess pain in cancer patients in the postoperative period described in the scientific literature. Integrative review study, carried out in the CINAHL, Cochrane, PubMed databases via MedLine, LILACS via VHL and Embase. The following inclusion criteria were used: articles published in the years 2015 to 2020, written in Portuguese, English and Spanish and whose texts were freely available and in full version. The sample consisted of 22 studies developed in several countries. It was observed that most studies used a one-dimensional scale to assess pain. The importance of taking into account the pain aspect and using different methods of assessment in decision- making about the line of care with cancer patients is reiterated. As final considerations, it should be noted that there are no exclusive questionnaires or scales in the researched literature for the assessment of pain in cancer patients, and the health professional should use existing multidimensional instruments for a more complete and accurate assessment. It is extremely important that health services have qualified and trained professionals to apply and interpret pain assessment instruments.

***Keywords**: Cancer Pain; Pain Measurement; Mastectomy; Prostatectomy; Breast Neoplasms; Prostate Neoplasms.*

Data de submissão: 04/11/2022.
Data de aprovação: 21/11/2022.

1. INTRODUÇÃO

O câncer surge a partir de uma mutação genética e, geralmente, se desenvolve lentamente, podendo levar vários anos para que uma célula cancerosa prolifere e dê origem a um tumor detectável [1]. Para o Brasil, a estimativa para cada ano do triênio 2020-2022 é de 625 mil casos novos de câncer no país. [1]

Enquanto doença crônica, o câncer está relacionado diretamente à dor. A dor é, segundo a Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP), *"uma experiência sensitiva e emocional desagradável associada, ou semelhante àquela associada a uma lesão tecidual real ou potencial"*. [2]

A dor é vivenciada por 50 a 70% dos indivíduos com câncer na fase inicial da doença. E nos estágios mais avançados, esse percentual chega a 90%. [3] Nos processos de diagnóstico e terapêuticos, a dor se manifesta de forma aguda e, em

mais de 2/3 dos casos, na forma crônica nas fases avançadas da doença, podendo ser decorrente do tumor primário, de suas metástases e do tratamento quimioterápico, radioterápico e cirúrgico [4].

O ato cirúrgico pode ter finalidade curativa, sobretudo quando há detecção precoce do tumor e é possível sua retirada total; ou finalidade paliativa, quando o objetivo é de reduzir a quantidade de células tumorais ou de controlar sintomas que comprometam a qualidade da sobrevivência do paciente. [5]

Em se tratando de pacientes com dor crônica relacionada ao câncer, a necessidade de gerenciamento da dor no pós-operatório ganha enfoque holístico, uma vez que estes pacientes já foram, potencialmente, submetidos a tratamentos invasivos dolorosos, os quais, em conjunto com a doença, lhes causam sofrimento. [6]

A dor no câncer pode ser tratada, no entanto, esse processo exige uma abordagem interdisciplinar que contenha conhecimento da fisiopatologia da dor, bem como do manejo das questões biopsicossociais [7] .Vale destacar que a dor ainda é percebida por profissionais de saúde, pacientese familiares apenas como um sintoma inerente à história natural da doença e, muitasvezes, é negligenciada [8] . Sabe-se que a dor não aliviada gera ansiedade e sintomas depressivos, agravando perdas e prejudicando as funções cognitivas, sociais, atividades diárias e o sono. [9]

Considerando a complexidade e subjetividade da dor e para facilitar a comunicação, vários métodos de avaliação foram desenvolvidos, entre eles os de auto relato, observacionais e de medidas fisiológicas [10] . Esses métodos são ferramentas fundamentais para o tratamento da dor e podem ser unidimensionais ou multidimensionais [11] .

Os instrumentos unidimensionais são utilizados frequentemente na mensuração da intensidade da dor. Os instrumentos multidimensionais avaliam várias dimensões da dor, como as seguintes: sensitivo-discriminativa que diz respeito a características espaciais, de pressão, de tensão, térmicas e de vivacidade da dor; afetivo-motivacional, que trata de sentimentos de cansaço, de medo, de punição e reações autonômicas e, finalmente, avaliativas, que se refere à situação global vivenciada pelo indivíduo [12]. Medir e avaliar por meio de instrumentos, como escalas ou técnicas é fundamental para toda investigação científica. Dessa forma, as escalas da dor são ferramentas que se destacam, porque além de mensurarem a dor, avaliam

a eficáciados medicamentos e permitem saber o comportamento temporal do quadro álgico. Sobretudo, permitem a validação do nivel da intensidade da dor descrita. (13)

Apesar disso, pode-se constatar que a avaliação e controle da dor ainda não estão legitimados nas instituições de saúde, uma vez que nao se tem um instrumento unico e especifico, validado para avaliacao de dor do pos operatorio; observa-se que apenas a mensuração dos sinais vitais clássicos faz parte da rotina de enfermagem enquanto que o registro da dor e seu manuseio permanecem excluidos dos protocolos de avaliação da situação de saúde do paciente oncológico. (14)

Sendo a dor uma experiência pessoal e singular do ser humano, deve-se sempre dar importância ao seu relato, quantitativo ou qualitativo, sobre o seu quadro álgico, de modo a escolher a melhor forma de avaliar e minimizar a dor, não somente com tratamento farmacológico, mas com olhar atento aos aspectos psicossociais que compõem a experiência dolorosa do paciente.

Neste contexto, observa-se lacunas no conhecimento sobre avaliação de pacientes com dor oncológica, isto é, as estratégias e métodos utilizados para este fim, especialmente no pós-operatório. O presente artigo objetiva analisar os principais métodos e/ou instrumentos utilizados para avaliação de dor em pacientes oncológicos no pós-operatório descritos na literatura científica. Espera-se que, ao final desse estudo, seja possível elencar os instrumentos e/ou métodos mais utilizados para avaliar a dor pós-operatória em pacientes oncológicos.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Aspectos epidemiológicos do câncer de mama e de próstata

Câncer é um conjunto de mais de 100 doenças que têm em comum o crescimento desordenado de células que invadem tecidos e órgãos (1) . Ascausas do câncer são múltiplas, como os fatores ambientais, culturais, socioeconômicos, estilos de vida ou costumes. (15)

No contexto atual, o câncer emerge como um dos principais problemas mundiais de saúde pública, sobretudo pelo seu impacto na mortalidade das

populações [16]. A incidência de câncer cresce com o aumento global da expectativa de vida. Isso é resultado das mudanças ocorridas nas últimas décadas, que afetaram a saúde das pessoas, bem como a urbanização acelerada, novos estilos de vida e novos padrões de consumo. [3]

O uso de tabaco, agentes infecciosos, dieta pouco saudável, excesso de peso corporal, sedentarismo e consumo de álcool estão entre os fatores de risco responsáveis pela maioria das mortes por câncer. Outros fatores de risco conhecidos por causar câncer incluem exposição excessiva à radiação ultravioleta do sol e bronzeamento artificial, que causam câncer de pele, alguns fatores reprodutivos e hormonais e exposições ocupacionais a substâncias perigosas e poluentes ambientais. [17]

Foi escolhido abordar o câncer de mama e o câncer de próstata, devido à relevância desses dois tipos oncológicos tanto na população brasileira quanto na população mundial.

O câncer de mama é o mais incidente em mulheres no mundo, representando 24,2% do total de casos em 2018, com aproximadamente 2,1 milhão de casos novos. É a quinta causa de morte por câncer em geral e a causa mais frequente de morte por câncer em mulheres [18]. O espectro de anormalidades proliferativas nos lóbulos e ductos da mama inclui hiperplasia, hiperplasia atípica, carcinoma in situ e carcinoma invasivo. Dentre esses últimos, o carcinoma ductal infiltrante é o tipo histológico mais comum, compreendendo 80 a 90% dos casos. [18]

O tratamento do câncer de mama classifica-se como sistêmico, quando se utilizam quimioterapia, hormonioterapia e/ou terapia-alvo molecular e local; cirúrgico, radical ou conservador; e radioterápico [1]. O controle dessa doença se dáatravés da detecção precoce, na qual a lesão se restringe ao parênquima mamário, com um tamanho de no máximo três centímetros, permitindo o uso de recursos terapêuticos menos mutiladores e maior possibilidade de cura. Os meios mais eficazes para a detecção precoce de câncer de mama são o exame clínico de mamas (ECM) e a mamografia, pois o autoexame das mamas (AEM) detecta a doença geralmente em estádio avançado, sendo responsável por cerca de 80% das descobertas de cânceres de mama. [19]

Em relação ao câncer de próstata, a estimativa realizada pelo Instituto Nacional

do Câncer (INCA) é de aproximadamente 66.000 novos casos da doença no Brasil. Em sua fase inicial, o câncer de próstata tem evolução silenciosa. Muitos pacientes não apresentam nenhum sintoma ou, quando apresentam, são semelhantes aos do crescimento benigno da próstata, tais como dificuldade de urinar, necessidade de urinar mais vezes durante o dia ou à noite. (18)

No que se refere à prevenção primária, os fatores de risco são, na maioria, desconhecidos, o que dificulta medidas preventivas mais específicas para o câncer de próstata. Assim, o aumento exponencial dos casos acima dos 50 anos faz com que o rastreamento seja fundamental a partir desta idade (20) .A suspeita diagnóstica de câncer de próstata é feita pela observação da elevação dosníveis séricos do antígeno prostático específico (PSA) ou, clinicamente, pelo toque retal, seja por alteração da consistência da glândula, seja pela presença de nodulação.(21)

A avaliação da extensão do tumor deve ser individualizada, com base nos resultados do exame de toque, dosagem do PSA, escore de Gleason e da biópsia. Através desses resultados se define o prognóstico e a melhor opção de tratamento para o paciente. Entre as modalidades terapêuticas, incluem-se a observação vigilante, cirurgia, radioterapia e terapia hormonal, que podem ser utilizadas isoladamente ou em combinação. (22)

2.2 A dor no câncer e sua avaliação

A dor em oncologia refere-se a uma expressão amplamente utilizada na área da saúde, podendo estar relacionada a doença de base ou a sua evolução. A experiência dolorosa vivenciada pelo paciente com câncer é, na maioria das vezes, reflexo de múltiplas etiologias que se somam e se potencializam. (23)

Pacientes com dor decorrente de câncer frequentemente experimentam mais de um tipo de dor, ou seja, experimenta dor neuropática, nociceptiva ou mista, que pode ser constante ou intermitente. A dor relacionada ao câncer pode ser causada por diversos mecanismos, como invasão direta do tumor, de forma local e sistêmica, resposta à terapia ou aos métodos diagnósticos do câncer, ou mesmo a problemas não relacionados ao câncer, tais como hérnia de disco e neuropatia diabética. Fatores psicossociais, como depressão, ansiedade, catastrofização e questões cognitivas

podem influenciar a percepção da dor e contribuir para a intensidade da dor. (7)

Especialistas em dor estimam que uma grande porcentagem dos pacientes com câncer evoluem para óbito antes de atingir um bom controle de dor, apesar da disponibilidade das ferramentas para tal. (24) Uma das razões mais preocupantes apontadas para esta ocorrência relaciona-se aosubtratamento da dor devido ao déficit de conhecimento. (25)

Apesar de a dor no paciente oncológico fazer parte da rotina de cuidados, seja durante a internação ou no tratamento ambulatorial, os profissionais de saúde ainda apresentam dificuldades em relação à avaliação e manuseio da dor. (26)

Quando a avaliação da dor não é realizada de forma sistematizada, essa pode ser subestimada e fatores importantes podem ser ignorados. A avaliação inadequada da dor e o desconhecimento sobre as estratégias disponíveis para o seu controle são fatores que podem dificultar seu manuseio. (27)

Sabe-se que apesar dos avanços na área de saúde, a dor ainda se apresenta como um problema pouco investigado e por vezes subestimado pelos profissionais de saúde no atendimento ao paciente. O tratamento correto da dor esbarra em obstáculos frequentes como a falta de conhecimento e habilidade dos profissionais de saúde na obtenção do controle analgésico. Devido ao desconhecimento, muitos profissionais de saúde limitam suas ações de promoção de analgesia, se prendendo à exagerada preocupação com os efeitos adversos dos opióides, medo sobre a possibilidade de dependência química dos opióides e relutância em aceitar as queixas dolorosas como respostas humanas que exigem intervenção. (14)

Um estudo de revisão de literatura realizado por Valério *et al.* (28) mostrou que são muitos os pontos que levam a sub-avaliação da dor pela enfermagem, tais como desconhecimento a respeito da avaliação e manejo da dor, falha de comunicação entre a equipe, tanto dentro da própria equipe de enfermagem quanto do enfermeiro com os demais profissionais da equipe interdiscilplinar, sobrecarga de trabalho dos profissionais da enfermagem, falta de conhecimento acerca do funcionamento e aplicação das escalas, ausência de registro sobre o quadro álgico.

O ensino da dor e dos demais aspectos relacionados a esse fenômeno deveria ser uma prática comum nos cursos de graduação na área da Saúde. No entanto, nossa realidade mostra que o desconhecimento sobre essa temática constitui-se em

um dos principais entraves para sua adequada avaliação, tratamento e controle álgico. (29)

Além disso, o não tratamento da dor por “ignorância”, por “medo das reações adversas”, ou por negligência leva à violação grave de princípios bioéticos perfeitamente estabelecidos. (30)

A combinação de uma avaliação sistematizada de dor e protocolos adequados de analgesia, juntamente com ações educativas auxiliam na tomada de decisão do enfermeiro e otimizam o manejo da dor. Por outro lado, falhas no conhecimento técnico-científico, o despreparo para o desenvolvimento atitudinal dos profissionais de saúde, assim como suas crenças e atitudes inadequadas dificultam o processo de avaliação e tratamento da dor. (25)

Durante o processo de avaliação de dor, é comum a dificuldade dos profissionais para escolherem a estratégia mais adequada, além de incapacidade para interpretação dos dados sobre dor (31,10). Para obter dados acerca dos aspectos envolvidos na percepção dolorosa, o instrumento de avaliação deve ser escolhido de forma a abranger a visão holística doassistir. (32)

Compreender a diferença entre avaliar e mensurar a dor é essencial, pois a mensuração remete a quantificação da percepção álgica, já a avaliação vai além da medição e implica em descobrir a natureza e significado da experiência dolorosa em todas as dimensões, envolvendo a totalidade da pessoa. (33)

3. METODOLOGIA

3.1 Referencial teórico-metodológico

Segundo Camargo *et al.* (34), a Prática Baseada em Evidências (PBE) podeser definida como uma abordagem de solução de problema para prestar o cuidado em saúde, que integra a melhor evidência oriunda de estudos bem delineados e dados do cuidado.

Determinadas práticas do cuidar ainda acontecem por meio do conhecimento empírico, o que as tornam incipientes, em face dos avanços tecnológicos e aquisições

ao processo de cuidar [35].

A utilização de resultados de pesquisas pelos trabalhadores de enfermagem favorece romper com práticas não sistematizadas, ancorada pela reprodução ou tradição [34]. A enfermagem baseada em evidências envolve a explícita e criteriosa tomada de decisão sobre a assistência à saúde para indivíduos ou grupo de pacientes, baseada no consenso das evidências mais relevantes, oriundas de pesquisas e informações de base de dados. [36]

Concomitantemente ao avanço tecnológico, ocorre um aumento na produção e divulgação do conhecimento científico a partir de pesquisas realizadas com o intuito de comprovar a efetividade das intervenções e subsidiar a tomada de decisão do enfermeiro [37].

A revisão integrativa é um método de pesquisa que nos últimos anos tem sido utilizado na área da saúde e tem permitido dar visibilidade à contribuição da Enfermagem para a melhoria da prestação de cuidados [38].A síntese de resultados de estudos de investigação, relevantes e reconhecidos mundialmente, facilita a incorporação de evidências, isto é, permite agilizar a transferência de novo conhecimento para a prática clínica [38].

Soares *et al*. [39] acrescentam que a incorporação da PBE e da revisão integrativa na área da enfermagem parece estar associada à tendência de compreender o cuidado em saúde nos âmbitos individual ou coletivo como um trabalho complexo que requer colaboração e integração de conhecimentos de diversas disciplinas.

Pontua-se, então, que o impacto da utilização da revisão integrativa se dá não somente pelo desenvolvimento de políticas, protocolos e procedimentos, mas no pensamento crítico que a prática diária necessita [40]. Para isso, é de suma importância que o profissional enfermeiro esteja disposto a aprofundar seu conhecimento em temáticas relevantes e atuais para sua atividade laboral, com vistas a desenvolver sua capacidade de tomada de decisão fundamentada em estudos realizados, analisados e validados.

3.2 Método

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura acerca dos métodos de avaliação de dor em pacientes oncológicos.

Para elaboração do estudo foram percorridas as 6 (seis) etapas descritas por Mendes, Silveira e Galvão [41], que são: elaboração da questão de pesquisa, amostragem ou busca na literatura dos estudos primários, extração de dados, avaliação dos estudos primários incluídos, interpretação dos resultados, apresentação da revisão.

Desse modo, a pergunta norteadora para a elaboração dessa revisão foi: "Quais são os principais métodos e/ou instrumentos utilizados para avaliação de dor em pacientes oncológicos no pós-operatório descritos na literatura científica?"

Foram escolhidos pacientes do sexo feminino com câncer de mama que, de acordo com Silva e Riul [19], representa a principal causa de morte por câncer em mulheres brasileiras, e em nível mundial cede o lugar apenas para o câncer de pulmão. No sexo masculino, o câncer de próstata que, de acordo com Modesto *et al*. [42], excetuando-se o câncer de pele não melanoma, é o mais comum entre homens em todas as regiões do país.

A busca pelos estudos primários foi iniciada em junho de 2020, tendo como base de dados: CINAHL, Cochrane, PubMed via MedLine, LILACS via BVS e Embase Os descritores em Ciências da Saúde da plataforma BVS utilizados foram: dor do câncer, medição da dor, mastectomia, prostatectomia, neoplasias da mama e neoplasias da próstata e seus descritores correspondentes em cada base. Foram utilizados os operadores booleanos AND e OR para restringir ou adicionar combinações.

Como critérios de inclusão foram selecionados: artigos publicados nos anos de 2015 a 2020, escritos em português, inglês e espanhol e cujos textos estivessem disponíveis gratuitamente e na íntegra. Como critérios de exclusão: estudos realizados com crianças ou animais, estudos secundários, estudos de caso, revisões de literatura e outros artigos sem relação com a temática da revisão.

Inicialmente foram encontrados 3.757 artigos, somando-se todas as bases de dados. Aplicando os critérios de inclusão e exclusão, retirando artigos repetidos em

duas ou mais plataformas e realizando as etapas de separação dos artigos por título e ,resumo chegou-se ao montante de 52 artigos. Por fim, após leitura na íntegra e criteriosa, os estudos de dados secundários e de texto completo indisponível foram excluidos, sendo 22 os estudos que entraram nessa revisão (Figura 1).

Para os artigos incluídos, adotou-se o sistema de estratificação por nível de evidência para atestar confiança aos resultados. A qualidade das evidências é classificada em seis níveis, a saber: nível 1, metanálise de múltiplos estudos controlados; nível 2, estudo individual com delineamento experimental; nível 3, estudo com delineamento quase-experimental como estudo sem randomização com grupo único pré e pós-teste, séries temporais ou caso-controle; nível 4, estudo com delineamento não-experimental como pesquisa descritiva correlacional e qualitativa ou estudos de caso; nível 5, relatório de casos ou dado obtido de forma sistemática, de qualidade verificável ou dados de avaliação de programas; nível 6, opinião de autoridades respeitáveis baseada na competência clínica ou opinião de comitês de especialistas, incluindo interpretações de informações não baseadas em pesquisas. (36).

4. RESULTADOS E DISCUSSAO

Foram analisados 22 estudos científicos desenvolvidos nos últimos cinco anos, sendo cinco estudos de 2015, seis estudos de 2016, três estudos de 2017, cinco estudos de 2018, um estudo de 2019 e dois estudos de 2020.Os países de origem são diversos, incluindo Brasil, com o maior número de estudos, sendo cinco no total, seguido de Índia e Egito com três estudos cada, Alemanha, Japão e Coréia do Sul com dois estudos e Holanda, França, Estados Unidos, Eslovênia e Grécia com um estudo cada.

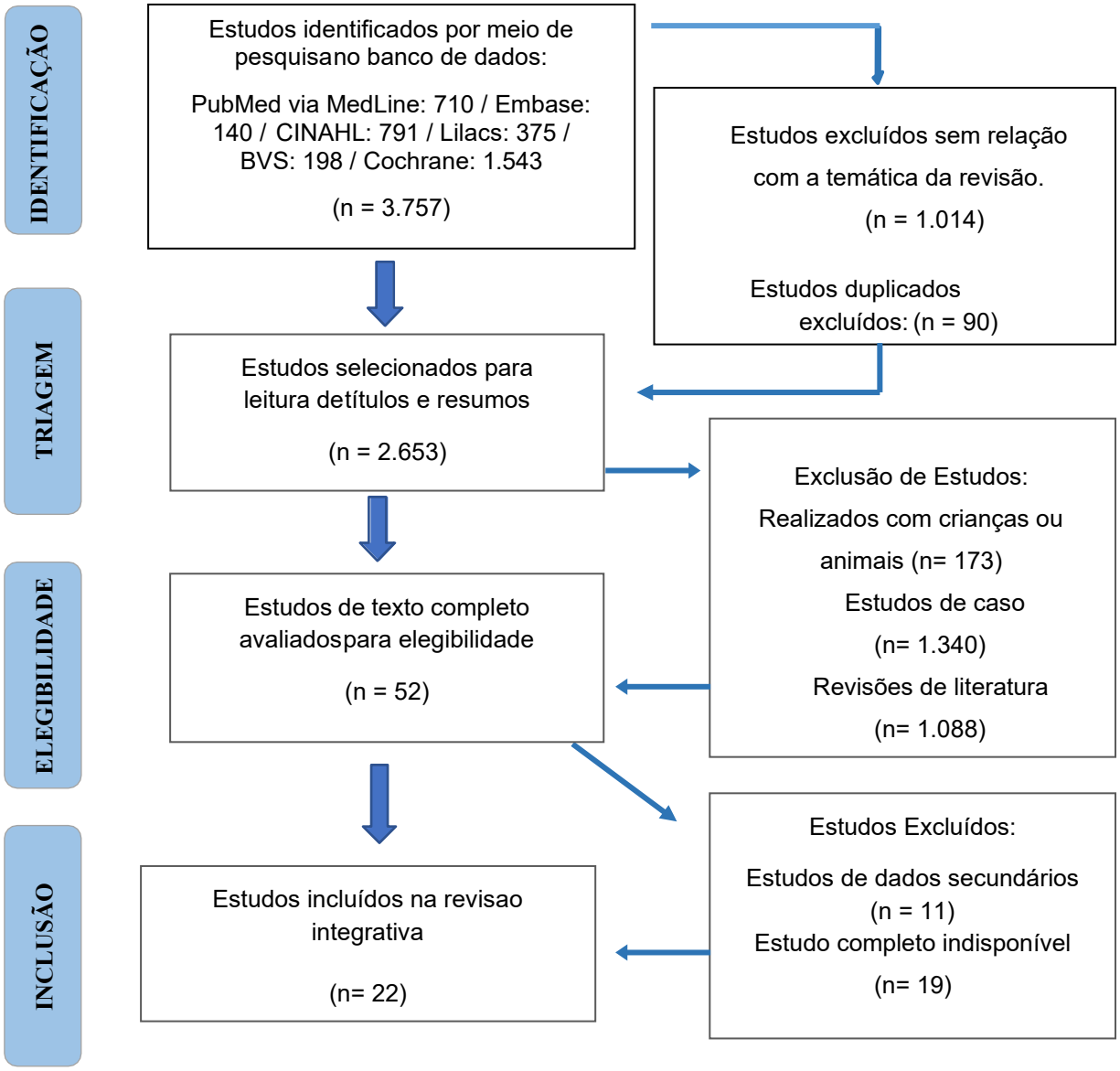


FIGURA 1. Fluxograma da seleção de artigos da revisão integrativa

Entre os autores dos artigos estão, profissionais médicos especialistas em oncologia, anestesiologia, urologia, ginecologia e cirurgia plástica, fisioterapeutas e enfermeiras. O público feminino foi predominante como alvo dos estudos incluídos na amostra, sendo 18 estudos sobre mastectomia e suas repercussões e apenas quatro sobre prostatectomia e suas repercussões. Os quadros 1 e 2, a seguir, trazem as especificações de cada artigo incluído nessa revisão:

QUADRO 1. Informações sobre autores, ano de publicação, país e título

ARTIGO	AUTORES/ANO/PAÍS	TÍTULO
A1	Koheler, *et al*. 2015. Alemanha.	Movement, Function, Pain, and Postoperative Edema in Axillary Web Syndrome.
A2	Couceiro, *et al*.2015. Brasil	Intravenous lidocaine for post-mastectomy pain treatment: randomized, blind, placebo controlled clinical trial.
A3	Jonnavithula *et al*., 2015. Índia.	Role of wound instillation with bupivacaine through surgical drains for postoperative analgesia in modifiedradical mastectomy.
A4	Mahran e Hassan, 2015. Egito.	Comparison of pregabalin versus ketamine in postoperative pain management in breast cancer surgery.
A5	Ferreira *et al*.,2015. Brasil	Characterization of chronic pain in breast cancer survivors using the McGill Pain Questionnaire.
A6	Helmond, *et al*.2016. Holanda	Hyperalgesia and Persistent Pain after Breast Cancer Surgery: A Prospective Randomized Controlled Trialwith Perioperative COX-2 Inhibition.
A7	Jin *et al*.,2016. Coréia do Sul	Comparison of the Efficacy and Safety of a Pharmacokinetic Model-Based Dosing Scheme Versus a Conventional Fentanyl Dosing Regimen For Patient-Controlled Analgesia Immediately Following Robot- Assisted Laparoscopic Prostatectomy: A Randomized Clinical Trial.
A8	Morel *et al*,. 2016. França	Memantine before Mastectomy Prevents Post-Surgery Pain: a Randomized, Blinded Clinical Trial in SurgicalPatients.
A9	Quinlan-Woodward *et al*.,2016. Estados Unidos	Assessing the Impact of Acupuncture on Pain, Nausea, Anxiety, and Coping in Women Undergoing aMastectomy.
A10	Na *et al*., 2016. Coréiado Sul.	Preventive Analgesic Efficacy of Nefopam in Acute and Chronic Pain After Breast Cancer Surgery: aProspective, Double-Blind, and Randomized Trial.
A11	Othman, El-Rahman e El-Sherif,2016. Egito	Efficacy and Safety of Ketamine Added to Local Anesthetic in Modified Pectoral Block for Management of Postoperative Pain in Patients Undergoing Modified Radical Mastectomy
A12	Martinschek *et al*., 2017. Alemanha	Prospective, Controlled Study of Invasiveness and Post-Aggression Metabolism in Patients Undergoing Robotic-Assisted Radical Prostatectomy.
A13	Ogric *et al*., 2017. Eslovênia.	The influence of dexmedetomidine on opioid consumption in radical prostatectomy.
A14	Pushparajan *et al*.,2017. Índia.	Addition of Fentanyl to Ropivacaine Infusion in Continuous Thoracic Paravertebral Infusion Does Not ImproveIts Analgesic Effect Following Modified Radical Mastectomy: A Randomized Controlled Trial.
A15	Onishi *et al*., 2018. Japão	Analgesic Effect of Double-Level Retrolaminar Paravertebral Block for Breast Cancer Surgery in the Early Postoperative Period: A Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial.
A16	Bueno *et al*., 2018. Brasil.	Evaluation of body image, quality of life, tactile sensitivity and pain in women with breast cancer submitted tosurgical intervention.
A17	Kumar *et al*., 2018. Índia.	A randomised controlled study of the post-operative analgesic efficacy of ultrasound-guided pectoral nerveblock in the first 24 h after modified radical mastectomy.
A18	Rangon *et al*., 2018. Brasil.	Ischemic compression and kinesiotherapy on chronic myofascial pain in breast cancer survivors.
A19	Matsumoto *et al*., 2018. Brasil.	Benefits in radical mastectomy protocol: a randomized trial evaluating the use of regional anesthesia.
A20	Bourazani *et al*., 2019. Grécia	The Role of Muscle Relaxants – Spasmolytic (Thiocochlicoside) in Postoperative Pain Management after Mastectomy and Breast Reconstruction.
A21	El Sherif *et al*., 2020. Egito	Analgesic effect of morphine added to bupivacaine in serratus anterior plane block following modified radicalmastectomy. Only a local effect? randomized clinical trial.

A22	Taninishi, Matsusaki, e Morimatsu 2020. Japão	Transversus Abdominis Plane Block Reduced Early Postoperative Pain after Robot-assisted Prostatectomy: a Randomized Controlled Trial.

Fonte: Elaborado pelos autores.

QUADRO 2. Síntese dos dados

ARTIGO	OBJETIVO(S)	MÉTODO/NÍVEL DE EVIDÊNCIA	RESULTADOS
A1	Determinar as características clínicas e a história natural da Axilar Web Syndrome relacionadas ao movimento, função, dor e medidas de edema Definir a incidência e os fatores de risco para AWS nas primeiras 12 semanas após a cirurgia de câncer de mama	Estudo de coorte prospectivo com um desenho de medidas repetidas Nível III	Questionário "*Disabilities of the arm, shoulder and hand*" (DASH) Escala Visual Analógica (EVA)
A2	- Investigar o efeito analgésico da lidocaína intravenosa nas primeiras 24 horas em mulheres submetidas à mastectomia, bem como avaliar o consumo de opioides no pós-operatório.	Ensaio clínico cego, randomizado e controlado por placebo Nível II	Questionário para caracterização da amostra Escala Numérica (NRS) para dor em repouso e em movimento
A3	- Avaliar o papel da instilação da ferida com bupivacaína por meio de drenos cirúrgicos no alívio da dor pós-operatória precoce após a mastectomia radical modificada.	Estudo prospectivo, randomizado e controlado Nível II	- Escala Visual Analógica estática e dinâmica (EVA)
A4	Avaliar se a administração pré-operatória de pregabalina ou cetamina pode controlar a dor pós-operatória Comparar o perfil analgésico da pregabalina pré-operatória com cetamina em pacientes submetidas à cirurgia de mama.	Estudo prospectivo, randomizado e duplo-cego. Nível II	- Escala Visual Analógica (EVA)
A5	- Caracterizar a dor em sobreviventes ao câncer de mama por meio do Questionário de Dor McGill	Estudo descritivo e transversal Nível IV	- *McGill Pain Questionnaire* (MPQ)
A6	Avaliar o valor da inibição perioperatória do componente inflamatório da sensibilização adicionado ao bloqueio da entrada nociceptiva neuronal na sensibilização central após a cirurgia. Avaliar a relação entre hiperalgesia e desenvolvimento de dor persistente em 12 meses de pós-operatório.	Ensaio clínico prospectivo, randomizado, duplo-cego e controlado. Nível II	Escala Visual analógica (EVA) Versão holandesa do Questionário de Qualidade de Vida C30 da Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer (EORTC QLQ-C30)
A7	- Comparar as necessidades de opióides na unidade de tratamento pós-anestésico, os escores da escala visual analógica para dor e os eventos adversos durante o período pós-operatório entre um regime de dosagem convencional e esquema de dosagem baseado em modelo farmacocinético em pacientes submetidos a prostatectomia radical laparoscopica auxiliada por robô.	Ensaio clínico randomizado comparativo. Nível II	- Escala Visual Analógica (EVA)
A8	- Explorar as propriedades preventivas da memantina oral na dor e no comprometimento cognitivo e da qualidade de vida até seis meses após a mastectomia.	Ensaio clínico randomizado, simples-cego e controlado por placebo. Nível II	Escala de classificação numérica (NRS) *Brief Pain Inventory* (BPI) Questionário de dor de McGill o questionário de dor neuropática em quatro questões

			(DN4) *Neuropathic Pain Symptom Inventory* (NPSI). -*Trail Making Test* (TMT) *Digit Symbol Substitution Test* (DSST). *Leeds Sleep Questionnaire* *Questionnaire Short-Form health survey* (SF-36).
A9	Determinar se existia uma diferença no nível de dor pós-operatória, náusea, ansiedade e capacidade de lidar com mulheres que receberam acupuntura em comparação com o tratamento usual. Examinar a viabilidade de entregar acupuntura para mulheres submetidas a mastectomia unilateral ou bilateral.	Ensaio clínico randomizado controlado. Nível II	- Escalas de avaliação numérica, com uma escala de 0 a 10, foram usadas para medir os níveis de dor, náusea e ansiedade e a capacidade do paciente de lidar com a situação.
A10	- Avaliar a eficácia analgésica do nefopam na dor pós-operatória associada à cirurgia de câncer de mama.	Estudo prospectivo, randomizado e controlado. - Nível II	- Escala de Classificação Numérica (NRS)
A11	- Comparar a eficácia analgésica e a segurança do bloqueio de nervo peitoral (PECs) modificado guiado por ultrassom com bupivacaína local isolada versus bupivacaína mais cetamina em pacientes submetidas à cirurgia de câncer de mama.	Estudo prospectivo, duplo-cego, randomizado. Nível II	- Escala Visual Analógica (EVA)
A12	- Avaliar o estresse cirúrgico e a resposta sistêmica de fase aguda (dano tecidual induzido por cirurgia) em prostatectomia laparoscopia assistida por robo em comparação com prostatectomia radical retropubica aberta, medindo mediadores humorais.	Estudo prospectivo, controlado e não randomizado. Nível III	- Escala Visual Analógica (EVA)
A13	Descobrir se uma infusão de dexmedetomidina no intra-operatório reduz o consumo de analgésicos opioides. Estudar os efeitos colaterais durante e após a prostatectomia radical.	Estudo clínico prospectivo randomizado. Nível II	- Escala Visual Analógica (EVA)
A14	- Determinar se a adição de fentanil à ropivacaína tem uma vantagem nos escores de dor em repouso e em movimento em relação à infusão de ropivacaína simples em pacientes submetidos a mastectomia radical modificada.	Estudo piloto prospectivo, duplo-cego, com dois braços paralelos e controlado aleatoriamente. Nível II	- Escala Visual Analógica (EVA)
A15	- Avaliar a eficácia de um bloqueio retrolaminar paravertebral de nível duplo em pacientes submetidas à cirurgia de câncer de mama.	Estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. Nível II	- Escala de Classificação Numérica (NRS)
A16	- Avaliar e comparar a percepção da imagem corporal, qualidade de vida, alterações de sensibilidade e presença e níveis de dor em mulheres com câncer de mama, nos períodos pré e pós-operatório de 30 (PO30), 60 (PO60) e 90 (PO90) dias.	Estudo longitudinal prospectivo. Nível III	Escala Visual Analógica (EVA) *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30* (EORTC QLQ-C30) *European Organization for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer-Specific Quality of Life Questionnaire*

			(EORTC QLQ-BR23).
A17	- Comparar a eficácia analgésica pós-operatória do bloqueio do nervo peitoral (Pecs) realizado sob ultrassom com nossa prática padrão de opioides e anti-inflamatórios não esteroidais para mastectomia.	Estudo randomizado controlado. Nível II	- Escala Visual Analógica (EVA)
A18	- Avaliar os efeitos da compressão isquêmica e do exercício terapêutico na reabilitação de sobreviventes do câncer de mama com dor miofascial crônica.	Ensaio clínico randomizado cego. Nível II	Escala de Classificação Numérica (NRS) Escala de Autodeclaração Relacionada à Dor (PRSS) Avaliação Funcional da Terapia do Câncer-Mama (FACT-Bþ4)
A19	- Comparar a anestesia geral associada ao bloqueio do musculo serrátil anterior + bloqueio do nervo peitoral I com a anestesia geral apenas durante a mastectomia radical com dissecção do linfonodo axilar e reconstrução mamária.	- Ensaio clínico prospectivo, controlado e randomizado, em um único centro. - Nível II	- Escala Visual Analógica (EVA)
A20	- Criar um protocolo de analgesia sistemática pós-operatória confiável e eficaz para pacientes submetidas à cirurgia de reconstrução mamária usando a aplicação de um regime de analgesia pós-operatória sistemática simples com drogas relaxantes musculares espasmolíticas (tiococlicosídeos) que limitam o uso de analgésicos opioides.	Ensaio clínico randomizado. Nível II	Escala de Classificação da Dor (NRS) Escala Likert para avaliar a eficácia da analgesia pós operatória
A21	- Explorar a eficácia analgésica da morfina adicionada à bupivacaína no bloqueio do serrátil anterior para pacientes nas quais a mastectomia radical modificada foi realizada e se é um efeito meramente local ou sistêmico.	Ensaio clínico randomizado cego. Nível II	- Escala Visual Analógica (EVA)
A22	Avaliar a dor pós-operatória quando os pacientes foram transferidos para a sala de recuperação pós-anestésica (SRPA) tanto em repouso quanto durante o movimento Avaliar o consumo de opioides durante as primeiras 24 horas após a prostatectomia laparoscopica assistida por robô.	Estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. Nível II	- Escala de Classificação Numérica (NRS)

Fonte: Elaborado pelo autores.

As escalas de dor são ferramentas que auxiliam os profissionais na identificação de alterações presentes nos pacientes, usando assim a intervenção adequada. O profissional de enfermagem deve se capacitar para aplicar as escalas e interpretá-las. (45)

Excetuando o artigo A5, os demais artigos componentes dessa revisão utilizaram métodos de avaliação unidimensionais, que avaliam apenas a intensidade da dor, sendo eles a Escala Visual Analógica (EVA) e a Escala de Classificação Numérica (NRS – *Numeric Rating Scale*). Ambas possuem a mesma lógica de funcionamento.

A Escala Visual Analógica, segundo Hawker *et al*. [46], é uma medida unidimensional da intensidade da dor, sendo comumente ancorada por “sem dor” (pontuação 0) e “dor tão ruim quanto poderia ser” ou “pior dor imaginável” (pontuação de 10), onde o paciente relata verbalmente o nível da dor sentida no momento da avaliação. E, sobre a Escala Numérica de Classificação da Dor, Pereira *et al*. [23] descrevem que a ela permite quantificar a dor por meio de números. Possui, geralmente, 11 pontos (0 a 10), em que o ponto 0 (zero) representa nenhuma dor e o ponto 10 (dez), a pior dor possível. Os demais números representam intensidade intermediária de dor.

As escalas unidimensionais supracitadas possuem como vantagem a facilidade e rapidez de aplicação e a precisão da intensidade da dor reportada pelo paciente, visto que este deve estar lúcido e apto a responder. Como desvantagens, essas escalas abordam apenas a intensidade da dor, deixando de avaliar outros aspectos, como duração, localização, fatores de piora e fatores de melhora.

Para os artigos incluídos nessa análise, tais escalas foram utilizadas para avaliar métodos de analgesia intraoperatória e pós operatória, sem aprofundar na continuidade do tratamento do paciente oncológico e na repercussão da dor em sua qualidade de vida.

De modo distinto, o artigo A5 utilizou como método de avaliação o Questionário de Dor McGill. Segundo Mendes *et al*. [47], a escala avalia a dor em três dimensões: sensorial, afetiva e avaliativa, além da intensidade e localização. A dimensão sensorial descreve a qualidade da dor em termos temporais, espaciais, depressão, temperatura, entre outras. A dimensão afetiva avalia a qualidade da experiência da dor em termos de tensão, medo, temor, recuo e propriedades autonômicas. E a avaliativa descreve uma avaliação global da dor.

O artigo A8, além da NRS e do Questionário McGill, utiliza mais três escalas multidimensionais, sendo elas *Brief Pain Inventory* (BPI), Questionário Específico para Rastreio de Dor Neuropática (DN4) e *Neuropathic Pain Symptom Inventory.*

O *Brief Pain Inventory* (BPI) que, segundo Martinez, Grassi e Marques[12]é um instrumento que faz uso de uma escala de 0-10 para graduar os seguintes itens: intensidade, interferência da dor na habilidade para caminhar, atividades diárias do paciente, no trabalho, atividades sociais, humor e sono. A dor avaliada pelo paciente

é aquela que ele experimenta no momento de aplicação do questionário e também a mais intensa, a menos intensa e a média da dor das últimas 24 horas.

Outra escala utilizada foi o Questionário Específico para Rastreio de Dor Neuropática (DN4), descrito por Eckeli, Teixeira e Gouvêa [48] como um instrumento composto de sete itens que se referem a sintomas e outros três que se relacionam com o exame físico. Cada item pontua 1 ponto se a resposta for positiva ezero se negativa, levando a um valor mínimo de zero e o máximo de 10. O ponto de corte é quatro, sendo que valores iguais ou maiores que quatro sugerem dor neuropática. Por fim, a terceira escala utilizada foi a *Neuropathic Pain Symptom Inventory*, definida, também por Eckeli, Teixeira e Gouvêa [48] como um instrumento com 18 descritores e quatro dimensões da dor neuropática: dor espontânea (queimação, frio doloroso, pressão, aperto, cãibra, e embotamento), paroxística espontânea (choque elétrico, tiro, facadas, dor lancinante), dor provocadaou aumentada pelo toque na área dolorida (escovar, pressão, contato com algo gelado, contato com algo quente), avaliar parestesia e disestesia na área dolorida (alfinetes e agulhas, formigamento, dormência, prurido). A versão final do NPSI incluiu 12 itens: são 10 descritores diferenciais dos sintomas e 2 itens para avaliar a dor espontânea e paroxística espontânea. O instrumento avalia a média de intensidade de dor nas ultimas 24h em uma escala verbal numérica que vai de zero (sem dor) a 10 (a pior dor imaginável). O resultado total do escore de intensidade de dor pode sercalculado com a soma de 10 descritores.

Por fim, os autores do artigo A18 recorreram, além da NRS, à Escala de Auto declaração Relacionada à Dor (PRSS). A escala PRSS, de acordo com Sardá Júnior *et al*. [49] é composta de duas escalas: estratégias de enfrentamento e catastrofização. Estas escalas foram desenvolvidas a partir dos conceitos de esquema cognitivo e pensamentos automáticos e seus itens são amostras de cogniçõesapresentadas por pessoas quando estas têm dores severas. A escala consiste em nove itens dispostos em uma escala Likert que varia de 0 'quase nunca' a 5 'quase sempre'. A pontuação total é a soma dos itens dividida pelo número de itens respondidos. A pontuação mínima pode ser 0 e a máxima 5. Não há pontos de corte.Pontuações mais altas indicam maior presença de pensamentos catastróficos. [50]

Os instrumentos multidimensionais possuem a vantagem de permitir ao

profissional de saúde avaliar a dor em toda a sua complexidade como, por exemplo, intensidade, localização e qualidades afetivas e sensoriais da dor. No entanto, é importante considerar que fatores sensoriais, emocionais e culturais podem influenciar na sua interpretação e resposta. [12]

Além de escalas de dor propriamente ditas, três dos artigos analisados utilizaram escalas que avaliam qualidade de vida, onde um dos itens investigados por essas escalas é a dor.

Os autores dos artigos A6 e A16 utilizaram a *European Organization for Research and Treatment of Cancer 30-Item Quality of Life Questionnaire* (EORTC QL-Q-C30), voltada especificamente para pacientes oncológicos e que, segundo Franceschini *et al*.[51], inclui 30 perguntas relacionadas a cinco escalas funcionais (física, funcional, emocional, social e cognitiva), uma escala sobre o estado de saúde global, três escalas de sintomas (fadiga, dor e náuseas/vômitos) e seis itens de sintomas adicionais (dispneia, insônia, perda de apetite, constipação, diarreia e dificuldades financeiras). A pontuação é obtida de acordo com o tipo de resposta escolhida pelo paciente. As opções permitidas pelo questionário são "não" (um ponto), "pouco" (dois pontos), "moderadamente" (três pontos) ou "muito" (quatro pontos). Nas duas questões referentes à escala de estado de saúde global, as opções de escolha variam de um (péssima) a sete pontos (ótima). Os escores do questionário variam de 0 a 100. Em relação às escalas funcionais e de estado de saúde global, maiores pontuações relacionam-se a melhor qualidade de vida; porém, para as escalas de sintomas, maiores pontuações correspondem a maior presença do referido sintoma e, consequentemente, a pior qualidade de vida. [51]

Já no artigo A8, os autores fazem uso da escala *Short Form Health Survey*- 36 (SF-36). De acordo com Servelhere *et al*. [52], o SF-36 é uma escala de saúde curta que abrange somente 36 questões, divididas em oito domínios. Os oito domínios representam aqueles mais frequentemente mensurados na avaliação da saúde. Na versão traduzida e culturalmente adaptada para o Brasil, esses domínios são designados como: Capacidade Funcional (CF), Aspectos Sociais (AS), Aspectos Emocionais (AE), Aspectos Físicos (AF), Vitalidade (VIT), Saúde Mental (SM), Dor e Estado Geral de Saúde (EGS). Cada categoria varia de 2 a 10 itens e todas elas podem ser resumidas em dois componentes: Físico e Mental. O domínio Dor tem uma

questão sobre a intensidade e outra cujo objetivo é medir sua extensão ou interferência nas atividades diárias do paciente.

Uma vez que a dor tem importante impacto na qualidade de vida do indivíduo,se faz necessário aliar o uso de instrumentos que sejam capazes de avaliar com maior precisão esses dois pontos, a fim de que o plano terapêutico seja eficiente para a minimização dos efeitos adversos.

A variedade desses instrumentos faz com que haja a necessidade de uma análise de sua aplicabilidade nos vários cenários de clínicas. A condição clínicae a natureza do atendimento poderiam implicar diferença de aplicabilidade dos váriosinstrumentos e, portanto influenciar na escolha de qual usar de acordo com a situação.(11)

A eficácia das condutas no pos operatorio e o seu seguimento dependem de uma avaliação e mensuração confiável e válida. A detecção da queixa álgica, a sistematização da avaliação e o registro dos dados são fundamentais para a eficácia do tratamento. A dor que não é identificada e descrita não será tratada. É necessário que sejam avaliadas alterações comportamentais, sinais vitais, postura; a fim de se obter informações não verbais sobre a experiência dolorosa, mesmo quando há a capacidade de comunicação verbal(53). Pesquisas que enfocam a elaboração e a validação de instrumentos para avaliação de dor tornam-se relevantes para o progresso científico, pois a mensuração criteriosa e exata da dor permitirá a avaliação adequada, evitando o subtratamento e a negligenciamento da dor. (54)

Os avanços deste estudo estão relacionados à apresentação de métodos para avaliação de dor, especificamente em pacientes que se encontram em pós operatório de cirurgia oncológica.As limitações deste estudo estão relacionadas à pouca disponibilidade de instrumentos para avaliação de dor pós operatória em oncologia, validados e disponíveis na literatura científica.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do exposto, vale ressaltar que usar apenas uma escala para coleta de dados não permite uma avaliação precisa, como é o caso da Escala Visual Analógica, que mede somente o fator intensidade da dor, sendo simplista para fomentar um tipo

de intervenção ou tratamento que minimize esse impacto na qualidade de vida do paciente oncologico.

Para que a avaliação seja mais completa e precisa sobre o quadro álgico do paciente na oncologia, se faz necessária a utilização de escalas multidimensionais para coleta dessas informações, pontuando outros aspectos qualitativos da dor e seu impacto naqualidade de vida do paciente.

Assim, reitera-se a importância de levar em consideração o aspecto álgico e utilizar diferentes métodos de avaliação na tomada de decisão sobre a linha de cuidados com o paciente oncológico, visto que a dor pode se manifestar devido ao recurso escolhido para o tratamento do câncer bem como o avançar da doença.

Não há na literatura pesquisada, questionários ou escalas exclusivas para a avaliação da dor do paciente oncológico no pos operatorio, devendo o profissional da saúde se valer então de instrumentos multidimensionais já existentes, preferencialmente, validados para uma avaliação mais completa e precisa.

É de suma importância que os serviços de saúde contem com profissionais qualificados e capacitados para aplicar e interpretar instrumentos de avaliação de dor. A equipe multiprofissional deve ter atenção especial a condição de dor, especialmente o enfermeiro, que tem na base da sua profissão o olhar holístico sobre o ser humano.Neste sentido, esse profissional deve ser capaz de identificar os sintomas álgicos, quantificar e qualificá-los, isto é, de realizar de forma ampla a avaliação de dor, para que de forma interdisciplinar se estabeleça a conduta correta sanar ou minimizar a dor das pessoas com câncer.

REFERÊNCIAS

1.Instituto Nacional do Câncer (INCA). Conceito e Magnitude do Câncer de Mama. Disponível em: https://www.inca.gov.br/controle-do-cancer-de-mama/conceito-e-magnitude.Acesso em: 02 nov. 2020

2.Sociedade Brasileira Para o Estudo da Dor (SBED). Definição revisada de dorpela Associação Internacional para o Estudo da Dor: conceitos, desafios e compromissos.[Acesso em 31 out. 2020] 2020. Disponível em: https://sbed.org.br/wp-content/uploads/2020/08/Defini%C3%A7%C3%A3o-revisada-de-dor_3.pdf.

3.Stübe M, Cruz CT, Benetti ERR, Gomes JS, Stumm EMF. Perceptions of nurses and pain management of cancer patients. Reme: Rev Min Enferm,2015[Acesso em: 15

ago. 2019]; 19(3), 696-703. Disponível em: https://cdn.publisher.gn1.link/reme.org.br/pdf/v19n3a13.pdf.
4.Morete MC, Minson FP. Instrumentos para a avaliação da dor em pacientes oncológicos. Dor: Pesquisa, Clínica e Terapêutica, 2020[Acesso em: 16 ago. 2019];11(1):74-80. Disponível em: http://files.bvs.br/upload/S/1806-0013/2010/v11n1/a1503.pdf.
5.Instituto Nacional do Câncer (INCA). Tratamento do câncer: cirurgia.2021.[Acesso em: 15 jan. 2021]. Disponível em:https://www.inca.gov.br/tratamento/cirurgia.
6.Macedo ACPA, Romanek FARM, Avelar MCQ. Gerenciamento da dor no pós-operatório de pacientescom câncer pela enfermagem. Revista Dor, 2013[Acesso em: 15 jan. 2021];14(2):133-136. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806- 00132013000200012.
7.Minson FP, Assis FD, Vanetti TK, Sardá Junior J, Mateus WP, Giglio AD. Procedimentos intervencionistas para o manejo da dor no câncer. Einstein (São Paulo). 2012;10(3):292-5. https://doi.org/10.1590/S1679-45082012000300006.
8.Wiermann EG, Estevez Diz MDP, Caponero R, Lages PSM, Araujo CAS, Bettega RTC, Souto AKBA. Consenso Brasileiro sobre Manejo da Dor Relacionada ao Câncer. Revista Brasileira de Oncologia Clínica, Brasília, 2015[Acesso em: 15 set. 2020];10(38):132-143. Disponível em: https://www.sboc.org.br/sboc-site/revista-sboc/pdfs/38/artigo2.pdf.
9.Costa AIS, Chaves MD. Dor em pacientes oncológicos sob tratamento quimioterápico. Dor: Pesquisa, Clínica e Terapêutica, 2012[Acesso em: 15 set. 2020];13(1):45-49. Disponível em: ttps://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-00132012000100008.
10.Oliveira CM. Construção e validação de um instrumento imagético paraavaliação da intensidade e localização da dor em adultos com plexobraquialgia. BeloHorizonte. Tese [Doutorado em Enfermagem] - Escola de Enfermagem, Universidade Federal de Minas Gerais; 2012.
11.Silva VR, Martinez MR, Gradim CVC. Avaliação da dor em pacientes oncológicos. Revista de Enfermagem da UERJ, 2011[Acesso em: 16 ago. 2019];19(3):359-363. Disponível em: http://www.facenf.uerj.br/v19n3/v19n3a03.pdf.
12.Martinez JE, Grassi DC, Marques LG. Análise da aplicabilidade de três instrumentos de avaliação de dor em distintas unidades de atendimento: ambulatório, enfermaria e urgência. Revista Brasileira de Reumatologia, 2011[Acesso em: 21 set. 2020];51(4):304-308. Disponível em:https://www.scielo.br/pdf/rbr/v51n4/v51n4a02.pdf.
13..Borchartt DB, Sangoi KCM, Fontana RT, Lucca JCP, Cargnin MB. Avaliação das dimensões da dor no paciente oncológico. Nursing (São Paulo).2020; 23(266): 4308-4312.
14.Araujo, LC, Romero B. Pain: evaluation of the fifth vital sign. A theoretical reflection. Revista Dor [online]. 2015[Acessado 28 outubro 2022];16(4):291-296. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/1806-0013.20150060>.
15.Oliveira MM, Malta DC, Guauche H, Moura L, Silva GZ. Estimativa de pessoas com diagnóstico de câncer no Brasil:dados da pesquisa nacional de saúde, 2013. Rev. bras. epidemiol. 2015;18(2):146-157. Disponível em: https://www.scielo.br/pdf/rbepid/v18s2/1980-5497-rbepid-18-s2-00146.pdf. Acesso em: 07 dez. 2019.

16.Andrade JV, ALR, Araújo LSS, Mansur I, Freitas GA, Mendonça ET. Anos potenciais de vida perdidos no Brasil na última década emdecorrência do câncer. Revista Científica Univiçosa, 2018[Acesso em: 15 out. 2020]; 10(1)762-768. Disponível em: https://academico.univicosa.com.br/revista/index.php/RevistaSimpac/article/view/1133/1172.
17.Jemal A, Torre L, Soerjomataram I, Bray F (eds). The Cancer Atlas: third edition. [internet]. Atlanta, GA: American Cancer Society; 2019.[Acesso em: 16 out. 2020]. Disponível em: https://canceratlas.cancer.org/wp-content/uploads/2019/10/ACS_CA3_Book.pdf.
18.Instituto Nacional do Câncer (INCA). Estimativa 2018: Incidência de Câncer no Brasil. Ministério da saúde; 2018. [Acesso em: 15 ago. 2019].Disponível em: http://www1.inca.gov.br/estimativa/2018/.
19.Silva PA, Riul SS. Câncer de mama: fatores de risco e detecção precoce. Revista Brasileira de Enfermagem, 2011;64(6);1016-1021. Disponível em: https://www.redalyc.org/pdf/2670/267022538005.pdf. Acesso em:07 dez. 2019.
20.Paiva EP, Motta MCS, Griep RH.Conhecimentos, atitudes e práticas acerca da detecção do câncer de próstata. Acta Paulista de Enfermagem, 2010[Acesso em: 10 nov. 2020]; 23(1):88-93. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0103-21002010000100014&script=sci_arttext&tlng=pt.
21.Morbeck IAP *et al.* Diretrizes Oncológicas: Câncer de Próstata; 2019.[Acesso em 10 nov 2020]. Disponível em: https://diretrizesoncologicas.com.br/wp-content/uploads/2019/10/Diretrizes-oncologicas_separata_Prostata.pdf.
22. Santos-Quijada P, Fernandes P, de-Oliveira D, de-Oliveira-Santos B. Câncer de próstata: retrato de uma realidade de pacientes em tratamento. Revista de Enfermagem UFPE on line [Internet]. 2017; [Citado em 2022 Nov 20]; 11(6): 2490-2499. Disponível em: https://periodicos.ufpe.br/revistas/revistaenfermagem/article/view/23416
23.Pereira DT de S, Andrade LL de, Agra GA, Costa MML. Therapeutic conducts used in pain management in oncology. R. pesq. cuid. fundam. online [Internet]. 2015 [citado 20º de novembro de 2022];7(1):1883-90. Disponível em: http://seer.unirio.br/cuidadofundamental/article/view/3578.
24.Oliveira PM, Trindade LCT. Manejo da dor no paciente com doença oncológica: orientações ao médico residente. Revista do MédicoResidente, 2013[Acesso em: 17 out. 2020]; 15(4):298-304. Disponível em: http://www.crmpr.org.br/publicacoes/cientificas/index.php/revista-do-medico-residente/article/view/515/503.
25.Coelho JC, Santos J, Silva MAS, Meira KC, Valle AC. Conhecimento de enfermeiros residentes sobre o manejo da dor no câncer: a influência de uma intervenção educativa. rq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Paulo. 2016[Acesso em: 16 out. 2020];61(2);55-63. Disponível em: http://arquivosmedicos.fcmsantacasasp.edu.br/index.php/AMSCSP/article/view/113/109.
26.Oliveira AL, Palma Sobrinho N, Cunha BAS.Chronic cancer pain management by the nursing team. Revista Dor: Pesquisa, Clínica e Terapêutica, 2016[Acesso em: 17 out. 2020]; 17(3):219-222. Disponível em: https://www.scielo.br/pdf/rdor/v17n3/pt_1806-0013-rdor-17-03-0219.pdf.

27.Cunha FF, Rêgo LP. Enfermagem diante da dor oncológica. Dor: Pesquisa, Clínica e Terapêutica, 2015[Acesso em: 16 out. 2020]; 16(2);142-145. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1806-00132015000200142&script=sci_arttext&tlng=pt.
28.Valério AF, Fernandes KS, Miranda G, Terra FS. Difficulties faced by nurses to use pain as the fifth vital sign and the mechanisms/actions adopted: an integrative review. Brazilian Journal Of Pain,2019[Acesso em: 15 jan. 2021];2(1);67-71. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S2595-31922019000100067&script=sci_arttext&tlng=pt.
29.Sallum AMC DM, Sanches M. Dor aguda e crônica: revisão narrativa da literatura. Acta Paulista Enfermagem, 2012[Acesso em: 15 jan. 2021]; 25(1);150-154. Disponível em: https://www.scielo.br/pdf/ape/v25nspe1/pt_23.pdf.
30.Simões ASL. A dor irruptiva na doença oncológica avançada. Dor: Pesquisa, Clínica e Terapêutica, 2011[Acesso em: 15 jan. 2020]; 12(2):166-171. Disponívelem: https://www.scielo.br/pdf/rdor/v12n2/v12n2a14.pdf.
31.Penha JRL, Oliveira CC, Leite DB.Manejo de enfermagem no controle da dor no paciente oncológico. Biomotriz, 2020[Acesso em: 17 out. 2019]; 14(2):105-114. Fundação Universidade de Cruz Alta. Disponível em: ttps://revistaeletronica.unicruz.edu.br/index.php/biomotriz/article/view/40/115.
32.Kraychete D, Pimenta CA de M, Kurita GP, Corrêa CF, Castro MMC. Dor oncológica em cuidados paliativos: avaliação e tratamento. In: Cuidados paliativos: diretrizes, humanização e alívio de sintomas. São Paulo: Atheneu; 2011. [citado 2022 nov. 22]. Disponível em : https://repositorio.usp.br/item/002156456.
33.Silva MM da, Moreira MC, Leite JL, Erdmann AL. Indícios da integralidade do cuidado na prática da equipe de enfermagem na atenção paliativa oncológica. Rev. Eletr. Enferm. [Internet]. 2014 [citado 20º de novembro de 2022];16(4):795-803. Disponível em: https://revistas.ufg.br/fen/article/view/25700
34.Camargo FC, Iwamoto HH, Galvão CM, Pereira GA, Andrade RB, Masso GC. Competências e Barreiras para Prática Baseada em Evidências em Enfermagem: revisão integrativa. Rev. bras. enferm, 2018[Acesso em: 07dez. 2019]; 71(4);2030-2038. Disponível em: https://www.scielo.br/pdf/reben/v71n4/pt_0034-7167-reben-71-04-2030.pdf.
35.Pedrosa KKA, Oliveira I, Feijão A, Machado R. Enfermagem baseada em evidência: caracterização dos estudos no brasil. Cogitare Enfermagem, 2015[Acesso em: 07 dez. 2019];20(4):733-741. Disponível em: https://revistas.ufpr.br/cogitare/article/view/40768/26737.
36.Galvão CM. Níveis de evidência. Acta Paulista de Enfermagem,2006; 19(2); 5-5. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-21002006000200001. Acessoem: 07 dez. 2019.
37.Danski MTR, Oliveira GLR, Pedrolo E, Lind J, Johann DA. Importância da prática baseada em evidências nos processos de trabalho do enfermeiro. Ciênc. cuid. saúde, 2017[Acesso em: 07 dez. 2019];16(2);1-6.Disponível em: http://dx.doi.org/10.4025/cienccuidsaude.v16i2.36304.https://periodicos.uem.br/ojs/index.php/CiencCuidSaude/article/view/36304/20831.
38.Sousa LMM, Marques-Vieira CMA, Severino SSP, Antunes AV. A metodologia de revisão integrativa da literatura em enfermagem. Investigação em Enfermagem,2017[Acesso em: 07 dez. 2019]; 8(1):17-26. Disponível em:

https://repositorio-cientifico.essatla.pt/bitstream/20.500.12253/1311/1/Metodologia%20de%20Revis%c3%a3o%20Integrativa_RIE21_17-26.pdf.
39.Soares CB, Hoga LAK, Peduzzi M, Sangaleti C, Yonekura T, Silva DRAD. Revisão integrativa: conceitos e métodos utilizados na enfermagem [Internet]. Revista da Escola de Enfermagem da USP. 2014; 48(2): 335-345.[citado 2022 nov. 20] Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/reeusp/v48n2/pt_0080-6234-reeusp-48-02-335.pdf
40.Souza MT, Silva MD, Carvalho R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. Revista Einstein, 2010[Acesso em: 07 dez. 2019]; 8(1):102-106. Disponível em: https://www.scielo.br/pdf/eins/v8n1/pt_1679-4508-eins-8-1-0102.pdf.
41.Mendes KDS, Silveira RCCP, Galvão CM. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. Texto Contexto Enfermagem, 2008 [Acesso em: 21 set. 2020]; 17 (4):758-76. Disponível em: https://www.scielo.br/pdf/tce/v17n4/18.pdf.
42.Modesto AADA, Lima RLB, D'Angelis AC, Augusto DK. Um novembro não tão azul: debatendo rastreamento de câncer de próstata e saúde do homem. Interface - Comunicação, Saúde, Educação, 2018[Acesso em: 07 dez. 2019]; 22(64);251-262. Disponível em: https://www.scielosp.org/article/icse/2017.nahead/10.1590/1807-57622016.0288/pt/.
45.Oliveira DSS, Roque VA, Maia, LFS. A dor do paciente oncológico: as principais escalas de mensuração. Revista Científica de Enfermagem, 2019[Acesso em: 20 set. 2020]; 26(9):20-59. Disponível em: https://www.recien.com.br/index.php/Recien/article/view/289/pdf.
46. Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). Arthritis Care Res (Hoboken). 2011 Nov;63 Suppl 11:S240-52. doi: 10.1002/acr.20543.
47.Mendes P, Silva-Dantas-Avelino F, Ribeiro-dos-Santos A, Falcão L, Soares-Dias S, Silva-Soares A. Aplicação da escala de Mcgill para avaliação da dor em pacientes oncológicos. Rev enferm UFPE on line [Internet]. 2016 Ago 27; [Citado em 2022 Nov 20]; 10(11): 4051-4057. Disponível em: https://periodicos.ufpe.br/revistas/revistaenfermagem/article/view/11489
48.Eckeli FD, Teixeira RA, Gouvêa ÁL. Instrumentosde avaliação da dor neuropática. Revista Dor, 2016; 17(1): 20-22.Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1806-00132016000500020&script=sci_arttext&tlng=pt. Acesso em: 21 set. 2020.
49.Sardá Junior J, Nicholas MK, Pereira IA, Pimenta CA de M, Asghari A, Cruz RM. Validação da Escala de Pensamentos Catastróficos sobre Dor. Acta Fisiátr. [Internet]. 2008 [citado 20 de novembro de 2022];15(1):31-6. Disponível em: https://www.revistas.usp.br/actafisiatrica/article/view/102905
50. Rangon FB, Koga Ferreira VT, Rezende MS, Apolinário A, Ferro AP, Guirro ECO. Ischemic compression and kinesiotherapy on chronic myofascial pain in breast cancer survivors. J Bodyw Mov Ther. 2018 Jan;22(1):69-75. doi: 10.1016/j.jbmt.2017.04.005.

51.Franceschini J, Jardim JR, Fernandes ALG, Jamnik , Santoro IL. Reproducibility of the Brazilian Portuguese version of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire used in conjunction with its lung cancerspecific module. J Bras Pneumol. 2010[Acesso em: 10 nov. 2020];36(5):595-602. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132010000500011.
52.Servelhere KR, Fernandes YB, Ramina R, Borges G. Aplicação da escala SF-36 em pacientes operados de tumores da base do crânio. Arq. bras. neurocir, 2011[Acesso em: 10 nov. 2020];30(2);69-75. Disponível em: https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.1055/s-0038-1626496.pdf.
53.Bottega FH, Fontana RT. A dor como quinto sinal vital: utilização da escala de avaliação por enfermeiros de um hospital geral. Texto Contexto Enfermagem, Florianópolis, 2010[Acesso em: 15 jan. 2021];2(19);283-290. Disponível em: https://www.scielo.br/pdf/tce/v19n2/09.pdf.
54.Oliveira R, Silva L, Freitas C, Oliveira S, Pereira M, Leitão I. Medição da dor na prática clínica de enfermagem: revisão integrativa. Rev enferm UFPE on line [Internet]. 2014 Jul 5; [Citado em 2022 Nov 20]; 8(8): 2872-2882. Disponível em: https://periodicos.ufpe.br/revistas/revistaenfermagem/article/view/9996

1ST EDITION | VOLUME 1 | ISSUE 1
2022, AUGUST - DECEMBER | Mário Penna Journal

Article Integrative Review

PREVENÇÃO E TRATAMENTO DE LESÕES CUTÂNEAS PROVOCADAS POR INFILTRAÇÃO E EXTRAVASAMENTO DE DROGAS: Revisão Integrativa

PREVENTION AND TREATMENT OF SKIN INJURIES CAUSED BY DRUG INFILTRATION AND EXTRAVASSION: Integrative Review

Célia Maria de Oliveira
Escola de Enfermagem da Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, MG, Brasil
ORCID: 0000-0002-1937-7364
cmarioldout@gmail.com

Alice Cordeiro de Macedo
Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9212-702X
aliceacm@hotmail.com

Roberta Vasconcellos Menezes de Azevedo
Escola de Enfermagem da Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, MG, Brasil
ORCID: 0000-0002-7124-4059
robertaeeufmg@gmail.com

Eline Lima Borges
Escola de Enfermagem da Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, MG, Brasil
ORCID: 0000-0002-0623-5308
eline@enf.ufmg.br

RESUMO

O extravasamento de drogas administradas por via intravenosa pode ocorrer em vários contextos clínicos, e está predominantemente associado a cateteres venosos periféricos. O objetivo foi identificar na literatura evidências científicas sobre prevenção e tratamento de lesões cutâneas provocadas por infiltração e extravasamentos de drogas quimioterápicas, buscando métodos que norteiam as condutas de enfermagem, no intuito de aperfeiçoar os cuidados assistenciais aos pacientes submetidos a punção venosa. Trata-se de estudo de revisão integrativa realizado no portal BVS, nas bases de dados PubMed, Lillacs, Medline e BDENF. Foram utilizados os seguintes critérios de inclusão: artigos publicados sem limite de datas, nos idiomas português, inglês e espanhol. A amostra foi composta por oito estudos desenvolvidos em diversos países. A intervenção em caso de extravasamento requer fundamentação teórica e prática atualizada, uma vez que medidas de segurança no processo de administração de agentes quimioterápicos devem ser conhecidas pelas equipes de enfermagem, sendo de sua responsabilidade. Neste sentido, é fundamental monitorar a qualidade da assistência, refletir sobre a prática clínica com base naquilo que é observado e reforçar a cultura de segurança do paciente. Como

considerações finais, apesar de não existirem recomendações uniformes acerca da melhor estratégia a adotar no intuito de prevenir infiltração e extravasamento de drogas, o diagnóstico e tratamento adequados poderão prevenir sequelas a longo-prazo.

Palavras-chave: Cuidados de Enfermagem; Extravasamento de Materiais Terapêuticos e Diagnósticos; Cateterismo Periférico; Infusões e Extravasamentos e Necrose.

ABSTRACT

Extravasation of drugs administered intravenously can occur in several clinical contexts and is predominantly associated with peripheral venous catheters. The objective was to identify scientific evidence in the literature on the prevention and treatment of skin lesions, caused by infiltration and leakage of chemotherapeutic drugs, seeking methods that guide the practices practiced by nursing in order to improve the care provided to patients undergoing venipuncture. Method: Integrative review study carried out on the VHL portal, in the PubMed, Lillacs, Medline and BDENF databases. The following inclusion criteria were used: articles published without limit of dates, in Portuguese, English and Spanish. The sample consisted of eight studies developed in different countries. Intervention in the face of overflow requires updated theoretical and practical foundation, since safety in the administration process of chemotherapeutic agents is part of the nursing routine, being its responsibility. In this sense, it is essential to monitor the quality of care, reflect on clinical practice based on what is observed and reinforce the patient safety culture. As final considerations, although there are no uniform recommendations on the best strategy to adopt in order to prevent infiltration and leakage of drugs, adequate diagnosis and treatment may prevent long-term sequelae.

***Keywords**: Nursing Care; Extravasation of Therapeutic and Diagnostic Materials; Peripheral Catheterization; Infusions and Extravasations and Necrosis.*

Data de submissão: 04/11/2022.

Data de aprovação: 18/11/2022.

1. INTRODUÇÃO

O extravasamento de terapêutica intravenosa pode ocorrer em vários contextos clínicos e está predominantemente associado a cateteres venosos periféricos, sendo mais frequente na face dorsal das mãos, bordos radial e cubital dos antebraços, fossas ante cubitais, face dorsal dos pés, tornozelos e na proximidade de articulações.

A população melhor caracterizada é a de doentes oncológicos submetidos a quimioterapia intravenosa, e expostos a extravasamento de meios de contraste durante a realização de exames e procedimentos. Recém–nascidos e idosos

também podem estar mais suscetíveis por não serem consideradas as singularidades destas faixas etárias, ou por falta de conhecimento, planejamento e protocolos especializados para essa população.

A equipe de enfermagem é fundamental para reduzir os riscos e as lesões decorrentes da infiltração e do extravasamento, o que requer capacitação, habilidade técnica e o melhor dispositivo para punção, principalmente no caso das drogas vesicantes, cujo extravasamento causa danos ao tecido subjacente, provocando dor. A lesão produzida varia desde a irritação leve da pele à ulceração, com necrose tecidual. Tal situação afeta diretamente a qualidade de vida e o prognóstico do paciente, bem como gera custos elevados.

As lesões por infiltração e extravasamento são complicações que podem ocorrer durante a terapia intravenosa administrada tanto em dispositivos periféricos quanto centrais, produzidas pelo contato dos fármacos com os espaços perivasculares. O grau de acometimento tecidual depende do volume e das propriedades do fármaco extravasado. Os principais sinais e sintomas são: vermelhidão, edema, ausência de retorno venoso, parada na infusão, ardor, queimação e dor.

Vale destacar que drogas vesicantes podem causar reações cutâneas como flebite ou dor mesmo quando infundidas adequadamente. Já as não vesicantes raramente causam necrose ou ulceração mesmo quando extravasadas em grandes quantidades.

No Brasil, o Conselho Federal de Enfermagem (COFEN) por meio da resolução nº 210/1998[1], determina como atividade privativa do enfermeiro a administração de drogas quimioterápicas. A identificação de doentes com fatores de risco, técnica de cateterização correta e vigilância durante a administração de quimioterápicos são atribuições deste profissional na prevenção de lesões iatrogênicas. É importante que ao administrar drogas medicamentosas intravasculares como quimioterápicos, o enfermeiro saiba fazer um diagnóstico diferencial entre possíveis agressões de drogas irritantes e extravasamento de vesicantes. O reconhecimento imediato do extravasamento é fator determinante no prognóstico da lesão.

A percepção do pouco conhecimento sobre métodos e práticas para prevenção e tratamento de lesões cutâneas por infiltração e extravasamentos de fármacos, justifica uma revisão integrativa da literatura, buscando critérios que norteiam as condutas praticadas pela enfermagem, aperfeiçoando os cuidados assistenciais prestados aos pacientes submetidos a estes procedimentos.

Em relação aos quimioterápicos, mesmo com adoção de medidas de segurança do paciente, há dúvidas sobre as melhores estratégias e cuidados na sua administração. Neste sentido, nosso estudo busca identificar na literatura referências de boas práticas clínicas utilizadas na terapia intravenosa no intuito de garantir a segurança do paciente submetido a este tipo de tratamento.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Classificação

As drogas quimioterápicas podem ser classificadas de acordo com seu potencial de citotoxidade como vesicantes, não-vesicantes e irritantes. O potencial vesicante é a capacidade da droga de causar necrose tecidual em caso de extravasamento. Drogas classificadas como irritantes provocam ardor e inflamação temporária no local de extravasamento. Alguns quimioterápicos podem ser tanto irritantes quanto vesicantes. (2)

As drogas vesicantes ligantes ao DNA, quando se ligam aos ácidos nucleicos dos tecidos, geram radicais livres, inibem a síntese de proteínas e promovem a destruição progressiva, fazendo com que a lesão se torne mais profunda, extensa e dolorosa. O quimioterápico é retido no tecido durante longo tempo através de ligações de DNA. Pode permanecer por até 28 dias e aumentar a lesão em 5 cm a partir do local do extravasamento. Como exemplo, pode-se citar as drogas da classe das antraciclinas, antibióticos tumorais e alguns agentes alquilantes (3).

Por outro lado, as drogas vesicantes não ligantes ao DNA têm uma ação sobre as células saudáveis do tecido, são metabolizadas e mais facilmente neutralizadas. A lesão produzida por este tipo de droga é geralmente localizada,

com dor moderada e melhora ao longo do tempo. Como exemplo, citamos os Alcaloides da Vinca. [3]

Os vesicantes têm potencial de causar bolhas e ulceração quando extravasam da veia ou são inadvertidamente aplicados no tecido. Estatisticamente, a incidência de extravasamento é baixa: estima-se que 0,01% a 6,5% de todas as administrações de medicamentos citotóxicos resultem em extravasamento. [2]

2.2 Fatores de Risco

Todos os pacientes em uso de terapia intravenosa estão sob risco de extravasamento, no entanto há aspectos que favorecem sua ocorrência [4]. A punção repetida e a sua realização por profissionais inexperientes podem contribuir para um aumento do risco [5]. A administração de quimioterápicos em uma região previamente submetida à radioterapia pode causar reativação de toxicidade cutânea local. [6.7]

Pacientes submetidos a quimioterapia apresentam com frequência veias de pequeno calibre, frágeis e/ou móveis que aumentam o risco, por serem mais difíceis de puncionar [8]. Além disso, a maior frequência de punções, exigidas pelo tratamento oncológico, e a necessidade de permanência dos cateteres por longos períodos de tempo, aumenta a susceptibilidade para desgaste do material e ruptura por compressão [9].

Pessoas com doenças cutâneas generalizadas e com alterações patológicas dos tecidos também constituem grupo de risco [2].

Em pacientes com passado de extravasamento pode ser induzida uma resposta inflamatória remota no local da lesão de extravasamento anterior. A deposição de uma membrana ou a ocorrência de trombose sobre a ponta do cateter pode provocar refluxo da terapêutica administrada pelo local da flebotomia e a dificuldade de inserção leva a um risco aumentado de extravasamento. [4]

Pacientes com déficits sensitivos podem não referir dor associada ao extravasamento, e os pacientes com alteração do estado de consciência podem não ser capazes de verbalizar este sintoma, constituindo situações de maior risco [2].

2.3 Tratamento

Atualmente, não existem recomendações uniformes acerca da melhor estratégia a adotar e a grande maioria das intervenções descritas na literatura carece de evidência de eficácia com base em estudos significativos do ponto de vista clínico. Não há estudos randomizados sobre o tratamento em caso de extravasamento de quimioterápicos por razões éticas. [10].

A abordagem terapêutica envolve habitualmente uma combinação de medidas não-farmacológicas, farmacológicas específicas e cirúrgicas. A decisão clínica deve ser baseada nas propriedades do fármaco em questão, disponibilidade de antídotos e características das lesões. [10]

A cirurgia está indicada na presença de úlceras cutâneas ou necrose tecidual extensa, assim como na dor ou inflamação refratárias à abordagem conservadora inicial. Deve ser realizada tão cedo quanto possível, com excisão de todo o tecido necrótico, no intuito de amenizar a morbidade associada e reduzir o tempo de interrupção do tratamento dirigido à doença primária [11]. A reconstrução cirúrgica pode ser efetuada de imediato ou programada para mais tarde, envolvendo habitualmente enxerto cutâneo ou retalho. [11]

3. METODOLOGIA

3.1 Referencial teórico-metodológico

O interesse da enfermagem em buscar evidências científicas que possam embasar a resolução de problemas complexos da prática assistencial se faz necessário para que tomadas de decisões sejam pautadas em conhecimento. Dessa forma, o modelo de enfermagem baseado em evidências científicas ganha espaço na área profissional, buscando avaliar a prática e propor intervenções seguras na assistência à saúde [12].

A prática baseada em evidências (PBE) requer do profissional de saúde habilidades que permitam a busca, avaliação crítica e a síntese das evidências disponíveis acerca do tema investigado, destacando a revisão sistemática e

integrativa. Esse tipo de estudo requer uma síntese criteriosa de todas as pesquisas relacionadas a uma questão específica, sendo seu enfoque em estudos primários.

Os desenhos de estudos mais frequentes são: revisões de ensaios clínicos randomizados, estudos de coorte, caso controle, transversal, série e relato de casos. Outros delineamentos utilizados são: estudos de avaliação econômica, estudos qualitativos, metanálise [13].

A elaboração de um estudo de revisão integrativa deve considerar o estabelecimento de uma hipótese que será questionada no estudo, seleção da amostra a ser revisada, categorização e avaliação dos estudos, interpretação dos resultados e apresentação e síntese do conhecimento [13].

No intuito de garantir a confiança no uso dos resultados, os estudos científicos são classificados em níveis hierárquicos de evidência. Stetler *et al.* [14] classificou as evidências em seis níveis, sendo o nível 1 (mais forte) evidências resultantes da metanálise de múltiplos estudos controlados; nível 2: evidências obtidas em estudos individuais com delineamento experimental randomizado; nível 3: evidências de estudos quase-experimentais; nível 4: evidências de estudos descritivos (não-experimentais) ou com abordagem qualitativa; nível 5: evidências provenientes de relatos de caso ou de experiência; e o nível 6 (mais fraco): oriundas de opiniões de especialistas.

3.2 Método

Trata-se de uma revisão integrativa sobre a prevenção e tratamento de lesões cutâneas provocadas por infiltração e extravasamentos de drogas. A fim de nortear esse estudo foi escolhida a estratégia PICO, apresentada por Santos *et al.* [15]. Esta estratégia requer definição da pergunta de pesquisa e criação de estrutura lógica para a busca bibliográfica de evidências na literatura. PICO representa um acrônimo, para: Paciente, Intervenção, Comparação e *Outcomes* (desfecho). Considera-se então: P paciente, I: uso de drogas por via venosa, C: não foi aplicada, por não ser possível a comparação em estudo de revisão; O: extravasamento de drogas. Neste sentido, a pergunta norteadora foi: **Quais condutas e práticas clínicas devem ser utilizadas pelos profissionais de enfermagem, para problemas relacionados à terapia intravenosa?**

Este método é viável quando se deseja uma análise e resumo dos resultados obtidos na literatura, acerca do tema escolhido, de maneira sistemática e abrangente [16]. Os dados foram extraídos em março de 2020. Foi elaborado critério de busca bibliográfica na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), nas bases de dados *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Banco de Dados em Enfermagem (BDENF), a partir do cruzamento dos descritores em ciências da saúde: Cuidados de Enfermagem, Cateterismo Periférico, Infusões Intravenosas, Extravasamento de Materiais Terapêuticos e Diagnósticos e Necrose. (Quadro 1 e 2).

Resultaram da busca bibliográfica 734.701 artigos. Foram aplicados critérios de inclusão e exclusão. Os critérios de inclusão estabelecidos foram: estudos primários como ensaios clínicos randomizados, coorte, caso controle, transversal; artigos nos idiomas português, inglês e espanhol; neonatos, crianças, maiores de 18 anos e idosos de ambos os sexos. Os critérios de exclusão englobaram: estudos duplicados, estudos de revisão, estudos em animais e aqueles cuja temática não se encaixava na questão norteadora.

Quadro 1. Estratégia de busca

Base de dados	Estratégia de busca
PubMed	nursing care (734.701) AND extravasation of diagnostic and therapeutic materials (221) AND infusions, intravenous (79) AND catheterization, peripheral (32) AND necrosis (4)
BVS Brasil	nursing care **(**298.557**)** AND extravasation of diagnostic and therapeutic materials (181) AND catheterization, peripheral (30) AND infusions, intravenous (2) AND necrosis (2)
BVS	Cuidados de enfermagem AND extravasamento de materiais terapêuticos e diagnósticos AND cateterismo periferico AND necrose AND (collection:("06-national/BR" OR "05-specialized") OR db:("LILACS" OR "MEDLINE")) tw: (cuidados de enfermagem AND extravasamento de materiais terapêuticos e diagnósticos AND cateterismo periferico) AND (fulltext:("1") AND db:("BDENF" OR "LILACS") AND mj:("Cateterismo Periférico" OR "Extravasamento de Materiais Terapêuticos e Diagnósticos")) Cuidados de enfermagem AND extravasamento de materiais terapêuticos e diagnósticos AND cateterismo periferico AND (collection:("06-national/BR" OR "05-specialized") OR db:("LILACS" OR "MEDLINE")) AND (fulltext:("1") AND db:("MEDLINE" OR "BDENF" OR "LILACS") AND mj:("Cateterismo Periférico" OR "Extravasamento de Materiais Terapêuticos e Diagnósticos" OR "Equipe de Assistência ao Paciente" OR "Infusões Intravenosas").

Fonte: Elaborado pelos autores.

Quadro 2. Descritores

Descritor Inglês	Extravasation of Diagnostic and Therapeutic Materials	Nursing Care	Infusions, Intravenous	Catheterization, Peripheral	Necrosis
Descritor Espanhol	Extravasación de Materiales Terapéuticos y Diagnósticos	Atención de Enfermería	Infusiones Intravenosas;	Cateterismo Periferico	Necrosis
Descritor Português	Extravasamento de Materiais Terapêuticos e Diagnósticos	Cuidados de Enfermagem;	Infusões Intravenosas;	Cateterismo Periférico	Necrose
Sinônimos Português	Extravasamento de Meios de Contraste	Assistência de Enfermagem	Gotejamento Endovenoso	Cateterismo Arterial Periférico	Apoptose
Definição Português	Vazamento de materiais diagnósticos e terapêuticos do vaso onde foram introduzidos, para o tecido ou cavidade do corpo subjacente.	Cuidados prestados ao paciente pela equipe de enfermagem.	Administração por um longo prazo (minutos ou horas) de um líquido na veia por venopunção, deixando o líquido fluir pela ação da gravidade ou bombeando-o	Inserção de um cateter numa artéria periférica, veia ou vias aéreas, com fins diagnósticos ou terapêuticos.	Morte de células em um órgão ou tecido devido a doença, lesão ou compro- - meti- mento do suprimen- to sanguíne- o.

Fonte: Elaborado pelos autores.

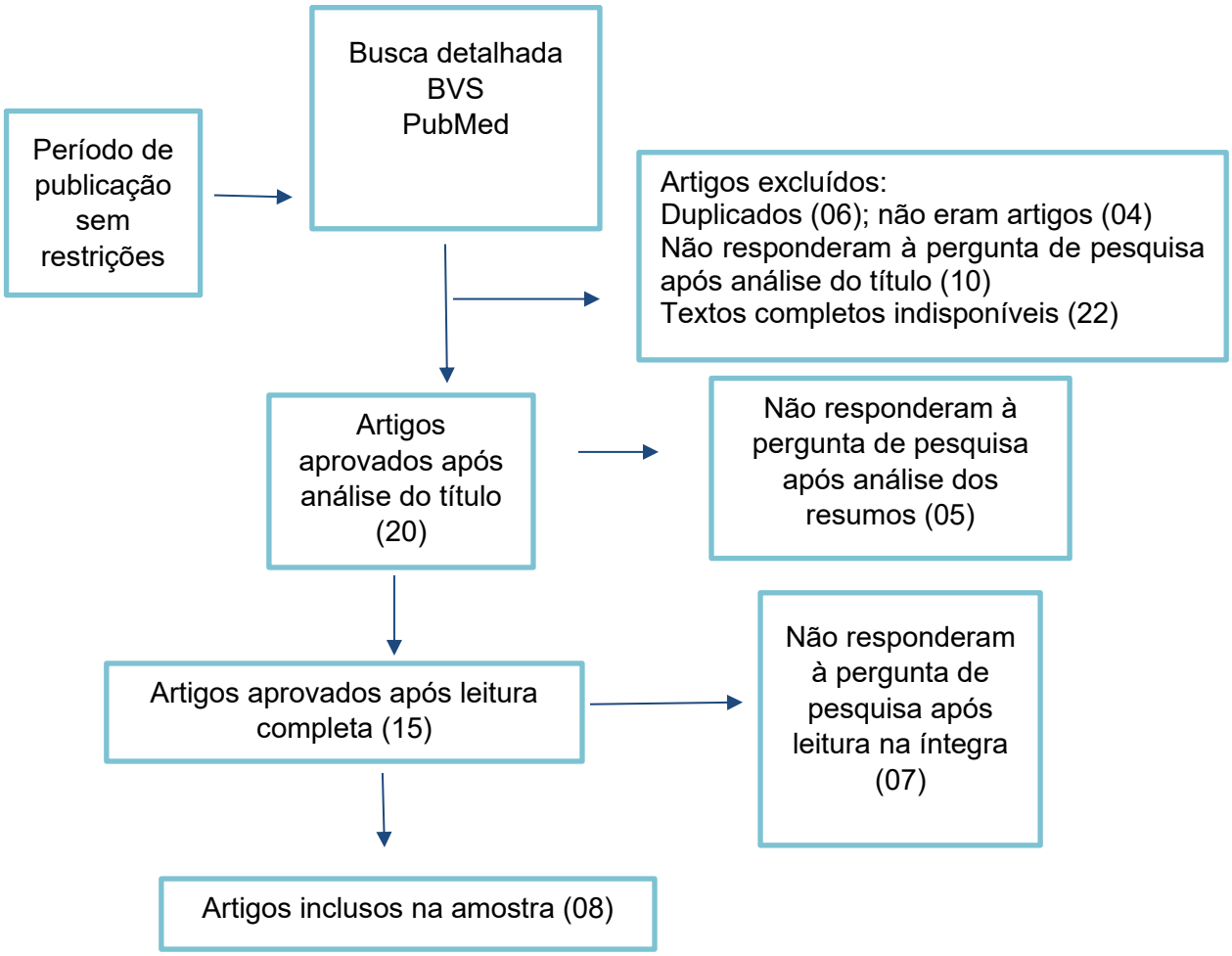


Figura 1. Fluxograma Síntese de coleta de dados

Fonte: Elaborado pelos autores.

4. RESULTADOS

Foi elaborado banco de dados a fim de facilitar a visualização e interpretação das informações analisadas. O Quadro 3 foi composto pelas informações: título do estudo, base de dados utilizada, ano de publicação, país de origem, objetivo do estudo e metodologia.

Quadro 3. Síntese de coleta de dados

Artigo	Título	Base de Dados	Ano/ País	Objetivo	Método
A1	Diretrizes para extravasamento da Sociedade Europeia de Enfermagem Oncológica.	Pubmed MEDLINE	2008/ Escócia	Direcionar os enfermeiros na detecção e gerenciamento dos extravasamentos vesicantes e estar preparados para administrar o tratamento baseado em evidências.	Em 2007, a *European Oncology Nursing Society* publicou diretrizes para prevenção, detecção e gerenciamento de extravasamento.
A2	"Prevenção e conduta contra o extravasamento da quimioterapia antineoplásica: uma revisão do escopo."	LILACS	2019/ Brasil	Identificar e sintetizar as evidências científicas sobre prevenção e conduta do extravasamento de agentes antineoplásicos em pacientes adultos realizado por enfermeiros.	Realizou-se pesquisa em cinco bases de dados eletrônicas, na Biblioteca Cochrane e em oito catálogos de teses e dissertações; Revisão do escopo
A3	"Prevenir e gerenciar extravasamentos de quimioterapia vesicante."	Pubmed MEDLINE	2010/ EUA	Atualizar políticas institucionais para gerenciar extravasamentos de quimioterapia vesicante.	Este artigo descreve as recomendações dos fabricantes, lista antídotos e tratamentos aprovados pelo FDA e analisa as diretrizes e recomendações publicadas.
A4	"Extravasamento intravenoso periférico: procedimento de enfermagem para tratamento inicial"	MEDLINE	2007/ EUA	Orientar os médicos em manejo dessa complicação	A abordagem é baseada na experiência clínica,estudos descritivos e relatórios de comitês de especialistas
A5	"Terapia IV: Reconhecendo as diferenças entre infiltração e extravasamento"	Pubmed MEDLINE	2008/ Doughert y	Identificar as principais diferenças entre complicações por infiltração e extravasamento de drogas.	A importância crucial da enfermagem para reduzir o risco de infiltração e extravasamento, através de seu conhecimento e habilidade em canulação e administração intravenosa e também em reconhecer os sinais e sintomas precoces de infiltração e extravasamento agindo rapidamente e eficazmente para limitar os danos nos tecidos.
A6	"Lesões por extravasamento em recém-nascidos: nossa experiência em cerca de 15 casos"	Pubmed MEDLINE	2013/ Costa do Marfim	Melhorar a perfusão tecidual e impedir a progressão da necrose tecidual	A abordagem é baseada na experiência clínica, estudos descritivos e relatórios de comitês de especialistas.

A7	"O Efeito do Programa de Gerenciamento de Infiltração Intravenosa em Crianças Hospitalizadas."	Pubmed MEDLINE	2016/ Coreia do Sul	Identificar o efeito do programa de manejo de infiltração intravenosa em crianças hospitalizadas.	Estudo Comparativo
A8	"Incidência de infiltração/extravasamento em recém-nascidos usando catéter venoso periféricoe fatores correlacionados"	Pubmed MEDLINE	2018 /Turquia	Identificar a incidência de infiltração e extravasamento em recém-nascidos usando cateter venoso periférico e fatores correlacionados.	Este estudo observacional examinou catéteres inseridos em recém-nascidos que estavam internados na unidade de terapia intensiva neonatal de um hospital estadual localizado no oeste da Turquia

Fonte: Elaborado pelos autores.

5.DISCUSSÃO

O tratamento endovenoso pode acarretar múltiplos eventos adversos, destacando-se o extravasamento, especialmente das drogas vesicantes e irritantes. O extravasamento pode ser descrito como escape acidental da droga ou solução administrada por via venosa para os tecidos adjacentes, que pode ocasionar danos ao paciente. (17)

A intervenção frente ao extravasamento requer fundamentação teórica e prática atualizada, uma vez que a segurança no processo de administração de agentes quimioterápicos faz parte das atribuições da enfermagem. (17).

Entre os eventos adversos associados à quimioterapia, como sepse, neutropenia, mucosite e distúrbios gastrintestinais, a ocorrência de extravasamentos constitui um evento importante, uma vez que o dano pode ser potencialmente devastador, com consequências a longo prazo, tais como comprometimento de nervos ou a necessidade de cirurgia reconstrutiva, podendo ter efeito mais debilitante para o paciente do que a sua doença primária (17).

Em 2007, a Sociedade Europeia de Enfermagem Oncológica publicou diretrizes para prevenção, detecção e gerenciamento de extravasamento. O gerenciamento recomendado inclui aquecimento tópico para extravasamentos de alcalóides de plantas e resfriamento tópico para Antraciclina e outros vesicantes antibióticos antitumorais. (18).

Estudo de Schulmeister [19] sobre prevenção e tratamento do extravasamento de quimioterapia em pacientes adultos mostrou que os sintomas podem ocorrer imediatamente ou vários dias após a injeção. Se não diagnosticados ou não tratados, podem resultar em necrose tecidual, tromboflebite, trombose venosa ou resultados graves que incluem incapacidade dos membros e comprometimento funcional, hospitalizações prolongadas, aumento dos custos hospitalares e aumento da morbidade e mortalidade. [20]

Embora os extravasamentos de quimioterápicos vesicantes não possam ser totalmente evitados, o risco de extravasamento pode ser reduzido. Neste sentido, se faz necessário envolver os pacientes nos esforços de prevenção; avaliar minuciosamente os pacientes que recebem vesicantes; selecionar um local adequado para a administração periférica de vesicantes e verificar se há retorno de sangue antes e durante a administração. Além disso, sempre que ocorrer extravasamento ou houver suspeita de que ele ocorreu, a administração vesicante deve cessar imediatamente e o antídoto ou tratamento apropriado deverá ser prontamente utilizado [19].

De acordo com Thigpen [20] as terapias específicas são baseadas na avaliação do grau da lesão. O gerenciamento dos danos teciduais após extravasamento intravenoso tem como finalidade melhorar a perfusão e impedir a progressão da necrose. A maior parte das lesões se resolve espontaneamente após a remoção do cateter intravenoso.

O profissional da enfermagem deve ser capaz de reconhecer os sinais e sintomas precoces de infiltração e extravasamento e agir de modo rápido e eficaz para limitar o dano tecidual. O primeiro sinal de possível extravasamento de drogas nos tecidos é dor e desconforto, portanto os pacientes devem ser informados sobre quais sintomas devem relatar imediatamente durante uma administração intravenosa de medicamentos. [20].

De acordo com Dougherty [21], o enfermeiro contribui para a redução do risco de infiltração e extravasamento através de seu conhecimento e habilidade técnica na administração intravenosa de medicamentos. O autor destaca a importância do profissional fazer a documentação precisa do procedimento para garantir a segurança do paciente e para se proteger em caso de litígio.

Melo *et al.* [17] pontuam que as lesões cutâneas provocadas por infiltração e extravasamento de fármacos vesicantes irritantes podem causar sérios danos ao paciente, com grande potencial de interferência nas atividades de vida diária de quem é acometido. É necessário que os profissionais estejam capacitados para avaliar a infiltração e extravasamento de forma sistemática, por meio da identificação da droga extravasada e exame físico completo, utilizando instrumentos validados. Nandiolo-Anelone [22] ressalta que a prevenção de extravasamento de drogas quimioterápicas e a imediata atenção quando da sua ocorrência são fundamentais para qualidade da assistência prestada.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Infiltração e extravasamento são complicações que podem ocorrer durante a terapia intravenosa administrada via dispositivos de acesso venoso periférico ou central. As lesões cutâneas decorrentes de infiltração e extravasamento de terapêutica intravenosa podem determinar complicações graves e/ou irreversíveis. A prevenção deve ser enfatizada através de diagnóstico e tratamento adequados, que evitem sequelas.

O monitoramento da qualidade da assistência é necessário, bem como a avaliação da prática clínica instituída, e o reforço da cultura de segurança do paciente, apesar de não haver recomendações uniformes acerca da melhor estratégia a adotar diante de eventos adversos.

O acompanhamento do paciente deve ser multidisciplinar e integral, considerando as particularidades de cada indivíduo submetido a administração intravenosa de medicamentos, gerenciando o risco de extravasamento. É importante que o paciente seja acompanhado por enfermeiros capacitados e por especialistas no tratamento de feridas cutâneas.

Por fim, é necessário a implementação de protocolos baseados em evidências científicas sobre prevenção e manejo do extravasamento de quimioterápicos e outras drogas.

REFERÊNCIAS

1.COFEN.Conselho Federal de Enfermagem. Resolução nº 210 de 01 de julho de 1998. Dispõe sobre a atuação dos profissionais de enfermagem que trabalham com quimioterápicos antineoplásicos dentro das normas de biossegurança estabelecidas pelo Ministério da Saúde conforme Portaria n. 170/SAS. São Paulo:COFEN. Documentos Básicos de Enfermagem.; 2001.
2.Schulmeister L. Extravasation management: clinical update. Semin Oncol Nurs. 2011;27(1):82-90. doi: 10.1016/j.soncn.2010.11.010.
3.Pérez Fidalgo JA, García Fabregat L, Cervantes A, Margulies A, Vidall C, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. Management of chemotherapy extravasation: ESMO--EONS clinical practice guidelines. Eur J Oncol Nurs. 2012;16(5):528-34. doi: 10.1016/j.ejon.2012.09.004.
4.Batista OMA, Moreira RF, Sousa AFL, Moura MEB, Andrade D, Madeira MZA. Fatores de risco para as complicações locais da terapia intravenosa periférica. Rev. Enferm. UFPI. [Internet] 2014;3(3):88-93. [acesso em 6 abr 2020]. Disponível:http://www.ojs.ufpi.br/index.php/reufpi/article/view/1540.
5.Souza NR, Bushatsky M, Figueiredo EG, Melo JTS, Freire DA, Santos ICRV. Emergência oncológica: atuação dos enfermeiros no extravasamento de drogas quimioterápicas antineoplásicas.Esc. Anna Nery Rev. Enferm.2017; 21(1): e20170009.
6. Al-Benna S, O'Boyle C, Holley J. Extravasation injuries in adults. ISRN Dermatol. 2013; 2013:856541. doi: 10.1155/2013/856541.
7.Payne, A. S. Extravasation injury from chemotherapy and other non-antineoplastic Vesicants. UptoDate; 2014. https://me-menu.com.ua/public/pdf/1857.pdf?c=0
8.Schneider F, Pedrolo, E. Extravasamento de drogas antineoplásicas: avaliação do conhecimento da equipe de enfermagem. REME rev. min. enferm.2011;15(4):522-529.
9. Hannon MG, Lee SK. Extravasation injuries. J Hand Surg Am. 2011;36(12):2060-5. doi: 10.1016/j.jhsa.2011.10.001.
10. Reynolds PM, MacLaren R, Mueller SW, Fish DN, Kiser TH. Management of extravasation injuries: a focused evaluation of noncytotoxic medications. Pharmacotherapy. 2014;34(6):617-32. doi: 10.1002/phar.1396
11. Susser WS, Whitaker-Worth DL, Grant-Kels JM. Mucocutaneous reactions to chemotherapy. J Am Acad Dermatol. 1999;40(3):367-98. doi: 10.1016/s0190-9622(99)70488-3.
12. Caliri, MHL, Marziale, MHP.A prática de enfermagem baseada em evidências: conceitos e informações disponíveis online. Revista Latino-Americana de Enfermagem [online]. 2000, 8(4):103-104. [Acessado 28 out 2022]. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0104-11692000000400015>.
13.Galvão, CM.Níveis de evidência. Acta Paulista de Enfermagem [online]. 2006[Acessado 28 Out 2022];19(2):5. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0103-21002006000200001>.
14. Stetler CB, Brunell M, Giuliano KK, Morsi D, Prince L, Newell-Stokes V. Evidence-based practice and the role of nursing leadership. J Nurs Adm. 1998;28(7-8):45-53. doi: 10.1097/00005110-199807000-00011.

15. Santos, CMC, Pimenta, CAM, Nobre, MRC.The PICO strategy for the research question construction and evidence search. Revista Latino-Americana de Enfermagem [online]. 2007 [Acessado 28 Out 2022];(3):508-511.Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0104-11692007000300023>.
16.Soares CB, Hoga, LAK, Peduzzi M, Sangaleti C, Yonekura T, DRAD. Integrative Review: Concepts And Methods Used In Nursing. Revista da Escola de Enfermagem da USP [online]. 2014; [Acessado 28 Out 2022] 48(02):335-345. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0080-62342014000002000020>.
17.Melo JMA, Oliveira PP, Souza RS, Fonseca DF, Gontijo TF, Rodrigues AB. Prevention and conduct against the Extravasation of antineoplastic chemotherapy: a scoping review.Rev. bras. Enferm.2020; 73(4): e20190008. http://dx.doi.org/10.1590/0034-7167-2019-0008.
18.Wengström Y, Margulies A; European Oncology Nursing Society Task Force. European Oncology Nursing Society extravasation guidelines. Eur J Oncol Nurs. 2008;12(4):357-61. doi: 10.1016/j.ejon.2008.07.003
19.Schulmeister L. Preventing and managing vesicant chemotherapy extravasations. J Support Oncol. 2010;8(5) 212-215. doi:10.1016/j.suponc.2010.09.002.
20. Thigpen JL. Peripheral intravenous extravasation: nursing procedure for initial treatment. Neonatal Netw. 2007;26(6):379-84. doi: 10.1891/0730-0832.26.6.379.
21. Dougherty L. IV therapy: recognizing the differences between infiltration and extravasation. Br J Nurs. 2008;17(14):896, 898-901. doi: 10.12968/bjon.2008.17.14.30656.
22.Nandiolo-Anelone KR, Allah KC, Cissé L, Bankolé SR, Oulaï M, Aké AY. Les accidents d'extravasation perfusionnelle chez le nouveau-né : une expérience de 15 cas [Extravasation injuries in newborns: our experience about 15 cases]. Chir Main. 2014;33(1):44-50. doi:10.1016/j.main.2013.11.007.

1ST EDITION | VOLUME 1 | ISSUE 1
2022, AUGUST - DECEMBER
Mário Penna Journal

Mini Review

ACONSELHAMENTO GENÉTICO NO CÂNCER GINECOLÓGICO HEREDITÁRIO

GENETIC COUNSELING IN HEREDITARY GYNECOLOGICAL CANCER

Anisse Marques Chami
Rede Mater Dei de Saúde, Belo Horizonte, MG, Brazil
ORCID: 0000-0002-2651-099
sissabe@gmail.com

Thalía Rodrigues de Souza Zózimo
Programa de Pós-Graduação em Genética, Instituto de Ciências Biológicas,
Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG, Campus Pampulha,
Belo Horizonte, MG, Brazil
ORCID: 0000-0001-8473-2548
trs.liia18@gmail.com

Leticia da Conceição Braga
Instituto de Inovação, Ensino e Pesquisa do Instituto Mário Penna
ORCID: 0000-0002-6181-9410
leticia.braga@mariopenna.org.br

Agnaldo Lopes da Silva Filho
Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina,
Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil
0000-0002-8486-7861
agnaldo.ufmg@gmail.com

RESUMO

O câncer epitelial de ovário e o câncer de endométrio apresentam uma alta taxa de mortalidade entre mulheres de todas as idades. Tanto na avaliação diagnóstica quanto de risco para essas neoplasias malignas deve-se considerar a possibilidade de uma etiologia hereditária, a qual pode ser identificável através de testes genéticos. O câncer de ovário de origem epitelial é um dos cânceres com maior relação com a hereditariedade, até 25% dos casos apresentam mutações germinativas identificáveis. Síndromes e/ou genes de alto risco para o câncer ginecológico como a Síndrome de predisposição ao câncer de mama e ovários associadas aos genes BRCA1/2, síndrome de Lynch aos genes MMR, Síndrome de Cowden ao gene PTEN, devem ser reconhecidas e podem ter impacto relevante para guiar condutas cirúrgicas e oncológicas. Entretanto, a abordagem faz-se através do processo do aconselhamento genético que é um processo dinâmico e que pode ser decisivo na avaliação do paciente oncológico e familiares em risco para câncer.

Palavras-chave: Câncer ginecológico, aconselhamento genético, testes genéticos.

ABSTRACT

Epithelial ovarian cancer (EOC) and endometrial cancer (EC), have a high mortality rate among women of all ages. Both the diagnostic and risk assessment for these malignancies, which can be identified through genetic tests, must be considered. EOC is one of the cancers most closely related to heredity, up to 25% of cases have identifiable germline mutations. Syndromes and/or high-risk genes for gynecological cancer, such as BRCA1/BRCA2 breast and ovarian cancer predisposition syndrome, Lynch syndrome-related MMR genes, and Cowden syndrome, with PTEN gene, among others should be recognized and can have a relevant impact on to guide surgical and oncological procedures. However, the approach is made through genetic counseling, which is dynamic and can be decisive in evaluating cancer patients and family members at risk for cancer.

***Keywords**: Gynecological cancer, genetic counseling, genetic testing.*

Data de submissão: 05/11/2022.
Data de aprovação: 25/11/2022.

1. INTRODUÇÃO

1.1 Abordagem genética clínica no câncer epitelial de ovários e câncer de endométrio

O conhecimento sobre a predisposição hereditária ao câncer evoluiu nas últimas décadas e muito se deve ao progresso da biologia molecular e do estudo de variantes somáticas e germinativas [1].

Em 2020 a estimativa de câncer em mulheres em todas as idades foi de 9.227.484 com uma mortalidade global de 4.429.3231. No mundo, os cânceres ginecológicos, de colo de útero, útero e ovários representam respectivamente o 4º, 6º e 8º lugares, com números de novos casos em 2020, de 604.27; 417.367; 313.9591. No Brasil, o câncer de ovário (CO) e o câncer de endométrio (CE) ocupam como o sétimo e oitavo cânceres mais comuns, com 6.650 e 6.540 novos casos, respectivamente, em 2020 [2]. Até o momento, não há rastreamento efetivo para detecção precoce da doença e, a maioria das mulheres diagnosticadas com CO tem como apresentação clínica a doença já avançada [3,4].

O CO, de origem epitelial, tem uma forte etiologia genética hereditária, representada em até 25% dos casos por mutações em genes *BRCA1/2*, cerca de 10% por mutações em outros genes e ainda 6%, por fatores poligênicos. Considerá-lo um câncer possivelmente hereditário é o primeiro passo para identificação de mulheres e famílias de alto risco [5].

Com os avanços tecnológicos, para os painéis genéticos pela metodologia de *Next Generation Sequencing (NGS)*, numerosos genes adicionais associados aos cânceres de mama e ovário, além de *BRCA1* e *BRCA2*, tornaram-se reconhecidos como o *ATM*, *CHEK2*, *PALB2*, *RAD51C*, *RAD51D*, entre outros. Contudo, esses genes são pouco explorados, apresentando, na maioria dos casos, ausência de informação sobre características fenotípicas e manifestações clínicas [6].

Embora os protocolos e consensos das sociedades médicas sejam atualizados com frequência sobre a importância de reconhecer pacientes com mutações nesses genes e como gerenciá-los para reduzir o risco de câncer [7], muitos genes carecem de evidências robustas para a elaboração de condutas médicas específicas. Por exemplo, as recomendações sugeridas apresentam procedimentos invasivos e com impacto relevante na qualidade de vida dos pacientes [7]. Isso dificulta a tomada de decisões sobre mastectomia redutora de risco (MRR), SORR, definição de prole e até mesmo testes genéticos, mesmo para genes de alta penetrância para câncer de mama e/ou ovário (BRCA1, BRCA2 CDH1, PTEN, PALB2 e TP53) [7].

Outra situação eminente, é a estimativa do risco absoluto em relação ao desenvolvimento de câncer ao longo da vida em pacientes com mutação no gene *ATM*, que é muito variável, chegando a 40% para portadores de câncer de mama e superior a 3% para portadores de câncer de ovário [7]. Via de regra, a literatura ainda não apresenta dados com evidências suficientes para as cirurgias redutoras de risco em pacientes portadores de mutações patogênicas no gene ATM. Mesmo assim, dados apresentados em análises do registro nacional norte americano de indivíduos com variantes germinativas detectadas em painéis multigenes, *PROSPECTIVE REGISTRY OF MULTIPLEX TESTING (PROMPT)*, revelam mulheres submetidas à SORR pelo fato de serem portadoras de mutações no gene ATM, por esse gene ter uma associação de risco também com CO, mas com evidência insuficiente quanto à redução de risco por SORR. Essa circunstância abrange outros genes, principalmente

de penetrância moderada para câncer de mama, cujo risco relativo (RR) para o câncer ao longo da vida é de duas a cinco vezes o risco basal/populacional [8,9]. Quanto ao risco para CO, estima-se que o risco populacional é de 1,3%. Apenas o histórico de CO, como doença na família, é considerado um importante fator de risco que eleva o RR para cerca de 3, embora não represente sozinho um fator de risco que justifique uma intervenção cirúrgica redutora de risco [8,10]. Se o risco cumulativo ao longo da vida ultrapassa 4%, a avaliação de custo-efetividade aponta em direção à cirurgia redutora de risco. No entanto, é preciso considerar cuidadosamente o momento da SORR, tendo em vista eventos pós-cirúrgicos, como a menopausa precoce dessas mulheres e impactos na qualidade de vida e saúde a longo prazo [11].

Para genes de alta penetrância em que o percentual de risco cumulativo é alto, como *BRCA1* e *BRCA2*, os quais chegam a 40% e 20%, respectivamente, os protocolos mais recomendados favorecem a SORR pois reduz a incidência do CO e diminui a mortalidade. Para outros genes em que a estimativa é maior que 10%, há evidências menos robustas, mas é considerável a abordagem cirúrgica em momento não antes dos 35-40 anos, como para os genes *MLH1* e *MSH2*. Para os demais dentro dessa faixa, deve-se considerar o momento cirúrgico mais próximo da menopausa (entre 45-50 anos) [8]. A tabela abaixo resume as informações sobre os genes de acordo com a associação de risco para CO e o grau do risco.

Já em relação à predisposição hereditária a câncer de endométrio, os principais genes em que variante patogênicas estão associadas ao risco são os genes *MLH1, MSH2* e *MSH6,* relacionados à Síndrome de Lynch (SL) e o gene *PTEN*, à Síndrome de Cowden (SC).

Estima-se que de 3% dos diagnósticos de câncer de endométrio representem pacientes com SL [12]. Vale ressaltar que SL é a síndrome de predisposição ao câncer hereditário com maior prevalência (P de mutações população (P=0,442%), para a qual o risco relativo para o CE é maior que 10 e, portanto, um alto risco [12, 13]. Embora a SC seja considerada uma síndrome rara em que a prevalência estimada é de 1 para 200.000 indivíduos, o risco para o CE também está dentro de uma faixa de alto risco [12, 14]. Existem outros genes para os quais há uma estimativa de risco para CE dentro de uma faixa intermediária, como o próprio gene

Tabela 1. Associação e estimativa de risco para genes relacionados ao câncer de ovários de origem epitelial.

Gene	Associação de risco	grau do risco (%)
BRCA1	sim	>20
BRCA2	sim	>10
MLH1	sim	>10
MSH2	sim	>10
MSH6	sim	3-10
PMS2	incerto	3
EPCAM	incerto	sem dados
BRIP1	sim	>10
RAD51C	sim	>10
RAD51D	sim	>10
PALB2	sim	3-5
ATM	sim	3-4
CHEK2	Não	-

Fonte: Adaptado[9]

BRCA1, entretanto, os estudos ainda mostram dados conflitantes para definição de medidas de redução de risco específicas voltada para o câncer de endométrio em mulheres portadoras de mutações em gene *BRCA* [10, 4].

1.2 Os mecanismos de reparo do DNA e os genes de risco para o câncer ginecológico

Fatores exógenos ou endógenos danificam continuamente o DNA, resultando em instabilidade genômica e desenvolvimento do câncer. Tais danos podem ser reparados por intrincadas vias de reparo de danos no DNA (DDR) que atuam em diversos processos fisiológicos, envolvendo aproximadamente 450 genes que codificam centenas de proteínas para atuar na detecção, sinalização e reparo de lesões [15]. O sistema DDR inclui principalmente vias de reparo por excisão de bases,

reparo por excisão de nucleotídeos, reparo de incompatibilidade, vias de junção de extremidades não homóloga (JENH) e reparo de recombinação homóloga (RRH). A via de reparo por excisão de bases é eficaz no reparo de quebras de fita simples, mas as quebras de DNA de fita dupla requerem reparo confiável para a sobrevivência da célula, pois são mais letais e citotóxico ao genoma e são comumente reparadas por mecanismos como a Junção de extremidade não homóloga e recombinação homóloga [16, 17].

A Junção de extremidade não homóloga é a via de reparo predominante nas células humanas que não utiliza uma sequência molde para o reparo, podendo acontecer em todo o ciclo celular, incluindo a fase G1. Essa via está associada à instabilidade genômica devido à capacidade de adicionar ou perder bases nitrogenadas durante o reparo, o que geralmente se manifesta como variantes *missense* ou *frameshift* [18]. Por outro lado, a recombinação homóloga é uma via de reparo de alta fidelidade pois, além de ser um mecanismo altamente regulado, tem como pré-requisito utilizar uma cromátide-irmã ou cromossomo homólogo como modelo para o reparo [19]. Nessa via, são ativadas muitas proteínas de reparo como BRCA1, BRCA2, RAD51 e parálogas, ATM, PALB2 e outras proteínas da chamada via de Fanconi. Essas proteínas interagem entre si para reconhecer o dano e formar uma fita de nucleoproteína que catalisa a invasão da fita e o emparelhamento homólogo com a molécula de DNA intacta, formando a fita dupla de DNA [20]. Diferente da JENH, a recombinação homóloga é um mecanismo limitado às fases S e G2 e por ser livre de erros, garante a conservação do genoma [21]. Contudo, a distinção da via de reparo depende da profundidade da quebra, da disponibilidade de um molde e da fase do ciclo celular [22].

Em algumas circunstâncias, onde a célula é cancerígena e incapaz de realizar o RRH, outros mecanismos como JENH, são ativados e este, é mais propenso a erros [15]. Assim, a deficiência de recombinação homóloga (DRH) causa instabilidade genômica. A exploração desse fenômeno e o reconhecimento de biomarcadores como a poliadenosina-difosfato ribose polimerase (PARP), que é uma enzima capaz de restaurar danos celulares e regular eventos moleculares. A partir desse conhecimento surgiram os primeiros estudos para terapia alvo por DRH [23]. A PARP detecta o dano ao se ligar à lesão do DNA para facilitar a ribosilação do ADP pós-

traducional com ajuda do substrato NAD+ (nicotinamida adenina dinucleotídeo) que permite o desenrolamento da cromatina para reparo através da interação com histonas [15]. A inibição de PARP tornou-se alvo na terapia antitumoral, em que os inibidores de PARP (iPARP) são uma classe de medicamentos destinada a combater células deficientes no reparo do DNA [15]. Dois mecanismos de ação podem ser alcançados com os iPARP: o primeiro envolve a inibição da atividade enzimática de PARP1 e PARP2, ligando-se ao sítio de interação com o cofator β-NAD+; e o segundo age bloqueando a PARP1, impedindo sua liberação no local danificado, o que leva à morte celular em células deficientes no reparo de dsDNA (Figura 1) [19]. Assim, os iPARP têm sido uma medida terapêutica no tratamento de tumores malignos germinativos e somáticos (esporádicos), pois ao inibir a atividade da PARP, ativa o mecanismo de letalidade sintética e morte celular [24, 25].

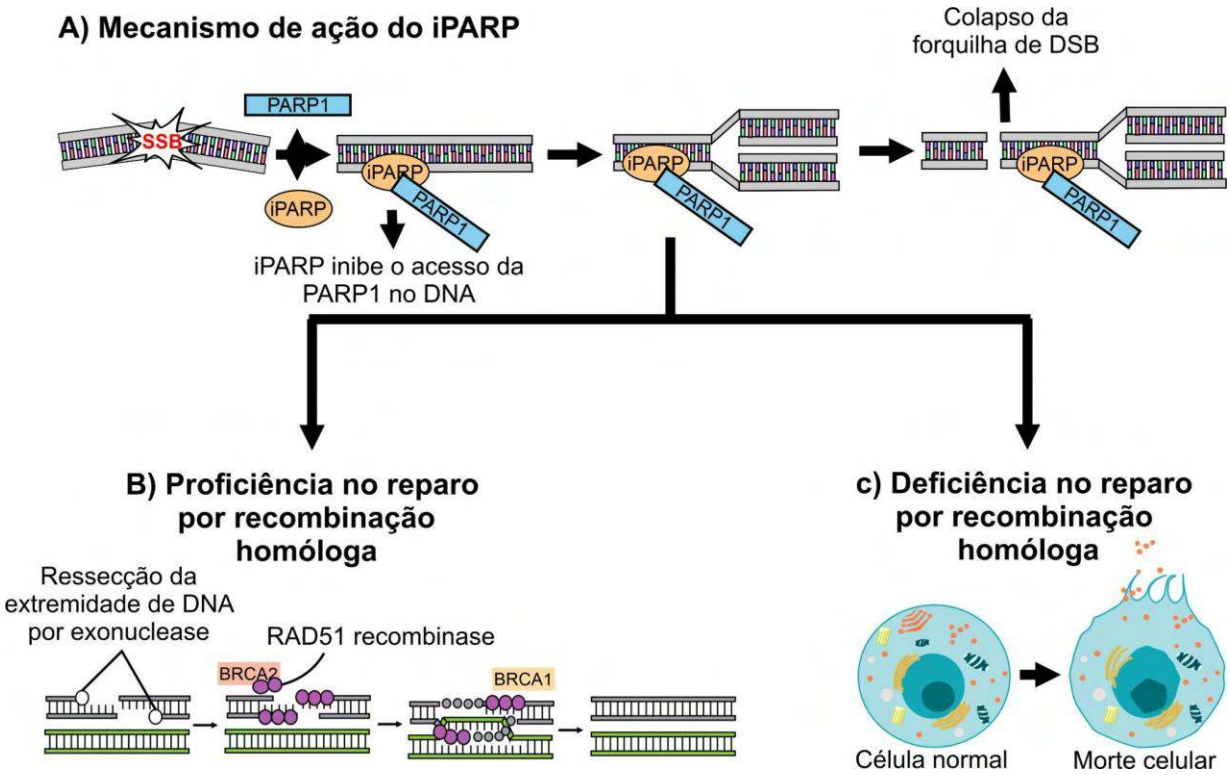


Figura 1. Atividade do inibidor de PARP no reparo de DNA. Em A, o iPARP inibe o reparo de quebras de DNA de fita simples (single-stranded DNA breaks - SSBs).

Assim, os SSBs são convertidos em quebras de fita dupla (Double-stranded DNA breaks - DSBs) durante a replicação, gerando o colapso na forquilha. Em B, as DSBs podem ser reparadas por

recombinação homóloga, através da interação entre proteínas nucleares, por exemplo BRCA1, BRCA2, RAD51 e proteínas parálogas, quando a célula é proficiente. Mas, quando há deficiência da via de recombinação homóloga, como no caso de células tumorais, a resolução de quebras de fita dupla ficam comprometidas, levando à morte celular (C).
Fonte: Desenvolvida pelas autoras, adaptada do artigo 15.

1.3 Perspectivas de dados nacionais para o câncer de mama e ginecológico hereditário

No cenário nacional, até pouco tempo, os estudos publicados ainda concentravam os dados nos genes *BRCA1* e *BRCA2* [26, 27, 28]. Recentemente, Guindalini *et al*., 2022 reportou um estudo realizado com perfil de mutações germinativas em mulheres com câncer de mama que realizaram painel NGS para mutações germinativas em genes associados ao câncer hereditário [29]. Esse estudo foi de grande relevância para a comunidade, uma vez que demonstrou que na população brasileira há um cenário diverso e diferente do esperado para a população mundial. De 1663 mulheres testadas com câncer de mama, a taxa de detecção de variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas foi de 20,1% (354). Além disso, demonstrou uma heterogeneidade alélica, uma vez que 188 variantes distintas foram detectadas em 23 genes e chamou a atenção para uma alta taxa de mutação no gene TP53 (10,5%) representada, principalmente pela variante R337H, que representou 70% das variantes em TP53 [29].

A Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) incluiu na lista de exames com cobertura pelos planos de saúde da rede privada, a pesquisa de mutações em genes *BRCA1* e *BRCA2* em casos específicos de câncer de mama e Painel NGS para os genes associados ao risco para câncer de mama, ovários e outros tipos de câncer em determinadas situações, em que há dados clínicos para se avaliar diagnósticos diferenciais de mais de uma síndrome de predisposição ao câncer [30]. Com relação à saúde pública, há possibilidade do teste de mutações germinativas nos genes *BRCA1* e *BRCA2* no Sistema Único de Saúde (SUS), de acordo com Projetos de Lei que delega ao SUS a cobertura dos testes para pesquisa de mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2* em mulheres com histórico familiar de diagnóstico de câncer de mama e/ou ovário. Entretanto, ainda não dispomos desses testes para auxiliar na

abordagem de diagnóstico de câncer hereditário para essas mulheres na rede pública [31].

Mas a perspectiva é de que um número cada vez maior de pacientes, tanto da rede privada quanto pública, realizarão testes genéticos para guiar a escolha de tratamento do câncer, manejo de redução de risco e aconselhamento familiar. Portanto, é necessário compreender melhor o genótipo e fenótipo das variantes destes genes, mais comuns ou mais raros, dentro de um contexto populacional específico.

2. REVISÃO

2.1 Aconselhamento genético e testes genéticos na abordagem do câncer ginecológico

2.1.1 O Aconselhamento Genético

A medicina genômica é uma prioridade estratégica e crescente para muitos sistemas de saúde e o aconselhamento genético (AG) faz parte deste contexto.

O AG é um processo de comunicação que capacita pacientes e famílias a tomar decisões autônomas e usar essas informações diante de uma condição genética hereditária. Esse processo é conduzido por um profissional treinado para realização do AG [32]. Uma das principais ferramentas utilizadas no AG são os testes genéticos que podem ter várias finalidades, que vão desde exames simples como análise de uma única mutação, análise de vários genes por NGS ou mesmo estudo do exoma ou genoma completo. Mundialmente, os avanços na tecnologia genômica são reconhecidos e fornecem dados em escala acessível e tem o potencial para fornecer diagnóstico direcionado de baixo custo através de testes genéticos de alta complexidade [33]. Assim, é importante atentarmos para medicina genômica dentro de um contexto ético e multidisciplinar na abordagem dos pacientes e com profissionais capacitados para lidar com essas informações.

Quanto aos princípios para avaliação de risco de câncer hereditário, a decisão para realização de teste genético e abordagem do manejo clínico do paciente envolve etapas distintas: o aconselhamento pré-teste e o pós-teste. No aconselhamento pré-teste, o paciente é orientado quanto aos tipos de teste, a escolha do teste mais apropriado e quais as implicações e limitações do mesmo no âmbito pessoal e familial. Já no momento pós teste, são discutidas condutas e orientações diante do resultado do teste [7].

O aconselhamento genético é um processo dinâmico, que evolui não só com o conhecimento, mas também com a evolução e mudanças que ocorrem na vida do indivíduo. Questões importantes são abordadas no AG voltadas para fatores sociais, econômicos e psicológicos. Muitas vezes a percepção de risco do paciente depende muito da forma como é transmitida pelo profissional assistente. Geralmente, a avaliação de risco para câncer se baseia em estimativa de risco ao longo da vida (*lifetime risk*). Isso não representa, necessariamente, o risco de ter câncer a qualquer momento ou nos próximos cinco a dez anos. O risco ao longo da vida, por exemplo, para uma mulher sadia de 25 anos e portadora de mutação em gene *BRCA1*, é de 70% ao longo dos próximos 60 anos, mas é menos de 1% de ter um câncer de mama naquele momento [34]. O câncer de ovário encontra-se entre os critérios de indicação de indicação do teste genético usados pela agência Nacional de Saúde tendo impacto na decisão terapêutica.

2.1.2 Possibilidade de resultados dos testes germinativos e a complexidade para interpretação de variantes

Existem critérios estabelecidos para classificação das variantes detectadas nos testes genéticos. Esses critérios são estabelecidos pelo Colégio Americano de Genética Médica e Genômica e a Associação de Patologia Molecular - *The American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology - ACMG/AMP*, e permitem classificar as variantes em [35]:

- Benignas (VB) e provavelmente benignas (VPB), cuja interpretação não está associada a um evento causal para uma doença genética;

- Variante de significado incerto (VUS), em que não haja evidências para classificar a variante e nem associar à doença
- Provavelmente patogênica (VPP) e patogênica (VP), cuja variante representa um achado genotípico de associação causal.

O passo a passo para análise de uma variante depende de informações de base clínica e laboratorial que permitem guiar a classificação também de acordo com o ACMG/AMP. Essa análise se baseia nos seguintes quesitos [36]:

(i) Correlação genótipo-fenótipo: existe alguma associação entre o achado laboratorial e a clínica do paciente?

(ii) Patogenicidade:

_O efeito da mutação em nível molecular é relevante?;

_Trata-se de uma mutação com frequência alélica baixa de acordo com banco de dados? Mutações com baixa frequência alélica populacional tendem a ser patogênicas;

_ A mutação já foi descrita nos bancos de dados?;

_Haploinsuficiência - fenômeno comum em genes de suscetibilidade ao câncer hereditário, em que uma cópia mutante é suficiente para predispor o fenótipo variante/mutado;

_ Variação do aminoácido (aa): o tipo de substituição do aa pode ser uma evidência para patogenicidade da mutação;

_ Conservação dos aa através de espécies - análise conservacional;

_ Análise de modelo de predição “in silico" - programas computacionais são preditores de efeito da variante em questão;

(iii) Análise constitucional;

(iv) Avaliação da fração alélica - dependendo da fração alélica encontrada, sugere-se que as mutações são de linhagem germinativa, somática ou pode se tratar de um evento pós-zigótico associado ao mosaicismo;

(v) Estudo de segregação familial - análise da segregação da variante em familiares afetados e assintomáticos pode ser uma pista para interpretação e correlação genótipo-fenótipo das variantes;

(vi) Análise da variante e outros tecidos do paciente - auxílio para esclarecer se a mutação é somática ou pode ser um mosaicismo.

Considerando essas análises, classifica-se cada variante de acordo com os critérios que são de patogenicidade e de benignidade. A partir desta interpretação, usa-se uma regra para unir esses critérios e, então, classificar cada variante. Uma variante é classificada como VUS quando não é possível obter informações suficientes para classificá-la como VP, VPP, VB ou VPB.

Os resultados sobre a classificação das variantes em genes incorporados nos painéis NGS podem variar entre informativos quando positivos para variantes patogênicas ou não informativos quando negativos para variantes patogênicas ou presença de VUS. Entretanto, mesmo que existam critérios para padronizar a classificação dessas variantes, ainda assim há discordância de resultados. Ressalta-se que a colaboração entre laboratórios para tornar essas mutações evidentes na literatura e nos bancos de dados é fundamental [37, 38].

Além dos testes germinativos, o estudo de mutações ou padrões moleculares no tecido tumoral são ferramentas importantes para guiar terapia oncológica. Mutações germinativas podem ser detectadas em painéis tumorais somáticos. Estima-se que 12 -17% dos tumores sequenciados têm uma mutação germinativa patogênica em genes de suscetibilidade [39]. Entretanto, embora o teste somático possa revelar que uma mutação é germinativa, a sensibilidade para detecção dessas mutações pode ser menor em testes somáticos. Até 5% das mutações germinativas em genes *BRCA1* e *BRCA2* no CO epitelial podem não ser detectadas na amostra tumoral [40].

Em relação ao câncer de endométrio, tendo em vista a alta prevalência da Síndrome de Lynch, o teste no material tumoral pode revelar a instabilidade de microssatélites por imunohistoquímica, que é uma característica dos tumores associados à SL. A pesquisa de instabilidade de microssatélites poderia ser considerada para todos os casos de câncer de endométrio como parte do "rastreamento universal" [41, 42].

3. DISCUSSÃO

Atualmente, uma vez que o diagnóstico do câncer ginecológico auxilia na elaboração de uma estratégia de tratamento oncológico é fundamental a solicitação de avaliação genética somática ou germinativa. Essa estratégia visa facilitar e otimizar as possíveis condutas médicas a serem tomadas pelo paciente e com os profissionais de saúde assistentes [40]. O que temos que ter em mente é que o teste genético pode trazer informações que vão além da determinação dessa proposta imediata. Recomenda-se que o paciente receba uma orientação pré e pós teste para que ele seja informado sobre o impacto do teste para o planejamento do tratamento e outros planejamentos futuros, além das possibilidades de resultados informativos ou não-informativos [40].

Para muitos genes de suscetibilidade ao câncer, incorporados nos painéis NGS, a magnitude de risco é pouco conhecida e a baixa prevalência de mutações torna difícil evoluir com essa estimativa de risco [43]. Muitas interpretações conflitantes são de baixa significância clínica porque a discrepância da classificação varia entre uma interpretação benigna/provavelmente benigna ou VUS. Portanto, a conduta clínica acaba por se basear mais na história pessoal e familiar do paciente em conjunto com o resultado do teste [7]. No entanto, a identificação de uma VUS pode ocasionar incerteza para os pacientes e profissionais de saúde, gerar uma “ansiedade” frente ao resultado e supervalorizar o risco de uma conduta médica voltada para um alto risco de câncer [9].

A interpretação das variantes depende, principalmente, de bons testes funcionais e banco de dados de variantes bem estabelecidas. Além disso, compartilhar informações clínicas com o laboratório, ou seja, apresentação de dados fenotípicos passíveis de serem analisados com o genótipo e a colaboração por parte dos laboratórios clínicos com especialistas reconhecidos, provavelmente, melhoraria a consistência na interpretação de variantes entre laboratórios e corpo clínico [37]. Refinar a classificação das variantes possibilitaria melhor assistência ao paciente. Embora as variantes de significado incerto sejam passíveis de reclassificação ao

longo do tempo, não devem ser utilizadas como informação para tomada de condutas médicas [40].

4. CONCLUSÃO

Há uma interface crescente entre a prática oncológica e genética clínica na abordagem do paciente com ou sem risco para câncer. O manejo de redução de risco é variável de acordo com cada gene ou síndrome e implica na assistência ao indivíduo de forma multidisciplinar. É importante contextualizar os manejos propostos nos protocolos e nível de evidência para guiar condutas, considerando a nítida evolução do conhecimento em genética na etiologia do câncer, no manejo de redução de risco, nas terapias oncológicas e classificação de variantes.

REFERÊNCIAS

1. Ngeow J, Eng C. Precision medicine in heritable cancer: when somatic tumour testing and germline mutations meet. NPJ Genom Med,2016;37:1:15006. https://doi.org/10.1038/npjgenmed.2015.6.
2. Observatório Global do Câncer (iarc.fr). Disponível em >http://gco.iarc.fr<. Acesso em 26/12/2021
3. Paulino E, de Melo AC, Silva-Filho AL et al. Panorama of Gynecologic Cancer in Brazil. JCO Glob Oncol, 2020;6:1617-1630.
4. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics. CA Cancer J Clin, 2020;70:7-30. https://doi.org/10.3322/caac.21590.
5. Henderson JT, Webber EM, Sawaya GF. Screening for Ovarian Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. JAMA. 2018;319(6):595-606.
6. Buys SS, Sandbach JF, Gammon A et al. A study of over 35,000 women with breast cancer tested with a 25-gene panel of hereditary cancer genes. Cancer. 2017;123(10):1721-1730. https://doi.org/10.1002/cncr.30498.
7. National Cancer Comprehensive Network Clinical Practice Guidelines in Oncology: genetic/familial high risk assessment: colorectal. Version 1.2022. NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment.Diponível em: Guidelines Detail (nccn.org) - Acesso em dezembro de 2022.
8. Liu YL, Breen K, Catchings A, et al. Risk-Reducing Bilateral Salpingo-Oophorectomy for Ovarian Cancer: A Review and Clinical Guide for Hereditary Predisposition Genes. JCO Oncol Pract,2021;28. https://doi.org/10.1200/OP.21.00382.
9. Balmaña J, Digiovanni L, Gaddam P, et al. Conflicting Interpretation of Genetic Variants and Cancer Risk by Commercial Laboratories as Assessed by the

Prospective Registry of Multiplex Testing. J Clin Oncol, 2016;34:4071-4078. https://doi.or/10.1200/JCO.2016.68.4316.
10. Stratton JF et al. A systematic review and meta-analysis of family history and risk of ovarian cancer. Br J Obstet Gynaecol,1998;105:493-9. https://doi.or/10.1111/j.1471-0528.1998.tb10148.x.
11. Manchanda R et al. Specifying the ovarian cancer risk threshold of 'premenopausal risk-reducing salpingo-oophorectomy' for ovarian cancer prevention: a cost-effectiveness analysis. J Med Genet,2016;53:591-9. https://doi.or/10.1136/jmedgenet-2016-103800.
12. Dörk T et al. Genetic Susceptibility to Endometrial Cancer: Risk Factors and Clinical Management. Cancers (Basel),2020;25:12-2407. https://doi.org/10.3390/cancers12092407.
13. Haraldsdottir S, Rafnar T, Frankel WL, et al. Comprehensive population-wide analysis of Lynch syndrome in Iceland reveals founder mutations in MSH6 and PMS2. Nat Commun,2017;8:14755. https://doi.org/10.1038/ncomms14755.
14. Yehia L and Charis Eng. PTEN Hamartoma Tumor Syndrome. G. PTEN Hamartoma Tumor Syndrome - GeneReviews® - NCBI Bookshelf (nih.gov). Acesso em 28/02/2022.
15. Coyne GO'S et al. PARP Inhibitor Applicability: Detailed Assays for Homologous Recombination Repair Pathway Components. Oncotarget. 2022;165-180. https://doi.org/10.2147/OTT.S278092
16. WilsonIII DM, Deacon AM, Duncton MAJ et al. Fragment- and structure-based drug discovery for developing therapeutic agents targeting the DNA Damage Response. Prog Biophys Mol Biol, 2021;163:130-142. https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2020.10.005
17. Jasin M, Rothstein R. Repair of Strand Breaks by Homologous Recombination. CSHperspect, 2013. https://doi.org/10.1101/cshperspect.a012740.
18. Andres SN et al. A human XRCC4-XLF complex bridges DNA. Nucleic Acids Res, 2012;40:1868-78. https://doi.org/10.1093/nar/gks022.
19. Yin, C et al. Homologous Recombination Repair in Biliary Tract Cancers: A Prime Target for PARP Inhibition? Cancers 2022;14:2561. https://doi.org/10.3390/cancers14102561.
20. Sullivan MR, Bernstein KA. RAD-ical New Insights into RAD51 Regulation. Genes (Basel),2018:9(12):629. https://doi.org/10.3390/genes9120629.
21. Martino J, Bernstein KA. The Shu complex is a conserved regulator of homologous recombination. FEMS Yeast Research,2016:16. https://doi.org/10.1093/femsyr/fow073.
22. Arnoult N, Correia A, Ma J et al. Regulation of DNA repair pathway choice in S and G2 phases by the NHEJ inhibitor CYREN. Nature, 2017;549(7673):548-552. https://doi.org/10.1038/nature24023.
23. Kobayashi H et al. Hereditary breast and ovarian cancer susceptibility genes (Review). Oncol Rep,2013;30:1019-1029. https://doi.org/10.3892/or.2013.2541.
24. Harter P, Mouret-Reynier MA, Pignata S et al. Efficacy of maintenance olaparib plus bevacizumab according to clinical risk in patients with newly diagnosed, advanced ovarian cancer in the phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial. Gynecol Oncol, 2022;164:254-264. https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2021.12.016.

25. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1 or BRCA2 Mutated Breast Cancer. N Engl J Med, 2021;384:2394-2405. http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2105215.
26. Palmero EI, Carraro DM, Alemar B, et al. The germline mutational landscape of BRCA1 and BRCA2 in Brazil. Sci Rep, 2018;8:1–10.
27. Oliveira ES, Soares BL, Lemos S, et al. Screening of the BRCA1 gene in Brazilian patients with breast and/or ovarian cancer via high-resolution melting reaction analysis. Fam Cancer, 2016;15(2):173–81.
28. Cipriano NM, de Brito AM, de Oliveira ES et al. Mutation screening of TP53, CHEK2 and BRCA genes in patients at high risk for hereditary breast and ovarian cancer (HBOC) in Brazil. Breast Cancer,2019:26:397–405. http://dx.doi.org/10.1007/s12282-018-00938-z.
29. Guindalini RSC, Viana DV, Kitajima JPFW et al. Detection of germline variants in Brazilian breast cancer patients using multigene panel testing. Sci Rep, 2022;12:4190. http://dx.doi.org/10.1038/s41598-022-07383-1.
30. Brasil. Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS. Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde 2021 - Anexo II Diretrizes de utilização para cobertura de procedimentos na saúde suplementar. Resolução Normativa - RN no 456/2021.
31. Projeto de Lei obriga SUS a cobrir exame dos genes BRCA1 e BRCA 2 - Instituto Oncoguia. Disponível em: http://www.oncoguia.org.br. Acesso em 15 de Outubro de 2022.
32. Patch C, Middleton A. Genetic counseling in the era of genomic medicine. Br Med Bull, 2018;126:27-36.
33. Davies SC. Annual Report of the Chief Medical Officer 2016, Generation Genome. London: Department of Health; 2017.
34. Henson JW, Resta RG. Genetic Counseling Considerations. In: Diagnosis and management of hereditary cancer. 1st edn. London:Elsevier;2021. p. 40-41.
35. Richards S, Aziz N, Bale S et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med,2015;17:405423. https://doi.org/10.1038/gim.2015.30.
36. Henson JW, Resta RG. ACMG Evidence of pethogenicity. In: Diagnosis and management of hereditary cancer. 1st edn. London: Elsevier;2021, p. 68-69.
37. Pepin MG, Murray ML, Bailey S, et al. The challenge of comprehensive and consistent sequence variant interpretation between clinical laboratories. Genet Med. 2016;18(1):20-4. https://doi.org/10.1038/gim.2015.31.
38. Harrison SM, Dolinsky JS, Knight Johnson AE, et al. Clinical laboratories collaborate to resolve differences in variant interpretations submitted to ClinVar. Genet Med,2017;19:1096-1104. https://doi.org/10.1038/gim.2017.14.
39. Schrader KA, Cheng DT, Joseph V et al. Germline Variants in Targeted Tumor Sequencing Using Matched Normal DNA. JAMA Oncol, 2016;2:104-11. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.5208.
40. Konstantinopoulos PA, Norquist B, Lacchetti C, et al. Germline and Somatic Tumor Testing in Epithelial Ovarian Cancer: ASCO Guideline. J Clin Oncol, 2020;38:1222-1245. https://doi.org/10.1200/JCO.19.02960.

41. Randall LM, Pothuri B. The Genetic Prediction of Risk for Gynecologic Cancer. Gynecol Oncol,2016;141:10-6. https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.03.007.
42. Yurgelun MB, Hampel H. Recent Advances in Lynch Syndrome: Diagnosis, Treatment, and Cancer Prevention. Am Soc Clin Oncol Educ Book, 2018;38:101-109. https://doi.org/10.1200/EDBK_208341.
43. Easton DF, Pharoah PD, Antoniou AC, et al. Gene-panel sequencing and the prediction of breast-cancer risk. N Engl J Med, 2015;372:2243-57. https://doi.or/10.1056/NEJMsr1501341.

1ST EDITION | VOLUME 1 | ISSUE 1
2022, AUGUST - DECEMBER
Mário Penna Journal

Mini Review

BAP1, BIOMARCADOR DE PROGNÓSTICO EM GLIOBLASTOMA?

BAP1, PROGNOSTIC BIOMARKER IN GLIOBLASTOMA?

Anna Carolina Tavares de Oliveira
Instituto de Inovação, Ensino e Pesquisa do Instituto Mário Penna
ORCID: 0000-0002-2101-0967
ac.tavaresoli@gmail.com

Ramon de Alencar Pereira
Instituto de Inovação, Ensino e Pesquisa do Instituto Mário Penna
ORCID: 0000-0002-8170-9171
ramon2alencar@gmail.com

Izabela Ferreira Gontijo de Amorim
Instituto de Inovação, Ensino e Pesquisa do Instituto Mário Penna
ORCID: 0000-0003-3660-4167
izabelafg@yahoo.com.br

Leonardo Augusto Wendling Henriques
Pós-Graduação em Cirurgia, Faculdade Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais
ORCID: 0000-0001-6099-2038
leonardoawh@gmail.com

Paulo Guilherme de Oliveira Salles
Instituto de Inovação, Ensino e Pesquisa do Instituto Mário Penna
ORCID: 0000-0001-8839-3491
paulo.salles@mariopenna.org.br

Marcelo Magaldi Ribeiro de Oliveira
Pós-Graduação em Cirurgia, Faculdade Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais
ORCID: 0000-0003-4156-0242

Leticia da Conceição Braga
Instituto de Inovação, Ensino e Pesquisa do Instituto Mário Penna
ORCID: 0000-0002-6181-9410
leticia.braga@mariopenna.org.br

RESUMO

O diagnóstico tardio é um fator que determina mau prognóstico para os pacientes com câncer, especialmente para tumores cerebrais agressivos, como o glioblastoma (GBM), em que a taxa de sobrevida média, em 1 ano, chega a 30% dos casos. Neste contexto, a busca por biomarcadores para detecção precoce da doença e avaliação prognóstica é de fundamental importância para melhorar os resultados clínicos dos pacientes com GBM. O presente estudo trata-se de uma revisão bibliográfica do tipo narrativa. Foram analisados 33 artigos, selecionados entre os anos de 2007 a 2022, considerando a proteína BAP1 e sua relação com o estabelecimento do GBM. O gene *BAP1,* localizado no *locus* 3p21.1, codifica o domínio catalítico primário da proteína BAP1, que tem como função remover sinais de ubiquitina de substratos proteicos. BAP1 atua em diversas vias de sinalização celular, tais como: morte celular, controle do ciclo e proliferação celular, resposta de danos ao DNA e modificação da cromatina e quando alterado favorece o estabelecimento de uma neoplasia. Embora, a proteína BAP1 tenha sido considerada como um biomarcador tumoral candidato a avaliar prognóstico em diferentes tipos de tumores, mais investigações são necessárias para elucidar melhor as interações desse alvo e seu potencial papel como biomarcador em tumores do sistema nervoso central, incluindo GBM.

Palavras-chave: biomarcador, glioblastoma, BAP1.

ABSTRACT

A longer time to diagnosis determines a poor prognosis in cancer patients, mainly in aggressive brain tumors, such as glioblastoma (GBM), determining an average 1-year survival in 30% of cases. In this context, the biomarkers research for early detection and prognostic evaluation is very important to improve outcomes of GBM patients. The present study is a narrative literature review. We analyzed 33 articles, selected between the years 2007 and 2022, considering the BAP1 protein and its relationship with the establishment of GBM neoplasms. The BAP1 gene, located on 3p21.1 locus, encodes the primary catalytic domain of the BAP1 protein, which removes ubiquitin signals from protein substrates. BAP1 acts in many cell signaling pathways that regulate the tumors establishment, such as cell death, cell cycle control and proliferation, DNA damage response, and chromatin modification. Although BAP1 has been considered a candidate tumor biomarker for prognosis response in different types of tumors, further investigations are necessary to determine these target interactions and their role as a biomarker in central nervous system tumors, including GBM.

Keywords: *biomarker, glioblastoma, BAP1.*

Data de submissão: 30/10/2022.

Data de aprovação: 14/11/2022.

1. INTRODUÇÃO

Os tumores do sistema nervoso central (SNC) são formados pela proliferação autônoma e não regulada de células no tecido cerebral, em nervos cranianos, nervos espinhais, na medula espinhal e meninges.(1) Estes tumores compreendem uma gama de mais de 100 subtipos histologicamente distintos com diferentes epidemiologias, aspectos clínicos, terapêuticas e desfechos. (2)

No mundo, em termos de incidência, o câncer do SNC ocupa a décima terceira posição em homens e a décima sexta posição entre as mulheres. Apesar de incomuns, são neoplasias que causam grande morbidade e possuem baixa expectativa de vida, causando importante impacto nos cuidados com a saúde. (4) No mundo, em 2018, foram estimados 162 mil novos casos em homens e 134 mil em mulheres. Esses dados correspondem a um risco estimado de 4,2/100 mil homens e 3,6/100 mil mulheres. (3) Para o Brasil, estimam-se 5.870 novos casos de câncer do SNC em homens e 5.230 em mulheres, para cada ano do triênio 2020-2022. Esse

valor corresponde a um risco estimado de 5,61 novos casos a cada 100 mil homens e de 4,87 novos casos a cada 100 mil mulheres. [5]

O Glioblastoma (GBM) é o tumor maligno cerebral mais agressivo, com expectativa média de vida de cerca de 15 meses, desde o momento do diagnóstico até o óbito. [4] A classificação anterior da OMS separava os GBM em dois tipos principais baseados em mutações nos genes da isocitrato desidrogenase (*IDH*) 1 ou 2. Os GBM *IDH* não mutado são responsáveis por mais de 90% dos casos. Atualmente, a caracterização dos GBM usa o perfil molecular *IDH* selvagem, mutações no promotor do gene *TERT*, nos cromossomos 7/10 e *EGFR* para sua classificação. [1] Histologicamente, os GBM são tumores mitoticamente ativos caracterizados por proliferação microvascular, necrose ou ambos, com características morfológicas distintivas. [1,6]

A incidência aumenta com a idade e os homens são os principais afetados.[6] Para a maioria dos pacientes com GBM, não há causa conhecida da doença, uma pequena minoria (< 5%) tem uma alteração germinativa crítica que predispõe os indivíduos a muitos tipos de tumores, incluindo GBM. [7] Ainda segundo os autores, menos de 20% dos pacientes com GBM possuem um forte histórico familiar de câncer e a única exposição causal bem estabelecida é de radiação ionizante – no entanto, apenas uma parcela muito pequena é causada por esta exposição. [7]

As apresentações clínicas do GBM estão tipicamente relacionadas com o aspecto funcional da área envolvida do cérebro, enquanto tumores em certas áreas causam fortes sintomas, como: fraqueza persistente, dormência, perda de visão ou alteração da linguagem, em outras áreas pode resultar em sintomas mais sutis, tais como: disfunção executiva, distúrbios de humor, fadiga e distúrbios discretos de memória. [5] Dores de cabeça como sintoma inicial não são incomuns e geralmente estão associadas a efeitos de massa significativos, seja diretamente do tumor ou por obstrução do sistema ventricular. [7] Atualmente, a ressonância magnética padrão faz parte do conjunto de ferramentas mais sensíveis para o diagnóstico inicial do GBM. No entanto, há algumas limitações, tais como a mimetização de outras lesões, como tumores de origens não gliais e infecções, sendo necessário o uso de técnicas

auxiliares para o diagnóstico assertivo. Uma lesão definível é identificada por imagem, normalmente, quando o tumor está em um estado avançado. [7]

A intervenção neurocirúrgica ainda é o primeiro passo para uma gestão eficaz do GBM. [8] Uma série de técnicas foram aprimoradas nos últimos anos para maximizar o efeito da cirurgia oncológica e facilitar o impacto da subsequente terapia adjuvante, como técnicas de mapeamento intra-operatório e ressecção microcirúrgica agressiva, que podem ser utilizadas com segurança mesmo quando os tumores ocupam caminhos funcionais essenciais. [9] No entanto, embora diferentes estratégias terapêuticas tenham sido aplicadas à prática clínica, a ressecção cirúrgica dos tumores combinada com a radioterapia pós-operatória e quimioterapia a base de agentes alquilantes (temozolomida) permanece como a forma de tratamento padrão há mais de 10 anos. [10] Ademais, a taxa de sobrevida média, em 1 ano, ainda é inferior a 30%.[6] Neste contexto, a busca por biomarcadores para detecção prognóstica é de fundamental importância, tendo em vista a elevada letalidade da doença e a tardia identificação da mesma.

2. MINI REVIEW

O GBM é uma doença causada pelo somatório de alterações genéticas e epigenéticas adquiridas ao longo do tempo. [5] Dentre os potenciais fatores de risco conhecidos estão as exposições ambientais à arsênio, chumbo e mercúrio, exposições ocupacionais (trabalhadores na indústria petroquímica, de borracha, plástico e gráfica), exposição à radiação ionizante, obesidade e fatores intrínsecos, tais como: a predisposição genética e deficiência do sistema imunológico. [5] Essa complexidade de fatores determinam a heterogeneidade do GBM em múltiplos níveis (genômico, morfológico, celular, clínico e funcional), o que dificulta o diagnóstico e a intervenção terapêutica adequada, enfatizando a necessidade de identificar biomarcadores para diagnóstico precoce, bem como biomarcadores que permitam uma correta estratificação do paciente quanto aos seus desfechos clínicos e biomarcadores para terapia personalizada. [5] Além disso, o prognóstico ruim do GBM

destaca a necessidade de desvendar os mecanismos moleculares críticos subjacentes à sua progressão para desenvolver novas estratégias terapêuticas. [11]

Nesse contexto, uma proteína que modula várias vias relacionadas à tumorigênese pode ser uma candidata promissora para o papel de biomarcador preditivo e/ou prognóstico para o GBM. A proteína BAP1 (BRCA1-Associated Protein 1), codificada pelo gene *BAP1*, foi originalmente descoberta em 1998 como uma nova hidrolase terminal de ubiquitina, enzima responsável pela remoção da ubiquitina de substratos protéicos. [12] A BAP1 inicialmente foi demonstrada com a localização nuclear de *BAP1*, onde sua interação primária foi vinculada à BRCA1 (BReast CAncer type 1), conhecida como supressor tumoral responsável por coordenar a resposta de dano de DNA por meio do mecanismo de reparo por recombinação homóloga[17], destacando assim o papel de BAP1 também com uma proteína supressora tumoral. [12] Nos anos seguintes, inúmeros grupos de pesquisa revelaram que *BAP1* também atua como um supressor tumoral independentemente de BRCA1, através de sua atividade deubiquitinante, regulando outras proteínas envolvidas na modulação de vias importantes da carcinogênese, tais como: reparo de danos ao DNA, controle de ciclo celular, modificação da cromatina, morte celular programada e resposta imune. [13]

Dado o papel multifuncional da BAP1 em muitas vias celulares implicadas no câncer, não é de surpreender que o gene *BAP1* esteja mutado em uma variedade de tumores como mecanismo de pressão seletiva em prol da carcinogênese. Alterações da BAP1 são mais comumente associadas ao melanoma uveal, mesotelioma maligno, melanoma cutâneo, carcinoma de células renais e várias outras malignidades e podem ocorrer tanto na forma mutações germinativas quanto somáticas. [12] As mutações observadas em *BAP1* são principalmente mutações inativas, como deleções cromossômicas no lócus 3p21.1 ou variantes genéticas no próprio gene *BAP1*, principalmente substituições de nucleotídeos únicos (SNPs), levando à sua perda de função. [14]

2.1 Mecanismos moleculares modulados pela atividade enzimática BAP1

2.1.1 Modificação da cromatina

Um dos papéis biológicos fundamentais do *BAP1* é seu envolvimento na modificação epigenética da cromatina no núcleo[15,16]. Em 2010 foi descrito, em Drosophila, que proteínas do grupo Polycomb (PcG) Calypso (homóloga a BAP1), se liga a ASX (homólogo do ASXL1/2/3 em mamíferos) e forma o complexo ubiquitinase repressivo polycomb (PR-DUB). [15] O complexo PR-DUB utiliza a atividade catalítica do *BAP1* para modelar a cromatina, removendo a monoubiquitina da histona H2A em seu resíduo de lisina 119 (H2AK119ub1). [15] Esta função de PR-DUB, é conservada em células de mamíferos. Entretanto, o complexo repressivo Polycomb 1 (PRC1) apresenta atividade oposta à função de PcG. [15] A ubiquitinação da histona H2 é conhecida por desempenhar um papel significativo na resposta a danos no DNA. [18] PRC1 é uma E3-ligase que facilita a monoubiquitinação da histona H2AK119, levando à modificação da cromatina e ao silenciamento genético. [15,16]

2.1.2 Resposta à danos no DNA

BAP1 mostrou-se ligar o complexo BRCA1/BARD1. *BARD1* (BRCA1 Associated Ring Domain 1) é uma ligase de ubiquitina E3 e regula a via de sinalização ao reparo de danos ao DNA. [19] Ainda segundo esses autores, *BAP1* modula a função do complexo BRCA1/BARD1, vinculando-se ao domínio em anel de *BARD1* e inibindo a função ligase E3 de BARD1, bem como, ao deubiquitinar sítios de ubiquitinação BRCA1/BARD1. [18,19] Mais recentemente, foi demonstrado que a inibição do gene *BAP1* por shRNA resulta na hipersensibilidade das células à radiação ionizante, por impedir a interação entre BAP1 e o complexo BRCA1/BARD1 e sugerindo que, de fato, BAP1 pode ser necessária para mediar o reparo a danos no DNA. [19] Outros estudos mostraram ainda que o *BAP1* é recrutado para locais de quebras duplas no DNA, onde sabidamente é necessário recrutar fatores de resposta à danos ao DNA, como BRCA1 e RAD51 (RAD51 recombinase), a fim de permitir o reparo por recombinação homóloga (RH). [20,21] RH e a atividade de recombinase do *RAD51* é

central para três vias principais de reparo de quebra de fita dupla: conversão de genes, hibridização de fita dependente de síntese e replicação induzida por ruptura dependente do *RAD51*. [29]

O complexo BRCA1/BARD1/BAP1 mostrou-se recentemente envolvido na promoção do RH mediado pelo RAD51. [20] Para demonstrar como BAP1 era necessário para RH eficaz, esses autores investigaram se a depleção de BAP1 influenciava o acúmulo dos componentes de RAD51 e BRCA1 nos locais de dano ao DNA, onde era necessário o RH e observaram que nas células com deleção de BAP1, a formação do complexo de proteínas para RH, como RAD51 e BRCA1, foi reduzida. Somadas, essas evidências sugerem que o BAP1 desempenha um papel extenso na coordenação do BRCA1, BARD1 e RAD51 no processo de RH, processo esse que mantém a estabilidade do genoma e é suscetível à desregulação no câncer.

2.1.3 Controle do ciclo celular e proliferação celular

O BAP1 está envolvido na ubiquitinação do fator transcricional HCF1 (*host cell factor-1*), composto por HCF-1N e HCF-1C, que está envolvido em uma série de processos que controlam o ciclo celular. [22] O motivo de ligação à HCF1 de BAP1 se liga HCF-1N e medeia a ubiquitinação de HCF-1N. Sabe-se que o HCF 1 atua na promoção da progressão do ciclo celular através do controle da fase G1/S. [23] Isso acontece porque HCF1 recruta enzimas modificativas de histona, como metiltransferases, acetil transferases e deacetilases, para modificar a estrutura da cromatina em promotores de genes da família de fatores transcricionais E2F e promover a subsequente mudança de fases do ciclo celular. [23] Contudo, a função de BAP1 também é necessária para a transição de células da fase G1 para S do ciclo celular em células tumorais humanas de melanoma uveal OCM1[24]. Usando essa linhagem transfectada com BAP1 shRNA, os autores reduziram o nível de BAP1, fazendo com que ocorresse a parada do ciclo celular na fase G1. [24] O estudo mostrou ainda que BAP1 não regula o ciclo celular alterando seu próprio nível de expressão, mas que o silenciamento do gene *BAP1*, reduz seu nível de expressão, que provoca a subexpressão de genes da família E2F, essenciais para a iniciação da fase S e

subsequente transição G1/S. Outros estudos também mostram resultados da parada no ciclo celular em células HeLa e NCI-H226 com baixa expressão de BAP1, demonstrando que BAP1 é crucial na transição G1/S. [19, 30]

2.1.4 Morte celular programada

Estudos sugerem um papel emergente da BAP1 na coordenação de processos de morte celular programada. Em 2017 foi demonstrada uma nova função da BAP1 na modulação do tipo 3 inositol-1,4,5-trifosfato-receptor (IP3R3) e na promoção da apoptose em fibroblastos derivados de biópsias de pele e em linhagens celulares. [25] Os autores mostraram que a BAP1 estava localizada no retículo endoplasmático, contrariando descrições anteriores que sua localização exclusivamente nuclear. Em seguida, a BAP1 liga e ubiquitina o IP3R3, levando à liberação de cálcio do retículo para o citosol e mitocôndrias, e consequentemente ativando a iniciação de vias apoptóticas. [25] Além disso, células BAP1$^{+/-}$ com expressão de BAP1 reduzida, foram resistentes à execução da apoptose. Esses dados fornecem uma justificativa poderosa que a maior incidência de câncer em pacientes portadores de BAP1$^{+/-}$ pode ser devido à combinação das atividades nuclear e citoplasmática reduzidas de BAP1 simultaneamente. [25]

A BAP1 também está envolvida em outras formas de morte celular programada, como a ferroptose. Neste tipo de morte celular, dependente de ferro, há um estresse metabólico devido a diminuição da cistina e incremento das espécies reativas de oxigênio, que resultam na peroxidação lipídica. [31] Análises transcriptômicas, epigenômicas e genômicas de câncer integradas ligaram *BAP1* a processos biológicos relacionados ao metabolismo. Nesses processos, entre os genes envolvidos na 'resposta ao estresse oxidativo', o processo biológico mais significativamente enriquecido de genes com regulação negativa de BAP1 da análise GO (do inglês *Gene Ontology*), foi o gene *SLC7A11* (*Solute carrier family 7 member* 11). [26] Os autores focaram suas análises no conjunto de dados de Carcinoma de Células Claras de Rim no TCGA (do inglês *The Cancer Genome Atlas*). Esses autores apresentaram que BAP1 ubiquitina H2Aub no promotor do gene *SLC7A11*.

Esta modificação epigenética leva à redução da expressão do *SLC7A11*, levando à diminuição da absorção de cistina, aumento do acúmulo de peróxido lipídico e indução da ferroptose. [26]

2.1.5 Resposta imune

Pesquisas atuais têm indicado que a BAP1 também pode desempenhar um papel importante na regulação da resposta imune. Os dados genômicos, transcriptômicos e proteômicos apresentados em um estudo envolvendo 19 pacientes com mesotelioma peritoneal maligno, apontaram que tumores deficientes em BAP1 formam um subtipo molecular único, caracterizado por um microambiente tumoral inflamatório, que promove a ativação de *checkpoint* imunológico e modificações epigenéticas que promovem padrões distintos de remodelação da cromatina e reparo de DNA. [27] Segundo os autores, tumores do tipo mesotelioma pleural, com inativação de BAP1, apresentam aumento significativo no número de células dendríticas ativadas, bem como uma expressão PD-L1 (CD274) ligeiramente aumentada, sugerindo que a inativação de *BAP1* possa promover o fenótipo imunogênico no mesotelioma. [28]

Apesar das opções de tratamento disponíveis para tumores com mutações em *BAP1* estarem limitadas à terapia padrão, o desenvolvimento da imunoterapia contra o câncer nos últimos anos, associado às evidências do fenótipo imunogênico dos tumores associados ao perfil genético de BAP1, vem sendo investigado. Dessa forma, diferentes estudos propõem que as anormalidades genéticas de *BAP1* podem conferir maior sensibilidade às terapias imuno-direcionadas. [28] Essa abordagem parece promissora e pode representar implicações futuras para o direcionamento da imunoterapia em cânceres que apresentarem mutação em *BAP1*.

3. MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão bibliográfica narrativa sobre o tema abordado nesta pesquisa na base de dados da plataforma do *National Center for Biotechnology Information* (NCBI), PubMed. No campo de busca foram utilizados os seguintes descritores: "biomarker", *"brain tumor", "glioblastoma", "cancer epidemiology", "brain tumor epidemiology", "glioblastoma epidemiology'* e "*BAP1"* associados aos operadores booleanos *"AND" e "OR"*. Toda a bibliografia utilizada foi selecionada nos últimos 5 anos, sem ater se a necessidade de esgotar as fontes de informações sobre o tema.

4. DISCUSSÃO

A busca usando os descritores propostos identificou 50 artigos e após a leitura crítica desses documentos foram considerados 33 artigos para preparação deste manuscrito de revisão. De acordo com a literatura, um biomarcador deve ser capaz de identificar características que sejam capazes de indicar ou predizer os desfechos clínicos da doença. [32] Em se tratando do manejo clínico dos pacientes com GBM, a estratificação dos casos de alta letalidade e risco de recorrência da doença, permanece como um grande desafio na prática clínica. [6] Os GBM são caracterizados por tumores com o perfil molecular *IDH* selvagem, com mutações no promotor do gene *TERT*, nos cromossomos 7/10 e *EGFR*. [1] Entretanto, vários autores têm mostrado que o GBM não é uma doença única, e sim causada pelo somatório de alterações genéticas e epigenéticas adquiridas ao longo do tempo, [4-7] com diversos fatores de risco ambientais e intrínsecos associados. [4-6] Essa complexidade de fatores determinam a heterogeneidade do GBM em múltiplos níveis (genômico, morfológico, celular, clínico e funcional), o que dificulta o diagnóstico e a intervenção terapêutica adequada. [4-7,10] Deste modo, o conhecimento desse complexo microambiente tumoral e perfil multifatorial dos GBM, deverá permitir a elucidação de biomarcadores úteis na rotina clínica, auxiliando nos processos de diagnóstico da doença, avaliação

de resposta terapêutica, detecção de recidivas e avaliação do prognóstico dos pacientes, de modo a identificar populações passíveis de benefício clínico, com o tratamento mais personalizado.

No cenário de identificação de novos biomarcadores tumorais, a proteína BAP1 tem se destacado como uma candidata provável para avaliação prognóstica dos pacientes oncológicos em diferentes tipos de tumores. *BAP1* atua em diversas vias de sinalização capazes de promover o desenvolvimento tumoral quando alteradas, tais como: morte celular programada, controle do ciclo e proliferação celular, resposta de danos ao DNA e modificação da cromatina. [12] Deste modo, é de se esperar que uma mutação neste gene possa modular o microambiente tumoral, determinando as habilidades necessárias para o estabelecimento do câncer, tornando-o uma molécula promissora para sua identificação como biomarcador tumoral.

Alterações em *BAP1* são encontradas em uma gama de tumores, muitos dos quais mostram fenótipos tumorais agressivos que respondem mal aos tratamentos padrão. [13] Dentre eles, BAP1 sido melhor caracterizado em mesotelioma, melanoma, carcinomas renais e em modelos de tumores *in vivo*. [5] Estudos clínicos mostram a associação da perda somática de *BAP1* em 84% dos melanomas uveais metastáticos[12] e em 93% das amostras de mesotelioma malignos[33] Estes achados sugerem o envolvimento de BAP1 na progressão da doença e seu papel como biomarcador tumoral candidato.

5. CONCLUSÃO

Embora estratégias farmacológicas, molecularmente direcionadas à *BAP1,* demonstrem ser uma opção importante para melhores resultados no manejo clínico dos pacientes, devido a sua atuação em habilidades biológicas adquiridas durante o desenvolvimento das neoplasias, até o momento as opções de tratamento disponíveis para as doenças sabidamente associadas à mutação do *BAP1* estão limitadas a quimioterapia padrão. Isso se deve a carência na elucidação dos mecanismos de

interação entre *BAP1* e diversos alvos moleculares, que certamente estão presentes em diferentes tipos de câncer, incluindo os do SNC. Portanto, sua inclusão em ensaios clínicos deverá abrir novas perspectivas para que a BAP1 possa ser validada como um biomarcador tumoral em GBM e capaz de classificar os pacientes, apontando aqueles com maior risco de recidiva da doença e apoiar os médicos em decisões clínicas mais eficientes para o tratamento dos pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. Acta Neuropathol. junho de 2016;131(6):803–20.
2. Miller KD, Ostrom QT, Kruchko C, Patil N, Tihan T, Cioffi G, et al. Brain and other central nervous system tumor statistics, 2021. CA Cancer J Clin. setembro de 2021;71(5):381–406.
3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. novembro de 2018;68(6):394–424.
4. Broekman ML, Maas SLN, Abels ER, Mempel TR, Krichevsky AM, Breakefield XO. Multidimensional communication in the microenvirons of glioblastoma. Nat Rev Neurol. agosto de 2018;14(8):482–95.
5. Câncer do sistema nervoso central [Internet]. Instituto Nacional de Câncer - INCA. [citado 31 de outubro de 2022]. Disponível em: https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/sistema-nervoso-central
6. Alexander BM, Cloughesy TF. Adult Glioblastoma. J Clin Oncol. 20 de julho de 2017;35(21):2402–9.
7. E LR, M P, P R, Da R, M van den B, P W, et al. Molecular targeted therapy of glioblastoma. Cancer treatment reviews [Internet]. novembro de 2019 [citado 31 de outubro de 2022];80. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31541850/
8. Watts C, Sanai N. Surgical approaches for the gliomas. Handb Clin Neurol. 2016;134:51–69.
9. Barnholtz-Sloan JS, Ostrom QT, Cote D. Epidemiology of Brain Tumors. Neurol Clin. agosto de 2018;36(3):395–419.
10. Ou A, Yung WKA, Majd N. Molecular Mechanisms of Treatment Resistance in Glioblastoma. Int J Mol Sci. 31 de dezembro de 2020;22(1):E351.
11. Carrasco-Garcia E, Sampron N, Aldaz P, Arrizabalaga O, Villanua J, Barrena C, et al. Therapeutic strategies targeting glioblastoma stem cells. Recent Pat Anticancer Drug Discov. setembro de 2013;8(3):216–27.

12. Louie BH, Kurzrock R. BAP1: Not just a BRCA1-associated protein. Cancer Treat Rev. novembro de 2020;90:102091.
13. Wang A, Papneja A, Hyrcza M, Al-Habeeb A, Ghazarian D. Gene of the month: BAP1. J Clin Pathol. setembro de 2016;69(9):750–3.
14. Murali R, Wiesner T, Scolyer RA. Tumours associated with BAP1 mutations. Pathology. fevereiro de 2013;45(2):116–26.
15. Scheuermann JC, de Ayala Alonso AG, Oktaba K, Ly-Hartig N, McGinty RK, Fraterman S, et al. Histone H2A deubiquitinase activity of the Polycomb repressive complex PR-DUB. Nature. 13 de maio de 2010;465(7295):243–7.
16. Campagne A, Lee MK, Zielinski D, Michaud A, Le Corre S, Dingli F, et al. BAP1 complex promotes transcription by opposing PRC1-mediated H2A ubiquitylation. Nat Commun. 21 de janeiro de 2019;10(1):348.
17. Wu J, Lu LY, Yu X. The role of BRCA1 in DNA damage response. Protein Cell. fevereiro de 2010;1(2):117–23.
18. Meas R, Mao P. Histone ubiquitylation and its roles in transcription and DNA damage response. DNA Repair (Amst). dezembro de 2015;36:36–42.
19. Nishikawa H, Wu W, Koike A, Kojima R, Gomi H, Fukuda M, et al. BRCA1-associated protein 1 interferes with BRCA1/BARD1 RING heterodimer activity. Cancer Res. 1º de janeiro de 2009;69(1):111–9.
20. Ismail IH, Davidson R, Gagné JP, Xu ZZ, Poirier GG, Hendzel MJ. Germline mutations in BAP1 impair its function in DNA double-strand break repair. Cancer Res. 15 de agosto de 2014;74(16):4282–94.
21. Yu H, Pak H, Hammond-Martel I, Ghram M, Rodrigue A, Daou S, et al. Tumor suppressor and deubiquitinase BAP1 promotes DNA double-strand break repair. Proc Natl Acad Sci U S A. 7 de janeiro de 2014;111(1):285–90.
22. Machida YJ, Machida Y, Vashisht AA, Wohlschlegel JA, Dutta A. The deubiquitinating enzyme BAP1 regulates cell growth via interaction with HCF-1. J Biol Chem. 4 de dezembro de 2009;284(49):34179–88.
23. Tyagi S, Chabes AL, Wysocka J, Herr W. E2F activation of S phase promoters via association with HCF-1 and the MLL family of histone H3K4 methyltransferases. Mol Cell. 6 de julho de 2007;27(1):107–19.
24. Pan H, Jia R, Zhang L, Xu S, Wu Q, Song X, et al. BAP1 regulates cell cycle progression through E2F1 target genes and mediates transcriptional silencing via H2A monoubiquitination in uveal melanoma cells. Int J Biochem Cell Biol. março de 2015;60:176–84.
25. Bononi A, Giorgi C, Patergnani S, Larson D, Verbruggen K, Tanji M, et al. BAP1 regulates IP3R3-mediated Ca2+ flux to mitochondria suppressing cell transformation. Nature. 22 de junho de 2017;546(7659):549–53.
26. Zhang Y, Shi J, Liu X, Feng L, Gong Z, Koppula P, et al. BAP1 links metabolic regulation of ferroptosis to tumour suppression. Nat Cell Biol. outubro de 2018;20(10):1181–92.
27. Shrestha R, Nabavi N, Lin YY, Mo F, Anderson S, Volik S, et al. BAP1 haploinsufficiency predicts a distinct immunogenic class of malignant peritoneal mesothelioma. Genome Med. 18 de fevereiro de 2019;11(1):8.

28. Ladanyi M, Sanchez Vega F, Zauderer M. Loss of BAP1 as a candidate predictive biomarker for immunotherapy of mesothelioma. Genome Med. 26 de março de 2019;11(1):18.
29. Bonilla B, Hengel SR, Grundy MK, Bernstein KA. RAD51 Gene Family Structure and Function. Annu Rev Genet. 23 de novembro de 2020;54:25–46.
30. Ventii KH, Devi NS, Friedrich KL, Chernova TA, Tighiouart M, Van Meir EG, et al. BRCA1-associated protein-1 is a tumor suppressor that requires deubiquitinating activity and nuclear localization. Cancer Res. 1º de setembro de 2008;68(17):6953–62.
31. Cao JY, Dixon SJ. Mechanisms of ferroptosis. Cell Mol Life Sci. junho de 2016;73(11–12):2195–209.
32. Califf RM. Biomarker definitions and their applications. Exp Biol Med (Maywood). fevereiro de 2018;243(3):213–21.
33. M C, Se M, Ja J, F GS, A C, S D. Testing for BAP1 loss and CDKN2A/p16 homozygous deletion improves the accurate diagnosis of mesothelial proliferations in effusion cytology. Cancer cytopathology [Internet]. dezembro de 2020;128(12).

1ST EDITION | VOLUME 1 | ISSUE 1
2022, AUGUST - DECEMBER | Mário Penna Journal

Original Article

TRATAMENTO ONCOLÓGICO FORA DO DOMICÍLIO: ESTUDO PILOTO

IMPACT OF ONCOLOGICAL TREATMENT OUTSIDE THE HOME: PILOT STUDY

Aline Cristina dos Santos
Universidade Federal de Minas Gerais
https://orcid.org/0000-0002-4994-4163
psslaline@gmail.com

Leonardo Lemos Pena
Universidade Federal de Minas Gerais
https://orcid.org/0000-0002-9687-3003
leonardolemospena@gmail.com

Elaine Barros Ferreira
Universidade de Brasília
https://orcid.org/0000-0003-0428-834X
elainebf@unb.br

Paula Elaine Diniz dos Reis
Universidade de Brasília
https://orcid.org/0000-0002-9782-3366
pauladiniz@unb.br

Amanda Damasceno de Souza
Programa de Pós-Graduação em Sistemas de Informação e Gestão do Conhecimento (PPGSIGC) da Universidade FUMEC
https://orcid.org/0000-0001-6859-4333
amanda.dsouza@fumec.br

Isabel Yovana Quispe Mendoza
Universidade Federal de Minas Gerais
https://orcid.org/0000-0002-7063-8611
isabelyovana.enf@gmail.com

Giovana Paula Rezende Simino
Universidade Federal de Minas Gerais
https://orcid.org/0000-0002-9814-3004
gsimino@yahoo.com.br

RESUMO

Os serviços de tratamento oncológico no Brasil estão concentrados nos municípios de grande e médio porte. Dessa forma, muitos pacientes precisam se deslocar para realizar tratamento oncológico. O objetivo foi avaliar o impacto da realização do tratamento oncológico fora do domicílio na perspectiva de pacientes. Estudo transversal. O recrutamento dos pacientes oncológicos foi feito por meio da técnica “bola de neve”, em âmbito nacional. A coleta de dados foi realizada de forma online. A amostra final contemplou 41 pacientes, a idade dos participantes variou de 21 a 80 anos, com média de 43,22 anos. Os participantes eram predominantemente casados, possuíam em média dois filhos, ensino superior completo e cor de pele branca. A neoplasia maligna e a comorbidade mais frequentes foram o câncer de mama feminino e a hipertensão arterial sistêmica. Os participantes realizaram tratamento em 12 estados e no Distrito Federal, sendo em São Paulo a maior concentração deles. A distância média percorrida pelos participantes do estudo para realização do tratamento foi de 287,15 km e o tempo médio de 3,47 h. Os principais impactos que se apresentaram como dificuldades foram: cansaço, dificuldade financeira,

alimentação inadequada, piora do padrão de sono e apoio familiar, dentre outros. Os benefícios relatados foram: melhora do acompanhamento da equipe de saúde, apoio familiar e melhores estruturas para o tratamento. O cansaço, dificuldade financeira, alimentação inadequada, piora do padrão do sono e apoio familiar foram relatados como impactos negativos do tratamento fora do domicílio, mas, também esse tratamento oferece benefícios como melhora do acompanhamento pela equipe de saúde, apoio familiar e melhor estrutura para o tratamento.

Palavras-Chave: Enfermagem; Neoplasias; Integralidade em Saúde; Monitoramento Remoto.

ABSTRACT

The cancer treatment services in Brazil are distributed in large and medium-sized municipalities. Therefore, many patients need to travel to undergo cancer treatment. To assess the impact of cancer treatment outside the home from the patients' perspective. Cross-sectional study. The cancer patients were recruited using the "snowball" technique nationwide. Data collection was performed online. The study included 41 patients, aged 21 to 80 years (mean of 43.22 years). The predominantly married participants had an average of two children, completed higher education, and white skin color. The most frequent malignant neoplasm and comorbidity were female breast cancer and systemic arterial hypertension. The participants were treated in 12 states and the Federal District, with the highest concentration in São Paulo. The mean distance for the study participants to perform the treatment was 287.15 km, and the mean time was 3.47 h. The main difficulties were tiredness, financial difficulties, sleepiness, and inadequate family support, among others. The benefits of family treatment were improved monitoring of the health team, support, and better structures for treatment. Financial problems, sleepiness, and lack of some necessities, like food intake, were supported by family follow-up support, better care, and healthcare facilities for treatment.

Keywords: *Nursing; Neoplasms; Integrality in Health; Telemonitoring.*

Data de submissão: 10/11/2022.
Data de aprovação: 29/11/2022.

1. INTRODUÇÃO

O câncer é considerado um importante problema de saúde pública no mundo. Atualmente, é perceptível o crescimento da morbidade e mortalidade associadas ao câncer, sobretudo, antes dos 70 anos de idade. Tal explicação está correlacionada ao aumento da expectativa de vida, ao crescimento populacional e a maior exposição a fatores de risco, tais como o álcool, o tabaco,

as radiações e a obesidade. No Brasil, estimativas indicam que para o triênio 2020-2022 poderão ocorrer 625 mil novos casos de câncer a cada ano, dos quais mais de 60% se concentrarão na região sudeste do país[1].

O controle do câncer vem sendo desenvolvido em todos os níveis de complexidade de assistência e com várias modalidades terapêuticas. A assistência oncológica no Sistema Único de Saúde (SUS) é composta por diversos eixos como o tratamento farmacológico, a assistência de alta e média complexidade com vista aos procedimentos específicos cirúrgicos, radioterápicos ou quimioterápicos e demais, como suporte terapêutico e cuidados paliativos[2]. O tratamento oncológico pode ter por objetivo a cura, a promoção da qualidade de vida e o suporte para amenizar o sofrimento por meio dos cuidados paliativos[1].

A distribuição espacial dos serviços de atendimento oncológico não ocorre de forma acessível e igualitária em território nacional uma vez que os serviços possuem características de especificidade e complexidade. Dessa forma, fatores como distância das instituições, dificuldades no transporte, demora para agendamento de consultas e condições socioeconômicas dos usuários influenciam diretamente a qualidade da assistência prestada, bem como no resultado do tratamento. Os fatores relatados afetam principalmente as populações menos favorecidas e advindas de cidades do interior dos estados[3-4].

Consequentemente, é possível identificar comportamentos desde o atraso em exames diagnósticos como biópsias e exames de imagem, até a dificuldade de manutenção de tratamentos mais complexos como a radioterapia. Além disso, o diagnóstico e o início do tratamento tardio dos pacientes impactam diretamente no processo de tratamento do câncer, que muitas vezes já está em estágio avançado da doença[3-4].

Uma estratégia factível para diminuir as desigualdades existentes no tratamento oncológico se concentra nos investimentos e ampliação do acesso aos serviços de saúde[5]. Assim, o Tratamento Fora do Domicílio (TFD) é um benefício para os usuários do SUS, que assegura ao paciente a assistência no tratamento médico em outra localidade, desde que o local indicado possua o

tratamento mais adequado à resolução de seu problema ou haja condições de cura total ou parcial (Portaria SAS nº 55/1999). Este recurso se dispõe quando esgotados todos os meios de tratamento, realização de exames para diagnóstico terapêutico no local de residência do paciente.

Neste sentido, justifica-se a relevância deste estudo para análise e compreensão da rede de atenção oncológica e o tratamento realizado para pessoas que se deslocam de forma provisória ou permanente para realização do tratamento. Há uma lacuna na literatura científica brasileira para esses impactos. As instituições de tratamento são alocadas em maior número em grandes centros urbanos devido à intensa necessidade de utilização de tecnologias duras e leve-duras. Desta forma, a questão norteadora principal deste estudo foi: Existem impactos percebidos por pacientes com câncer ao realizarem seu tratamento em outras cidades e estados?

Portanto, o presente estudo teve como objetivo avaliar o impacto da realização do tratamento oncológico fora do domicílio na perspectiva de pacientes.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal. A coleta de dados foi realizada com o emprego da estratégia Bola de Neve, de forma online, tendo em vista que no período estávamos vivenciando a pandemia decorrente da COVID-19. A amostragem Bola de Neve consiste em uma forma de amostra não probabilística, que emprega cadeias de referências. A execução do método consiste em identificar informantes-chave, os denominados *"sementes"* a fim de se encontrar pessoas com perfil adequado para realização da pesquisa. O fluxo continua com a indicação de novas pessoas pela *semente* a partir de sua própria rede social, assim proporcionando o crescimento da população pesquisada[6].

A coleta de dados foi realizada entre agosto e outubro de 2021. Participaram pacientes com câncer que realizaram ou estavam sendo submetidos a algum tratamento oncológico (cirurgia, quimioterapia,

radioterapia e outros) em municípios diferentes daqueles que residiam. Foram excluídas pessoas em tratamento oncológico com idade inferior a 18 anos.

Os pacientes foram identificados por meio de grupos de pacientes em redes sociais, grupos de casas de apoio e por grupos de voluntários de instituições de tratamento oncológico e associações de pacientes oncológicos no Brasil.

Os pesquisadores construíram o instrumento de coleta de dados contendo as seguintes variáveis: 1) Sociodemográficas: sexo, idade, cor da pele, estado civil, filhos, escolaridade, fonte de renda; 2) Clínicas: tipo de câncer, tipo de tratamento e/ou procedimentos realizados, comorbidades, dispositivos médicos; 3) Tratamento fora do domicílio: distância percorrida fora do domicílio em quilômetros e horas, meio de transporte, acompanhante, local de hospedagem, dificuldades e benefícios do tratamento fora do domicílio.

De acordo com os critérios de seleção, (quantitativo) das sementes iniciais foram definidas a partir de grupos de pacientes em redes sociais, grupos de casas de apoio e por grupos de voluntários de instituições de tratamento oncológico e associações de pacientes oncológicos no Brasil. O acesso e convite a esses participantes ocorreram em ambiente virtual, por correio eletrônico (via *e-mail*). Após o aceite, os participantes preencheram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e, em seguida, receberam o instrumento a ser respondido digitado no processador de textos *Microsoft Word*. As 41 sementes foram incentivadas a indicar outros participantes de sua rede social para que fossem convidados a participar do estudo, a fim de garantir o recrutamento contínuo e obter uma amostra significativa.

Foi realizada análise descritiva dos dados. Para as variáveis qualitativas categóricas foram calculadas as frequências absolutas e relativas. Para as variáveis qualitativas ordinais foram calculadas as frequências absolutas, relativas e acumuladas. Para as variáveis quantitativas foram calculadas as frequências absolutas e relativas, medida de tendência central (média) e medidas de dispersão (desvio padrão e amplitude).

Foram atendidos todos os preceitos éticos que norteiam as pesquisas envolvendo seres humanos, estabelecidos na Resolução n.º 466/2012, do

Conselho Nacional de Saúde, e todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). A pesquisa obteve aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais sob parecer nº 4.891.201.

3. RESULTADOS

A amostra final contemplou 41 pacientes, predominantemente do sexo feminino (90,20%) e adultos jovens. A idade dos participantes variou de 21 a 80 anos, com média de 43,22 (± 13,06) anos e mediana de 40 anos. Em relação ao estado civil, a maior parte declarou-se casada (56,10%); com dois filhos (39,00%) e com ensino superior completo (43,90%). O detalhamento encontra-se na Tabela 1 abaixo.

A respeito da principal fonte de renda dos entrevistados, ser trabalhador celetista e servidor público foram as categorias mais relatadas (29,30%).

Quanto ao perfil clínico, a neoplasia maligna mais frequente foi a de mama feminina (39,00%). Dez pacientes (24,40%) relataram apresentar comorbidades, sendo mais frequente a hipertensão arterial sistêmica (HAS) [24,40].

Quanto ao uso de dispositivos em decorrência do tratamento, o cateter totalmente implantado foi o dispositivo mais utilizado (22,00%); dispositivos de auxílio à locomoção como muletas, andador e cadeira de rodas eram usados por um paciente (2,40%), bem como a utilização de drenos (2,40%).

Os participantes realizaram tratamento em 12 estados e no Distrito Federal, sendo em São Paulo (43,90%) e Minas Gerais (26,80%) a maior concentração deles. O local de tratamento foi predominantemente hospital (82,92%) e o meio de transporte mais utilizado para deslocamento para a realização do tratamento foi o transporte coletivo (36,60%).

Tabela 1. Distribuição dos participantes da pesquisa segundo dados sociodemográficos. Belo Horizonte, Minas Gerais, 2022.

Variáveis	n	%	% acumulada
Sexo			
Feminino	37	90,20	-
Faixa Etária	-	-	
21-30	4	9,70	9,70
31-40	17	41,50	51,20
41-50	10	24,40	75,60
51-60	8	14,50	90,10
61-70	2	4,90	95,00
71-80	2	4,90	95,00
Estado Civil			
Solteiro	14	34,10	-
Casado	23	56,10	-
Divorciado	4	9,80	-
Escolaridade			
Ensino Fundamental Incompleto	2	4,90	4,90
Ensino Fundamental Completo	3	7,30	12,20
Ensino Médio Incompleto	2	4,90	17,10
Ensino Médio Completo	10	24,40	41,50
Ensino Superior Incompleto	6	14,60	56,10
Ensino Superior Completo	18	43,90	100,00
Filhos	-	-	
0	9	22,00	22,00
1	8	19,50	41,50
2	16	39,00	80,50
3	6	14,60	95,10
4 ou mais	2	4,90	100,00

Fonte: Elaborado pelos autores.

Quando questionamos o tempo em horas para o deslocamento da cidade de origem até o local de tratamento a resposta média foi de 3,47 h (dp= 5,16), com tempo mínimo de 1h e máximo de 24 h.

Quanto à permanência dos pacientes na cidade de tratamento 36,60% relataram permanecer em casa de apoio do tipo organização não governamental (ONG), hospedagem com familiares e amigos, pensionatos e hotéis. A maioria dos pacientes afirmaram ter presença de acompanhante durante a realização do tratamento (82,90%), os acompanhantes em sua maioria eram esposos (as) ou companheiros (as) e outros familiares com 34,10%, respectivamente. Os pacientes ao serem questionados sobre o conforto de realizar o tratamento fora do domicílio, 34,10% se sentiram desconfortáveis e 22,0% muito desconfortáveis.

As principais dificuldades apresentadas durante a realização do tratamento fora do domicílio foram cansaço, dificuldades financeiras e alimentação inadequada, conforme o Gráfico 1.

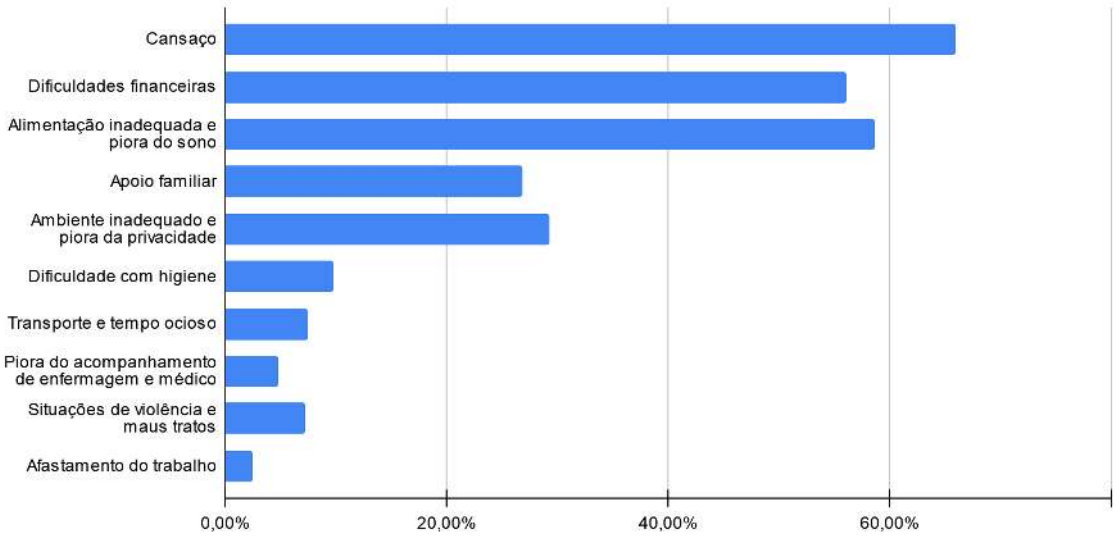


Gráfico 1. Principais dificuldades enfrentadas no tratamento fora do domicílio. Belo Horizonte, Minas Gerais, 2022.

Fonte: Elaborado pelos autores.

Os benefícios também foram experienciados pelo tratamento fora do domicílio por 35 pacientes (85,40%). Dentre os benefícios, os mais frequentes

foram: obtenção da melhora do acompanhamento da equipe médica (43,90%); melhora do apoio familiar (41,50%); ambientes adequados (29,30%). O detalhamento pode ser visualizado no Gráfico 2.

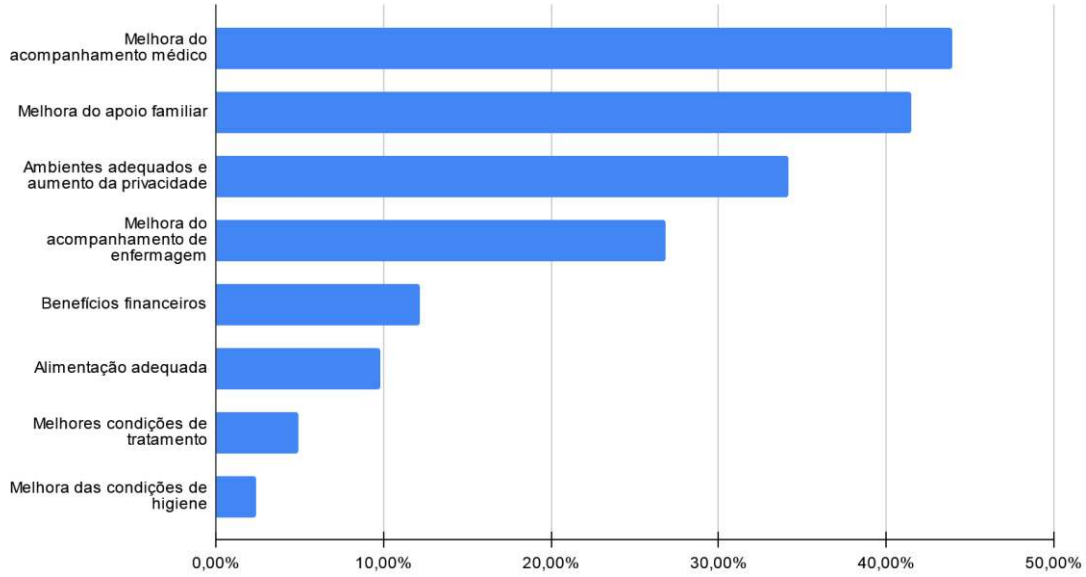


Gráfico 2: Benefícios encontrados no tratamento fora do domicílio. Belo Horizonte, Minas Gerais, 2022

Fonte: Elaborado pelos autores.

4. DISCUSSÃO

A experiência do adoecimento oncológico suscita no paciente o enfrentamento de uma nova realidade, como o deslocamento do paciente para grandes centros urbanos ou capitais em busca do atendimento necessário de quimioterapia, radioterapia ou cirurgias. Frente a isso, o Ministério da Saúde desenvolveu o Programa de Tratamento Fora do Domicílio (TFD) com a finalidade de atender as demandas dos pacientes[7]. Nesse sentido o presente estudo se empreende a necessidade de trazer à luz discussões a respeito das dificuldades enfrentadas e benefícios obtidos do programa de TFD.

Foi possível verificar a fadiga como uma das principais dificuldades apontadas neste estudo. A fadiga pode ser definida como uma sensação subjetiva e persistente de cansaço, exaustão física, emocional e/ou cognitiva,

desproporcional à atividade recente, que não melhora com repouso e sono, e que interfere nas atividades de vida cotidiana [8].Esse dado é condizente com os resultados de estudo realizado com 162 pacientes maiores de 18 anos, com neoplasia maligna em tratamento por radioterapia ou quimioterapia desenvolvido nos Ambulatórios de Quimioterapia e Radioterapia do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, no qual a fadiga foi identificada como um dos sintomas mais frequentes (76,6%)[9].

A dificuldade financeira durante o TFD também foi apontada pelos participantes do estudo, considerando um impacto significativo no aumento dos gastos. São levadas em conta questões como moradia, alimentação, transporte na cidade de realização do tratamento, bem como outros gastos em seu local de origem já preexistentes[10].

O paciente muitas vezes dispensa grande energia em deslocamento diário para a cidade de tratamento, e em alguns casos possui necessidade de mudança para outra cidade para continuidade do tratamento. Além de todo o período para adaptação à nova rotina e ao tratamento, tem de se ausentar de suas responsabilidades e trabalho por longos períodos. Além disso, os pacientes de minorias raciais são mais susceptíveis a arcar com custos de viagem, alojamento e despesas associadas[11].

Uma das alternativas recentes que visa implementar melhor adesão ao tratamento e diminuir as barreiras de acesso e de influência na continuidade do tratamento é a chamada navegação de pacientes. A navegação é uma prática baseada em evidências, aplicada principalmente para pacientes em situação de vulnerabilidade, com presença de comorbidades e condições socioeconômicas desfavoráveis, possibilitando mais equidade no tratamento. Por meio desta, podem ser minimizadas necessidades de apoio financeiro e problemas relacionados à habitação e à alimentação[12].

Outras adversidades relatadas pelos pacientes foram a piora da alimentação e do sono durante o tratamento. Sabe-se que pacientes acometidos por câncer devem manter padrões nutricionais adequados, pois podem ocorrer alterações no metabolismo por consumo de glicose e quebra de lipídios, aumento de inflamação sistêmica e o surgimento de inapetência[13]. Com a

realização do tratamento longe de casa o paciente acaba ficando subordinado às condições de alimentação das casas de apoio ou hospedarias que permanece, ou mesmo este acaba tendo que arcar com os custos de suas refeições. Além disso, nem sempre são encontrados locais adequados para realizar as refeições ao longo do dia, sobretudo no cenário pandêmico atual.

Os pacientes do presente estudo relataram percorrer grandes distâncias para quimioterapia, radioterapia e demais, frequentemente apresentam alterações do padrão de sono. As jornadas em busca do tratamento tendem a se iniciar muito cedo e terminar muito tarde, muitas vezes com viagens ao longo da madrugada, impedindo que o paciente descanse corretamente. Assim sendo, diversas são as repercussões associadas ao padrão de sono prejudicado[14]. No paciente oncológico, a fadiga associada ao câncer é uma experiência subjetiva caracterizada pelo cansaço que não alivia com o sono ou repouso e é considerada um preditor de diminuição da satisfação pessoal e qualidade de vida[15]. Além disso, ela pode afetar os domínios funcionais, reduzir a satisfação pessoal e a qualidade de vida, bem como interferir nas atividades diárias do paciente[16].

Embora os pacientes tenham relatado dificuldades do tratamento fora do domicílio, em contrapartida, os pacientes, também, relataram benefícios com a realização do tratamento longe de casa. A melhora do acompanhamento médico foi apontada como um benefício para os pacientes. O câncer é uma doença estigmatizante, vinculada à dor, sofrimento e angústias. Entende-se que o fato de ter acesso ao tratamento e seguimento clínico traz segurança durante o tratamento da doença, o que contribui para a redução das taxas de abandono. A necessidade de um contato mais próximo com o profissional é fundamental para estabelecimento de vínculo, garantindo escuta ativa, maior resolutividade e, consequentemente, a oferta de uma assistência de qualidade [17].

Semelhante a equipe médica, houve relatos de melhoria do acompanhamento de enfermagem. A enfermagem desempenha relevante papel no tratamento em oncologia, sendo responsável por realizar além da administração de quimioterápicos como competência privativa do enfermeiro, consultas de enfermagem, manejo dos sintomas e cuidados diretos ao paciente.

Sabe-se que o profissional enfermeiro permanece grande parte do tempo próximo do paciente ao longo de seu tratamento e é capaz de intervir para a melhoria da qualidade de vida. Com a aproximação mais frequente do paciente é possível ofertar um cuidado com qualidade e segurança, focado em contemplar todas as necessidades humanas básicas [18].

O apoio familiar durante o tratamento com câncer também pode ser visto pelos pacientes como um grande benefício no tratamento da doença. A tênue linha de proximidade com a natureza finita do ser humano, é capaz de despertar o sentimento de sofrimento e de temor à morte. Desta forma, são fundamentais associações de aspectos como espiritualidade e fé para a ampliação da qualidade de vida. Uma abordagem humanizada que visa incluir o familiar, sobretudo, pode provocar impactos positivos no enfrentamento à situação[19].

Tendo em vista também o processo de adoecimento como um momento de grande fragilidade para o paciente, o cuidado ofertado pela família é fundamental para manutenção de sua dignidade. Os familiares se tornam grandes aliados à equipe de saúde na medida em que proporcionam a continuação do cuidado em domicílio. Assim, os familiares devem ser ouvidos, esclarecidos e ter suas aflições respeitadas durante o processo[20].

No Brasil, o SUS possui uma rede de atenção oncológica distribuída em todos os estados brasileiros. A Política Nacional de Prevenção e Controle do Câncer foi instituída por meio da Portaria n° 874/2013 e atualmente, existem no país 317 estabelecimentos de saúde que realizam tratamento oncológico pelo SUS no Brasil, No entanto, os serviços estão concentrados nas regiões Sudeste e Sul do Brasil. Os pacientes são encaminhados pela Rede de Atenção Básica para os hospitais administrados pelas secretarias municipais e estaduais, nos quais farão seus tratamentos[21].

No que se refere aos dados sociodemográficos, foi observado diferença significativa entre a faixa etária da população que respondeu ao questionário e a faixa etária da população com maior incidência de câncer. A idade média dos participantes foi de 43,22 anos e a mediana de 40 anos. Em contrapartida, estimativas apontam que de todos os casos de câncer no mundo, cerca de 70% ocorrem após os 65 anos [22].

Uma justificativa para a obtenção de tais resultados se baseia na distribuição de acesso a internet no país. Segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), apenas 45,00% da população brasileira acima de 60 anos utiliza a internet. Tendo em vista a escolha de aplicação do questionário por meio virtual, a pesquisa contemplou apenas parcialmente o público de faixa etária mais avançada[23].

O nível de escolaridade predominante dos participantes foi o ensino superior (completo ou incompleto), resultado destoante da maioria da realidade brasileira. De acordo com dados da Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD) de 2018, 52,60% das pessoas com 25 anos de idade ou mais no Brasil possuía nível de escolaridade até o ensino médio incompleto. Resultados do PNAD também apontam que o percentual de usuários de internet no país foi de 98,30% em pessoas com nível superior incompleto e 97,40% em pessoas com nível superior completo, o que demonstra o desequilíbrio no acesso a este recurso nos diferentes grupos populacionais. Os resultados obtidos no presente estudo podem ter sido influenciados pela forma da coleta de dados online, não contemplando totalmente os usuários com menor escolaridade e sem acesso a dispositivos como celulares, *tablets* e computadores[24].

No presente estudo, no que diz respeito ao perfil clínico, os resultados são consistentes com o descrito na literatura, ou seja, há predomínio do câncer de mama, com comorbidade e em uso do cateter totalmente implantado[25].

Dentre as limitações deste estudo destaca-se a utilização de amostra não probabilística, o que impossibilita inferências estatísticas. Acrescenta-se o fato de a pesquisa online não retratar a realidade de muitos participantes que não possuem acesso a dispositivos eletrônicos ou não conseguem responder os questionários online, sobretudo os idosos.

5. CONCLUSÃO

No presente estudo, a amostra final foi composta principalmente por pacientes oncológicos de câncer de mama, jovens adultos, em 12 estados do Brasil e Distrito Federal que realizaram tratamento concentrados em 24 cidades.

Dentre os impactos que trazem dificuldade destacam-se o cansaço, dificuldade financeira, alimentação, sono e privacidades inadequadas. Com relação aos benefícios, destaca-se a melhora do acompanhamento da equipe médica e dos ambientes de tratamento. O apoio familiar foi percebido como impacto positivo e também como negativo pelos pacientes em tratamento fora do domicílio.

A escassa literatura nacional acerca do tema é uma lacuna ainda existente, limitando discussões. Assim, é possível corroborar para a oferta de uma assistência de qualidade em saúde embasada em evidências científicas.

REFERÊNCIAS

1.Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil [Internet]. INCA - Instituto Nacional de Câncer. 2019 [cited 2022 Nov 4]. Available from: https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.

2. Lima SGG, Brito C; Andrade CJC.O processo de incorporação de tecnologias em saúde no Brasil em uma perspectiva internacional. Ciência & Saúde Coletiva [online]. 2019[Acessado 4 Nov 2022];24(5):1709-1722. Disponível em: https://doi.org/10.1590/1413-81232018245.17582017.

3. Shripad Banavali. Delivery of cancer care in rural India: Experiences of establishing a rural comprehensive cancer care facility [Internet]. ResearchGate. Medknow Publications; 2015 [cited 2022 Nov 4]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/279990198_Delivery_of_cancer_care_in_rural_India_Experiences_of_establishing_a_rural_comprehensive_cancer_care_facility.

4. Elmore SNC, Grover S, Bourque JM, Chopra S, Nyakabau AM, Ntizimira C, et al. Global palliative radiotherapy: a framework to improve access in resource-constrained settings. Ann Palliat Med. 2019;8(3):274-284. doi: 10.21037/apm.2019.02.02.

5. Carstam L, Rydén I, Gulati S, Rydenhag B, Henriksson R, Salvesen Ø, et al. Socioeconomic factors affect treatment delivery for patients with low grade glioma: a Swedish population-based study. J Neurooncol. 2020 Jan;146(2):329-337. doi: 10.1007/s11060-019-03378-7.

6. Bockorni BRS, Gomes AF. A amostragem em snowball (bola de neve) em uma pesquisa qualitativa no campo da administração. Revista de Ciências Empresariais da UNIPAR [Internet]. 2021 [cited 2022 Nov 4];22(1). Available from: https://revistas.unipar.br/index.php/empresarial/article/view/8346.
7. Super User. Tratamento Fora de Domicílio [Internet]. Saude.gov.br. 2017 [cited 2022 Nov 4]. Available from: https://www.into.saude.gov.br/acoes-e-programas/tratamento-fora-de-domicilio.
8. Bower JE, Bak K, Berger A, Breitbart W, Escalante CP, Ganz PA, et al; American Society of Clinical Oncology. Screening, assessment, and management of fatigue in adult survivors of cancer: an American Society of Clinical oncology clinical practice guideline adaptation. J Clin Oncol. 2014;32(17):1840-50. doi: 10.1200/JCO.2013.53.4495.
9. Salvetti MG, Machado CSP, Donato SCT, Silva AM. Prevalence of symptoms and quality of life of cancer patients. Rev. Bras. Enferm [online]. 2020 [Accessed 4 Nov 2022];73(2), e20180287. Available from: https://doi.org/10.1590/0034-7167-2018-0287.
10. Barbosa Nemer C, Guedes G, Santos N, Pena F, Tavares W, Teixeira, E. Programa de tratamento fora de domicílio: análise à luz da integralidade. Enfermagem em Foco, 2020;11(2). doi:https://doi.org/10.21675/2357-707X.2020.v11.n2.3092.
11. Gordhandas, Sushmita M. D, Sarah L, Emeline. Providing Patients With Cancer Access to Affordable Housing During Treatment. The American Journal of Managed Care [Internet]. 2021 [cited 2022 Nov 4]. Available from: https://pesquisa.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/resource/pt/covidwho-1469214.
12. Pratt-Chapman ML, Silber R, Tang J, Le PTD. Implementation factors for patient navigation program success: a qualitative study. Implementation Science Communications [Internet]. 2021 [cited 2022 Nov 4];2(1). Available from: https://implementationsciencecomms.biomedcentral.com/articles/10.1186/s43058-021-00248-0#citeas.
13. Oliveira AVS, Santos A da C, Maciel Ícaro CS, Costa MGO, Santos Júnior JA dos, Lacerdas D da C, Santos TMP dos. Nutritional status and food consumption of cancer patients treated at a public hospital in Aracaju-SE. RSD [Internet]. 2022 [cited 2022Nov.4];11(1):e51111125142. Available from: https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/25142.
14. Nunes NAH, Ceolim MF. Qualidade do sono e cluster de sintomas em pacientes com câncer em tratamento quimioterápico. Cogitare Enfermagem [Internet]. 2019 [cited 2022 Nov 4];24. Available from: https://revistas.ufpr.br/cogitare/article/view/58046.
15. Aparecida J. Fadiga: Um Sintoma Complexo e seu Impacto no Câncer e na Insuficiência Cardíaca [Internet]. Cardiol.br. 2018 [cited 2022 Nov 4]. Available from: http://publicacoes.cardiol.br/portal/ijcs/portugues/2018/v3104/fadiga-um-sintoma-complexo-e-seu-impacto-no-cancer-e-na-insuficiencia-cardiaca.asp.
16. Silveira FM, Wysocki AD, Mendez RDR, Pena SB, Santos EM, Malaguti-Toffano S, Santos VB, Santos MA. Impacto do tratamento quimioterápico na qualidade de vida de pacientes oncológicos. Acta Paul. Enferm. (Online).2021[Acessado 4 Nov 2022];34, eAPE00583. Disponível em: https://doi.org/10.37689/acta-ape/2021AO00583.

17. Silva CMGCH, Rodrigues CHS, Lima JC, Jucá NBH, Augusto KL, Lino CA et al. Relação médico-paciente em oncologia: medos, angústias e habilidades comunicacionais de médicos na cidade de Fortaleza (CE). Ciênc. saúde coletiva [online]. 2011[Acessado 4 Nov 2022];16(suppl 1):1457-1465. Disponível em: https://doi.org/10.1590/S1413-81232011000700081.
18. Camargos BF, de Matos LRP, Pena HP. O paciente frente ao diagnóstico de câncer e a atuação dos profissionais de enfermagem: uma revisão integrativa de literatura. R. Enferm. Cent. O. Min. [Internet]. 16º de abril de 2015 [citado 4º de novembro de 2022]. Disponível em: http://www.seer.ufsj.edu.br/recom/article/view/592.
19. Silva GS, Nunes SS, Zanon BP, Pontes G, Torres CMG, Dias, CFC. O apoio familiar no tratamento do paciente oncológico: Uma revisão narrativa. Revista da Saúde da AJES, 2020[Acessado 4 Nov 2022];6(12). Disponível em: https://www.revista.ajes.edu.br/index.php/sajes/article/view/371.
20. Santos JA; Simões, IAR. Pereira, MIM. Convivência entre pacientes com câncer em uma casa de apoio, Ciência & amp; Saúde. 2018[Acessado 4 Nov 2022]; 11(1):20-24. Disponível em: http://dx.doi.org/10.15448/1983-652X.2018.1.27278.
21. IBGE, Diretoria de Pesquisas, coordenação de trabalho e rendimento, pesquisa nacional por amostra de domicílios contínua 2018-2019. Uso de internet, televisão e celular no Brasil. [Artigo Eletrônico]. Disponível em: https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv101794_informativo.pdf.
22. Santos, AC. O impacto do tratamento fora do domicílio [manuscrito]: Estudo piloto. Belo Horizonte, 2021. Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso)- Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Enfermagem; 2021.

MPJ, Belo Horizonte, v.1, n.1, p.1-123, Aug./Dec. 2022.
Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0)

Instituto Mário Penna
Ensino, Pesquisa e Inovação

Mário Penna Journal

MOLECULAR AND CLINICAL CANCER RESEARCH

SCAN THE QR CODE AND ACCESS THE PAPER ONLINE