

COLETÂNEA DE TRABALHOS CIENTÍFICOS DO IV CONGRESSO DOS ACADÊMICOS DE MEDICINA DO ESTADO DE GOIÁS

IV CAMEG

Organizadora
Rafaela Melo Macedo



COLETÂNEA DE TRABALHOS CIENTÍFICOS DO IV CONGRESSO DOS ACADÊMICOS DE MEDICINA DO ESTADO DE GOIÁS

IV CAMEG

Organizadora
Rafaela Melo Macedo





2023 - Editora Amplia

Copyright da Edição © Editora Amplia

Copyright do Texto © Os autores

Editor Chefe: Leonardo Pereira Tavares

Design da Capa: Editora Amplia

Diagramação: Higor Brito

Revisão: Os autores

Coletânea de trabalhos científicos do IV Congresso dos Acadêmicos de Medicina do Estado de Goiás – IV CAMEG está licenciado sob CC BY 4.0.



Esta licença exige que as reutilizações deem crédito aos criadores. Ele permite que os reutilizadores distribuam, remixem, adaptem e construam o material em qualquer meio ou formato, mesmo para fins comerciais.

O conteúdo da obra e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores, não representando a posição oficial da Editora Amplia. É permitido o download da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores. Todos os direitos para esta edição foram cedidos à Editora Amplia.

ISBN: 978-65-5381-097-6

DOI: 10.51859/amplia.ctc976.1123-0

Editora Amplia

Campina Grande – PB – Brasil

contato@ampliaeditora.com.br

www.ampliaeditora.com.br



2023

CONSELHO EDITORIAL

Andréa Cátia Leal Badaró – Tecnológica Federal do Paraná

Andréia Monique Lermen – Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Antoniele Silvana de Melo Souza – Universidade Estadual do Ceará

Aryane de Azevedo Pinheiro – Universidade Federal do Ceará

Bergson Rodrigo Siqueira de Melo – Universidade Estadual do Ceará

Bruna Beatriz da Rocha – Instituto Federal do Sudeste de Minas Gerais

Bruno Ferreira – Universidade Federal da Bahia

Caio César Costa Santos – Universidade Federal de Sergipe

Carina Alexandra Rondini – Universidade Estadual Paulista

Carla Caroline Alves Carvalho – Universidade Federal de Campina Grande

Carlos Augusto Trojaner – Prefeitura de Venâncio Aires

Carolina Carbonell Demori – Universidade Federal de Pelotas

Cícero Batista do Nascimento Filho – Universidade Federal do Ceará

Clécio Danilo Dias da Silva – Universidade Federal do Rio Grande do Norte

Dandara Scarlet Sousa Gomes Bacelar – Universidade Federal do Piauí

Daniela de Freitas Lima – Universidade Federal de Campina Grande

Darlei Gutierrez Dantas Bernardo Oliveira – Universidade Estadual da Paraíba

Denise Barguil Nepomuceno – Universidade Federal de Minas Gerais

Dylan Ávila Alves – Instituto Federal Goiano

Edson Lourenço da Silva – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Piauí

Elane da Silva Barbosa – Universidade Estadual do Ceará

Érica Rios de Carvalho – Universidade Católica do Salvador

Fernanda Beatriz Pereira Cavalcanti – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”

Gabriel Gomes de Oliveira – Universidade Estadual de Campinas

Gilberto de Melo Junior – Instituto Federal do Pará

Givanildo de Oliveira Santos – Instituto Brasileiro de Educação e Cultura

Higor Costa de Brito – Universidade Federal de Campina Grande

Isabel Fontgalland – Universidade Federal de Campina Grande

Isane Vera Karsburg – Universidade do Estado de Mato Grosso

Israel Gondres Torné – Universidade do Estado do Amazonas

Italan Carneiro Bezerra – Instituto Federal da Paraíba

Ivo Batista Conde – Universidade Estadual do Ceará

Jaqueleine Rocha Borges dos Santos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro

Jessica Wanderley Souza do Nascimento – Instituto de Especialização do Amazonas

João Henriques de Sousa Júnior – Universidade Federal de Santa Catarina

João Manoel Da Silva – Universidade Federal de Alagoas

João Vitor Andrade – Universidade de São Paulo

Joilson Silva de Sousa – Instituto Federal do Rio Grande do Norte

José Cândido Rodrigues Neto – Universidade Estadual da Paraíba

Jose Henrique de Lacerda Furtado – Instituto Federal do Rio de Janeiro

Josenita Luiz da Silva – Faculdade Frassinetti do Recife

Josiney Farias de Araújo – Universidade Federal do Pará

Karina de Araújo Dias – SME/Prefeitura Municipal de Florianópolis

Katia Fernanda Alves Moreira – Universidade Federal de Rondônia

Laís Portugal Rios da Costa Pereira – Universidade Federal de São Carlos

Laíze Lantyer Luz – Universidade Católica do Salvador

Lindon Johnson Pontes Portela – Universidade Federal do Oeste do Pará

Lucas Araújo Ferreira – Universidade Federal do Pará

- Lucas Capita Quarto – Universidade Federal do Oeste do Pará
- Lúcia Magnólia Albuquerque Soares de Camargo – Unifacisa Centro Universitário
- Luciana de Jesus Botelho Sodré dos Santos – Universidade Estadual do Maranhão
- Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas
- Luiza Catarina Sobreira de Souza – Faculdade de Ciências Humanas do Sertão Central
- Manoel Mariano Neto da Silva – Universidade Federal de Campina Grande
- Marcelo Alves Pereira Eufrasio – Centro Universitário Unifacisa
- Marcelo Williams Oliveira de Souza – Universidade Federal do Pará
- Marcos Pereira dos Santos – Faculdade Rachel de Queiroz
- Marcus Vinicius Peralva Santos – Universidade Federal da Bahia
- Marina Magalhães de Moraes – Universidade Federal do Amazonas
- Mário Cézar de Oliveira – Universidade Federal de Uberlândia
- Michele Antunes – Universidade Feevale
- Milena Roberta Freire da Silva – Universidade Federal de Pernambuco
- Nadja Maria Mourão – Universidade do Estado de Minas Gerais
- Natan Galves Santana – Universidade Paranaense
- Nathalia Bezerra da Silva Ferreira – Universidade do Estado do Rio Grande do Norte
- Neide Kazue Sakugawa Shinohara – Universidade Federal Rural de Pernambuco
- Neudson Johnson Martinho – Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso
- Patrícia Appelt – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
- Paula Milena Melo Casais – Universidade Federal da Bahia
- Paulo Henrique Matos de Jesus – Universidade Federal do Maranhão
- Rafael Rodrigues Gomides – Faculdade de Quatro Marcos
- Reângela Cíntia Rodrigues de Oliveira Lima – Universidade Federal do Ceará
- Rebeca Freitas Ivanicska – Universidade Federal de Lavras
- Renan Gustavo Pacheco Soares – Autarquia do Ensino Superior de Garanhuns
- Renan Monteiro do Nascimento – Universidade de Brasília
- Ricardo Leoni Gonçalves Bastos – Universidade Federal do Ceará
- Rodrigo da Rosa Pereira – Universidade Federal do Rio Grande
- Sabrynnna Brito Oliveira – Universidade Federal de Minas Gerais
- Samuel Miranda Mattos – Universidade Estadual do Ceará
- Shirley Santos Nascimento – Universidade Estadual Do Sudoeste Da Bahia
- Silvana Carloto Andres – Universidade Federal de Santa Maria
- Silvio de Almeida Junior – Universidade de Franca
- Tatiana Paschoalette R. Bachur – Universidade Estadual do Ceará | Centro Universitário Christus
- Telma Regina Stroparo – Universidade Estadual do Centro-Oeste
- Thayla Amorim Santino – Universidade Federal do Rio Grande do Norte
- Virgínia Maia de Araújo Oliveira – Instituto Federal da Paraíba
- Virginia Tomaz Machado – Faculdade Santa Maria de Cajazeiras
- Walmir Fernandes Pereira – Miami University of Science and Technology
- Wanessa Dunga de Assis – Universidade Federal de Campina Grande
- Wellington Alves Silva – Universidade Estadual de Roraima
- Yáscara Maia Araújo de Brito – Universidade Federal de Campina Grande
- Yasmin da Silva Santos – Fundação Oswaldo Cruz
- Yuciara Barbosa Costa Ferreira – Universidade Federal de Campina Grande



2023 - Editora Amplia

Copyright da Edição © Editora Amplia

Copyright do Texto © Os autores

Editor Chefe: Leonardo Pereira Tavares

Design da Capa: Editora Amplia

Diagramação: Higor Brito

Revisão: Os autores

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Macedo, Rafaela Melo Macedo

Coletânea de trabalhos científicos do IV Congresso dos Acadêmicos de Medicina do Estado de Goiás [livro eletrônico] / Rafaela Melo Macedo. -- Campina Grande : Editora Amplia, 2023. 118 p.

Formato: PDF

ISBN: 978-65-5381-096-9

1. Educação médica. 2. Trabalhos acadêmico-científicos.

I. Título.

CDD-610.7

Sueli Costa - Bibliotecária - CRB-8/5213

(SC Assessoria Editorial, SP, Brasil)

Índices para catálogo sistemático:

1. Educação médica 610.7

Editora Amplia

Campina Grande - PB - Brasil

[contato@ampliaeditora.com.br](mailto: contato@ampliaeditora.com.br)

www.ampliaeditora.com.br



2023

AUTORES

RAFAELA MELO MACEDO

Universidade Evangélica de Goiás - UniEVANGÉLICA

ANA CAROLINA CABRAL CARVALHO

Universidade Evangélica de Goiás - UniEVANGÉLICA

ÁVILA BEATRIZ PONTES SOEIRO

Universidade Evangélica de Goiás - UniEVANGÉLICA

BRUNA ABREU SIMÕES BEZERRA CUNHA

Universidade Evangélica de Goiás - UniEVANGÉLICA

CAROLINA ROSA MANCINE

Universidade Evangélica de Goiás - UniEVANGÉLICA

CAROLINE BORGES DE ASSIS

Universidade Evangélica de Goiás - UniEVANGÉLICA

GABRIEL DE OLIVEIRA PEREIRA

Universidade Evangélica de Goiás - UniEVANGÉLICA

JOÃO VICTOR BERALDO NEGREIROS

Universidade Evangélica de Goiás - UniEVANGÉLICA

LÍGIA GONSALVES RIBEIRO

Universidade Evangélica de Goiás - UniEVANGÉLICA

MARIANA VIEIRA DE ANDRADE

Universidade Evangélica de Goiás - UniEVANGÉLICA

PAULA ROCHA GRANADO

Universidade Evangélica de Goiás - UniEVANGÉLICA

PEDRO PASSOS DOS SANTOS

Universidade Evangélica de Goiás - UniEVANGÉLICA

RAISSA VASCONCELOS BITTENCOURT BOAVENTURA

Universidade Evangélica de Goiás - UniEVANGÉLICA

PRÉFACIO

Esta obra é fruto da adaptação de alunos, professores e pesquisadores a uma era digital que nos abraçou com afinco, trazendo novas perspectivas na divulgação científica. Os trabalhos contidos neste e-book foram apresentados em modalidade oral no IV Congresso dos Acadêmicos de Medicina do Estado de Goiás (IV CAMEG), de 18 a 20 de agosto de 2022, idealizado e organizado pelos discentes do curso de medicina da Universidade Evangélica de Goiás – UniEVANGÉLICA.

O CAMEG é um evento idealizado por estudantes de Medicina que, com o exímio auxílio de professores e orientadores, tornou-se um congresso de grande excelência e notabilidade, promovendo conhecimento científico de alta qualidade. O congresso deste ano teve como temática a “Pós-pandemia: A Medicina através do olhar de quem ensina e de quem aprende.”

Dessa forma, visando garantir a excelência no ensino embasado no conhecimento científico, é com grande honra que publicamos por meio deste e-book os dez melhores trabalhos apresentados em nosso congresso.

A troca de informações entre profissionais da saúde foi, e continuará sendo, fundamental para o enfrentamento dos desafios impostos no atual contexto pós pandêmico. Desta ebook tem o objetivo principal de atualização e promoção de conhecimento a todos os profissionais da saúde, em especial, aos estudantes que estão iniciando na carreira científica.

O conteúdo deste material é atualizado na mais recente literatura e promove o interesse a medicina baseada em evidência como o único meio de combate à desinformação. Esta produção foi pensada como uma extensão do que foi realizado no evento científico para continuidade dos trabalhos que foram relevantes para a construção do mesmo e também, estimular a comunidade científica a dar seguimento aos trabalhos e divulgados.

Os organizadores desejam a todos uma ótima leitura e um bom proveito de todo o conteúdo disponível nesta composição.

SUMÁRIO

CAPÍTULO I - A INFLUÊNCIA DOS HÁBITOS NUTRICIONAIS EM IDOSOS COM DEPRESSÃO: REVISÃO DE LITERATURA	9
CAPÍTULO II - A MICROBIOTA COMO ALTERNATIVA DIAGNÓSTICA E TERAPÉUTICA PARA O CÂNCER DE MAMA	17
CAPÍTULO III - APLICAÇÕES E MECANISMOS DA TERAPIA DE CÉLULAS-TRONCO NO ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO (AVCI): UMA REVISÃO INTEGRATIVA DE LITERATURA	30
CAPÍTULO IV - CRIOPRESERVAÇÃO DA FERTILIDADE EM MULHERES ONCOLÓGICAS: VANTAGENS E DESVANTAGENS DOS PRINCIPAIS MÉTODOS.....	44
CAPÍTULO V - EFEITOS DO USO DE PROBIÓTICOS NO TRATAMENTO DO CÂNCER COLORRETAL.....	56
CAPÍTULO VI - IMUNOTERAPIA NO CÂNCER DE MAMA TRIPLO-NEGATIVO	71
CAPÍTULO VII - OS BENEFÍCIOS DA PROSTATECTOMIA RADICAL ROBÓTICA NOS PACIENTES COM CÂNCER DE PRÓSTATA.....	82
CAPÍTULO VIII - PRINCIPAIS IMPACTOS PSICOSOCIAIS DA CIRURGIA PLÁSTICA PEDIÁTRICA RECONSTRUTIVA	90
CAPÍTULO IX - SÍNDROME DE RUBINSTEIN-TAYBI E SEU EFEITO NA PSIQUE	99
CAPÍTULO X - A DIETA DO MEDITERRÂNEO COMO MODELO DE PREVENÇÃO PRIMÁRIA DA DOENÇA DE ALZHEIMER: REVISÃO INTEGRATIVA	109

CAPÍTULO I

A INFLUÊNCIA DOS HÁBITOS NUTRICIONAIS EM IDOSOS COM DEPRESSÃO: REVISÃO DE LITERATURA

THE INFLUENCE OF NUTRITIONAL HABITS IN DEPRESSED ELDERLY: LITERATURE REVIEW

DOI: 10.51859/AMPLLA.CTC976.1123-1

Maria Paula de Brito Araujo ¹

Ana Luiza Vaz Carvalho ¹

Viviane Lemos Silva Fernandes ²

¹ Discente da Universidade Evangélica de Goiás - UniEVANGÉLICA – Anápolis – GO

² Docente da Universidade Evangélica de Goiás - UniEVANGÉLICA – Anápolis – GO

RESUMO

Bem como as demais faixas etárias, a terceira idade é severamente afetada pela “doença do século XXI”, a depressão. Nesse cenário, um distúrbio afetivo se tornou a doença mais comum entre os idosos. Assim, tratamentos não medicamentosos são necessários, no qual os hábitos alimentares surgem como via alternativa. Este trabalho visa analisar a influência dos hábitos nutricionais na prevenção e na melhora dos sintomas depressivos nesse grupo. Trata-se de uma revisão de integrativa fundamentada por uma pesquisa bibliográfica a partir de 7 artigos, publicados entre 2018 e 2022, localizados nas bases PubMed, Science Direct e ScieELO. Para a pesquisa foram utilizados como descritores: “Depression” AND “Nutrition” AND “Elderly”. Constatou-se que há uma estreita relação entre os hábitos nutricionais, a microbiota e o cérebro. Isso pois, a produção de serotonina é afetada, pela dieta indevida e pela alteração da microbiota. Dessa forma, uma alimentação inadequada gera deficiência de neurotransmissores ligados às emoções (dopamina e serotonina) pela redução de nutrientes: vitaminas do complexo B e triptofano, principal percussor da serotonina. Outro aspecto relacionado é a microbiota intestinal, que tem funções fundamentais alteradas: absorção e produção de neurotransmissores. Essas características são agravadas entre idosos de modo que a depressão e a senescência alteram o apetite, resultando em má alimentação o que agrava os sintomas dessa síndrome. Conclui-se que os hábitos nutricionais possuem nítida influência sobre a saúde mental dos idosos depressivos, uma vez que possibilita a prevenção e melhora dos sintomas típicos, visto a relação entre dieta, microbiota intestinal e produção de neurotransmissores.

Palavras-chave: Idosos. Nutrição. Saúde Mental.

ABSTRACT

As well as other age groups, the elderly are severely affected by the “disease of the 21st century”, depression. In this scenario, an affective disorder has become the most common disease among the elderly. Thus, non-drug treatments are necessary, in which eating habits emerge as an alternative route. This work aims to analyze the influence of nutritional habits in the prevention and improvement of depressive symptoms in this group. This is an integrative review based on a literature search based on 7 articles, published between 2018 and 2022, located in PubMed, Science Direct and ScieELO. For the research, the following descriptors were used: “Depression” AND “Nutrition” AND “Elderly”. It was found that there is a close relationship between nutritional habits, the microbiota and the brain. This is because the production of serotonin is affected by improper diet and by changing the microbiota. In this way, an inadequate diet generates a deficiency of neurotransmitters linked to emotions (dopamine and serotonin) by reducing nutrients: B vitamins and tryptophan, the main precursor of serotonin. Another related aspect is the intestinal microbiota, which has altered fundamental functions: absorption and production of neurotransmitters. These characteristics are aggravated among the elderly, so that depression and senescence alter appetite, resulting in poor diet, which worsens the symptoms of this syndrome. It is concluded that nutritional habits have a clear influence on the mental health of depressive elderly, since it enables the prevention and improvement of typical symptoms, given the relationship between diet, intestinal microbiota and production of neurotransmitters.

Keywords: Elderly. Nutrition. Mental Health.

1. INTRODUÇÃO

Na contemporaneidade, há coexistência de dois fatores que, com o tempo, se mostraram indissociáveis: o envelhecimento populacional e a depressão. Assim, o mundo vivêncio um aumento considerável de idosos na população, sendo, atualmente 12%, número que tende a alcançar 22% em 2050 (WHO, 2017), bem como vivêncio elevadas taxas de depressão, um transtorno de humor caracterizado pela apatia, pela tristeza e pelo pessimismo, e que acomete cerca de 300 milhões de pessoas, de modo que já é tida como a doença do século XXI (WHO, 2017).

Desse modo, frente ao número elevado, tanto de idosos, quanto de depressivos, tais fatores têm se tornado inseparáveis, de maneira que a depressão se tornou uma das doenças mais comuns entre a população geriátrica, acometendo 7% dela (WHO, 2017).

Entretanto, há uma clara distinção entre o tratamento da depressão entre os jovens e os idosos, de modo que tem se tornado uma doença de maior visibilidade entre o primeiro grupo, mas permanece marginalizada entre o segundo. Isso pois, os sintomas depressivos coincidem, com frequência, com sintomas de outras doenças comuns à população geriátrica, sendo aspectos, na maioria das vezes, não tratados pela equipe de saúde. (MARESOVA; KLIMOVA, 2016)

Portanto, nesse quadro de piora da saúde mental, principalmente dos idosos, formas diferentes de tratamento, ou seja, tratamentos não medicamentosos são essenciais. Assim, tendo em vista a recente associação entre o sistema nervoso central e o gastrointestinal, no qual o intestino foi intitulado “segundo cérebro” ou “cérebro visceral” (FILHO, 2018), os hábitos alimentares surgem como uma alternativa efetiva para o controle da depressão, uma síndrome neuropsíquica. Dessa maneira, constatou-se uma clara e estreita relação entre os hábitos nutricionais, a microbiota intestinal e o cérebro quanto aos distúrbios psicológicos.

Em um primeiro momento, é fundamental ressaltar o impacto da nutrição na síntese de neurotransmissores reguladores da emoção e do controle comportamental, como a serotonina e a dopamina. A alteração na produção desses mediadores químicos ocorre, principalmente pela deficiência de nutrientes essenciais para esse processo, no qual cabe destacar o triptofano e as vitaminas do complexo B. Assim, o triptofano, um aminoácido essencial obtido apenas pela alimentação, é o único precursor da serotonina. Logo, a baixa ingestão desse aminoácido resulta em menores níveis de serotonina, quadro comum no transtorno depressivo (VEDOVATO *et al.*, 2014; SEZINI; DO COUTTO, 2014; VALLES-COLOMER *et al.*, 2019; KESHAVARZI; AHMADI; LANKARANI, 2015).

Ademais, as vitaminas do complexo B, em especial as vitaminas B6 (piridoxina), B9 (ácido fólico) e B12 (cobalamina), estão intimamente relacionadas aos surgimento dos sintomas depressivos, pois são responsáveis pela síntese dos neurotransmissores reguladores das emoções supracitados. Além disso, essas vitaminas são necessárias para a conversão do triptofano em serotonina (SEZINI; DO COUTTO, 2014; KESHAVARZI; AHMADI; LANKARANI, 2015).

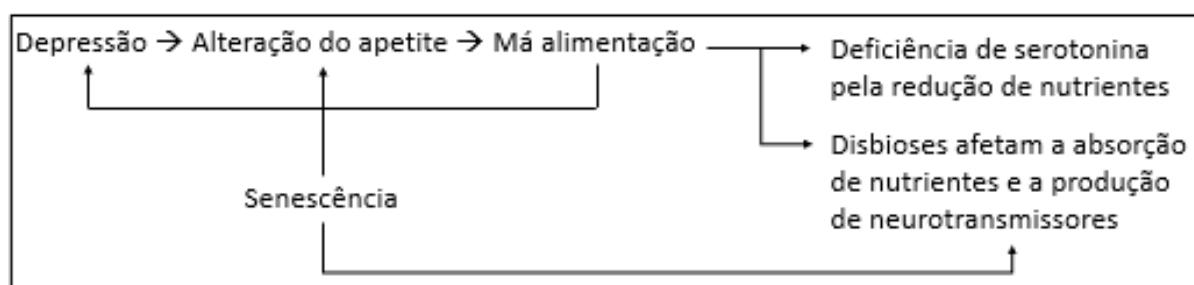
Além do mais, outro aspecto que se relaciona, intimamente, com a nutrição e saúde mental é a microbiota intestinal, uma vez que ela é a principal responsável pela absorção dos nutrientes utilizados para a síntese dos neurotransmissores já citados, assim como pela produção dos mesmos mediadores químicos, sendo o exemplo mais evidente a serotonina, que tem 95% da sua síntese realizada nos neurônios do intestino (VEDOVATO *et al.*, 2014).

Desse modo, disbioses intestinais são caracterizadas pela modificação da atividade e do local de distribuição da microbiota, ocorrendo aumento de diferentes espécies patogênicas e diminuição das benéficas, sendo suas principais causas: o estresse, a antibioticoterapia, o abuso de bebidas alcóolicas, o processo de senescência e má alimentação, com alta ingestão de gordura (DA ROSA.; DE SOUZA.; ZANELLA, 2020).

Os aspectos citados, podem comprometer qualquer faixa etária, afinal, todos estão sujeitos aos maus hábitos alimentares, que resultam em deficiências nutricionais e estão submetidos às condições diversas que geram disbioses.

Porém, infelizmente, os aspectos citados são agravados entre a população geriátrica. Isso ocorre pois, a má alimentação e a depressão se apresentam indissociáveis nesse grupo. indissociáveis nesse grupo (KESHAVARZI.; AHMADI; LANKARANI, 2015). Isso ocorre devido à alteração do apetite, provocada tanto pela depressão quanto pela própria senescência, normalmente reduzindo-o, o que diminui, significativamente a ingestão de nutrientes fundamentais para a síntese dos neuromoduladores, realidade que intensifica os sintomas típicos da síndrome depressiva.

Figura 1 – Esquema sobre a associação entre maus hábitos nutricionais, senescência e depressão



Fonte: Autoria própria



Assim, frente a piora da saúde mental da população geriátrica, este trabalho objetiva analisar a influência dos hábitos nutricionais na prevenção e na melhora dos sintomas depressivos nesse grupo.

2. METODOLOGIA

Este estudo trata-se de uma revisão de literatura integrativa, norteada pela seguinte pergunta: “Há relação entre os hábitos nutricionais e a melhora de sintomas depressivos em idosos?”.

Para isso, foi realizada uma pesquisa bibliográfica, selecionando 7 artigos publicados entre 2018 e 2022, localizados nas bases de dados Science Direct, Public Medline (PubMed) e Scientific Electronic Library Online (SciELO), no qual foram utilizados os seguintes Descritores em Ciência da Saúde (DeCS) e operadores booleano empregados na língua inglesa: “Depression” AND “Nutrition” AND “Elderly”. Para seleção dos estudos, estabeleceu-se como critério de inclusão: artigos originais e relatos de caso nas línguas inglesa, espanhola e portuguesa publicados nas bases de dados consultadas.

A partir dessa busca, foram encontrados 1011 artigos científicos, dos quais 22.213 estavam disponíveis no Science Direct, 1236 no PubMed e 1 no SciELO. Destes, após a aplicação dos critérios de interesse, restaram 294 artigos, dos quais 7 se mostraram extremamente atuais e relevantes.

3. RESULTADOS

Os achados de todos os artigos selecionados indicam uma nítida associação entre a ingestão nutricional e os sintomas depressivos em idosos. Isso indica que a ingestão adequada de nutrientes impacta, positivamente, os sintomas da depressão, reduzindo-os ou prevenindo-os.

A tabela 1 apresenta um resumo dos principais resultados dos artigos selecionados, sendo descrita em ordem cronológica.

Tabela 1 – Visão geral acerca dos sete artigos selecionados, analisando os efeitos da nutrição sobre a saúde mental dos idosos

Autor (ano)	Objetivo	N	Resultados
GHIMIRE, S. et al. (2018)	Analisar o estado nutricional, a presença de depressão e a qualidade de vida da população idosa do Nepal. Além de avaliar a relação da meditação com esses aspectos.	298	O estado nutricional está diretamente associado à depressão e a qualidade de vida, visto que uma porção considerável da amostra tinha, simultaneamente, má nutrição e depressão. Verificou-se também que o estado nutricional foi responsável por 41% dos efeitos da depressão sobre a qualidade de vida relacionada à saúde, o que afeta, significativamente, essa população.
GRØNNING, K. et al. (2018)	Investigar as associações entre os transtornos psicológicos e os padrões de dieta ao ajustar outros quesitos ligados à qualidade de vida em pessoas idosas.	11.621	Percebeu-se que a menor incidência de problemas psiquiátricos em idosos dependem de variáveis como: gênero, tabagismo, suporte social, domínio físico e, principalmente, a dieta. Assim, o conhecimento acerca dos padrões de dieta possibilita uma melhora na qualidade de vida, previne distúrbios psicológicos e aumenta o conhecimento nutricional dos idosos.
GODOY, A. R.; ADAMI, F. S. (2019)	Avaliar o estado nutricional e a qualidade de vida em adultos e idosos com e sem depressão.	79	Constatou-se uma correlação direta entre idade e os domínios de qualidade de vida, na qual, quanto maior a idade, menor a média nesses domínios, o que indica uma fragilidade maior entre os idosos. Além disso, os pacientes sem diagnóstico de depressão apresentaram média expressivamente superior nos domínios físico e psicológico, onde os hábitos nutricionais estão inseridos.
KARAKAŞ, N. et al. (2019)	Determinar a prevalência da má nutrição e da depressão em idosos, bem como estimar a relação entre a depressão e o estado nutricional.	86	A educação nutricional, especialmente, para os idosos melhora a qualidade de vida desse grupo, assim como reduz a morbimortalidade, visto a associação entre a saúde física e mental propiciada pela alimentação. Ademais, o diagnóstico precoce de má nutrição e de depressão são extremamente benéficos.
NARENDRAN, M. et al. (2019)	Examinar a associação entre o estado nutricional e os sintomas depressivos em idosos iranianos, explorando o impacto sobre a qualidade de vida.	447	A pontuação dos teste sobre depressão e saúde mental foram, significativamente, menores em idosos com o estado nutricional prejudicado. Conclui-se a importância da associação entre problemas psicológicos e nutricionais, relacionados à qualidade de vida, fornecendo uma avaliação mais direcionada a países em desenvolvimento.
LOZADA, T. A.; GARRIDO, P. C.; CODINA, A. F (2021)	Avaliar o impacto da educação nutricional e da intervenção sobre o risco de má nutrição e de depressão em idosos.	38	Observou-se uma relação linear significativa entre depressão e risco nutricional, ou seja, há uma relação direta entre o mau estado nutricional e a depressão. Desse modo, a intervenção educativa produziu um aumento substancial no conhecimento acerca da segurança alimentar.

Fonte: Autoria própria.

4. DISCUSSÃO

Os resultados dos sete estudos, expostos na Tabela 1, indicam a associação entre o estado nutricional e os sintomas depressivos entre a população geriátrica, no qual, de forma unanime, houve uma correlação entre o mau estado nutricional dos idosos e o agravamento da saúde mental, em especial dos sintomas depressivos. Ou seja, a adoção de uma dieta adequada

apresenta efeitos benéficos na prevenção e/ou na redução dos sintomas típicos dessa síndrome.

Nesse sentido, diferentes estudos, além de associarem os hábitos nutricionais à depressão, abordaram a temática de uma forma mais ampla, por via dos diferentes domínios da qualidade de vida: físico, ambiental, psicológico e social. Assim, observou-se que a população idosas, de forma geral, apresenta redução nesses domínios, quando comparada às faixas etárias mais jovens. Entretanto, os resultados foram ainda piores entre os idosos com o diagnóstico de depressão, destacando a relevância dos hábitos nutricionais na saúde mental e na qualidade de vida desse grupo (GHIMIR *et al.*, 2018; GRØNNING *et al.*, 2018; GODOY; ADAMI, 2019; KARAKAŞ *et al.*, 2019; NARENDRAN *et al.*, 2019).

Ademais, alguns artigos destacaram a importância de uma intervenção educativa, visando a ampliação dos conhecimentos nutricionais dos idosos. Isso, pois a educação nutricional contribui para a prevenção de diferentes doenças, não se limitando a depressão, o que auxilia tanto os idosos, por meio de um envelhecimento ativo e saudável, bem como o sistema de saúde, por via de uma ação preventiva (GRØNNING *et al.*, 2018; KARAKAŞ *et al.*, 2019; LOZADA.; GARRIDO; CODINA, 2021).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Isso exposto, é evidente a relação entre a dieta, a microbiota intestinal e a produção de neurotransmissores associados ao humor, de modo que, bem como as doenças físicas, os distúrbios mentais também são, diretamente, afetados pela alimentação.

Logo, conclui-se que os hábitos nutricionais possuem uma nítida influência sobre a saúde mental, especialmente dos idosos com depressão, uma vez que possibilita a prevenção e melhora dos sintomas típicos.

Nesse cenário, destaca-se a educação nutricional como uma forma de melhorar a qualidade de vida e o processo de envelhecimento, não se limitando aos cuidados com a depressão.

REFERÊNCIAS

- LOZADA, T. A.; GARRIDO, P. C.; CODINA, A. F. Impacto sobre el riesgo de malnutrición y depresión en un ensayo clínico con intervención educativa nutricional en adultos mayores no institucionalizados, receptores de un servicio de teleasistencia en la ciudad de Tarrasa (España). *Nutrición Hospitalaria*, v. 38, n. 2, p. 260-266, 2021. Disponível em: <https://scielo.isciii.es/pdf/nh/v38n2/0212-1611-nh-38-2-260.pdf>. Acesso em: 15 de agosto de 2022.

GHIMIRE, S. *et al.* Depression, malnutrition, and health-related quality of life among Nepali older patients. **BMC geriatrics**, v. 18, n. 1, p. 1-15, 2018. Disponível em: <https://bmccgeriatr.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12877-018-0881-5.pdf>. Acesso em: 15 de agosto de 2022.

GODOY, A. R.; ADAMI, F. S. Estado nutricional e qualidade de vida em adultos e idosos com depressão. **Revista Brasileira em Promoção da Saúde**, v. 32, 2019. Disponível em: <https://periodicos.unifor.br/RBPS/article/view/7354/pdf>. Acesso em: 15 de agosto de 2022.

GRØNNING, K. *et al.* Psychological distress in elderly people is associated with diet, wellbeing, health status, social support and physical functioning-a HUNT3 study. **BMC geriatrics**, v. 18, n. 1, p. 1-8, 2018. Disponível em: <https://bmccgeriatr.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12877-018-0891-3.pdf>. Acesso em: 15 de agosto de 2022.

KARAKAŞ, N. *et al.* Investigation of the relationship between depression and nutritional status of elderly patients in home care. **Journal of Surgery and Medicine**, v. 3, n. 12, p. 829-832, 2019. Disponível em: <https://dergipark.org.tr/en/download/article-file/886827>. Acesso em: 15 de agosto de 2022.

KESHAVARZI, S.; AHMADI, S. M.; LANKARANI, K. B. The impact of depression and malnutrition on health-related quality of life among the elderly Iranians. **Global journal of health science**, v. 7, n. 3, p. 161, 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4802080/>. Acesso em: 15 de agosto de 2022.

KLIMOVA, B.; NOVOTNY, M.; VALIS, M. The impact of nutrition and intestinal microbiome on elderly depression— A systematic review. **Nutrients**, v. 12, n. 3, p. 710, 2020. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/3/710/htm>. Acesso em: 15 de agosto de 2022.

NARENDRAN, M. *et al.* Treat the Troika: Does Depression and Malnutrition affect Activities of Daily Living?-A Study among Elderly Soliga Tribes, BR Hills, Karnataka. **Indian Journal of Public Health Research & Development**, v. 10, n. 5, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4802080/pdf/GJHS-7-161.pdf>. Acesso em: 15 de agosto de 2022.

VALLES-COLOMER, M. *et al.* The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression. **Nature microbiology**, v. 4, n. 4, p. 623-632, 2019. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41564-018-0337.x>. Acesso em: 15 de agosto de 2022.

World Health Organization. **Mental health of older adults**. 2017. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/mental-health-of-older-adults>. Acesso em: 15 de agosto de 2022.

MARESOVA, P.; KLIMOVA, B. Non-pharmacological approaches in the depression treatment-strengths and weaknesses of mobile applications use. In: **Pervasive Computing Paradigms for Mental Health**. Springer, Cham, 2016. p. 73-77. Disponível em: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-74935-8_10. Acesso em: 15 de agosto de 2022.

FILHO, J. A. N. O potencial do cérebro visceral. **Uma Nova Pedagogia para a Sociedade Futura**, p. 411-420, 2018. Disponível em:

<https://reciprocidade.emnuvens.com.br/novapedagogia/article/view/294/343>. Acesso em: 15 de agosto de 2022

VEDOVATO, K. *et al.* O eixo intestino-cérebro e o papel da serotonina. **Arq. Ciênc. Saúde Unipar**, v. 18, n. 1, p. 33-42, 2014. Disponível em: https://www.researchgate.net/profile/Jacqueline-Zanoni/publication/317258222_O_EIXO_INTESTINO-CEREBRO_E_O_PAPEL_DA_SEROTONINA/links/595a47a4a6fdccc5b33d2548/O-EIXO-INTESTINO-CEREBRO-E-O-PAPEL-DA-SEROTONINA.pdf. Acesso em: 15 de agosto de 2022.

SEZINI, A. M.; D COUTTO, C. S. G. G. Nutrientes e depressão. **Vita et Sanitas**, v. 8, n. 1, p. 39-57, 2014. Disponível em: fug.edu.br/revistas/index.php/VitaetSanitas/article/view/29/21. Acesso em: 15 de agosto de 2022.

DA ROSA, J. R.; DE SOUZA, M. C.; ZANELLA, M. As inter-relações entre a depressão e a disbiose intestinal: uma revisão integrativa. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 10, p. e149108063-e149108063, 2020. Disponível em: <https://www.portalatlanticaeditora.com.br/index.php/nutricaobrasil/article/view/3522/5982>. Acesso em: 15 de agosto de 2022.

CAPÍTULO II

A MICROBIOTA COMO ALTERNATIVA DIAGNÓSTICA E TERAPÊUTICA PARA O CÂNCER DE MAMA

THE MICROBIOTA AS A DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC ALTERNATIVE FOR BREAST CANCER

DOI: 10.51859/AMPLA.CTC976.1123-2

Gustavo Henrique de Oliveira Carmo Borges¹
Laís de Pádua Diniz¹
Lara Marcório Prado Silva¹
Rodrigo Elias Souza Pinto¹
Christiano Gomes Camargo Filho²
Danúbio Antônio de Oliveira³

¹ Discente do curso de Medicina. Universidade Evangélica de Goiás – UniEVANGÉLICA

² Discente do curso de Medicina. Universidade de Rio Verde, campus Aparecida de Goiânia – UniRV

³ Docente do curso de Medicina. Universidade Evangélica de Goiás – UniEVANGÉLICA

RESUMO

O Câncer de Mama (CM) é uma doença global que acomete milhões de mulheres todos os anos. Os mecanismos de desenvolvimento e de ação do CM ainda são incertos, entretanto, a microbiota tem sido relacionada à patogênese dessa e de outras doenças. O objetivo deste trabalho é avaliar a microbiota humana como alternativa de diagnóstico precoce e tratamento do CM. O estudo trata-se de uma revisão integrativa de literatura realizada a partir das bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e PubMed através dos descritores: "Breast Cancer" e "Gastrointestinal Microbiome". Foram selecionados 16 artigos originais na língua inglesa, publicados nos últimos 5 anos e que não eram revisões. O estudo indicou divergência entre trabalhos quanto às famílias bacterianas afetadas pelo CM, todavia, há concordância acerca da disbiose - mais evidenciada no trato gastrointestinal (TGI) e mamário. A depleção da diversidade α e de *Firmicutes*, *Actinobacteria* e *Bacteroidetes* foi mais evidente, além da variação da diversidade β . O uso de antibióticos pode prejudicar o efeito de quimioterápicos no tratamento contra CM ao estimular respostas pró-inflamatórias e lesar o recrutamento de células infiltradoras de tumores. Outras consequências dessa correlação foram: redução funcional da barreira intestinal; efeitos neurológicos; e ganho de peso. Essas alterações podem também diferenciar nódulos malignos de benignos e identificar o grau do câncer. Conclui-se que o CM está relacionado com a disbiose, visto que alterações nos biomarcadores da microbiota podem apresentar-se antes mesmo de sintomas sentinelas, evidenciando sua relevância como alternativas de diagnóstico precoce e tratamento do CM.

Palavras-chave: Câncer de Mama. Disbiose. Microbiota. Microbiota Intestinal. Oncologia.

ABSTRACT

Breast Cancer (CM) is a global disease that affects millions of women every year. The mechanisms of development and action of CM are still uncertain; however, the microbiota has been related to the pathogenesis of this and other diseases. The goal of this work is to evaluate the human microbiota as an alternative for early diagnosis and treatment of BC. The study is an integrative literature review carried out from the databases Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) and PubMed using the descriptors: "Breast Cancer" and "Gastrointestinal Microbiome". We selected 16 original articles in English, published in the last 5 years and which were not reviews. The study indicated divergence between articles regarding the bacterial families affected by CM, nevertheless, there is agreement about dysbiosis - most evidenced in the mammary and gastrointestinal tract (TGI). The depletion of alpha diversity and of Firmicutes, Actinobacteria and Bacteroidetes was evident, in addition to the variation of beta diversity. The use of antibiotics may impair the effect of chemotherapeutic agents in the treatment of CM by stimulating pro-inflammatory responses and weakening the recruitment of tumor-infiltrating cells. Other consequences of this correlation were: functional reduction of the intestinal barrier; neurological effects; and weight gain. These changes can also differentiate malignant from benign nodules and identify the stage of cancer. It is concluded that MC is related to dysbiosis, since changes in microbiota biomarkers can appear even before sentinel symptoms, evidencing its relevance as an alternative for early diagnosis and treatment of CM.

Keywords: Breast Cancer. Dysbiosis. Gut microbiota. Microbiota. Oncology.

1. INTRODUÇÃO

O Câncer de Mama (CM) é uma doença que acomete milhões de mulheres todos os anos em âmbito global. A estimativa é de que haverá mais de 287 mil novos casos de câncer de mama em mulheres diagnosticados nos Estados Unidos da América em 2022 (SIEGEL *et al.*, 2022). Segundo a Sociedade Brasileira de Mastologia (SBM), sua taxa de malignidade e mortalidade é alta, porém, se identificado em seus estágios iniciais, ou seja, com tumor menor que 1 cm de diâmetro, a chance de cura do CM é de até 95%. Esse diagnóstico pode ser feito através da mamografia, no entanto, é um procedimento desconfortável e invasivo, o que requer a exploração de novas formas de detecção (SBM, 2020).

Posto que nem todos os mecanismos de desenvolvimento do CM são conhecidos, é importante entender e estudar os fatores associados ao surgimento do CM a fim de promover o desenvolvimento de estratégias para a prevenção desta doença que afeta não só o físico, mas também o psicológico das mulheres (BANERJEE *et al.*, 2018). Alguns dos fatores de risco já conhecidos incluem: raça; falta de acesso aos meios de tratamento e diagnóstico, como a mamografia e quimioterapia; sexo feminino; dieta; alcoolismo; tabagismo; carência de atividade física; fatores genéticos e endócrinos (AHMAD, 2019).

A homeostasia mamária tem sido relacionada com a microbiota mamária, vaginal e intestinal nos últimos anos. Por exemplo, o uso de probióticos já é utilizado para o tratamento da mastite (ARROYO *et al.*, 2022). Sendo assim, é importante compreender a importância de uma eubiose para prognósticos e os componentes bacterianos que influenciam esse sistema. Este entendimento está ligado à disponibilidade de alternativas para o diagnóstico precoce, bem como para um tratamento mais efetivo e menos agressivo.

Aprofundando-se no microambiente mamário, é um complexo conjunto dos sistemas imunológico, epitelial, intersticial e mucoso e é colonizado naturalmente principalmente por proteobactérias. Entretanto, no CM, há vestígios de que outros subtipos bacterianos se hospedam neste local, o que promove quebra na homeostasia e pode induzir rapidamente a hiperplasia epitelial da glândula mamária (SONG, WEI, LI, 2022). Vale ressaltar que essas populações diversificadas de bactérias na mama não são dispensáveis, pois influenciam e ajudam no significado diagnóstico e estadiamento do CM.

Já quanto à MI, pacientes com câncer tendem a apresentar sintomas relacionados ao TGI, como náusea e diarreia. Em mulheres com CM, até um quarto apresenta esse tipo de sintoma, antes ou após iniciar o tratamento com oncogênicos (LOMAN *et al.*, 2022). Essa evidência e estudos recentes demonstram que existe uma íntima ligação entre o CM e o TGI e, por

conseguinte, devem ser estudados de modo correlacional. Além dos fatores de risco ao câncer de mama supracitados, pode-se relacionar os níveis de estrogênio e a metabolização deste pela microbiota intestinal (MI) - que modula a homeostase do estrogênio e de outras várias vias metabólicas e imunológicas (GOEDERT *et al.*, 2015) - à circulação mamária, reforçando assim a existência de um eixo que não envolve apenas o intestino, como também diversos órgãos do corpo.

Outrossim, fatores de crescimento, como a insulina, o metabolismo de substâncias associadas à obesidade, a idade e dietas ricas em gorduras e açúcares também têm impacto na patogênese do CM (SONG, WEI, LI, 2022; GOEDERT *et al.*, 2015). Além disso, outro fator para atentar-se ao TGI associado ao CM são as evidências do enfraquecimento das barreiras intestinais, o que permite a migração de bactérias para a corrente sanguínea e alimenta inflamações e o desenvolvimento de doenças associadas, proporcionando uma baixa qualidade de vida ao paciente (SHROUT, 2022).

Em suma, é importante esclarecer a relação da microbiota mamária e intestinal com o CM em todas suas amplitudes a fim de investigar novas formas de diagnóstico menos invasivas e que favoreçam um diagnóstico mais precoce e de tratamento dessa comorbidade que atinge grande parte da população, mas que se diagnosticada e tratada em seus estágios iniciais, apresenta altas chances de cura. Diante de todo o exposto, o enfoque desta revisão integrativa de literatura é avaliar a disbiose, em especial a gastrointestinal, como alternativa de tratamento e diagnóstico precoce do CM.

2. METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de revisão integrativa da literatura. Esse gênero permite sintetizar o conhecimento sobre determinado assunto, de modo a permitir a implementação dos resultados significativos dos estudos na prática assistencial. Para a formulação da questão norteadora, adotou-se a estratégia PICo - que se trata de um acrônimo para "Paciente, Intervenção, Comparação e *Outcomes* ou desfecho". Os termos utilizados com base nessa técnica para esta pesquisa foram: "P" portadores De Câncer de Mama (CM); "I" relação com a microbiota intestinal; "Co" avaliar a microbiota intestinal e a sua relação com o Câncer de Mama. Por conseguinte, foi definida a questão norteadora: "Há evidências de que a microbiota humana pode ser estudada como uma alternativa de diagnóstico precoce e tratamento para o Câncer de Mama?".

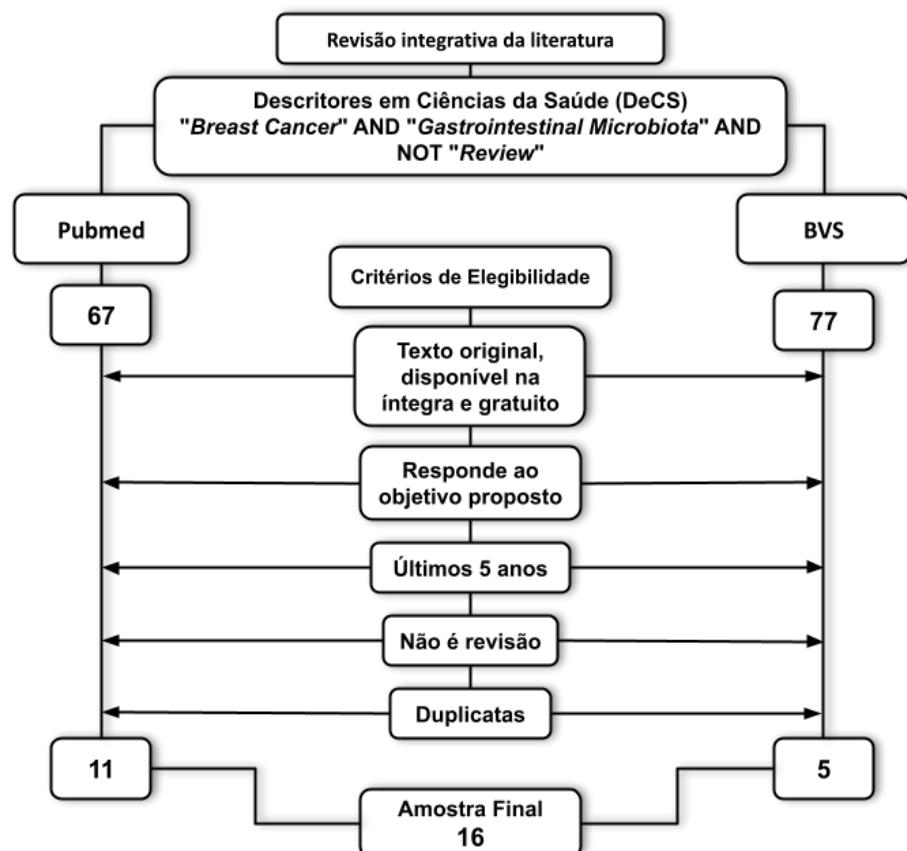
O estudo foi realizado no segundo semestre de 2022 a partir da seleção de artigos nos bancos de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e PubMed. Para tanto, foram empregados

os descritores padronizados pela plataforma Descritores em Saúde (DeCs) “*Breast Cancer*” e “*Gastrointestinal Microbiome*” juntamente com o operador booleano “*AND*”. Também foi empregado o descriptor “*Review*” após o operador “*AND NOT*”, o que resultou na equação: (*Breast Cancer*) AND (*Gastrointestinal Microbiome*) AND NOT (*Review*).

A fim de afunilar os trabalhos para seleção final e realização deste estudo, foram estabelecidos os critérios de inclusão: estudos originais, disponíveis integralmente de modo gratuito e na língua inglesa e publicados nos últimos 5 anos. Já como critérios de exclusão, foram retiradas revisões, duplicatas e trabalhos não publicados na forma de artigo ou que não respondiam adequadamente à pergunta norteadora.

Conforme essa seleção, foram encontrados 77 artigos na plataforma BVS e 67 no PubMed. Nesse sentido, houve ainda a leitura dos textos na íntegra que proporcionou a amostra final de 16 artigos - definidos como os mais relevantes e efetivos pelos autores -, sendo 5 extraídos da BVS e 11 do PubMed. Esses critérios são demonstrados na Figura 1.

Figura 1 - Fluxograma descritivo da busca por artigos desta revisão.



Fonte: Autoria própria

3. RESULTADOS

Conforme o Quadro 1, é possível identificar que grande parte dos estudos presentes nesta revisão são recentes - a maioria é datada a partir de 2021. Houve uma grande diversidade entre os países nos quais foram realizados os estudos, abrangendo um total de 4 continentes: África (Gana), América (Estados Unidos da América - EUA), Ásia (China, Iraque e Taiwan) e Europa (França, Holanda e Itália). Essa constatação tem grande relevância dado que a microbiota, em especial a intestinal (MI), é influenciada por diversos fatores extrínsecos, como hábitos culturais, alimentação e, consequentemente, a região e sociedade em que o indivíduo se localiza. Portanto, por meio de uma alta variabilidade de regiões entre estudos, é possível excluir com maior facilidade esses fatores e encontrar os fatores que realmente diferenciam a microbiota de um paciente com CM e um paciente controle.

Ainda conforme o mesmo quadro, apesar de apenas 4 artigos terem como base roedores ao invés de humanos, a maior parte dos estudos disponíveis nas bases de dados selecionadas tinham roedores como grupo experimental. O foco dos textos, no geral, foi a avaliação da MI, no entanto, 2 artigos avaliaram predominantemente a microbiota mamária. A microbiota vaginal foi pouco avaliada ou avaliada apenas de modo supérfluo e ineficaz nestes artigos.

Quadro 1 - Relação dos artigos selecionados por ano de publicação, país de origem, grupo experimental utilizado e principal microbiota avaliada.

Artigo	Ano	País	Grupo experimental	Microbiota Avaliada
Loman <i>et al.</i>	2022	EUA	Roedores	Intestinal
Ma, Qu, Wang	2022	China	Humanos	Intestinal
Esposito <i>et al.</i>	2022	Itália	Humanos	Intestinal
Modica <i>et al.</i>	2021	Itália	Roedores	Intestinal
Terrisse <i>et al.</i>	2021	França	Roedores	Intestinal
Aarnoutse <i>et al.</i>	2021	Holanda	Humanos	Mamária
Hussein, Salih, Saadoon	2021	Iraque	Humanos	Mamária
Bobin-Dubigeon <i>et al.</i>	2021	França	Humanos	Intestinal
Hou <i>et al.</i>	2021	Taiwan	Humanos	Intestinal
Byrd <i>et al.</i>	2021	Gana	Humanos	Intestinal
Ma <i>et al.</i>	2020	China	Humanos	Intestinal
Wu <i>et al.</i>	2020	EUA	Humanos	Intestinal

Artigo	Ano	País	Grupo experimental	Microbiota Avaliada
Ervin <i>et al.</i>	2019	EUA	Roedores	Intestinal
Shi <i>et al.</i>	2019	China	Humanos	Intestinal
Zhu <i>et al.</i>	2018	China	Humanos	Intestinal
Goedert <i>et al.</i>	2018	EUA	Humanos	Intestinal

Fonte: Autoria própria

Foi realizado um compilado dos resultados principais de todos os 16 artigos (Quadro 2) que avaliaram frequentemente áreas distintas com relação à microbiota de grupos afetados com CM, grupos com tumores benignos e grupos controles. Além da variação de grupos bacterianos específicos, os temas mais comumente avaliados foram: a diferença entre a microbiota de grupos controles e afetados pré e pós menopausa (ZHU *et al.*, 2016; BYRD *et al.*; HOU *et al.*, 2021); a relação entre a diversidade β e a desconjugação do estrógeno (GOEDERT *et al.*, 2018; ERVIN *et al.*, 2019; BYRD *et al.*, 2021); a correlação entre oncoterapias e o microbioma (MODICA *et al.*; TERRISSE *et al.*, 2021); a identificação de biomarcadores e o uso da modulação da microbiota como formas de detecção precoce e tratamento contra o CM (MA *et al.*, 2020; HOU *et al.*; MODICA *et al.*; TERRISSE *et al.*, 2021; ESPOSITO *et al.*; LOMAN *et al.*, 2022).

Quadro 2 - Síntese dos resultados principais dos artigos selecionados.

Resultados Principais	
Modica <i>et al.</i> 2021	Foi encontrada diminuição da diversidade α , <i>Lachnospiraceae</i> , <i>Turicibacteraceae</i> , <i>Bifidobacteriaceae</i> e <i>Prevotellaceae</i> em pacientes em que o tratamento com Trastuzumab foi inefetivo. Antibióticos reduziram células dendríticas (DC) e a ativação de IL12p70 - necessário para o efeito oncológico do Trastuzumab. A disbiose promoveu o recrutamento deficitário de linfócitos TCD4 e células granzima B-positivas. A abundância de microbiota β foi positivamente correlacionada com assinatura imune relacionada ao IFN (interferon) e NO2IL12, e ativação das CD4 e DC. Esses biomarcadores podem colaborar com o tratamento do CM e dietas ricas em fibras e prebióticos podem aumentar <i>Clostridiales</i> - relacionados à maior eficácia do tratamento anti-tumoral.
Terrisse <i>et al.</i> 2021	A diversidade α não variou, já a diversidade β variou e diferenciou tamanho e grau do tumor. A ordem <i>Clostridiales</i> é deletéria em relação a alguns tumores e sua depleção pode estar correlacionada com o desenvolvimento de CM. Foi relatado que a quimioterapia pode melhorar a MI. Ganho de peso e efeitos neurológicos adversos foram correlacionados com a disbiose na terapia contra CM. A MI pode estar relacionada com o diagnóstico e prognóstico de CM e houve recomendação do uso de probióticos, prebióticos e dietas reparadoras de disbiose.
Aarnoutse <i>et al.</i> 2021	Não houve diferença significativa da microbiota mamária entre pacientes com CM e controles.
Hussein, Salih, Saadoon 2021	A cultura da microbiota mamária de 20% dos pacientes com CM apresentou crescimento bacteriano de <i>Escherichia coli</i> ou <i>Staphylococcus aureus</i> , enquanto a cultura de pacientes com lesões benignas não apresentaram crescimento bacteriano.

Resultados Principais	
Wu et al. 2020	A diversidade α não variou entre grupos com tumores benignos e malignos ou conforme estágio tumoral. Em afetados com <i>epidermal growth factor receptor 2 positive</i> (HER2+), foi constatada menor diversidade α , <i>Firmicutes</i> e maior quantidade de <i>Bacteroidetes</i> .
Shi et al. 2019	A disbiose é relacionada com a baixa de linfócitos infiltradores de tumor (TIL). Pacientes com TIL diminuídos apresentaram maior abundância de <i>Mycobacterium</i> , <i>Rhodococcus</i> , <i>Catenibacterium</i> , <i>Bulleidia</i> , <i>Anaerofilum</i> , <i>Sneathia</i> , <i>Devosia</i> and TG5 (<i>Syrnegistetes</i>), porém menor abundância de <i>Methanospaera</i> e <i>Anaerobiospirillum</i> .
Ma, Qu, Wang 2022	Afetados apresentaram menor diversidade α e variação da diversidade β . Houve também maior nível de <i>Porphyromonas</i> e <i>Peptoniphilus</i> e menor <i>Escherichia coli</i> e <i>Lactobacillus</i> .
Loman et al. 2022	Há diminuição de <i>Lactobacillus</i> e aumento de <i>Bacteroides</i> em pacientes com CM. Tumores podem alterar a MI, reduzir a função da barreira intestinal, aumentar a translocação de bactérias entéricas e alterar a inflamação sistêmica. Esses marcos podem favorecer o diagnóstico precoce e foi recomendada a suplementação de <i>Lactobacillus</i> nas pacientes.
Esposito et al. 2022	Em pacientes afetados, houve diminuição de <i>Actinobacteria</i> e aumento de <i>Proteobacteria</i> . O uso de probióticos pode prevenir a evolução da CM e melhorar seu prognóstico.
Bobin-Dubigeon et al. 2021	Afetados com HER2+ apresentam biodiversidade diminuída, com aumento de <i>Firmicutes</i> e diminuição de <i>Bacteroidetes</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Odoribacter</i> , <i>Butyricimonas</i> e <i>Coprococcus</i> .
Hou et al. 2021	Houve diminuição da diversidade α e a diversidade β variou em pacientes afetados. <i>Bacteroides fragilis</i> pode ser um biomarcador de CM pré-menopausa e <i>Klebsiella pneumoniae</i> de CM pós-menopausa. Marcadores de menopausa podem diferenciar grupos controles de afetados e consequentemente promover uma detecção não invasiva de CM, colaborando com a prevenção de CM, particularmente no período pré-menopausa.
Byrd et al. 2021	Há baixa diversidade α em pacientes com CM. A diversidade β é correlacionada com a desconjugação do estrógeno e funções imunes. Há maior divergência entre a MI de pacientes pós-menopausa controles e afetados do que pré-menopausa. <i>Bacteroides</i> , <i>Faecalibacterium</i> , <i>Ruminococcaceae</i> , <i>Christensellaceae</i> e R-7 estão relacionados ao CM.
Zhu et al. 2016	Afetados apresentaram diversidade aumentada, sem variação significativa da MI nos grupos afetados e controles pré-menopausa, mas sim nos pós-menopausa. <i>Eubacterium eligens</i> e <i>Roseburia inulinivorans</i> baixos em CM e <i>Escherichia coli</i> , <i>Citrobacter koseri</i> , <i>Acinetobacter radioresistens</i> , <i>Enterococcus gallinarum</i> , <i>Shewanella putrefaciens</i> , <i>Erwinia amylovora</i> , <i>Actinomyces sp. HPA0247</i> , <i>Salmonella enterica</i> e <i>Fusobacterium nucleatum</i> aumentados.
Ervin et al. 2019	β -glucuronidase está envolvida com o estroboloma e com a desconjugação de estrógeno, e pode ser um fator contribuinte para a formação de tumores relacionados a hormônios.
Goedert et al. 2018	Em afetados, há diminuição de diversidade α . A MI deve influenciar o CM ao alterar o metabolismo, reciclar estrógeno e estar relacionado com a depressão do sistema imune.
Ma et al. 2020	Afetados continham <i>Faecalibacterium</i> , <i>Firmicutes</i> e <i>Bacteroidetes</i> diminuídos e <i>Actinobacteria</i> , <i>Proteobacteria</i> e <i>Verrucomicrobia</i> aumentados. <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> pode suprimir o crescimento de células do CM através da inibição da via IL-6/STAT3 - IL-6 é inversamente relacionada com a apoptose de células cancerígenas e promove proliferação destas. Metabólitos bacterianos (fosfocolina) combinados com bactérias da flora (<i>Faecalibacterium</i>) podem ser um novo método de detecção precoce e prevenção do CM.

Fonte: Autoria própria

Quanto às diferenças das diversidades de grupos bacterianos entre grupos com CM e controles, houve divergências entre os artigos. Todavia, o Quadro 3 - em que, com base no estudo da microbiota de grupos afetados em relação a controles, ↑ é o aumento da concentração,

↓ é a diminuição da concentração, ↑ é a similaridade de concentrações e VARIOU representa uma variação de concentração e/ou quantidade - demonstra a variação quanto à diversidade dos principais grupos bacterianos e foi constatado que pacientes com CM apresentam, no geral, decréscimo de diversidade α, *Firmicutes* (especialmente a ordem *Clostridiales*), *Actinobacteria* e *Bacteroidetes*, além da variação de diversidade β. Outros componentes da microbiota significativos para a pesquisa foram o aumento do filo *Proteobacteria* (MA *et al.*, 2020; MODICA *et al.*, 2021; ESPOSITO *et al.*, 2022) e a variação de *Escherichia coli* e *Lactobacillus* em lesões malignas (ZHU *et al.*, 2018; HUSSEIN, SALIH, SAADOON, 2021; MA, QU, WANG, 2022).

Quadro 3 - Resultados principais quanto aos principais grupos bacterianos de pacientes com CM em divergência frente a grupos controle.

	Diversidade α	Diversidade β	Firmicutes	Actinobacteria	Bacteroidetes
Loman <i>et al.</i> 2022	↓		↓		↑
Ma, Qu e Wang 2022	↓	VARIOU	↓		
Esposito <i>et al.</i> 2022				↓	↓
Modica <i>et al.</i> 2021	↓	↓	↓	↓	↓
Terrisse <i>et al.</i> 2021	↔	VARIOU	↓		
Aarnoutse <i>et al.</i> 2021	↔	↔	↔	↔	↔
Hussein, Salih, Saadoon 2021					
Bobin-Dubigeon <i>et al.</i> 2021	↓	↓	↑	↓	↓
Hou <i>et al.</i> 2021	↓	VARIOU			
Byrd <i>et al.</i> 2021	↓	VARIOU			
Ma <i>et al.</i> 2020			↓	↑	↓
Wu <i>et al.</i> 2020	↓		↓		↑
Ervin <i>et al.</i> 2019					
Shi <i>et al.</i> 2019		VARIOU			
Zhu <i>et al.</i> 2018	↑	↑			
Goedert <i>et al.</i> 2018	↓				

Fonte: Autoria própria

4. DISCUSSÃO

Fatores intrínsecos do hospedeiro, como alterações no microbioma comensal, podem aumentar a disseminação metastática precoce e a probabilidade de desenvolvimento do CM, visto que a microbiota é importante para manter a homeostase da imunidade sistêmica do organismo. Nesse sentido, a disbiose presente na MI foi reconhecida com um destes fatores e é relacionado à propagação de células tumorais aos linfonodos distais e pulmões que drenam o tumor. Essa disseminação causa uma inflamação no microambiente da glândula mamária, acompanhada do aumento de fibrose e deposição de colágeno tanto sistêmica quanto local, o

que pode levar a uma infiltração mieloide no tumor da mama. Assim, fatores que influenciam a disbiose, como o aumento das taxas de obesidade e do uso de antibióticos no mundo, caracterizam maior propensão do desenvolvimento do CM (ROSEAN *et al.*, 2019).

Durante a pré e pós menopausa, a composição da microbiota residente mamária, vaginal e intestinal é divergente e deve ser levada em consideração para a adequada identificação dos reais biomarcadores que podem afetar a CM. Ainda não se sabe muito sobre essa relação, todavia, a microbiota característica pós-menopausa parece ser mais afetada quando na presença de tumores mamários do que quando na pré-menopausa. Por conseguinte, há diferença nos grupos bacterianos afetados dentre essas fases e sua melhor avaliação pode colaborar com o diagnóstico de CM, particularmente na pós-menopausa (BYRD *et al.*; HOU *et al.*, 2021)

A eubiose permite a conjugação saudável do estrogênio, entretanto, quando em disbiose, a diversidade β da MI induz a produção da enzima β -glucuronidase em excesso, que é responsável pela remoção da porção glucurônica do estrogênio conjugado e torna-o nocivo ao ser reabsorvido pela circulação. Dessa forma, esse complexo pode regular a função no TGI deste microambiente e aumentar o risco de CM. Existe uma diferença entre os tipos de estrogênio metabolizados e circulantes, da mesma forma, diferenciações entre fitoestrogênios e os dietéticos, sendo o primeiro um competidor ao receptor 1 de estrogênio endógeno, podendo reduzir a incidência de CM, e são utilizados até mesmo em drogas inibitórias de proliferação de células (SONG, WEI, LI, 2022).

Os componentes que mostram estar mais interligados com a patogênese do CM é a Ordem Clostridiales - pertencente ao filo Firmicutes -, que é relacionada com a deleção de tumores e com a homeostasia do TGI (COSTA *et al.*, 2021). Isso deve-se provavelmente por conta de sua produção de butirato e de metabólitos anti-inflamatórios. O butirato é um ácido graxo de cadeia curta anti-inflamatório e neuroprotetor, que tem como outro principal produtor *Faecalibacterium prausnitzii* (BORGES *et al.*, 2022). A disbiose intestinal pode diminuir a apoptose de células e aumentar a proliferação celular frente à depleção do butirato (BHATT *et al.*, 2017).

Essa ordem também pode estar relacionada com a responsividade de indivíduos a terapias oncológicas, pois estava reduzida em pacientes que não respondem adequadamente a determinados tratamentos (COSTA *et al.*, 2021), como é o caso do Trastuzumab (MODICA *et al.*, 2021) e da quimioterapia (TERRISSE *et al.*, 2021). A eubiose intestinal tem sido relacionada com a melhora em tratamentos medicamentosos porque afeta a toxicidade e a farmacocinética de drogas, ao passo que, no geral, as drogas quimioterápicas necessitam de atuação enzimática

intestinal para serem absorvidas na circulação sistêmica (SHAPIRA *et al.*, 2013). Consequentemente, a disbiose pode causar efeitos adversos quando combinada com quimioterápicos (TERRISSE *et al.*, 2021).

A disbiose presente em diferentes tecidos é passível de afetar diversos órgãos através de alterações metabólicas sistêmicas, e sua variação pode suprimir ou potencializar o sistema imune (CASTRO *et al.*, 2021). No entanto, ainda não se sabe se a relação da disbiose com o CM é de causa ou consequência. No primeiro caso, o estudo da microbiota tem relevância para o tratamento e prevenção do CM. Já para o segundo caso, sua relevância se dá por meio da possibilidade de diagnóstico precoce da doença de forma não invasiva.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em suma, a relação entre a eubiose e a saúde do hospedeiro é comprovada e se dá por meio de metabólitos oncogênicos e bactérias relacionados à modulação do sistema imune e de processos inflamatórios. As variações desses grupos, principalmente no TGI, podem ser utilizadas como biomarcadores do CM caso demonstrado o mecanismo de sua correlação. Isso acarreta promoção do diagnóstico precoce, uma vez que as alterações no microbioma frequentemente apresentam-se antes de sintomas sentinelas da doença. Outrossim, essa ainda pode ser uma via de diferenciação e diagnóstico não invasivo de tumores benignos e malignos, além da variação de grupos bacterianos conforme o grau tumoral. Além disso, essa revisão defende que a terapia de modulação da microbiota, bem como o uso de probióticos, pode interferir positivamente no prognóstico de pacientes com CM - o qual também é aprimorado no caso do diagnóstico precoce, uma vez que o tratamento é mais eficaz em estágios iniciais. Com isso, os resultados desse estudo mostram uma maneira alternativa de se analisar a microbiota humana, voltada para diagnóstico e terapia de patologias que antes eram mais abstrusos, como o CM, de modo a incentivar o interesse na investigação dessa relação. Entretanto, o estudo limita-se pela escassez de estudos na área e aponta essa demanda.

REFERÊNCIAS

- AARNOUTSE, R. *et al.* Intestinal Microbiota in Postmenopausal Breast Cancer Patients and Controls. **Cancers**, v. 13, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/cancers13246200>.
- AHMAD, Aamir. Breast cancer metastasis and drug resistance: challenges and progress. **Cham, Switzerland: Springer**, v. 1152, 2019.
- ARROYO, R. *et al.* Treatment of infectious mastitis during lactation: antibiotics versus oral administration of Lactobacilli isolated from breast milk. **Clinical Infectious Diseases**, v. 50, n. 12, p. 1551-1558, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1086/652763>.

BANERJEE, S. *et al.* Distinct Microbial Signatures Associated With Different Breast Cancer Types. **Frontiers in Microbiology**, v. 9, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.3389%2Ffmicb.2018.00951>.

BHATT, A. P.; REDINBO, M. R.; BULTMAN, S. J. The role of the microbiome in cancer development and therapy. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 67, n. 4, p. 326–344, 8 jul. 2017.

BOBIN-DUBIGEON, C. *et al.* Faecal Microbiota Composition Varies between Patients with Breast Cancer and Healthy Women: A Comparative Case-Control Study. **Nutrients**, v. 13, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu13082705>.

BORGES, G. H. DE O. C. *et al.* A influência da Microbiota intestinal na patogênese da doença de Alzheimer: uma revisão integrativa / The influence of the intestinal Microbiota on the pathogenesis of Alzheimer's disease: an integrative review. **Brazilian Journal of Development**, v. 8, p. 50475, 2022.

BYRD, D. A. *et al.* Associations of fecal microbial profiles with breast cancer and non-malignant breast disease in the Ghana Breast Health Study. **Int J Cancer**, v. 148, n. 11, p. 2712-2723, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ijc.33473>.

CASTRO, L. R. M. *et al.* O impacto da disbiose na progressão do câncer de mama. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 13, n. 3, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.25248/REAS.e6645.2021>.

COSTA, D. A. *et al.* Human Microbiota and Breast Cancer - Is There Any Relevant Link? - A Literature Review and New Horizons Toward Personalised Medicine. **Front. Microbiol.**, v. 12, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.584332>.

ERVIN, S. M., *et al.* Gut microbial beta-glucuronidases reactivate estrogens as components of the estrobolome that reactivate estrogens. **Journal of Biological Chemistry**, v. 294, p. 18586-18599, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1074/jbc.RA119.010950>.

ESPOSITO, M. V. *et al.* Microbiome composition indicate dysbiosis and lower richness in tumor breast tissues compared to healthy adjacent paired tissue, within the same women. **BMC Cancer**, v. 22, n. 30, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12885-021-09074-y>.

GOEDERT, J. J. *et al.* Investigation of the Association Between the Fecal Microbiota and Breast Cancer in Postmenopausal Women: a Population-Based Case-Control Pilot Study. **JNCI: Journal of the National Cancer Institute**, v. 107, n. 8, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1093%2Fjnci%2Fdjv147>.

GOEDERT, J. J. *et al.* Postmenopausal breast cancer and oestrogen associations with the IgA-coated and IgA-noncoated faecal microbiota. **British Journal of Cancer**, v. 118, p. 471-479, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/bjc.2017.435>.

HOU, M-F. *et al.* Comprehensive profiles and diagnostic value of menopausal-specific gut microbiota in premenopausal breast cancer. **Exp Mol Med**, v. 53, p. 1636-1646, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s12276-021-00686-9>.

HUSSEIN, A. S.; SALIH, N. I.; SAADOON, I. H. Effect of Microbiota in the Development of Breast Cancer. **Archives of Razi Institute**, v. 76, n. 4, p. 761-768, 2021. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.22092/ari.2021.355961.1750>.

LOMAN, B. R. *et al.* Mammary tumors alter the fecal bacteriome and permit enteric bacterial translocation. **BMC Cancer**, v. 22, n. 245, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12885-022-09274-0>.

MA, J. *et al.* Alter between gut bacteria and blood metabolites and the anti-tumor effects of *Faecalibacterium prausnitzii* in breast cancer. **BMC Microbiology**, v. 20, n. 82, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12866-020-01739-1>.

MA, Z.; QU, M.; WANG, X. Analysis of Gut Microbiota in Patients with Breast Cancer and Benign Breast Lesions. **Polish Journal of Microbiology**, v. 71, n. 2, p. 217-226, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.33073/pjm-2022-019>.

MODICA, M. D. *et al.* Gut Microbiota Condition the Therapeutic Efficacy of Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer. **American Association for Cancer Research**, v. 81, n. 8, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-20-1659>.

ROSEAN, C. B. *et al.* Preexisting Commensal Dysbiosis Is a HostIntrinsic Regulator of Tissue Inflammation and Tumor Cell Dissemination in Hormone Receptor- Positive Breast Cancer. **Cancer Res.**, v. 79, n. 14, p. 3662-3675, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-18-3464>.

SBM, Sociedade Brasileira de Mastologia. Estudo revela: falta de informação ainda é barreira do câncer de mama. **Sociedade Brasileira de Mastologia**, 6 mar 2020 . Disponível em: <https://sbmastologia.com.br/cancer-de-mama-falta-de-informacao-ainda-e-barreira/>. Acesso em: 21 ago 2022.

SHAPIRA, I. *et al.* Evolving concepts: how diet and the intestinal microbiome act as modulators of breast malignancy. **ISRN Oncol**, 2013. Disponível em: <http://dx.doi.org/..>

SHI, J. *et al.* Effect of gastrointestinal microbiome and its diversity on the expression of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer. **Oncology Letters**, v. 17, p. 5050-5056, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3892/ol.2019.10187>.

SHROUT, M. R. *et al.* The gut connection: Intestinal permeability as a pathway from breast cancer survivors' relationship satisfaction to inflammation across treatment. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 100, p. 145-154, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.11.012>.

SIEGEL, R. L. *et al.* Cancer statistics, 2022. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 72, n. 1, 2022.

SONG, X.; WEI, C.; LI, X. The Relationship Between Microbial Community and Breast Cancer. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 12, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.849022>.

TERRISSE, S. *et al.* Intestinal microbiota influences clinical outcome and side effects of early breast cancer treatment. **Cell Death & Differentiation**, v. 28, p. 2778-2796, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41418-021-00784-1>.

- WU, A. H. *et al.* Gut microbiome associations with breast cancer risk factors and tumor characteristics: a pilot study. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 182, p. 451-463, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10549-020-05702-6>.
- ZHU, J. *et al.* Breast cancer in postmenopausal women is associated with an altered gut metagenome. **BMC**, v. 6, n. 136, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0515-3>.

CAPÍTULO III

APLICAÇÕES E MECANISMOS DA TERAPIA DE CÉLULAS-TRONCO NO ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO (AVCI): UMA REVISÃO INTEGRATIVA DE LITERATURA

APPLICATIONS AND MECHANISMS OF THE STEM-CELL THERAPY ON ISCHEMIC STROKE: AN INTEGRATIVE LITERATURE REVIEW

DOI: 10.51859/AMPLA.CTC976.1123-3

Abner Lucas Balduino de Souza ¹

João Ricardo Sousa Vasconcellos ¹

Ysabelle de Oliveira Saraiva ¹

Sibelle Moreira Fagundes ¹

Gabriel Rezende Megale Bernardes ¹

Waleska Meireles Carneiro ²

¹ Graduando do curso de Medicina. Universidade Evangélica de Goiás - UniEVANGÉLICA, Anápolis, Goiás, Brasil.

² Docente do curso de Medicina. Universidade Evangélica de Goiás - UniEVANGÉLICA, Anápolis, Goiás, Brasil.

RESUMO

As doenças neurológicas, como o Acidente Vascular Cerebral (AVC), constituem uma das principais causas de mortalidade e incapacidade no mundo, dos quais até 80% são AVC isquêmicos (AVCi). No combate destes, as terapias atuais possuem uma janela terapêutica estreita, e muitas vezes incapaz de reverter o dano causado pela isquemia. Nesse contexto, o uso de células-tronco (CT) representa uma terapia promissora para reparar e regenerar o tecido cerebral através de uma pleiotropia de mecanismos. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, realizada através da base de dados PUBMED, utilizando 7 artigos originais, publicados nos últimos 5 anos. Foi encontrado que as CT podem ser obtidas de diferentes tecidos no paciente com AVCi e que, para a administração, não há uma via ideal. Existem múltiplas vias com benefícios e riscos, das quais utilizam-se, principalmente, a intravenosa, a intra-arterial, e a intracerebral. Inicialmente, após aplicadas, nota-se uma migração das CT à injúria, com modulação do microambiente e da inflamação, ao se reduzir a expressão de citocinas pró-inflamatórias e secretar citocinas anti-inflamatórias. Além disso, as CT agem, também, na secreção paracrína de fatores tróficos protetivos, evento denominado de "efeito bystander", em até 6 meses da aplicação, há uma religação das sinapses rompidas e reconstituição das redes neurais, restituindo a funcionalidade. Por fim, nota-se que o uso da terapia de CT em pacientes com AVCi é altamente promissor. Todavia, faz-se necessário uma maior produção de estudos translacionais que reduzam a distância das pesquisas básicas às pesquisas clínicas.

Palavras-chave: Células-Tronco. AVC Isquêmico. Neurologia.

ABSTRACT

Neurological diseases, such as the cerebrovascular accident (CVA), are one of the main causes of mortality and disability in the world, of which up to 80% are ischemic strokes. In combating these, current therapies have a narrow therapeutic window, and are often unable to reverse the damage caused by the ischemia. In this context, the use of stem cells (SC) represents a promising therapy to repair and regenerate brain tissue through a pleiotropy of mechanisms. This is an integrative literature review, carried out through the PUBMED database, using 7 original articles, published in the last 5 years. It was found that SCs can be obtained from different tissues in patients with stroke and that, for administration, there is no ideal route. There are multiple routes with benefits and risks, of which the intravenous, intra-arterial, and intracerebral are mainly used. Initially, after application, there is a migration of SCs to the injury, with modulation of the microenvironment and inflammation, by reducing the expression of pro-inflammatory cytokines and secreting anti-inflammatory cytokines. In addition, SC also act on the paracrine secretion of protective trophic factors, an event called the "bystander effect". Finally, it is noted that the use of CT therapy in stroke patients is highly promising. However, there is a need for greater production of translational studies that reduce the distance from basic research to clinical research.

Keywords: Stem-Cell. Ischemic Stroke. Neurology.

1. INTRODUÇÃO

O Acidente Vascular Cerebral (AVC) se mostra como a segunda maior causa de morte e incapacidade no mundo na atualidade, apenas atrás da isquemia cardíaca, muito devido à baixa capacidade do sistema nervoso central de se regenerar, afetando cerca de 13,7 milhões da população global e matando por volta de 5,5 milhões de pessoas por ano. A prevalência dessa doença e suas complicações são dependentes de dois grupos de fatores: os modificáveis, que se caracterizam como tabagismo, abuso de drogas e álcool, dieta e estilo de vida sedentário, e os não modificáveis, como idade, sexo, genética, além de quesitos socioeconômicos. Trata-se de uma alteração na qual determinada região cerebral deixa de ter a devida nutrição sanguínea e, assim, culmina na falência das células neurais (KURIAKOSE; XIAO, 2020).

Dessa forma, o AVC pode ser classificado em dois tipos, o tipo hemorrágico, no qual há extravasamento do sangue dos vasos para massa encefálica, e o tipo isquêmico (ACVi), que representa aproximadamente 80% dos casos registrados (JIAO *et al.*, 2021). Esse último ocorre por um abrupto bloqueio do suprimento sanguíneo, que pode ser proporcionado por coágulos, corpúsculos lipídicos ou outros, que acabam por ocluir a passagem de sangue pelo vaso, impedindo o transporte de oxigênio e nutrientes para o tecido cerebral que deveria ser perfundido, o que leva à necrose das células nervosas afetadas. As implicações da perda desse tecido neural acabam variando principalmente de acordo com o momento em que se concede a atenção médica ao paciente, dentro de uma estreita janela de tempo entre o começo do AVC e a administração do tratamento, sendo que uma demora implica diretamente no aumento do número de complicações e afeta negativamente o curso da enfermidade, proporcionando uma possibilidade maior de resultados negativos ao paciente que apresenta um quadro de AVE (KURIAKOSE; XIAO, 2020).

O suporte médico mais utilizado atualmente para a fase aguda dessa morbidade é a reperfusão com ativador de tecido plasmogênico (reperfusão trombolítica e trombectomia endovascular), a qual, embora tenha apresentado relativa efetividade, permite uma estreita janela de tempo de apenas 4 horas e 30 minutos, o que faz desse tipo de terapia uma opção limitada, uma vez que acaba por se mostrar incapaz de reverter o dano causado pela isquemia fora desse período em específico. Já na fase crônica, o tipo de terapia mais eficaz e comumente aplicada é a reabilitação (JIAO *et al.*, 2021).

Portanto, mostra-se de suma importância o estudo de tratamentos alternativos mais eficientes contra essa alteração neural tão prevalente. Tendo isso em mente, pesquisas recentes apontam que o tratamento com células-tronco (CT) após o AVC é uma alternativa promissora e

eficaz por ter aplicabilidade tanto na fase aguda, quanto na crônica, uma vez que tem a capacidade de aumentar a janela de tempo necessária para o início da terapia e minimizar as consequências e a probabilidade geral da perda tecidual considerando a habilidade de diferenciação dessas células-mãe (BERLET *et al.*, 2021).

Sendo assim, espera-se que essa nova alternativa de tratamento promova a formação, migração e diferenciação de novos neurônios, impulsionando o crescimento axonal, a formação de novas sinapses e angiogênese neuronal, além de reconstruir as redes e circuitos neurais (ZHOU *et al.*, 2021). É possível identificar os mecanismos, a curto e longo-prazo, envolvidos no uso da terapia de CT, sendo destacado entre eles: a estabilização do microambiente em até 7 dias após o AVCi, promovido por meio da estimulação de secreção parácrina de fatores tróficos que promovem uma proteção ao tecido e da indução da angiogênese com um efetivo reparo da barreira hemato-encefálica (BHE), o estabelecimento de uma migração de neuroblastos com religação das sinapses rompidas dentro do período de 1 mês e reconstituição das redes neurais em até 6 meses, o que acaba por promover uma reabilitação funcional da área infartada mesmo em casos crônicos. (JIAO *et al.*, 2021)

Diante disso, foram avaliadas formas diferentes de aplicar a terapia com CT, onde é percebida uma diferença entre o tipo de célula-tronco efetiva, uma vez que, por se tratar de uma enfermidade aguda, foi percebido que, normalmente, há uma melhor resposta com CT alogênicas, devido à maior facilidade no cultivo desse tipo de células em comparação ao cultivo das autólogas. Por isso, as CT alogênicas acabam sendo aplicadas no tratamento, múltiplas linhagens de células-tronco, sendo elas neurais, mesenquimais, pluripotentes-induzidas, hematopoiéticas, embrionárias ou até células-tronco de polpa dental. Esse tipo de tratamento, pode vir a atingir diversos alvos em potencial, como a BHE, a neuroinflamação, a resposta imune e o estresse oxidativo. Como modulação de neuroinflamação, têm-se a redução da expressão de citocinas pró-inflamatórias, como a Interleucina (IL) - 6 e o Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- α), além de promover a estimulação da secreção de citocinas anti-inflamatórias, como a IL-4, IL-10 e o fator de crescimento transformador beta (TGF- β 1) além da possível indução de apoptose de células inflamatórias, promovida por essa extensa modulação do caráter neuroinflamatório (ZHOU *et al.*, 2021).

2. OBJETIVOS

Identificar evidências atuais acerca das aplicações e dos mecanismos, à curto e longo-prazo, do uso da terapia de CT em pacientes com AVCi.

3. METODOLOGIA

O presente estudo foi realizado a partir da elaboração de uma revisão integrativa da literatura, a fim de elencar a bibliografia sobre as aplicações e os mecanismos do uso de CT em pacientes com AVCi. Seguiu o caráter exploratório de abordagem qualitativa, e foi produzida no mês de agosto de 2022.

Os artigos, em primeira etapa, foram constituídos através da aplicação dos seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “Stem-Cell”, “Ischemic Stroke” e “Cell- and Tissue-Based Therapy”. Utilizando o operador booleano “AND” para realizar o cruzamento das palavras-chave no banco de dados, utilizando-se da seguinte estratégia de busca: “Stem-Cell” AND “Ischemic Stroke”. Como critérios de inclusão foram elencados: artigos disponíveis na Internet, de acesso aberto, publicados entre o período de 2018 a 2022, no idioma inglês, que abordassem as aplicações e os mecanismos do uso da terapia de CT em pacientes com AVCi. Ademais, dentre os trabalhos destacados, foram excluídos aqueles artigos que não respondiam ao objetivo proposto pela revisão, além de relatos de caso, capítulos de livros, manuais, editoriais, resenhas, trabalhos de conclusão de curso, teses, dissertações ou trabalhos apresentados em eventos científicos.

Em uma segunda etapa, somando todas as bases de dados, foram encontrados 580 artigos que continham os dois descritores e respeitavam o limite temporal com relação ao período de publicação, com 358 destes sendo de acesso gratuito. A seleção, leitura e avaliação dos estudos foram realizadas de forma minuciosa e independente, por meio dos títulos, resumos, e por fim da íntegra para agrupar os estudos relacionados ao objetivo proposto. Assim, inicialmente houve uma avaliação dos títulos destes artigos encontrados, restando 92, que passaram pela leitura dos seus resumos e resultando na exclusão de 67 que não discorriam propriamente sobre o objetivo pesquisado. Restaram 25 artigos que foram analisados integralmente de forma criteriosa e eliminados aqueles que não se encontravam de acordo com os itens de inclusão, que não respondiam à questão norteadora, que possuíam metodologia duvidosa ou que estudavam outras aplicações do uso de CT. Assim, foram totalizados 14 artigos pertinentes, dos quais a síntese final foi apresentada de forma descriptiva nos resultados e discussão desta revisão.

4. RESULTADOS

Diversas linhagens de CT têm sido amplamente estudadas em modelos animais, com o intuito de empregá-las no manejo do AVCi. As CT podem ser obtidas de diferentes tecidos do

mesmo paciente, incluindo medula óssea, tecido conjuntivo, tecido adiposo, polpa dentária; ou podem ser adquiridas comercialmente. Nesse sentido, a literatura destaca as CT: mesenquimais (CTMs), neurais (CTNs), pluripotentes induzidas (CTPIs), hematopoiéticas CD34-positivas (CTHs CD34⁺), originadas da polpa dentária (CTPDs), embrionárias (CTEs) e resistentes ao estresse (SUDA *et al.*, 2020; ZHOU *et al.*, 2021).

As CT da linhagem mesenquimal apresentam alta capacidade de se diferenciar em células do sistema nervoso, bem como de migrar para regiões de isquemia, onde estimulam a liberação de fatores tróficos que corroboram ao efeito terapêutico. Essa ação parácrina propicia angiogênese, indução de recrutamento e proliferação de CT endógenas da zona subventricular e modulação da neuroinflamação. Além do mais, as CT mesenquimais estimulam a síntese de células T reguladoras, que, ao promoverem a liberação de IL-10, atenuam a reatividade astrocitária e microglial, reduzem citocinas inflamatórias – como IL-1 β IL-6 - e desempenham efeito antiapoptótico. No entanto, a utilização terapêutica de CT mesenquimais apresentou-se limitada pela pequena proporção de células que consegue adentrar no cerne da isquemia (SUDA *et al.*, 2020; ZHOU *et al.*, 2021).

As CT resistentes ao estresse, também denominadas de células Muse, caracterizam-se pela capacidade de autorrenovação e de diferenciação em células da ectoderme, da mesoderme e da endoderme. Durante o funcionamento fisiológico do corpo, as células Muse estão presentes na forma inativada na medula óssea, tecido adiposo, derme e tecido conjuntivo. A literatura apontou que, com o advento do processo isquêmico, as células Muse migram para a área infartada, onde se diferenciam em células nervosas e auxiliam na modulação da neuroinflamação, através da regulação negativa de citocinas pró-inflamatórias, como o TNF- α . Embora não tenha sido observada tumorigênese associada às células-tronco resistentes ao estresse, sua segurança clínica ainda não está bem estabelecida, sendo necessários mais estudos (SUDA *et al.*, 2020; ZHOU *et al.*, 2021).

CT Neurais, encontradas no giro denteado do hipocampo, na zona subventricular e no bulbo olfatório, demonstraram importante capacidade de diferenciação em neurônios, astrócitos e oligodendrócitos. A bibliografia indica que, após o AVCi, a liberação de citocinas - como o fator 1 derivado de células estromais (SDF-1), o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e a proteína quimioatraente de monócitos 1 (MCP-1) - estimula a proliferação e migração de CTNs para a região lesionada. Além da diferenciação em células nervosas, as CTNs liberam fatores tróficos, a exemplo fator neutrófico derivado do cérebro (BDNF) e fator de crescimento nervoso (NGF), que contribuem para um efeito antiapoptótico e angiogênico,

assim como de redução da neuroinflamação pela regulação negativa da micróglia e de infiltrados de neutrófilos (SUDA *et al.*, 2020; ZHOU *et al.*, 2021).

CT pluripotentes induzidas, por derivarem de células somáticas, podem ser obtidas de distintas fontes, cujo isolamento possibilita a utilização de técnicas não invasivas. Outrossim, a cultura de CTPIs fornece quantidade adequada de células em menor tempo, e o potencial imunogênico induzido por essa linhagem é baixo. Ademais, a literatura retrata vantagens semelhantes entre a utilização de CTPIs e CTEs, devido ao fato de ambas serem pluripotentes e apresentarem diferenciação nas três camadas germinativas. Contudo, o principal fator que limita o uso de CT pluripotentes induzidas corresponde ao potencial risco de tumorigenicidade associado (SUDA *et al.*, 2020; ZHOU *et al.*, 2021).

CT da polpa dentária derivam da crista neural e residem nos nichos perivasculares da polpa dentária. Em estudos animais, CTPDs demonstraram diferenciar-se em neurônios, incluindo os dopaminérgicos; auxiliar a diminuição da apoptose e reduzir inibidores de crescimento de axônios, como o proteoglicano de sulfato de condroitina e a glicoproteína associada à mielina. Apesar de a bibliografia apontar semelhantes benefícios do uso de CTMs, CTNs e CTPDs, as CT da polpa dentária conferem proliferação mais rápida de sua população celular, o que possibilita reestabelecimento otimizado da função motora. Além do mais, as CTPDs protegem células do sistema nervoso contra o estresse oxidativo, por diminuírem a produção de espécie reativa de oxigênio; modulam o sistema imunológico ao inibir células T e aumentar a apoptose de células T CD3+; e secretam fatores neurotróficos, como BDNF e NGF (SUDA *et al.*, 2020; ZHOU *et al.*, 2021).

CT hematopoiéticas CD34-positivas são células raras extraídas da medula óssea, do sangue periférico mobilizado e do sangue do cordão umbilical. Com o evento cerebral isquêmico, há tanto aumento do tônus simpático, quanto excreção de fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF), que estimulam CTHs CD34+ a se deslocarem até o foco de isquemia. As CTHs CD34+, por sua vez, fomentam o aumento da densidade vascular e a regulação da neuroinflamação. Embora as CT hematopoiéticas CD34+ se fundem aos componentes residuais do AVCi e favorecem a recuperação neuronal, elas são incapazes de se diferenciarem em células do sistema nervoso, o que limita seu emprego clínico (SUDA *et al.*, 2020; ZHOU *et al.*, 2021).

CT embrionárias são isoladas de gônadas embrionárias precoces e possuem alta capacidade de diferenciação em células somáticas. Poucos estudos quanto ao transplante de CTEs no AVCi foram realizados, uma vez que há diversas limitações éticas referentes ao emprego desse tipo de células-tronco. As pesquisas obtidas demonstraram que CTEs foram

capazes de originar células de linhagem neural e de melhorar a função de neurônios dopaminérgicos. Devido às limitações éticas advindas do uso de CT embrionárias, tanto seus efeitos clínicos, quanto o potencial de tumorigenicidade, de rejeição imune e de indução de mutações genéticas e epigenéticas não são amplamente conhecidos (SUDA *et al.*, 2020; ZHOU *et al.*, 2021).

Não obstante às diversas linhagens de CTs pesquisadas, com suas distintas segurança, eficácia e limitações associadas, destacam-se o emprego de CT derivadas da medula óssea, como as mesenquimais, no manejo do AVCi. As CTMs são as células mais utilizadas nos estudos clínicos pois dispõem de acesso facilitado e diferentes mecanismos de proteção neural. Entretanto, quando há alto risco intrínseco ao paciente de rejeição do transplante, as células-tronco autólogas, a exemplo das células mononucleares da medula óssea, tornam-se uma opção promissora, sendo fundamental ponderar o tempo necessário para seu cultivo, fator que limita significativamente o uso terapêutico em condição de AVCi agudo. Sendo assim, a escolha da linhagem mais adequada de célula-tronco deve levar em consideração as vantagens, risco-benefício, risco de rejeição pós-transplante e de alergias, potencial de tumorigenicidade, questões éticas e acessibilidade (SUDA *et al.*, 2020; ZHOU *et al.*, 2021).

Ponderada e selecionada a linhagem de CTs mais adequada ao quadro clínico de AVCi, a etapa seguinte corresponde à coleta da população de células-tronco. Na análise entre as diferentes linhagens, a bibliografia ressalta dois principais lócus de coleta: a medula óssea e a polpa dentária (SUDA *et al.*, 2020).

Em seguida, é realizada a cultura das células coletadas. No levantamento bibliográfico, constatou-se que, enquanto CTMs e CTPIs requerem cultura celular antes de seu transplante, as células mononucleares da medula óssea podem ser coletadas de forma autóloga imediatamente antes da administração, tornando-se uma alternativa promissora, especialmente, no manejo de AVCi agudo. Ademais, ao se comparar os métodos de cultura envolvendo CTPDs e CTMs, CTPDs dispõem de proliferação *in vitro*, aproximadamente, três vezes maior em comparação com CTMs, além de um isolamento facilitado e menos invasivo (SUDA *et al.*, 2020).

O uso de CTs autólogas são mais adequadas devido ao menor risco de rejeição, entretanto, o tempo requerido para o cultivo de CTs autólogas para atingir a quantidade necessária para transplante limita o seu uso na fase aguda do AVCi e o cultivo alogênico é selecionado. O uso de CTs alogênicas é seguro em adultos com AVCi e houve melhora de recuperação, todavia, o uso desse tipo de CTs tem ainda alguns problemas a serem melhorados, como: a falta de sistemas que garantem qualidade das CTs usadas nos teste clínicos ou nos

tratamentos, o custo de produção, transferência e armazenamento dessas células (ZHOU *et al.*, 2021).

Após a escolha da fonte de CT, a melhor terapia de entrega deve ser escolhida, levando em conta diversos fatores, como a BHE, a difusão tissular, e o alvo específico. Dentre as opções, a terapia Intravenosa (IV) costuma ser frequentemente utilizada, por ser menos invasiva, ter a capacidade de atravessar a BHE e localizar o sítio da isquemia. No entanto, essa via apresenta o risco de ficar presa nos tecidos periféricos, principalmente os pulmões, com menor número de células entregues e riscos, mencionados na literatura, de complicações como embolias pulmonares. Outra via comumente utilizada é a Intra-arterial (IA), no qual um sistema de cateterização coloca as células diretamente dentro da artéria carótida do polígono de Willis, ultrapassando os órgãos sistêmicos e se mostrando vantajoso para a entrega no sítio de injúria. Essa via viabiliza um maior número de entrega celular, e evita o aprisionamento pulmonar, no entanto, ainda existe o risco de micro-embolias e isquemia por agregação celular, reduzindo o fluxo sanguíneo cerebral. Para a entrega direta, a via intraparenquimatosa pode ser escolhida. Sua utilização permite um maior número de células e uma maior velocidade de reparo, melhorando o custo-benefício e a falha terapêutica por entrega. No entanto, a injeção direta é altamente invasiva, requerendo craniotomia e apresentando riscos de trauma localizado e de dano à BHE. Uma alternativa, com alta entrega, de maneira direta, é a aplicação diretamente no líquido cefalorraquidiano (LCR) ou no tecido intersticial, denominada de via intraventricular. As aplicações clínicas dessa via demonstraram segurança e melhora do prognóstico neurológico. Outra via que pode ser utilizada é a intraperitoneal, que apesar de ser pouco invasiva e evitar o aprisionamento pulmonar, possui baixa penetração cerebral. Por fim, dentre as mais inovadoras, a via intranasal vêm sendo debatida. Seu uso é pouco invasivo, rápido, e relativamente efetivo comparado à técnica intracraniana, além de fornecer o bypass da BHE e permitir a repetição de dose. No entanto, faltam evidências clínicas de seu uso na literatura (ZHANG *et al.*, 2020).

Após a entrega, essas CT podem atuar através de diversos mecanismos, como a imunomodulação, nas quais as CT transplantadas reduzem a expressão de citocinas pró-inflamatórias. CTs mesenquimais podem reduzir a secreção de IL-6 e do TNF- α pela micróglia, outros tipos de CTs também demonstraram proteger o encéfalo dos danos causados por citocinas pró-inflamatórias. CTs também podem secretar citocinas anti-inflamatórias, dentre elas: IL-4, IL 10, TGF- β 1. Algumas células inflamatórias podem ser alvos de CTs, por exemplo, CTPDs têm um imunorregulação potente por induzir a apoptose de células TCD3+ e induzir a expressão de citocinas anti-inflamatórias; dessa mesma forma outros tipos de CTs contribuem

para a imunorregulação inibindo a produção de fatores inflamatórios e induzindo fatores anti-inflamatórios (ZHOU *et al.*, 2021).

O aumento da densidade de microvasos e da expressão das proteína das junções de oclusão (occludina) na borda do núcleo isquêmico animal sugere que a angiogênese e o reparo da BHE ocorrem depois do tratamento com CTs. A administração de células progenitoras endoteliais parece ser efetiva na recuperação da BHE, além da promoção da angiogênese. A remodelação coordenada das células endoteliais, matriz basal, e pericitos induz angiogênese para produzir novos vasos. Esses acontecimentos são regulados por uma variedade de citocinas, receptores e alguns mediadores como: VEGF e TGF- β que modulam a angiogênese durante o processo fisiopatológico natural. A angiogênese é tida como útil para a neurogênese e formação de unidades neurovasculares e para a regeneração e recuperação funcional dos neurônios (ZHOU *et al.*, 2021).

Após transplantadas, um dos mecanismos pelos quais as CT podem atuar é pela secreção de fatores parácrinos, conhecido como efeito Bystander. Nesse efeito, as células não somente produzem como liberam diversos fatores de crescimento e outros neurotróficos, como o BDNF, o VEGF, o fator de crescimento epidérmico (EGF), e o NGF, os quais estimulam a proliferação e diferenciação das células neurais. Além disso, foi observado que esses fatores promoveram até mesmo a proliferação de células do hospedeiro providas da zona subventricular do ventrículo lateral (SVZ) e do estriado ipsilateral, principalmente através da secreção de BDNF, culminando em um alívio do prejuízo sensorimotor advindo da injúria de hipoxemia. Assim, a liberação desses secretomas provoca melhoria no microambiente neurovascular, principalmente nesse recrutamento de células endógenas ao local de injúria e promovem a neurogênese (BERLET *et al.*, 2021; ZHOU *et al.*, 2021).

Os efeitos positivos das CTMs está no mínimo parcialmente relacionada com a produção de vesículas extracelulares (VEs), estes contêm receptores de membrana e proteínas, lipídios e ácidos nucleicos, e podem ser usadas para o tratamento de vários doenças no lugar de células, exibindo efeito similar. As vantagens de seu uso são a sua baixa imunogenicidade, baixo risco de bloqueio de vasos e trombose microvascular; potencial melhor da habilidade de atravessar a BHE após transplante sistêmico, a facilidade de criar a produção em larga escala de VEs geneticamente modificadas. Os efeitos terapêuticos estão ligados à indução de neurogênese, ativação de angiogênese, inibição de apoptose , modulação da resposta imune e reprogramação das células (DABROWSKA *et al.*, 2019).

O processo de reparo das CT neurais transplantadas após o AVCi pode ser classificado conforme a cronologia dos eventos. Inicialmente, com até 7 dias, há o estabelecimento de uma

polaridade neuronal e uma poda neural leve, aliado à religações sinápticas, o que induz a regeneração sináptica, com crescimento de axônio e dendrítos e neuroregeneração em até 1 mês, através de fatores tróficos e quimiocinas que agem de forma sinergética, frequentemente secretados pelos astrócitos. Em até 3 meses, ocorre o reparo de mielina, através do recrutamento e diferenciação de precursores de oligodendrócitos em oligodendrócitos maduros, principalmente em áreas mais densas de matéria branca, como o corpo caloso, corpo estriado e a região que sofreu isquemia. (JIAO, *et al* 2021; BERLET, *et al* 2021)

Em até 6 meses, ocorre a religação sináptica com remodelamento das redes cerebrais, através dos mecanismos de diferenciação funcional, crescimento de axônios e dendritos e regeneração da mielina, com padrões de projeção similares aos circuitos corticais danificados, e de forma a permitir a transmissão de informação neural e a atividade elétrica em um microambiente neuronal, que pode ser complexo e extenso em um cérebro adulto, das quais muito se pesquisa em potenciais alvos terapêuticos que possam induzir essa melhora pós-isquemia à longo prazo (JIAO *et al.*, 2021).

5. DISCUSSÃO

De acordo com os dados analisados, as CT mesenquimais se sobressaíram nas pesquisas referentes à administração de CT em pacientes com AVCi, congruente com o resultado obtido na meta-análise de Li et al. (2020), na qual as CTM além de serem as mais pesquisadas, foram as células com melhor prognóstico funcional independente da dose administrada. No entanto, esse método não está isento de repercussões deletérias, a literatura complementar analisada aponta que, apesar de serem eventos raros, há possibilidade de ocorrência de embolia, febre, infecção, acúmulo de proteína beta-amiloide e de cálcio no tálamo e formação tumoral. Esses efeitos adversos podem ser minimizados, por exemplo, através do transplante autólogo de células-tronco mesenquimais (WANG *et al.*, 2018; SUDA *et al.*, 2020; CHUNG *et al.*, 2021; ZHOU *et al.*, 2021).

Outro efeito observado refere-se ao impacto da concentração de células-tronco mesenquimais administradas. Estudos em camundongos sugeriram que a oferta de CTM via intra-arterial é capaz de reduzir o fluxo da artéria cerebral média (ACM). Contudo, esse evento apresentou-se dose-dependente, sendo que uma dosagem de 10^5 células-tronco mesenquimais expressou-se como a quantidade máxima tolerável de infusão intra-arterial, que não cessasse o fluxo sanguíneo da ACM (WANG *et al.*, 2018; JAILLARD *et al.*, 2020; CHUNG *et al.*, 2021).

No que se refere à concentração de CT infundidas, Wang et al. (2018) constatou não haver uma dose padrão para terapia com células-tronco. No entanto, uma dosagem

excessivamente grande de transplante exibiu comprometimento da nutrição celular, bem como aumento do risco de microembolia e oclusão vascular, quando a terapêutica foi realizada via intravascular. Outrossim, a bibliografia indicou que a eventos de embolização podem ser reduzidos em técnicas realizadas por via intraperitoneal ou por outros meios de transplante (WANG *et al.*, 2018; JAILLARD *et al.*, 2020; SUDA *et al.*, 2020).

Acerca da via de administração, a via IV foi a mais comumente analisada, com menor índice de complicações, devido à menor invasividade, e bom prognóstico quando comparado às mais invasivas, apesar da limitação provocada pelo alto aprisionamento das células em órgãos sistêmicos, condizente com os resultados encontrados na meta-análise de Li *et al.* (2020). Por outro lado, o uso da via intracerebral e intraparenquimatosa provém uma administração mais rápida e direta ao local de injúria que, no entanto, possui um maior risco de complicações do procedimento. De acordo com Kumar; Rawat; Prasad (2021), a via intraparenquimatosa tem se tornado um rota superior às demais para apresentar um melhor resultado funcional, tendo em vista que a via intracerebral possui risco de formação de hematoma quando executada na fase aguda. Ao todo, a via mais efetiva para administração continua em necessidade de ser explorada, tendo em vista que todas as vias apresentadas possuem riscos associados ou dificuldades que implicam em seu uso ideal. Entretanto, nos últimos anos, a terapia combinada têm sido pesquisada como possível tratamento ideal, com a administração intra-arterial de CT juntamente com a trombectomia mecânica, por exemplo, visando a redução de possíveis danos estruturais ou incapacidades providas da injúria tecidual (ZHANG *et al.*, 2020; ZHOU *et al.*, 2021; JIAO *et al.*, 2021).

Quando aplicadas, os diversos estudos analisados explicitaram múltiplos mecanismos potenciais pelos quais a terapia de CT atua em cérebros afetados por AVCi, como a angiogênese, na qual a BHE têm sua integridade restaurada pela secreção de fatores tróficos protetivos – o denominado efeito Bystander -, a redução da apoptose da área circundante à isquemia e a inibição inflamatória provocada pela liberação de citocinas anti-inflamatórias e redução de citocinas pró-inflamatórias pelas CT. Mecanismos dos quais, segundo Liu *et al.* (2021), são os principais envolvidos na melhora funcional neurológica, como demonstrado *in vitro* e *in vivo* (BERLET *et al.*, 2021; SUDA *et al.*, 2020; ZHOU *et al.*, 2021; JIAO *et al.*, 2021).

Ademais, tendo em vista os efeitos cronológicos da terapia de CT à curto e a longo prazo, como a estabilização do microambiente e a reconstrução dos circuitos neurais, respectivamente, deve-se destacar o uso da terapia nas diferentes fases do AVCi, visando a indicação correta. De acordo com Kawabori *et al.* (2020), os participantes de fase aguda, isso é, em até uma semana do AVCi, obtiveram grande recuperação da função motora em até um ano

do tratamento, haja vista, como discutido, que os efeitos da aplicação de CT são, em sua maioria, imunomoduladores e reconstrutores rápidos do dano causado pela isquemia. Já aqueles em fase crônica (6 meses após o AVCi), apesar de possuírem menor mudança do quadro, ainda apresentaram melhora do aspecto sensorimotor quando comparados ao grupo controle, tendo em vista que não existe outras opções de tratamento para esse tipo de pacientes, o que representa uma possibilidade promissora. Além disso, nessa fase do AVCi, os estudos relatados apresentaram maior uso da via intracerebral quando comparado às fases aguda e sub-aguda, que apresentaram maior uso da via IV ou IA. (BOESE *et al.*, 2018; JIAO *et al.*, 2021; ZHANG *et al.*, 2020)

Por fim, vale ressaltar que inúmeros desafios devem ser superados para que a terapia de CT seja efetivamente usada de forma clínica, como a escolha da linhagem celular, a dose celular, a via de administração, o paciente ideal, o rastreamento dessas células após administradas, as questões éticas associadas ao transplante de células embrionárias e os riscos associados à segurança do procedimento (LIU *et al.*, 2021; KAWABORI *et al.*, 2020; JIAO *et al.*, 2021; SUDA *et al.*, 2020; ZHOU *et al.*, 2021; BERLET *et al.*, 2021; ZHANG *et al.*, 2020).

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Verifica-se, através dos dados expostos, que o uso da terapia de CT em pacientes com quadro de AVCi apresenta resultados promissores, com mecanismos à curto e à longo prazo capazes de alterar o declínio funcional e promover uma melhor qualidade de vida. Seu benefício pode ser notado principalmente na extensão da janela terapêutica de pacientes em fase aguda e até mesmo no tratamento de pacientes em fase crônica, ou de todos aqueles que que não se enquadram na restrita faixa terapêutica dos tratamentos atuais, que se configura como um dos grandes desafios na assistência do AVCi na atualidade. Por outro lado, deve-se destacar que, apesar de ter se mostrado consideravelmente efetiva, não existem, ainda, informações suficientes para a estruturação do método mais seguro e efetivo do uso da terapia de CT, sobretudo em virtude do desconhecimento dos parâmetros ideais de linhagem celular, posologia e via de administração. Contudo, baseando-se na literatura existente, e tendo em vista os resultados demonstrados, percebe-se grande disseminação do incentivo de seu uso como medida terapêutica dentre a comunidade médica, principalmente naqueles casos que fogem à regra dos tratamentos atuais. Nesse sentido, a fim de gerar uma base literária robusta que permita um esclarecimento acerca da delimitação da terapia ideal de CT, é necessário que um maior número de pesquisas translacionais abordem essa terapêutica em diferentes situações e

variáveis, visando reduzir a distância das básicas às clínicas e permitindo sua consolidação científica como futuro tratamento de primeira linha na assistência ao AVCi agudo e crônico.

REFERÊNCIAS

- BANG, O. Y.; KIM, E. H. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicle therapy for stroke: Challenges and progress. **Frontiers in neurology**, v. 10, p. 211, 2019.
- BERLET, R. et al. Combination of stem cells and rehabilitation therapies for ischemic stroke. **Biomolecules**, v. 11, n. 9, p. 1316, 2021.
- BOESE, A. C. et al. Neural stem cell therapy for subacute and chronic ischemic stroke. **Stem cell research & therapy**, v. 9, n. 1, 2018.
- CHUNG, J. et al., Efficacy and Safety of Intravenous Mesenchymal Stem Cells for Ischemic Stroke. **Neurology**, v. 96, n. 7, p. 1012-1023, 2021.
- DABROWSKA, S., et al. Neuroinflammation as a target for treatment of stroke using mesenchymal stem cells and extracellular vesicles. **Journal Neuroinflammation**, v. 16, n. 1, p. 178, 2019.
- JAILLARD, A. et al., Autologous Mesenchymal Stem Cells Improve Motor Recovery in Subacute Ischemic Stroke: a Randomized Clinical Trial. **Translational Stroke Research**, v. 11, n. 5, p. 910-923, 2020.
- JIAO, Y. et al. Neuroregeneration and functional recovery after stroke: advancing neural stem cell therapy toward clinical application. **Neural regeneration research**, v. 16, n. 1, p. 80–92, 2021.
- KAWABORI, M. et al. Clinical Trials of Stem Cell Therapy for Cerebral Ischemic Stroke. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 19, p. 7380, 1 jan. 2020.
- KURIAKOSE, D.; XIAO, Z. Pathophysiology and Treatment of Stroke: Present Status and Future Perspectives. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 20, p. 7609, 2020.
- LI, Z. et al. Stem cell-based therapies for ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. **Stem Cell Research & Therapy**, v. 11, n. 1, 26 jun. 2020.
- LIU, H. et al. Insight Into the Mechanisms and the Challenges on Stem Cell-Based Therapies for Cerebral Ischemic Stroke. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, v. 15, 25 fev. 2021.
- PRASAD, K.; KUMAR, A.; RAWAT, D. Stem cell therapy in ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Annals of Indian Academy of Neurology**, v. 0, n. 0, p. 0, 2021.
- SUDA, S. et al. Recent advances in cell-based therapies for ischemic stroke. **International journal of molecular sciences**, v. 21, n. 18, p. 6718, 2020.
- WANG, F. et al., Transplanting Mesenchymal Stem Cells for Treatment of Ischemic Stroke. **Cell Transplantation**, v. 27, n. 12, p. 1825-1834, 2018.

ZHANG, S. et al. Optimizing stem cell therapy after ischemic brain injury. **Journal of stroke**, v. 22, n. 3, p. 286–305, 2020.

ZHOU, G. et al. Potential mechanisms and perspectives in ischemic stroke treatment using stem cell therapies. **Frontiers in cell and developmental biology**, v. 9, p. 1-24, 2021.

CAPÍTULO IV

CRIOPRESERVAÇÃO DA FERTILIDADE EM MULHERES ONCOLÓGICAS: VANTAGENS E DESVANTAGENS DOS PRINCIPAIS MÉTODOS

CRYOPRESERVATION OF FERTILITY IN ONCOLOGICAL WOMEN: ADVANTAGES AND DISADVANTAGES OF THE MAIN METHODS

DOI: 10.51859/AMPLA.CTC976.1123-4

Letícia Faria Déroulède ¹
Ana Paula Meggeto de Campos ¹
Isabella Rodrigues Ferreira ¹
Júlia Jayme Maia ¹
Danilo Silva Almeida ²

¹ Discente do curso de Medicina. Universidade Evangélica de Goiás - UniEVANGÉLICA

² Docente do curso de Medicina. Universidade Evangélica de Goiás - UniEVANGÉLICA

RESUMO

Os avanços no diagnóstico e tratamento oncológicos apesar de possibilitar maior expectativa e qualidade de vida, podem comprometer os pacientes quanto à função reprodutiva. Os riscos da perda de fertilidade associam-se ao tipo de tratamento e idade. Assim, técnicas de criopreservação foram desenvolvidas para assegurar, restaurar ou poupar a função reprodutiva nos pacientes oncológicos. Esse trabalho tem como objetivo avaliar as vantagens e desvantagens dos principais métodos de criopreservação da fertilidade em pacientes mulheres oncológicas. Trata-se de uma revisão integrativa de literatura de 10 trabalhos encontrados na base de dados PubMed, Scielo e Google Acadêmico, a partir dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), em português e inglês, "Infertilidade"; "Criopreservação"; "Mulheres" e "Oncologia", usando o operador booleano "E". Os principais métodos são: criopreservação de embriões, ovócitos e tecido ovárico. O de embriões se trata da Fertilização in vitro, que apesar de altas taxas de sucesso exige estimulação hormonal, sendo contraindicada para mulheres com neoplasias dependentes de estrogênio e limitada para pacientes sem parceiro fixo ou doador. A criopreservação de ovócitos realiza a vitrificação, permitindo uma melhor taxa de sobrevivência de ovócitos e fecundação, e independe de parceiro estável ou doador. Já a técnica com tecido ovárico é experimental e invasiva; independente de parceiro ou doador e não exige estimulação hormonal, sendo uma opção para portadores de neoplasias dependentes de hormônios. Constatou-se que os métodos de criopreservação são a principal ferramenta da oncofertilidade, porém há necessidade de mais estudos, pois o futuro reprodutivo está em jogo e precisa de atenção.

ABSTRACT

Advances in oncological diagnosis and treatment despite allowing greater life expectancy and quality of life can compromise patients' reproductive function. The risks of loss of fertility are associated with the type of treatment and age. Thus, cryopreservation techniques have been developed to ensure, restore or spare reproductive function in cancer patients. This work objective evaluate the advantages and disadvantages of the main methods of fertility cryopreservation in female oncology patients. This is an integrative literature review of 10 works found in the PubMed, Scielo and Google Acadêmico databases, from the Descriptors in Health Sciences (DeCS), in Portuguese and English, "Infertility"; "Cryopreservation"; "Women" and "Oncology", using the Boolean operator "And". The main methods are: cryopreservation of embryos, oocytes and ovarian tissue. Embryos are in vitro fertilization; which despite high success rates requires hormonal stimulation, being contraindicated for women with estrogen-dependent neoplasms and limited for patients without a steady partner or donor. Oocyte cryopreservation performs vitrification, allowing a better rate of oocyte survival and fertilization, and is independent of a stable partner or donor. The technique with ovarian tissue is experimental and invasive; independent of partner or donor and does not require hormonal stimulation, being an option for patients with hormone-dependent neoplasms. It was found that cryopreservation methods are the main tool for oncofertility. However, further studies are needed, as the reproductive future is at stake and needs attention.

Keywords: Cryopreservation. Infertility. Oncology. Women.

Palavras-chave: Criopreservação. Infertilidade. Mulheres. Oncologia.

1. INTRODUÇÃO

O câncer é um estado patológico no qual há descontrole relacionado à divisão celular causada por alterações nos mecanismos de controle do ciclo das células, devido a mutações nos genes que controlam este ciclo, chamados oncogenes. Sendo assim, as células se multiplicam rapidamente sem organização e/ou controle, de modo que acabam por destruir os tecidos do corpo, a partir da invasão desses (LOPES, 2010).

Atualmente, a probabilidade do aparecimento de câncer em mulheres em idade reprodutiva é de 1 a cada 49. Nos últimos anos, houve um aumento da incidência de neoplasias em jovens, o que faz com que necessitem adiar o desejo de ter um filho, visto que, apesar dos avanços na oncologia terem proporcionado tratamentos que melhoraram a qualidade de vida e aumentam o índice de cura, o prejuízo na saúde reprodutiva é inevitável (SANTOS, *et al.*, 2016 e MIZAEL, *et al.*, 2021).

O conceito de infertilidade é a incapacidade de se obter gravidez após um ano de tentativas com relações sexuais desprotegidas (OLIVEIRA; OSELAME; NEVES, 2014). Posto isso, pacientes oncológicas podem ter sua fertilidade afetada tanto pela gonadotoxicidade direta, com lesões diretas ao ovário ou tecido testicular, quanto pela gonotoxicidade indireta, com alterações no eixo hipotálamo-hipófise-gônadas pós radioterapia (MIZAEL, *et al.*, 2021).

Além da gonadotoxicidade, também existem alterações na função uterina e erétil, que podem ser causadas por irradiação pélvica ou intervenções cirúrgicas, havendo relação com o tipo, dose e tempo do tratamento utilizado. Nesse sentido, a preocupação com a qualidade de vida após o tratamento de câncer impulsionou as investigações, a fim de prevenir o dano gonadal nos pacientes (SILVA, 2006).

Portanto, vale ressaltar que os 3 principais tipos de tratamento para as neoplasias são: cirurgia, radioterapia e quimioterapia. Quanto ao tratamento cirúrgico e sua possibilidade em afetar a fertilidade da mulher, o fator mais relevante é o local da cirurgia, sendo as cirurgias dos aparelhos reprodutores aquelas com maiores chances de impacto direto na função reprodutora. A cirurgia preservadora/conservadora deve sempre ser oferecida quando possível de ser realizada nos pacientes oncológicos em idade fértil (SANTOS, *et al.*, 2016).

Além disso, radioterapia tem a possibilidade de ser aplicada em locais que afetam os órgãos reprodutores, como linfoma de Hodgkin e sarcoma de Ewing, sendo as gônadas muito sensíveis à radioterapia, com efeitos dependentes da dose, do esquema e sobretudo do campo de irradiação. O risco de lesão uterina pós-radioterapia, que pode acarretar em aumento de risco de complicações obstétricas, como abortamentos e anomalias placentárias, é maior em

mulheres mais jovens, entretanto, essas pacientes são menos suscetíveis à falência ovariana quando comparado a mulheres com mais de 40 anos, pois nesta idade a reserva ovariana já encontra-se reduzida. Ademais, a radioterapia quando usada em região próxima ao hipotálamo e hipófise também pode acarretar em infertilidade e amenorreia (SANTOS, *et al.*, 2016 e LOPES, 2010).

A quimioterapia sistêmica na mulher pode levar a depleção direta do pool folicular, toxicidade celular por stress oxidativo ou lesão vascular. No entanto, a quimioterapia frequentemente é usada em combinação de fármacos, sendo difícil estabelecer um efeito adverso a um fármaco específico. Porém, os agentes alquilantes são os mais associados ao risco elevado de infertilidade, como por exemplo: bussulfano, carmustina, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalano, procarbazina, temozolomida e carmustina. Estes têm seus efeitos deletérios da função reprodutiva potencializados se utilizados em associação com radioterapia, seja corporal total, pélvica, abdominal ou craniana (SANTOS, *et al.*, 2016 e LOPES, 2010).

Alguns protocolos já são sabidamente pouco potentes para levar a infertilidade, como por exemplo aqueles com agentes não alquilantes, como Antraciclina, Citarabina, Vincristina e iodo radioativo. Já os anticorpos monoclonais -como Bevacizumab (Avastin), Cetuximab (Erbitux), Trastuzumab (Herceptin)- e os inibidores das tirosinoquinases -como Erlotinib (Tarceva) e Imatinib (Gleevec)- possuem risco desconhecido sobre os efeitos na função reprodutora (SANTOS, *et al.*, 2016).

Diante disso, foram desenvolvidos métodos de preservação da fertilidade nesses pacientes, cada um possuindo vantagens e desvantagens e, consequentemente, necessita-se de um tratamento individualizado diante do cenário de cada paciente. Os principais meios utilizados são a criopreservação de embriões, de ovócitos e de tecido ovárico. De modo geral, consiste em um processo de congelamento em que a amostra é submetida, destacando-se a vitrificação – congelamento rápido em nitrogênio líquido –, que visa preservar as células em questão. Apesar de ser uma grande ferramenta, possui como aspectos negativos a possibilidade de danificação do citoesqueleto dos folículos antrais, além de poder ter um descongelamento inadequado a depender do meio (SILVA, 2006).

Acerca da criopreservação de embriões, é o método que mais obteve taxas de sucesso, com mais de 95% de probabilidade de êxito. Consiste, inicialmente, em uma estimulação hormonal com injeções de gonadotrofina para o crescimento folicular, seguida da retirada do óvulo após, em média, 14 dias para realizar a fertilização em laboratório e posterior transferência intrauterina pós tratamento oncológico (MIZAEL, *et al.*, 2021).

Além desse método, foi desenvolvida a criopreservação de ovócitos, que é um método que conta com a vitrificação do ovócito, com desenvolvimento até a metáfase II, que ao invés de fertilizados, serão criopreservados (MIZAEL, *et al.*, 2021). Entretanto, os ovócitos são mais sensíveis ao congelamento, o que pode diminuir as chances de sucesso do procedimento e inviabilizar uma futura gestação (OLIVEIRA; OSELAME; NEVES, 2014).

Por fim, ainda existe a possibilidade de criopreservar o tecido ovárico, técnica ainda experimental, porém promissora (MIZAEL, *et al.*, 2021). É realizada a partir da retirada do tecido ovariano, por laparoscopia ou laparotomia, seguida de congelamento lento do tecido, de forma lenta, antes do início do tratamento oncológico (SANTOS, *et al.*, 2016).

Diante do exposto sobre o cenário do comprometimento da fertilidade de pacientes em tratamento antineoplásico, o tema escolhido torna-se um objeto de estudo para sistematização, uma vez que o futuro reprodutivo dessas mulheres está comprometido, além da necessidade de promover mais estudos e informações sobre a possibilidade de poder conservar ou minimizar os danos causados pelo tratamento oncológico nessas mulheres. Dessa forma, esse trabalho tem como objetivo, justamente, avaliar as vantagens e desvantagens dos principais métodos de criopreservação da fertilidade em pacientes mulheres oncológicas.

2. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura de 10 trabalhos encontrados na base de dados, Google Acadêmico, PubMed e Scielo, a partir dos Descritores em Saúde (DeCS), utilizados em português e inglês, “Criopreservação”; “Infertilidade”; “Mulheres” e “Oncologia”. No levantamento bibliográfico, foram encontrados média 500 trabalhos publicadas nos últimos 16 anos. Foram selecionados 140 para leitura do resumo e, excluindo os trabalhos que não enquadram no objetivo e que não estavam disponíveis na íntegra online, selecionou-se 37 para leitura do texto completo. Destes 37, foram selecionados 10 trabalhos que abordavam a perspectiva dos tratamentos oncológicos para preservação da fertilidade, como a criopreservação, além de abordar os diferenciais de cada método.

3. RESULTADOS

Quadro 1 – Resultados

Título	Autores e ano	Resultados
Cancer and fertility: International recommendations from na expert meeting	LAMBERTINI, <i>et al.</i> , 2016.	Evidenciou-se que a criopreservação de ovócitos ou de embriões, apesar de serem consideradas padrão para a preservação da fertilidade, traz como desvantagens a cautela em relação aos tumores hormônio-dependentes e a necessidade de adiar o tratamento do câncer devido a fase inicial de estimulação ovariana. Essas duas técnicas possuem métodos de congelamentos por vitrificação, o que demonstrou melhores chances de fecundação, qualidade e sobrevivência das células. A técnica com embriões também envolve muitos quesitos éticos e legais, o que limita o uso da técnica. A criopreservação de tecido ovariano é eficaz, mas ainda experimental, e aparenta crescente chances de sucesso; é a única para pacientes pré-púberes, não utiliza de estimulação ovariana inicial nem precisa adiar o tratamento oncológico; porém, não é recomendada para pacientes acima de 40 anos e/ou com reserva ovariana reduzida. Há, também, o risco de no tecido criopreservado existir células malignas, logo, limita-se para pacientes que tem maiores chances de uma recidiva maligna.
Current and Future Perspectives for Improving Ovarian Tissue Cryopreservation and Transplant Outcomes dor Cancer Patients	LEE; OZKAVUKCU; KU, 2021.	A criopreservação de embriões é amplamente utilizada pelo mundo, mas requer questões éticas e legais relacionais ao embrião e a necessidade de consentimento de ambas as partes do casal, limitando, assim, a liberdade reprodutiva futura feminina. A de ovócitos também é muito utilizada nas tecnologias modernas, sendo iniciadas para as mulheres pós-púberes. Ambas técnicas requerem no mínimo 10 dias para início da estimulação ovariana. A técnica com tecido ovárico independe de parceiro ou doador de sêmen, indicada para pacientes que precisam de tratamento oncológico imediato, bem como para pacientes pré-puberais. Ademais, existe a possibilidade de células malignas estarem presentes no tecido criopreservado que será autotransplantado, aumentando, assim, as chances de recidiva do câncer.
Female fertility: past, presente and future	FISCH; ABIR, 2018.	A criopreservação de embriões precisa de parceiro fixo, devido a necessidade do uso do esperma, o que limita mulheres solteiras ou em fase pré puberal; nesta técnica há a necessidade de adiar o tratamento antineoplásico, devido a estimulação hormonal inicial. A criopreservação de ovócitos, não necessita de esperma, logo oferece mais liberdade à paciente; porém, por ter a fase de estimulação hormonal também, limita pacientes que precisam de tratamento oncológico imediato. A técnica com tecido ovariano traz como principais cuidados o risco de autotransplantar células malignas, além de acompanhar uma perda de folículos, por causa a revascularização lenta do tecido, causando uma isquemia.

Título	Autores e ano	Resultados
Fertility preservation for female cancer patients	HARADA; OSUGA, 2019.	A criopreservação de embriões é muito utilizada, com taxas de sucesso satisfatórias. Porém, requer um atraso no tratamento oncológico, devido a estimulação ovariana ou infecção após coleta. Em relação aos tumores estrogênio-dependentes, possui contradições relacionadas à segurança dessa técnica. O método com ovócitos também necessita de estimulação ovariana, sua única diferença com a técnica anterior é a fase celular que será criopreservada. A criopreservação de tecido ovárico é considerada experimental, mas apresentando grandes avanços, independe de estimulação ovariana, pode ser combinada com as duas técnicas anteriores, o que pode aumentar o potencial de preservação. Entretanto, deve-se dar atenção ao risco de conter células malignas no tecido criopreservado.
Infertilidade após o tratamento oncológico	OLIVEIRA; OSELAME; NEVES, 2014.	A criopreservação de embriões apresentou as maiores chances de suceder, ultrapassando 95% de êxito, porém limita pacientes que necessitam de tratamento antineoplásico imediato, mulheres sem parceiro, adolescentes e com tumores hormônio-dependentes. A técnica com ovócitos oferece uma maior liberdade feminina por não depender de parceiro nem doador, não necessita de estimulação hormonal, útil em tumores hormônio-dependentes; todavia, não apresentou taxas de sucesso significativas relacionadas a fertilização. Por fim, a de tecido ovárico, ainda que experimental, pode ser aplicada a pacientes púberes, não necessita de estimulação hormonal nem adiamento do tratamento; porém, possui taxas de sucesso baixas, é uma técnica cirúrgica, além do risco de autotransplante de células tumorais.
Oncofertilidade: preservação da fertilidade em pacientes oncológicos	MIZAEL <i>et al.</i> , 2021.	A criopreservação de embriões apresentou melhores taxas de sucesso, é amplamente confiável e utilizável; como precisa de uma estimulação hormonal, limita-se pacientes que precisam de tratamento oncológico imediato e que possuem tumor hormônio-dependente, meninas pré-púberes e pacientes sem parceiro estável ou doador de sêmen. A técnica de ovócitos, ofereceu maior autonomia à mulher ao não depender de parceiro ou doador, bem como é indicada para pós-púberes e adolescentes; porém, limitou-se aos cânceres hormônio-dependentes ao necessitar de estimulação hormonal inicial. A técnica com tecido ovárico é a melhor para pacientes pediátricos e com tumores hormônio-dependente, não requer parceiro nem doador; porém, é muito invasiva e necessita de anestesia geral.

Título	Autores e ano	Resultados
Preservação da fertilidade	SILVA, 2006.	A criopreservação de embriões é uma das mais utilizadas; limita-se ao depender de parceiro ou doador de sêmen, tumores estrogênio-dependentes e pré-púberes - devido a hiperestimulação do ovário-, além de pacientes que precisam de tratamento antineoplásico rápido. A técnica com ovócitos, possui como vantagens a não dependência de parceiro fixo ou doador; porém, também requer estimulação hormonal, sendo desvantajosa para aquelas pacientes que precisam de tratamento imediato ou com neoplasias hormônio-dependente. A de tecido ovárico é uma grande possibilidade de preservação da fertilidade, mas existe o risco do tecido criopreservado possuir células tumorais e, assim, realizar seu autotransplante pode fazer com que a patologia volte.
Preservação da fertilidade em doentes oncológicos	LOPES, 2010.	A criopreservação de embriões é uma técnica amplamente utilizada e com altas taxas de sucesso; como desvantagem apresenta a necessidade de parceiro fixo ou doador e é indicada apenas para mulheres após o período puberal; necessita de estimulação ovariana inicial e logo, o adiamento do tratamento do câncer e a limitação para tumores hormônio-dependentes. A criopreservação de ovócitos, é vantajosa por não depender de parceiro nem doador; porém, não apresentou muitas taxas de sucesso e fecundação altas, devido o impacto dos agentes crioprotetores utilizados, além de necessitar de estimulação hormonal inicial também. Observou-se que o uso de ovócitos maduros, todavia, apresentou melhores taxas e maior resistência a criopreservação. A criopreservação de tecido ovárico é ainda experimental, mas vem apresentando chances de sucesso. Pode ser usada em pacientes pré-puberais, pacientes sem parceiro ou doador, não necessita de estimulação ovárica também. Apesar disso, há risco de autotransplante de células tumorais.
Preservação da fertilidade em mulheres com doença oncológica	SILVA, 2017.	A criopreservação de embriões é uma das mais antigas e com grande êxito, mas ao necessitar de estimulação hormonal por quase 1 mês, há também a necessidade de adiar o tratamento oncológico e cautela com tumores hormônio-dependentes; além disso, não provê autonomia reprodutiva para essas pacientes, por poder usar apenas os embriões do casal oriundo, e também envolve muitos quesitos éticos relacionados a disposição do embrião. A de ovócitos, também necessita de estimulação hormonal e é uma técnica que demonstrou eficácia estabelecida; contudo, nesta, o tratamento antineoplásico precisa ser adiado e há risco com tumores hormônio-dependentes. A de tecido ovário, é uma técnica que não precisa adiar o tratamento, não depende de parceiro, então, não limita a paciente. Ainda é considerada experimental e requer preocupações.

Título	Autores e ano	Resultados
Recomendações para a preservação do potencial reprodutivo no doente oncológico	SANTOS, <i>et al.</i> , 2016.	O método de criopreservação de embriões apresentou vantagens por apresentar maiores taxas de eficácia e por ser um método amplamente já estabelecido. Porém, limitou a liberdade reprodutiva da mulher ao depender de um parceiro fixo ou doador de sêmen, além de poder utilizar apenas o embrião do casal de origem. Já o método com ovócitos, por usar a técnica de vitrificação, mostrou-se mais eficácia na sobrevivência e qualidade desses ovócitos, bem como melhores taxas de fecundação; além disso, essa técnica diminui os entraves éticos que existem com o método de embriões; porém, esse método também necessita de uma estimulação hormonal inicial, o que necessita de cuidado em pacientes com tumores estrogênio-dependentes. O método de tecido ovárico, por fim, ainda é considerado experimental, mas não exige estimulação hormonal nem adiantamento do tratamento. Todavia, necessita-se de cirurgia para realiza-lo, bem como o risco de existir células tumorais no tecido autotransplantado.

Fonte: Autoria própria.

4. DISCUSSÃO

Comparando os resultados relacionados à criopreservação de embriões, constatou-se que todos os artigos articulavam entre si, trazendo as mesmas informações relacionadas as vantagens e desvantagens desse método. Dessa forma, pode-se afirmar que essa técnica é a mais indicada para mulheres com parceiro fixo ou pela doação de sêmen, além possuir as maiores taxas de sucesso. Ademais, alguns trabalhos trouxeram como desvantagem dessa técnica, a questão ética e moral relacionada a disposição de embriões, informação não contida nos outros e digna de elucidação (SILVA, 2006; LOPES, 2010; OLIVEIRA; OSELAME; NEVES, 2014; LAMBERTINI, *et al.*, 2016; SANTOS, *et al.*, 2016; SILVA, 2017; FISCH; ABIR, 2018; HARADA; OSUGA, 2019; LEE; OZKAVUKCU; KU, 2021; MIZAEL *et al.*, 2021).

Além disso, os 10 trabalhos apontaram como pontos negativos a necessidade de adiamento do tratamento, a limitação relacionada aos tumores hormônio-dependentes e a falta de autonomia da paciente. Todavia, mais trabalhos e pesquisas devem ser realizados para melhor especificar as vantagens e desvantagens da criopreservação de embriões (SILVA, 2006; LOPES, 2010; OLIVEIRA; OSELAME; NEVES, 2014; LAMBERTINI, *et al.*, 2016; SANTOS, *et al.*, 2016; SILVA, 2017; FISCH; ABIR, 2018; HARADA; OSUGA, 2019; LEE; OZKAVUKCU; KU, 2021; MIZAEL *et al.*, 2021).

Um outro trabalho realizado apontou um ponto importante relacionado ao método de congelamento na criopreservação de embriões e qual técnica é mais promissora. Evidenciou-se que pode ser por congelamento lento ou pela vitrificação, sendo que o primeiro mostrou uma

redução no metabolismo dos embriões, menores taxas de sucesso de gestação e de preservação da morfologia, enquanto no segundo, apresentou melhores taxas de sobrevivência, além de ter provocado efeitos menos danosos (ESTUDILLO *et al.*, 2021).

Ao analisar a criopreservação de ovócitos, dentre os trabalhos, o de Oliveira; Oselame; Neves (2014) contradisse todos os outros, ao apontar que essa técnica não necessitava de estimulação hormonal e, assim, podendo ser utilizada em pacientes com tumores dependentes de hormônios. Por outro lado, os outros 9 artigos apontaram que essa técnica é limitada para o caso dessas pacientes, precisando, inclusive, de adiamento do tratamento antineoplásico, evidenciando contradições literárias a respeito desse fator (SILVA, 2006; LOPES, 2010; OLIVEIRA; OSELAME; NEVES, 2014; LAMBERTINI, *et al.*, 2016; SANTOS, *et al.*, 2016; SILVA, 2017; FISCH; ABIR, 2018; HARADA; OSUGA, 2019; LEE; OZKAVUKCU; KU, 2021; MIZAEL *et al.*, 2021).

Todavia, em relação ao fato de ser um método em que a mulher possui maior autonomia reprodutiva, não depender de parceiro fixo nem doador e mostrado grande eficácia, os trabalhos convergiram entre si, trazendo os mesmos pontos e informações (SILVA, 2006; LOPES, 2010; OLIVEIRA; OSELAME; NEVES, 2014; LAMBERTINI, *et al.*, 2016; SANTOS, *et al.*, 2016; SILVA, 2017; FISCH; ABIR, 2018; HARADA; OSUGA, 2019; LEE; OZKAVUKCU; KU, 2021; MIZAEL *et al.*, 2021). Ademais, um trabalho complementar feito por Rienzi *et al.* (2017) apontou como uma vantagem para técnica de ovócitos a possibilidade de programas de doação, principalmente devido à técnica de vitrificação, o que contribuiu para uma maior disponibilidade de óvulos, principalmente em países onde a disponibilidade de doadores é escassa.

No trabalho de Li; Xiang; Feng (2021), mostrou-se que a criopreservação de ovócitos apresentou ser uma opção considerável para crianças e adolescentes sobreviventes de tumores e que tiveram impacto na sua reserva ovariana. Contudo, para pacientes nessa faixa etária, é necessário maiores cuidados relacionados à indicação da técnica, como idade, tipo de neoplasia e o estágio que a paciente se encontra, além do fato da literatura referente a esse grupo ainda ser muito escassa e necessitar de mais estudos.

A última técnica apontada foi a criopreservação de tecido ovárico, em que praticamente todos os trabalhos consideraram um método ainda experimental, mas com projeções futuras positivas, ainda que com precauções a serem tomadas. As literaturas convergiram no quesito de ser uma técnica indicada para pacientes pré-puberais, sem parceiro fixo nem doador, além da não necessidade de estimulação hormonal inicial e, assim, não necessita adiar o tratamento oncológico. Porém, o trabalho de Lambertini *et al.* (2016) foi o único que apontou o fator faixa

etária acima de 40 anos como limitante, uma vez que nessa faixa etária a reserva ovariana encontra-se reduzida (SILVA, 2006; LOPES, 2010; OLIVEIRA; OSELAME; NEVES, 2014; LAMBERTINI, *et al.*, 2016; SANTOS, *et al.*, 2016; SILVA, 2017; FISCH; ABIR, 2018; HARADA; OSUGA, 2019; LEE; OZKAVUKCU; KU, 2021; MIZAEL *et al.*, 2021).

Em um trabalho complementar realizado por Goeckenjan *et al.* (2020), ao acompanhar um determinado grupo de mulheres em relação ao qual seria seu método de escolha de fertilidade após aconselhamento, mais de 50% das entrevistadas escolheram como método de escolha a criopreservação de tecido ovariano. Isso mostra que, apesar de ainda ser uma técnica em estudo e ainda necessitar de cautela na sua indicação, existem projeções futuras relacionadas a esse método.

Outro fator não muito bem elucidado pelos trabalhos relacionados a essa técnica com tecido ovariano, foi os tipos de transplantes, sendo possível tanto o ortotópico, que é dentro da pelve, quanto o heterotópico, que é fora da pelve. Após estudos, constatou que a diferença escolha no tipo de transplante depende do objetivo final da técnica, seja a busca da fertilidade ou a busca pelo retorno da função hormonal, sendo que o transplante ortotópico é mais indicado para o primeiro caso e o heterotópico para o segundo (HUSSEIN; KHAN; ZHAO, 2020).

Importante observação realizada foi o fato de que, apesar de os trabalhos serem de anos e épocas diferentes, alguns com diferença de mais de 10 anos, a maioria apresentava os mesmos pontos de vantagens e desvantagens dos métodos de criopreservação. Entretanto, evidencia-se que esses métodos, ainda que muito estudados e com resultados semelhantes, necessita-se de mais aprofundamento no assunto, a fim de descobrir ou melhor elucidar as indicações e contraindicações de cada método.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Por fim, constatou-se que esses métodos de criopreservação são a principal ferramenta da oncofertilidade. Afinal, existe uma crescente no número de mulheres jovens em idade reprodutiva diagnosticada com alguma neoplasia e, consequentemente, precisam de tratamento antineoplásico. Este tratamento mostrou possibilidade de diversos danos na saúde, sendo que em mulheres impactou de forma significativa na saúde reprodutiva feminina.

Conclui-se que a criopreservação de embriões e a de ovócitos foram consideradas as técnicas com maiores taxas de sucesso de preservação da fertilidade. Porém, cada uma possui suas particularidades que devem ser avaliadas rigorosamente para cada paciente mulher oncológica, segundo os seus desejos e limitações. Em relação à técnica de criopreservação de tecido ovárico, espera-se projeções futuras positivas de sucesso, entretanto, como ainda é um

método experimental e cirúrgico – considerado invasivo-, deve-se ter devida cautela ao indicar este método a uma paciente.

Dessa maneira, é mais que notória a necessidade de mais estudos e pesquisas relacionados aos métodos de criopreservação, na medida em que são, para muitas pacientes, a única solução para preservação ou polpação da sua saúde reprodutiva durante o tratamento oncológico. Ademais, é imprescindível a maior disponibilidade de informações sobre as técnicas de oncofertilidade, principalmente dentro do consultório médico, centros de saúde e hospitais, uma vez que grande parte da população ainda não tem conhecimento dessas novas tecnologias e deve-se informar sempre a essas pacientes oncológicas que existem possibilidades de preservação do seu desejo futuro reprodutivo, o qual está em jogo ao se realizar um tratamento antineoplásico.

REFERÊNCIAS

- ESTUDILLO, E. *et al.* Cryopreservation of Gametes and Embryos and Their Molecular Changes. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n.19, p. 1-17, 2021.
- FISCH, B.; ABIR, R. Female fertility preservation: past, presente and future. **Society for Reproduction and Fertility**, v. 156, n.1, p. 11-27, 2018.
- HARADA, M.; OSUGA, Y. Fertility preservation for female cancer patients. **International Journal of Clinical Oncology**, v. 24, p.28-33, 2019.
- HUSSEIN, E.S.; KHAN, Z.; ZHAO, Y. Fertility Preservation in Women: Indications and Options for Therapy. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 95, n. 4, p. 770-783, 2020.
- GOECKENJAN, M. *et al.* Motherhood after cancer: fertility and utilisation of fertility-preservation methods. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, v. 301, p. 1579-1588, 2020.
- LAMBERTINI, M. *et al.* Cancer and fertility preservation: international recommendations from na expert meeting. **BMC Medicine**, v. 14, n. 1, p. 1-16, 2016.
- LEE, S.; OZKAVUKCU, S.; KU, S.Y. Current and Future Perspectives for Improving Ovarian Tissue Cryopreservation and Transplantation Outcomes for Cancer Patients. **Reproductive Sciences**, v. 28, p. 1746-1758, 2021.
- LI, H.; XIANG, W., FENG, H.L. Oocyte cryopreservation in women after childhood and adolescente cancer. **Fertility and Sterility**, v. 116, n. 4, p 1096-1097, 2021.
- LOPES, S.P.F. **Preservação da Fertilidade em Doentes Oncológicos**. 2010. 28f. Monografia (Mestrado Integrado em Medicina) – Faculdade de Medicina Universidade do Porto, Porto, 2010.
- MIZAEL, A.P.S. *et al.* **Oncofertilidade: preservação da fertilidade em pacientes oncológicos**. 2021. 40f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharel em Biomedicina) – Curso de Biomedicina, Centro Universitário UNA, Belo Horizonte, 2021.

RIENZI, L. *et al.* Oocyte, embryo and blastocyst cryopreservation in ART: systematic review and meta-analysis comparing slow-freezing versus vitrification to produce evidence for the development of global guidance. **Human Reproduction Update**, v. 23, n. 2, p. 13-155, 2021.

SANTOS, A.T.A. *et al.* Recomendações para a preservação do potencial reprodutivo no doente oncológico. **Revista Portuguesa de Oncologia**, v.2, n.1, p. 5-24, 2017.

SILVA, A.C.J.S.R. Preservação da fertilidade. Revista **Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 28, n.6, p. 365-372, 2006.

SILVA, C.S.M. **Preservação da fertilidade em mulheres com doença oncológica**. 2017.280f. Tese (Doutorado em Psicologia Clínica) – Faculdade de Psicologia e de Ciências da Educação da Universidade de Coimbra, Coimbra, 2017.

OLIVEIRA, K.D.; OSELAME, G.B.; NEVES, E.B. Infertilidade após tratamento oncológico. **Revista de Medicina e Saúde de Brasília**, v.3, n.1, p. 72-84, 2014.

CAPÍTULO V

EFEITOS DO USO DE PROBIÓTICOS NO TRATAMENTO DO CÂNCER COLORRETAL

EFFECTS OF THE USE OF PROBIOTICS IN THE TREATMENT OF COLORECTAL CANCER

DOI: 10.51859/AMPLA.CTC976.1123-5

Esther Piretti Marques Rizzo ¹

Gabriel Rezende Megale Bernardes ¹

Maria Clara Azzi Vaz de Campos ¹

Sibelle Moreira Fagundes ¹

Vitor Ryuiti Yamamoto Moraes ¹

João Baptista Carrijo ²

¹ Discente da Universidade Evangélica de Goiás - UniEVANGÉLICA – Anápolis – GO

² Docente da Universidade Evangélica de Goiás - UniEVANGÉLICA – Anápolis - GO

RESUMO

O câncer colorretal (CCR) destaca-se por representar cerca de 10% de todos os novos casos de câncer no mundo. Adjacente ao epitélio colorretal, está a microbiota intestinal, que compreende uma complexa população de microrganismos reguladores de processos fisiológicos, como a modulação do metabolismo e a homeostase imunológica. Em pacientes com CCR, revelaram-se disbioses associadas à carcinogênese, incluindo o enriquecimento de bactérias patogênicas, como a *Fusobacterium nucleatum*, cepas de *Escherichia coli* e *Bacteroides fragilis*, concomitante à depleção de espécies protetoras. Nesse contexto, o emprego de probióticos torna-se uma alternativa terapia complementar para a neoplasia colorretal, uma vez que propicia a modulação das interações entre a microbiota e o CCR. O objetivo do estudo foi avaliar o benefício dos probióticos para o tratamento do câncer colorretal. Trata-se de uma revisão de literatura na modalidade integrativa, que buscou trabalhos publicados nas plataformas PubMed e ScienceDirect, a partir dos Descritores em Ciências da Saúde: “Microbioma Gastrointestinal”, “Neoplasias Colorretais”, e “Probióticos”. Foram selecionadas 13 publicações que se enquadram ao tema proposto, partindo dos critérios de exclusão de literatura não original e indisponível na íntegra. Os probióticos podem diminuir a inflamação, as complicações infecciosas pós-operatórias e a duração das antibioticoterapias. Estudos sobre o uso de probióticos demonstraram a influência de bactérias *Lactobacillus spp.*, *Enterococcus hirae*, *Bacteroides spp.*, *Bifidobacterium spp* e *Akkermansia muciniphila* no aumento da eficácia de terapia usadas como tratamento da CCR, como a

quimioterapia, imunoterapia e radioterapia. Além disso, verificou-se o uso de probióticos, como *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Faecalibacterium prausnitzii*, além das bactérias produtoras de butirato, como *Clostridiales spp.*, para efeitos anti-inflamatório em pacientes com CCR. Probióticos com bactérias produtoras de butirato ou outros ácido graxos de cadeia curta (SCFA), como propionato e acetato, e *Bifidobacterium spp.*, *Lactobacillus casei* *Enterococcus faecium*, *Bacillus polyfermenticus* e *Lactobacillus fermentum* também demonstraram importante efeito antiproliferativo e apoptótico de células tumorais. Além disso, efeitos antitumorais envolvendo a inativação de enzimas patogênicas, a produção de enzimas antioxidantes e o aperfeiçoamento funcional da barreira intestinal foram observadas em diversos probióticos, principalmente *Lactobacillus spp.* e *Bifidobacterium spp.* Com base no exposto, o potencial prognóstico positivo da atividade probiótica foi comprovado em diversos mecanismos anticancerígenos e na melhora da eficiência de tratamentos contra o CCR. Entre esses probióticos, os melhores efeitos foram demonstrados por *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium infantis*, *Enterococcus hirae* e *Clostridium butyricum*. Mais terapias envolvendo os probióticos estão sendo estudadas, como o uso de simbióticos e o uso de probióticos para prevenção do CCR, além de outras cepas bacterianas que possam trazer resultados ainda mais benéficos no futuro.

Palavras-chave: “Microbioma Gastrointestinal”, “Neoplasias Colorretais” e “Probióticos”.

ABSTRACT

Colorectal cancer (CRC) stands out for representing nearly 10% of all new cases of cancer in the world. Adjacent to the colorectal epithelium, resides the gut microbiota, which consists of a large and complex population of microorganisms that regulate physiological processes, such as metabolism modulation and immune homeostasis. CRC patients present a carcinogenesis related dysbiosis, including the enrichment of pathogenic bacteria, such as *Fusobacterium nucleatum*, *Escherichia coli* and *Bacteroides fragilis*, alongside depletion of protective bacteria. That being said, the administration of probiotics becomes an additional therapeutic strategy against colorectal neoplasm, since it facilitates the modulation of microbiota and CRC interactions. The objective of this study is to evaluate the benefit of probiotic administration in colorectal cancer. It is an integrative literature review, built using PubMed and ScienceDirect databases, with the Medical Subject Headings: "Microbioma Gastrointestinal", "Neoplasias colorretais" e "Probióticos". Among the studies collected, 13 publications were selected, considering the fact that they surpassed the exclusion criteria of non original literature and unavailable complete archives. Probiotics can decrease inflammation, postoperative infectious complications and the duration of antibiotic therapy. Studies show that the use of bacteria such as *Enterococcus hirae*, *Lactobacillus*

johsonii and *Lactobacillus murinus*, can increase the efficiency of chemotherapy in the treatment of CRC. Yet, other studies indicated benefits of probiotics with *Lactobacillus* preventing diarrhea after radiotherapy. Effects were also observed in immunotherapy with the influence of *Bacteroides thetaiotaomicron* and *B. fragilis* in anti-antigen therapy of cytotoxic T lymphocytes 4 and *Akkermansia muciniphila*, *Bifidobacterium* and *E. hirae* populations in anti-programmed cell death protein therapy 1 . Furthermore, the use of *Faecalibacterium prausnitzii* has been verified for an anti-inflammatory effect and prevention of colitis in patients with CRC. The use of *Lactobacillus casei* and *Bifidobacterium* showed a reduction in atypia of colorectal tumors in cases of resection, inhibition of tumor progression and return of dysbiosis caused by CRC. Furthermore, probiotics from *Clostridium butyricum* and *Bacillus subtilis* had an important antitumor effect on CRC. Based on the above, the positive prognostic potential of probiotic activity has been proven in several antitumor therapies for CRC, maximizing the efficiency of chemotherapeutic, radiotherapeutic and immunotherapeutic agents. Among these probiotics, the best effects were demonstrated by *Lactobacillus*, *Enterococcus hirae* and *Bifidobacterium*. However, this potential is still not well explored in practice, lacking literary fomentation.

Keywords: "Gastrointestinal Microbiome", "Colorectal Neoplasms" and "Probiotics".

1. INTRODUÇÃO

O câncer corresponde a uma variedade de doenças malignas que têm em comum o crescimento celular desordenado, com possibilidade de invasão de tecidos adjacentes ou órgãos à distância. Dentre os diversos tipos de câncer, destaca-se o câncer colorretal (CCR) por representar cerca de 10% de todos os novos casos de tumores no mundo e por configurar a terceira neoplasia mais incidente na população brasileira. Nesse sentido, o CCR pode ser definido por acometer tanto um segmento do intestino grosso – o cólon – quanto o reto (INCA, 2020; CHANG *et al.*, 2021).

Adjacente ao epitélio colorretal, acometido pelo CCR, encontra-se a microbiota intestinal, que compreende uma complexa população de microrganismos - incluindo bactérias, leveduras, vírus, archaea e protozoários - reguladores de processos fisiológicos. Nesse sentido, a microbiota intestinal atua relevantemente na modulação do metabolismo do hospedeiro e na promoção da homeostase imunológica. Além do mais, na medida em que a patogênese do câncer colorretal é diversa, sua evolução está relacionada tanto com fatores genéticos,

ambientais e dietéticos, como também com disbioses na microbiota intestinal, reverberando em comprometimento das ações benéficas promovidas por esses microrganismos (QIU *et al.*, 2020; CHERVIN; GAJEWSKI; MATSON, 2021; LI *et al.*, 2022).

Em pacientes com CCR, as disbioses associadas à carcinogênese foram associadas principalmente ao enriquecimento de bactérias com potencial patogênico, como a *Fusobacterium nucleatum*, *Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis* e cepas de *Clostridium*, concomitante à depleção de espécies protetoras, como *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Faecalibacterium* e *Roseburia*. Nesse contexto, verificou-se que, em um microbioma com perda de bactérias protetoras, o predomínio de espécies patogênicas correlacionou-se à inflamação, a danos ao ácido desoxirribonucleico (DNA) e à liberação de metabólitos carcinogênicos, fatores esses que estão associados à proteção do câncer contra o ataque imunológico, corroborando, assim, à progressão tumoral (YI *et al.*, 2019; MALIK *et al.*, 2021; LI *et al.*, 2022).

Considerando que a ocorrência de disbioses na microbiota intestinal configura-se como um fator pró-oncogênico, o emprego de probióticos - que se caracteriza pela administração de microrganismos vivos, compostos majoritariamente por bactérias - torna-se uma alternativa de terapia complementar para a neoplasia colorretal, uma vez que propicia a modulação das interações entre a microbiota e o câncer colorretal (COKER *et al.*, 2019; ELASKANDRANY *et al.*, 2021; LI *et al.*, 2022).

Tendo em vista a correlação entre disbioses na microbiota intestinal e a carcinogênese do câncer colorretal, a temática apresentada corresponde a um relevante objeto de estudo. O CCR representa uma patologia de expressiva prevalência na saúde pública brasileira, por conseguinte, estratégias terapêuticas complementares constituem instrumentos de grande valia, uma vez que engendram efeitos potenciais de promoção de melhora do quadro clínico do câncer colorretal, bem como da qualidade de vida dos pacientes. Desse modo, o presente estudo tem como objetivo avaliar o benefício dos probióticos para o tratamento do câncer colorretal.

2. METODOLOGIA

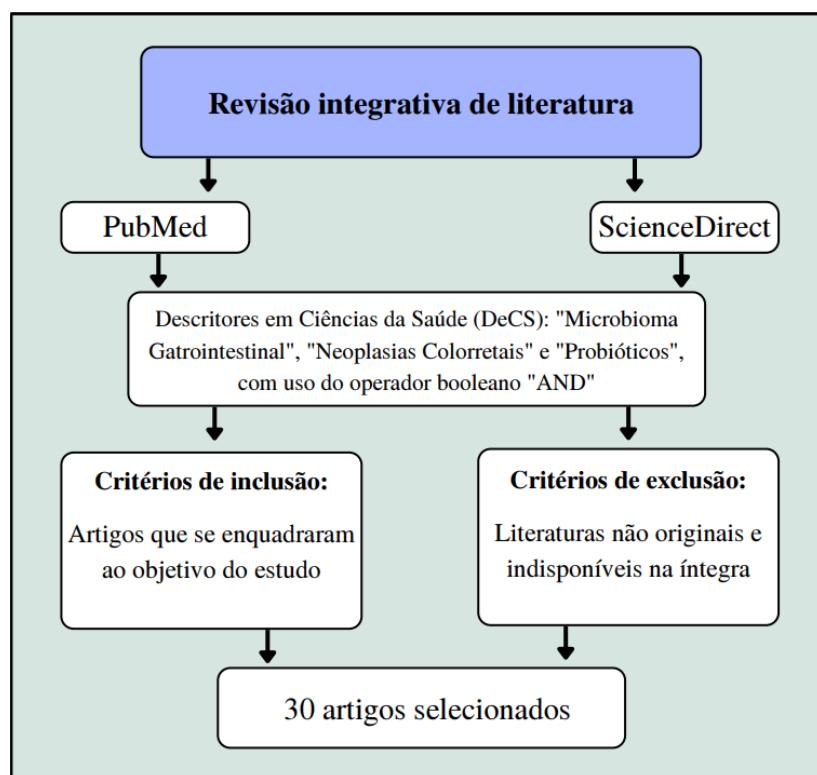
Com base na procura e análise das publicações mais recentes acerca das informações mais recentes do uso de probióticos como adjuvante no tratamento do CCR, apresenta-se uma revisão de literatura do tipo integrativa.

Para a elaboração da pesquisa, a investigação partiu da pergunta norteadora: Como o uso de probióticos pode auxiliar no tratamento do câncer colorretal? De forma mais específica, buscou-se observar o benefício do uso dos probióticos em diversas terapias primárias de tratamento convencional, de modo adjuvante para maximização de resultados. A busca foi

realizada nas bases de dados National Library of Medicine and National Institutes of Health (PubMed) e ScienceDirect. Foram utilizados os Descritores em Ciência da Saúde (DeCS) em português, fazendo uso dos seguintes termos: "Microbioma Gastrointestinal", "Neoplasias Colorretais" e "Probióticos", fazendo o uso do operador booleano "AND".

Na revisão dos artigos, foram incluídos os artigos completos originais que fizeram relação com o objeto de pesquisa, sem restrições de idioma, indexados nas bases citadas, usando como base as publicações feitas nos últimos 6 anos, entre 2017 e 2022. Ainda, foram excluídos aqueles artigos que não estavam disponíveis na íntegra, que não se adequavam ao objetivo do estudo e literaturas não originais. Para análise, houve uma pré-seleção de 57 trabalhos apenas por meio do filtro de data de publicação e, destes, 11 foram excluídos por falta de originalidade e 10 não estavam disponíveis na íntegra. Ao final, foram selecionados 36 artigos que abordaram o tema acerca dos efeitos do uso de probióticos no tratamento do câncer colorretal.

Figura 1: Fluxograma de constituição da amostra



Fonte: Elaboração própria

3. RESULTADOS

Os probióticos desempenham funções relevantes na efetivação de diferentes mecanismos anticancerígenos, dentre os quais: (1) inibição da colonização de bactérias

patogênicas, mediante a reversão da disbiose, com a indução de bactérias benéficas produtoras de ácidos graxos de cadeia curta (SCFAs), os quais também responsabilizam-se pela indução da apoptose em células cancerígenas; (2) aperfeiçoamento da função de barreira epitelial intestinal, por meio do aumento da produção de mucina e da expressão de proteínas de junção estreita; (3) promoção de respostas imunes homeostáticas, contribuindo para a expansão das respostas anti-inflamatórias das células Tregs e para a modulação da liberação de citocinas pró-inflamatórias (PERILLO *et al.*, 2020). Além dos papéis citados, sabe-se que os probióticos podem atuar como adjuvantes em terapias como radioterapia, imunoterapia e quimioterapia e como adjuvantes na melhora do prognóstico, com redução de infecções pós-operatórias e da duração de hospitalizações (WIERZBICKA *et al.*, 2021; SMET *et al.*, 2022).

Em relação à reversão da disbiose, por intermédio do bloqueio da colonização de bactérias patogênicas, é notório que os probióticos *Bifidobacterium lactis* e *Lactobacillus acidophilus* detêm o potencial de transfigurar a disbiose relacionada ao CCR, aumentando a quantidade de bactérias benéficas, como as produtoras de butirato, um ácido graxo de cadeia curta (SCFA) (*Clostridiales spp* e *Faecalibacterium*), em consonância com a diminuição do percentual de bactérias oncológicas (*Fusobacterium* e *Peptostreptococcus*), que apresentam efeitos pró-inflamatórios e de aceleração da tumorigênese na microbiota do paciente (HIBBERD *et al.*, 2017; TORRES-MARAVILLA *et al.*, 2021). Outrossim, os probióticos *Propionibacterium acidipropionici* e *Propionibacterium freudenreichii* secretam outros tipos de SCFAs, como propionato e acetato, que também induzem apoptose celular na linhagem de células de câncer de cólon humano HT-29 e adenocarcinoma colorretal humano, por meio da ativação da enzima caspase 3 e consequente geração de espécies ativas de oxigênio (TRIPATHY *et al.*, 2021).

O butirato, dessa forma, conceitua-se como uma SCFA com efeitos antitumorais importantes, a exemplo da indução da apoptose em linhagens de células CCR (pela inibição da histona desacetilase, o que leva à ativação de genes pró-apoptóticos), da diminuição da expressão de genes para ciclina D1 (um regulador com papel essencial na patogênese do CCR) e da supressão de fatores angiogênicos do câncer (neuropilina-1). Além disso, nota-se que o butirato também atua na redução da inflamação mediada por interferon-gama (IFN-γ), na inibição da proliferação celular e no aumento da expressão de genes supressores de tumor (LAMICHHANE *et al.*, 2020; LEE *et al.*, 2022). Em outra análise realizada, observa-se que o butirato regula a proliferação de células T específicas de ovalbumina, reduz o número de células T IFN-γ + e diminui a via fator nuclear kappa-B (NF-KB), mediante produção de uma proteína anti-inflamatória, denominada molécula inflamatória microbiana (MAM) (GAO *et al.*, 2017).

Observa-se, ainda, que a ingestão oral de *Lactobacillus casei* também demonstrou efeitos anti cancerígenos ao reduzir a atipia dos tumores colorretais em pacientes submetidos à ressecção (CHENG; LING; LI, 2020). Verificou-se que, atrelado ao probiótico *L. casei*, os probióticos *Bifidobacterium infantis* e *Bifidobacterium breve*, ao atuarem no metabolismo do ácido retinóico, ativam células dendríticas intestinais (DC) e liberam células T reguladores expressando Foxp3+, células T reguladoras do tipo 1 e interleucina-10 (IL-10), substâncias essas importantes para efeito antitumoral nos pacientes com CCR (LI *et al.*, 2022). Ademais, cepas probióticas demonstram atividade antiproliferativa importante, podendo ser potenciais candidatas probióticas para o tratamento de câncer colorretal (TRIPATHY *et al.*, 2021).

Também foi demonstrado que o consumo dos probióticos com bactérias com efeitos antitumorais *Lactobacillus acidophilus* e *B. breve* diminui a atividade de enzimas glicosidases (beta-glicuronidase e beta-glicosidase), azoredutase e nitrorreduktase, responsáveis diretamente pela carcinogênese do cólon. Além disso, verificou-se que as bactérias lácticas, como *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus paracasei* e *Lactobacillus delbrueckii*, possuem mecanismos de defesa, por meio de enzimas antioxidantas (NADH oxidase, NADH peroxidase e piruvato oxidase), diminuindo, desse modo, danos intestinais causados por tumores de cólon (LEE *et al.*, 2022).

Ao abordar a respeito do aperfeiçoamento funcional da barreira da microbiota intestinal, tem-se que os probióticos de cepas de *Lactobacillus*, em especial o *L. plantarum* e *Bifidobacterium*, demonstraram inibir a colonização de patógenos, por meio da secreção de peptídeos antimicrobianos (AMPs), conhecidos como bacteriocinas, promovendo o bloqueio dos locais de ligação de patógenos e de toxinas cancerígenas nas células intestinais do hospedeiro (ZYL *et al.*, 2020; ZONG *et al.*, 2020). Sabe-se ainda que *Lactobacillus plantarum* revertem a diminuição dos níveis de proteína claudina-1 e ocludina (proteínas de junção apertada transmembrana das células epiteliais intestinais) induzida por enterotoxigênose, o que resulta em atenuação dos efeitos das citocinas inflamatórias IL-6, IL-8 e fator de necrose tumoral alfa (TNF alfa) (DING *et al.*, 2020).

Seguindo essa perspectiva, também observou-se que o tratamento com uma mistura de probióticos (*L. plantarum*, *L. acidophilus* e *Bifidobacterium longum*) em pacientes com CCR aumentou a quantidade de proteínas de junção celular, o que resultou em aprimoramento da integridade da barreira da mucosa intestinal e na diminuição da secreção de IL-2 (CHENG; LING; LI, 2020; WIERZBICKA *et al.*, 2021). Uma outra mistura probiótica com efeitos benéficos na barreira epitelial intestinal foi a mistura de *L. rhamnosus* e *B. breve*, que também obteve efeitos antiproliferativos (SÁNCHEZ-ALCOHOLADO *et al.*, 2020). Em outro estudo, verificou-se

que probióticos *Bifidobacterium infantis* e *L. acidophilus* protegem a permeabilidade intestinal, regulando a expressão das proteínas ocludina e claudina-1 e protegendo a ativação do NF-kB, induzida por IL-1 beta em células neoplásicas do cólon (DING *et al.*, 2020).

Além dos efeitos antitumorais e de barreira, ratifica-se, no presente estudo, a importância dos efeitos anti-inflamatórios relacionados aos probióticos, por exemplo, com *Faecalibacterium prausnitzii*, bactéria comensal produtora de butirato, atenuando, desse modo, a inflamação causada pelo tumor e até promovendo o alívio da colite (em camundongos) (GAO *et al.*, 2017). A diminuição de citocinas pró-inflamatórias, como TNF-alfa, IL-6, IL-10, IL-12, IL-17 A, IL-17 C e IL-22 (exceto IFN-gama), também foi observada em pacientes com o uso de probióticos de uma mistura de seis cepas viáveis, incluindo *L. acidophilus*, *L. lactis*, *L. casei*, *B. longum*, *Bifidobacterium bifidum* e *B. infantis*, quatro semanas após a cirurgia de CCR (ZAHARUDDIN *et al.*, 2019). Esse controle da inflamação se explica pela contribuição dos probióticos na regulação negativa da via VEGF/VEGFR no fígado e nas células intestinais (XIE; CHEN; FANG, 2020).

Em outra investigação, foi demonstrado que os probióticos podem atuar na melhora da eficácia de tratamentos contra o CCR, como a quimioterapia, a imunoterapia e a radioterapia, consoante resultados de estudos realizados em camundongos. Na quimioterapia, a ciclofosfamida, um agente anticancerígeno alquilante, mostrou resultados mais positivos quanto associados a bactérias gram-positivas *Enterococcus hirae*, *Lactobacillus johnsonii* e *Lactobacillus mutinus*. Na radioterapia, houve uma diminuição de risco da diarréia induzida por radioterapia (DIR) quando a terapia é associada a probióticos, principalmente, os que contêm espécies de *Lactobacillus*, além de que alguns probióticos demonstraram poder de reparação de lesões induzidas por radiação. Por fim, na imunoterapia, a modulação da microbiota intestinal afeta diretamente a eficácia do tratamento anti-CTLA-4 (anti-citotóxica de proteína 4 associada a linfócitos T) e no tratamento anti-PD-1/PD-L1 (anti-morte celular programada-1). Na terapia anti-CTLA-4 houve benefício com probióticos contendo *B. fragilis*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Faecalibacterium* e *Burkholderia cepacia*, que também se relacionam com a diminuição da colite imunomediada. Na imunoterapia anti-PD-1, probióticos *B. breve*, *B. longum*, *B. thetaiotaomicron*, *Akkermansia muciniphila* e *E. hirae* demonstraram aumento de sua eficácia (YI *et al.*, 2019, CHENG; LING; LI, 2020; SÁNCHEZ-ALCOHOLADO *et al.*, 2020; SMET *et al.*, 2022).

É possível, ainda abordar o fato de que cepas bacterianas, como *Enterococcus faecalis*, *Clostridium butyricum* e *Bacillus mesentericus* reduziram infecções incisionais superficiais pós-operatórias e cirúrgicas, além de que a suplementação pré e pós-cirúrgica com *L. plantarum*, *L.*

acidophilus e *B. longum* foi associada à redução do tempo de hospitalização e melhora do peristaltismo do intestino (WIERZBICKA *et al.*, 2021).

Benefício do uso de probióticos para tratamento do câncer colorretal (CRC)

Mecanismos anticancerígenos

Diminuição da inflamação, inibição da progressão tumoral, indução da apoptose tumoral, manutenção da disbiose e aperfeiçoamento da barreira intestinal

Atuação como adjuvantes a terapias

Imunoterapia (anti-CTLA4 e anti-PD1), radioterapia (diarreia, reparações de lesões induzidas por radiação) e quimioterapia (ciclofosfamida).

Bactérias mais associadas a cada um dos efeitos benéficos dos probióticos

Melhora na barreira intestinal

L. plantarum, *L. acidophilus*, *B. longum*, *L. rhamnosus*, *B. breve*, *B. infantis*.

Diminuição de hospitalização e infecções

E. faecalis, *C. butyricum*, *B. mesentericus*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *B. longum*.

Bactérias mais associadas a cada um dos efeitos benéficos dos probióticos

Efeito anti-inflamatório

F. prausnitzii, *L. acidophilus*, *L. lactis*, *L. casei*, *B. longum*, *B. bifidum*, *B. infantis*

Efeito antitumoral (produção SCFA, inibição enzimática)

P. acidipropionici, *P. freudenreichii*, *L. casei*, *B. infantis*, *B. breve*, *E. faecium*, *B. polyfermenticus*, *L. fermentum*, *L. acidophilus*, *L. rhamnosus*, *L. paracasei*, *L. delbueckii*.

Bactérias mais associadas a cada um dos efeitos benéficos dos probióticos

Adjuvantes terapêuticos

E. hirae, L. johnsonni, L. mutinus, B. fragilis, B. thetaiotaomicron, Faecalibacterium, B. cepacia, B. breve, B. longum, A. muciniphila.

Manutenção da disbiose

L. acidophilus e B. lactis.

4. DISCUSSÃO

Visando responder a pergunta norteadora “Como o uso de probióticos pode auxiliar no tratamento do câncer colorretal?”, os resultados encontrados foram elencados em algumas categorias: benefícios do uso de probióticos, principais bactérias envolvidas e terapias primárias potencializadas na presença do probiótico.

4.1. RISCOS DO USO DE PROBIÓTICOS

Enquanto os estudos de Gao *et al.* (2017), Hibberd *et al.* (2017) e Lee *et al.* (2022) apontaram os efeitos anti-inflamatórios relacionados ao uso dos probióticos, a literatura complementar analisada constatou que a atuação imunomoduladora promovida por essa terapêutica pode induzir, por outro lado, resposta pró-inflamatória e antitumorais concomitantemente. Nesse sentido, o *Lactobacillus casei BL23*, uma cepa probiótica pró-inflamatória, apresentou propriedades antitumorais em modelos de camundongos com câncer colorretal, induzidos por dimetil-hidrazina (FONG; LI; YU, 2020).

Embora os probióticos sejam considerados seguros e bem tolerados para indivíduos saudável, seu perfil de segurança pode ser reduzido na presença de outras patologias, devido, principalmente, à possibilidade de translocação de probióticos, que se caracteriza pela entrada de bactérias que os compõem em sítios extra intestinais. Por conseguinte, infecções localizadas ou sistêmicas podem se instalar, tais como sepse, fungemia, endocardite, abscesso hepático e pneumonia, especialmente em pacientes com determinado grau de comprometimento do sistema imune, presente, por exemplo, em indivíduos com neoplasias (FONG; LI; YU, 2020; HIBBERD *et al.*, 2017; LEE *et al.*, 2022).

A despeito dos potenciais efeitos adversos associados ao emprego de probióticos, a literatura relata que os eventos deletérios são raros. Além do mais, as evidências atuais não sugerem uma contraindicação absoluta da utilização de probióticos em pacientes com neoplasias, sendo indispensável a avaliação clínica individualizada, ponderando o risco-benefício inerente, bem como é fundamental a realização de mais estudos a respeito da temática (FONG; LI; YU, 2020).

4.2. PRINCIPAIS BACTÉRIAS

É especulado que a microbiota intestinal ativa respostas imunes anticâncer naturais por meio de抗ígenos microbianos ou tumorais que ativam respostas das células T, responsáveis por ativar respostas imunes específicas do tumor, o que foi relacionado a bactérias *Bifidobacterium spp.*, *A. muciniphilia*, *E. hirae* e *Bacteroides spp.*. Outro mecanismo alternativo se refere à ativação de receptores de reconhecimento de padrões que medeiam efeitos pró-imunes ou anti-inflamatórios e liberação de metabólitos que medeiam efeitos sistêmicos no hospedeiro (poliaminas, vitamina e desaminotirosina) (SAUS *et al.*, 2019).

Foi analisado que diversos grupos de bactérias influenciam positivamente no prognóstico do CCR, porém a maioria dos resultados convergiu com aumento de efetividade na presença de três delas. Segundo X et al. (20xx), os maiores resultados foram observados em contato com *Fusobacterium nucleatum*, *Bacteroides Fragilis* e *Escherichia coli*. Somado a isso, em concordância quanto às bactérias predominantes, o trabalho de MÁRMOL, I. *et al.*, (2017) destaca um novo parâmetro de análise para a importância desses microrganismos no CCR. Uma vez que na disbiose, ocorre uma predisposição e aumento para quadros de inflamação crônica, fator que permite o aumento de genes supressores de tumor, que se tornam suscetíveis a mutações (MÁRMOL, I. *et al.*, 2017).

Outras bactérias que apresentaram destaque, de acordo com XX et al., (20xx), foram *Enterococcus hirae*, *Lactobacillus johnsonii* e *Lactobacillus murinus*. Suas principais ações contemplaram o aumento da eficácia, especificamente, de medidas quimioterápicas. Não obstante, segundo Meng, C., *et al.*, (2018), essa ação ocorre em sinergia com o aumento de imunomoduladores na presença da técnica com oxaliplatina. Ainda, mais efeitos foram destacados por um composto probiótico chamado de Kefir que foi destacado no artigo de Sharifi, M. *et al.*, (2017), como um produto anticancerígeno. Esse composto, apresenta bioatividade com potencial inibitório para a proliferação de células tumorais, promovendo a desaceleração e prevenção de diversos cânceres, incluindo o CCR (SHARIFI, M. *et al.*, 2017).

4.3. TERAPIAS POTENCIALIZADAS

Estudos sugerem que a microbiota gastrointestinal e seus metabólitos interferem na farmacodinâmica de agentes anticancerígenos. No artigo de Meng, C., *et al.*, (2018), destacou-se principalmente a influência dos microrganismos em cânceres no trato gastrointestinal (incluindo câncer de esôfago, gástrico, colorretal, fígado e pâncreas). Além disso, o trabalho ressaltou a regulação da microbiota por dieta, prebióticos, probióticos, simbióticos e antibióticos. Dentro dos resultados encontrados, destacou-se a potencialização, principalmente, da quimioterapia promovida por oxaliplatina e em adição a agentes imunomoduladores. Esse achado, também foi apontado pelo estudo de Silva, Brunner e Tschurtschenthaler, (2021), onde foram encontradas evidências crescentes de que a microbiota intestinal determina a eficácia de medicamentos convencionais e de terapia direcionada. Em contrapartida, esses adjuvantes também podem ser responsáveis por seus efeitos colaterais. Assim, faz-se necessário que a identificação de características específicas da microbiota em um determinado cenário clínico seja conhecida para a avaliação abrangente da doença.

Ademais, no que tange aos efeitos dos probióticos no tratamento cirúrgico, o trabalho de Bajramagic *et al.*, (2019), indicou uma diferença significativa no benefício do uso de probióticos durante a internação pós-operatória e a ocorrência de desfecho fatal nos primeiros seis meses. Todas as complicações foram mais presentes no grupo de pacientes não tratados com probiótico, com significância estatística demonstrada apenas no caso de acometimento do íleo. O probiótico apresenta redução estatisticamente significativa das complicações pós-operatórias na localização de tumores no reto (33,3%) e no cólon ascendente (16,7%). Em complementação, o estudo de Chen, Wen, Zhao, (2020) destacou considerável redução de complicações pós-operatórias em pacientes em uso de probióticos, tais como na incidência total de infecção pós-operatória e infecções do sítio cirúrgico.

4.4. PREVENÇÃO

Os probióticos ajudam a manter os estados saudáveis da microbiota, regulando as bactérias patogênicas e a resposta imunológica, reduzindo o colesterol no sangue, os casos de colite e prevenir o CCR. Essa prevenção ocorre por liberação de agentes desintoxicantes, fatores anti-inflamatórios, compostos anticancerígenos (antiangiogênese, drogas promotoras de anti-PDL1) e ácidos graxos de cadeia curta, responsáveis pela melhora funcional da barreira intestinal. Foi demonstrado, em camundongos, que espécies produtoras de butirato

(*Clostridium butyricum* e *Bacillus subtilis*) podem ter um efeito antitumoral, além de espécies de *Lactobacillus casei*, que trouxeram efeitos tanto de inibição de progressão tumoral quanto de manutenção de disbiose, por meio da produção de ferricromo, responsável por induzir apoptoses mediadas pela via da quinase N-terminal c-Jun. Probióticos *Bifidobacterium* também mostraram efeitos restauradores da disbiose intestinal e de redução do supercrescimento bacteriano em pacientes com CCR (SAUS *et al.*, 2019).

Estudos mais recentes buscam, por meio de engenharia genética, aprimorar a potência de certos antibióticos, como o *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis*, o principal produtor de butirato, que passará a ter capacidade de produzir aminoácidos (micosporina) com efeitos prebióticos e de modular a imunidade do hospedeiro por meio da regulação da produção de citocinas e a proliferação e diferenciação do intestino de células epiteliais, macrófagos e linfócitos (BOZKURT; QUINGLEY; KARA, 2019).

4.5. SIMBIÓTICOS

Os probióticos também podem ser associados aos prebióticos na forma de simbiose e trazer efeitos positivos no tratamento do CCR, como menos infecções pró-inflamatórias e internações hospitalares mais curtas. Um simbiótico importante foi a associação de inulina prebiótica e probióticos *L. rhamnosus* GG e *B. lactis* Bb 12, que trouxe redução da proliferação colorretal e melhora da função da barreira epitelial em pacientes com histórico de pólipos colônicos (CHENG; LING; LI, 2020). Outro simbiótico que mostrou efeitos benéficos foi a associação fibra de OAT (prebiótico)/*Lactobacillus Plantarum* e FOS(prebiótico)/*Lactobacillus sporogens* (SAUS *et al.*, 2019).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso de probióticos é conhecidamente um tratamento para as disbioses e alterações da microbiota intestinal. Essa prática pode se estender para outras finalidades, como destacado no texto, sendo um essencial compõe terapia do CCR. Entretanto, observou-se que apesar de conhecido, esse método ainda é pouco explorado na prática médica.

Diante da indagação “Como o uso de probióticos pode auxiliar no tratamento do câncer colorretal?” ficou constatado que, devido os efeitos anti inflamatórios, ações de apoptose e anti proliferação tumoral, manutenção da microbiota, acabam acarretando numa considerável diminuição das infecções pós-operatórias, diminuição das possíveis complicações clínicas e hospitalares dos procedimentos terapêuticos do CCR, mostrando-se assim, como uma estratégia importante no manejo e na qualidade do tratamento desses paciente.

Hoje, os principais probióticos utilizados são *Lactobacillus spp.* e *Bifidobacterium spp.* Porém, os benefícios foram analisados em uma extensão maior de microrganismos, sendo estes, *Propionibacterium spp.*, *Faecalibacterium spp.*, *Bacteroides spp.*, *Clostridium butyricum*, *Enterococcus hirae*, simbióticos. Diante disso, existe um potencial elevado para ação e atuação desses microrganismos que não vem sendo explorado principalmente no CCR. Assim, faz-se necessária a disseminação de informações sobre a importância da implementação do uso dos probióticos como agente maximizador das terapias do câncer colorretal. Não apenas como benefício para a sociedade médica, mas também como benefício direto ao paciente que precisa da terapêutica primária.

Possíveis opções de probióticos pelos seus efeitos benéficos: *Propionibacterium spp.*, *Faecalibacterium spp.*, *Bacteroides spp.*, *Clostridium butyricum*, *Enterococcus hirae*, simbióticos.

REFERÊNCIAS

- ANDERSON, S.; BAZZEL, A.; DAINS, J. An Integrative Review on the Effect of Prebiotics, Probiotics, and Synbiotics on Infection After Colorectal Cancer Surgery. **AORN Journal**, v. 107, n. 2, p. 237-248, 2018.
- BAJRAMAGIC, S., et al. Usage of Probiotics and its Clinical Significance at Surgically Treated Patients Suffering from Colorectal Carcinoma. **Medical Archives**, v. 73, n. 5, p. 316-320, 2019.
- BOZKURT, H.; QUINGLEY, E.; KARA, B. *Bifidobacterium animalis* subspecies *lactis* engineers to produce mycosporin-like amino acids in colorectal cancer prevention. **SAGE Open Medicine**, v. 7, p. 1-5, 2019.
- CHANG, H., et al. Metagenomic Analyses Expand Bacterial and Functional Profiling Biomarkers for Colorectal Cancer in a Hainan Cohort, China. **Curr Microbiol**, v. 78, n.1, p.705–712, 2021.
- CHENG, Y.; LING, Z.; LI, L. The Intestinal Microbiota and Colorectal Cancer. **Frontiers in Immunology**, v. 11, p. 615056, 2020.
- CHERVIN, C. S.; GAJEWSKI, T. F.; MATSON, V. Cancer and the Microbiome-Influence of the Commensal Microbiota on Cancer, Immune Responses, and Immunotherapy. **Gastroenterology**, v. 160, n. 2, p. 600-613, 2021.
- CHU, Q., et al. Manipulating Gut Microbiota Composition to Enhance the Therapeutic Effect of Cancer Immunotherapy. **Integr Cancer Ther**, v. 18, n.1, p. 1-10, 2019.
- COKER, O., et al. Enteric fungal microbiota dysbiosis and ecological alterations in colorectal cancer. **Gut**, v. 68, n.1, p. 654-662, 2019.
- CREMONESI, E., et al. Gut microbiota modulate T cell trafficking into human colorectal cancer. **Gut**, v. 67, n.11, p. 1-12, 1984-1994, 2018.
- DING, S., et al. The Protective Role of Probiotics against Colorectal Cancer. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2020, p. 1-10, 2020.

ELAKSANDRANY, M., et al. Fungi, host immune response, and tumorigenesis. *American Journal of Physiology*, v.1, n.1, p. 13-22, 2021.

ENGLEMAN, E. G.; RETICKER-FLYNN, Nathan E. A gut punch fights cancer and infection. *Nature*, v.565, n.1, p. 573-574, 2019.

GAO, R., et al. Gut microbiota and colorectal cancer. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, v. 36, n. 5, p. 757-769, 2017.

GUGLIELMI, G. Gut Microbes join the fight against cancer. *Nature*, v. 557, n.1, p. 482-484, 2018.

HIBBERD, A., et al. Intestinal microbiota is altered in patients with colon cancer and modified by probiotic intervention. *BMJ Journals*, v. 4, n. 1, p. 145, 2017.

LAMICHHANE, P., et al. Colorectal Cancer and Probiotics: Are Bugs Really Drugs? *Cancers Basel*, v. 12, n. 5, p. 1162, 2020.

LEE, S., et al. Relationship between gut microbiota and colorectal cancer: Probiotics as a potential strategy for prevention. *Food Research International*, v. 156, p. 111327, 2022.

LI, J., et al. Effect of gut microbiota in the colorectal cancer and potential target therapy. *Discover Oncology*, v. 13, n. 51, p. 1-11, 2022.

LI, W., et al. Gut microbiome and cancer immunotherapy. *Cancer Letters*, v. 447, n. 1, p. 41-47, 2019.

MALIK, S. A., et al. Impact of preoperative antibiotics and Other variables on integrated microbiome-host transcriptomic data generated from colorectal cancer resections. *World J Gastroenterol*, v. 27, n. 14, p. 1465-1482, 2021.

MÁRMOL, I. et al. Colorectal Carcinoma: A General Overview and Future Perspectives in Colorectal Cancer. *International Journal of Molecular Science*, v. 18, n. 1, 2017.

MENG, C. et al. Human Gut Microbiota and Gastrointestinal Cancer. *Genomics Proteomics Bioinformatics*, v. 16, n. 1, p. 33-49, 2018.

PERILLO, F., et al. Gut Microbiota Manipulation as a Tool for Colorectal Cancer Management: Recent Advances in Its Use for Therapeutic Purposes. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 21, n. 15, p. 5389, 2020.

QIU, Q., et al. Exploring the Emerging Role of the Gut Microbiota and Tumor Microenvironment in Cancer Immunotherapy. *Front Immunol*, v.7, n.11, p. 1-15, 2019.

SANCHEZ-ALCOHOLADO, L., et al. The Role of the Gut Microbiome in Colorectal Cancer Development and Therapy Response. *Cancers Basel*, v. 12, n. 6, p. 1406, 2020.

SAUS, E., et al. Microbiome and colorectal cancer: Roles in carcinogenesis and clinical potential. *Molecular Aspects of Medicine*, v. 69, p. 93-106, 2019.

SHARIFI, M., et al. Kefir: a powerful probiotics with anticancer properties. *Medical Oncology*, v. 34, n. 183, 2017.

SILVA, M., BRUNNER, V., TSCHURTSCHENTHALER, M. Microbiota and Colorectal Cancer: From Gut to Bedside. **Front Pharmacol**, v.12, n.1, p. 1-19, 2018.

SMET, A., et al. The role of microbiota in gastrointestinal câncer and cancer treatment: chance or curse? **Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology**, v.13, n. 3, p. 857-874, 2022.

TORRES-MARAVILLA, E., et al. Role of Gut Microbiota and Probiotics in Colorectal Cancer: Onset and Progression. **Microorganisms**, v. 9, n. 5, p. 1021, 2021.

TRIPATHY, A., et al. Probiotics: A Promising Candidate for Management of Colorectal Cancer. **Cancers Basel**, v. 13, n. 13, p. 3178, 2021.

WIERZBICKA, A., et al. Role of Probiotics in Modulating Human Gut Microbiota Populations and Activities in Patients with Colorectal Cancer - A Systematic Review of Clinical Trial. **Nutrients**, v. 13, n. 4, p. 1160, 2021.

XIE, Y.; CHEN, Y.; FANG, J. Comprehensive review of targeted therapy for colorectal cancer. **Signal Transduction and Targeted Therapy - Nature**, v. 5, n. 1, p. 22, 2020.

YI, M., et al. Manipulating Gut Microbiota Composition to Enhance the Therapeutic Effect of Cancer Immunotherapy. **Integrative Cancer Therapies**, v. 18, p. 1-13, 2019.

ZAHARUDDIN, L., et al. A randomized double-blind placebo-controlled trial on probiotics in post-surgical colorectal cancer. **BMC Gastroenterology**, v. 19, n. 131, p. 1-8, 2019.

ZONG, X., et al. Interplay between gut microbiota and antimicrobial peptides. **Animal Nutrition**, v. 6, n. 4, p. 389-396, 2020.

ZYL, W., et al. Molecular insights into probiotic mechanisms of action employed against intestinal pathogenic bacteria. **Gut Microbes**, v. 12, n. 1, p. 1831339, 2020.

CAPÍTULO VI

IMUNOTERAPIA NO CÂNCER DE MAMA TRIPLO-NEGATIVO

IMMUNOTHERAPY IN TRIPLE-NEGATIVE BREAST CANCER

DOI: 10.51859/AMPLA.CTC976.1123-6

Maria Eduarda Ivo dos Santos ¹

Ana Paula Macedo Pereira ²

Guilherme Fleury Alves Barros ³

Sibelle Moreira Fagundes ⁴

Thalysson de Souza Rangel ⁵

João Baptista Carrijo ⁶

¹ Discente do curso de Medicina. Universidade Evangélica de Goiás - UniEVANGÉLICA

² Discente do curso de Medicina. Universidade Evangélica de Goiás - UniEVANGÉLICA

³ Discente do curso de Medicina. Universidade Federal de Goiás - UFG

⁴ Discente do curso de Medicina. Universidade Evangélica de Goiás - UniEVANGÉLICA

⁵ Discente do curso de Medicina. Universidade Evangélica de Goiás - UniEVANGÉLICA

⁶ Docente do curso de Medicina. Universidade Evangélica de Goiás - UniEVANGÉLICA

RESUMO

O câncer de mama corresponde à neoplasia mais incidente em mulheres brasileiras, após o tumor de pele não melanoma, e é caracterizado pela heterogeneidade de subtipos moleculares. Nesse contexto, destaca-se o Câncer de Mama Triplo-Negativo (CMTN), responsável por 15% a 20% das neoplasias de mama, sendo definido pela ausência da proteína HER-2 e dos receptores de estrogênio e de progesterona. O CMTN está associado a um pior prognóstico, devido à sua manifestação clínica agressiva e à falta de alvos moleculares para terapia. A imunoterapia apresenta-se como uma estratégia terapêutica promissora por possibilitar a imunomodulação do câncer. O objetivo do seguinte trabalho é investigar a utilização da imunoterapia como estratégia terapêutica no Câncer de Mama Triplo-Negativo. Trata-se de uma revisão integrativa de literatura, elaborada a partir de 18 trabalhos publicados nas plataformas PubMed e SciELO, nos últimos seis anos, que atenderam ao objetivo. Diversos estudos com o pembrolizumabe e o atezolizumabe demonstraram satisfação resposta clínica e diminuição da progressão de doença. A neoadjuvância da imunoterapia com atezolizumabe e a quimioterapia com nab-paclitaxel em pacientes com CMTN metastáticos ou localmente avançados foi relacionada a melhores taxas de resposta patológica completa e aumento da sobrevida global. O potencial imunoterapêutico do CMTN evoluiu consideravelmente com os ICIs. Os inibidores da PD-1/PDL-1 combinados com quimioterapia obtiveram maior sucesso comparado à monoterapia de ICI. Ademais, houve maior benefício com a introdução de agentes imunoterápicos em estágio inicial ou em cenário de primeira linha do tratamento metastático.

Palavras-chave: Imunoterapia; Inibidores de Checkpoint Imunológico; Neoplasias de Mama Triplo Negativas.

ABSTRACT

Breast cancer corresponds to the most frequent neoplasm in Brazilian women, after non-melanoma skin tumors, and it is characterized by the heterogeneity of molecular subtypes. In this context, Triple-Negative Breast Cancer (TNBC) stands out, accounting for 15% to 20% of breast neoplasms, being defined by the absence of HER-2 protein and estrogen and progesterone receptors. TNBC is associated with a worse prognosis, due to its aggressive clinical manifestation and lack of molecular targets for therapy. Immunotherapy presents itself as a promising therapeutic strategy for enabling the immunomodulation of cancer. Thus, the objective of the following work is to investigate the use of immunotherapy as a therapeutic strategy in Triple-Negative Breast Cancer. This is an integrative literature review, based on 18 works published in PubMed and SciELO over the last six years that responded to the objective. Several studies with pembrolizumab and atezolizumab demonstrated satisfactory clinical response and decreased disease progression. Neoadjuvant atezolizumab immunotherapy and first line nab-paclitaxel chemotherapy in patients with metastatic or locally advanced TNBC was related to better pathological complete response rates and increased overall survival. The immunotherapeutic potential of TNBC has evolved considerably with ICIs. PD-1/PDL-1 inhibitors combined with chemotherapy were more successful compared to ICI monotherapy. In addition, there was greater benefit with the introduction of immunotherapeutic agents at an early stage or in a first line setting of metastatic treatment.

Keywords: Immunotherapy; Immune Checkpoint Inhibitors; Triple Negative Breast Neoplasms.

1. INTRODUÇÃO

O câncer de mama corresponde à neoplasia mais incidente e diagnosticada em mulheres em todo o mundo, sendo responsável pela maior causa de morte por câncer nesse grupo. Essa neoplasia é caracterizada pela heterogeneidade de subtipos moleculares, cuja classificação se baseia na expressão imuno-histoquímica (IHC) de receptores clássicos de hormônios e fatores de crescimentos, incluindo o receptor de estrogênio, o receptor de progesterona e o receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2), bem como um marcador de proliferação da expressão da proteína Ki-67. A partir desses parâmetros, foram definidas categorias para a classificação dos cânceres de mama, divididos em: luminal A, luminal B, tumores positivos para HER2 (HER2+), superepressão de HER2, Câncer de Mama Triplo-Negativo (CMTN), e outros subtipos especiais (LEBERT *et al.*, 2018; LUO *et al.*, 2022).

Dentre os subtipos de câncer de mama citados, destaca-se o CMTN, responsável por cerca de 15% a 20% das neoplasias de mama com perfil de prevalência predominante em mulheres jovens, sendo definido pela ausência da proteína HER-2 e dos receptores de estrogênio e de progesterona. O CMTN é uma neoplasia molecularmente diversa e, em análise do perfil de expressão gênica, é geralmente classificado como um subtipo de câncer de mama do tipo basal, podendo também ser estratificado em um subtipo imunomodulador, um mesenquimal, um mesenquimal *stem-like* e um receptor luminal de andrógenos (VIKAS; BORCHERDING; ZHANG, 2018; LUO *et al.*, 2022; ZHANG *et al.*, 2022).

Diferentemente dos cânceres de mama positivos para receptores hormonais, o CMTN está associado a um pior prognóstico, devido à sua manifestação clínica mais agressiva – com possibilidade de recidiva precoce e progressão metastática para o fígado, pulmões e sistema nervoso central - e falta de alvos moleculares para terapia. Além disso, o CMTN demonstrou ter alta carga de mutação tumoral – medida pelo número de mutações somáticas/adquiridas no genoma do tumor – e alta taxa de linfócitos infiltrantes de tumor – tanto intratumorais quanto nos tecidos estromais adjacentes –, variáveis essas que influenciam na evolução da patologia e no tratamento do CMTN (VIKAS; BORCHERDING; ZHANG, 2018; BERGIN; LOI, 2019; LUO *et al.*, 2022).

Historicamente, o tratamento padrão do câncer de mama é a quimioterapia, cuja resposta promissora está relacionada ao alto grau de linfócitos infiltrantes de tumor ao diagnóstico. Entretanto, para o CMTN, mesmo diante da resposta favorável da quimioterapia convencional para os estágios iniciais da neoplasia, essa estratégia terapêutica ainda não possui uma abordagem definida e é prejudicada pela falta de alvos específicos. Por outro lado, a

natureza imunogênica do CMTN propicia uma oportunidade para o desenvolvimento de imunoterapias direcionadas a essa neoplasia (VIKAS; BORCHERDING; ZHANG, 2018).

A imunoterapia apresenta-se como uma estratégia terapêutica promissora por possibilitar a imunomodulação do câncer. Essa abordagem no tratamento de neoplasias surgiu como uma terapia que utiliza mecanismos internos do sistema imunológico do hospedeiro para reconhecer e combater as células tumorais. A abordagem da imunoterapia tem alcançado resultados significativos, sobretudo mediante uso de inibidores de checkpoint imunológico (ICIs), que têm demonstrado repercussões favoráveis em pacientes com CMTN de estágio inicial a avançado e, assim, expectativa de melhor prognóstico para o quadro (VIKAS; BORCHERDING; ZHANG, 2018; ZHANG *et al.*, 2022).

Quanto ao mecanismo imunomodulador do CMTN, as células tumorais nesse subtipo do câncer de mama utilizam as vias imunológicas dos抗ígenos de linfócitos T citotóxicos (CTLA-4), da proteína de morte celular programada 1 (PD-1) e do seu ligante (PD-L1) para evitar a vigilância imunológica e proliferar. Considerando essa característica, a resposta imunomediada e antitumoral eficaz é mediada pelos anticorpos monoclonais do CTLA-4, PD-1 e PDL-1, representantes da classe dos ICIs. São exemplos de anticorpos monoclonais o ipilimumabe, o pembrolizumabe e o atezolizumabe, projetados, respectivamente, para liberar a inibição da resposta imune mediada por CTLA-4, PD-1 e PDL-1 (BERGIN; LOI, 2019; CARLINO *et al.*, 2022; LUO *et al.*, 2022).

Apesar da resposta positiva do CMTN à imunoterapia, devido a manifestação heterogênea do CMTN, o sucesso da resposta terapêutica mediada pelos ICIs depende da seleção de pacientes ideais para o uso desses agentes, considerando parâmetros específicos da carga de mutação tumoral, carga de neoantígenos, a diversidade do infiltrado imunológico e os microbiomas do intestino e da mama. Nesse contexto, estratégias para potencializar o resultado do tratamento devem ser consideradas, como a terapia combinada de ICIs com outras modalidades de tratamento (BERGIN; LOI, 2019; CARLINO *et al.*, 2022; LUO *et al.*, 2022).

Diante do exposto a respeito dos avanços imunoterapia como uma abordagem no tratamento do CMTN, o tema escolhido se torna um objeto de estudo para sistematização. O CMTN é uma patologia considerada uma questão de saúde pública global de alta prevalência e de pior prognóstico considerando os demais subtipos de neoplasias de mama, além de apresentar estratégia de tratamento ideal ainda indefinida e dependente da heterogeneidade da neoplasia, representando, pois, uma temática relevante e digna de elucidação. Desse modo, esse trabalho tem como objetivo investigar a utilização de imunoterapia como estratégia terapêutica no Câncer de Mama Triplo-Negativo.

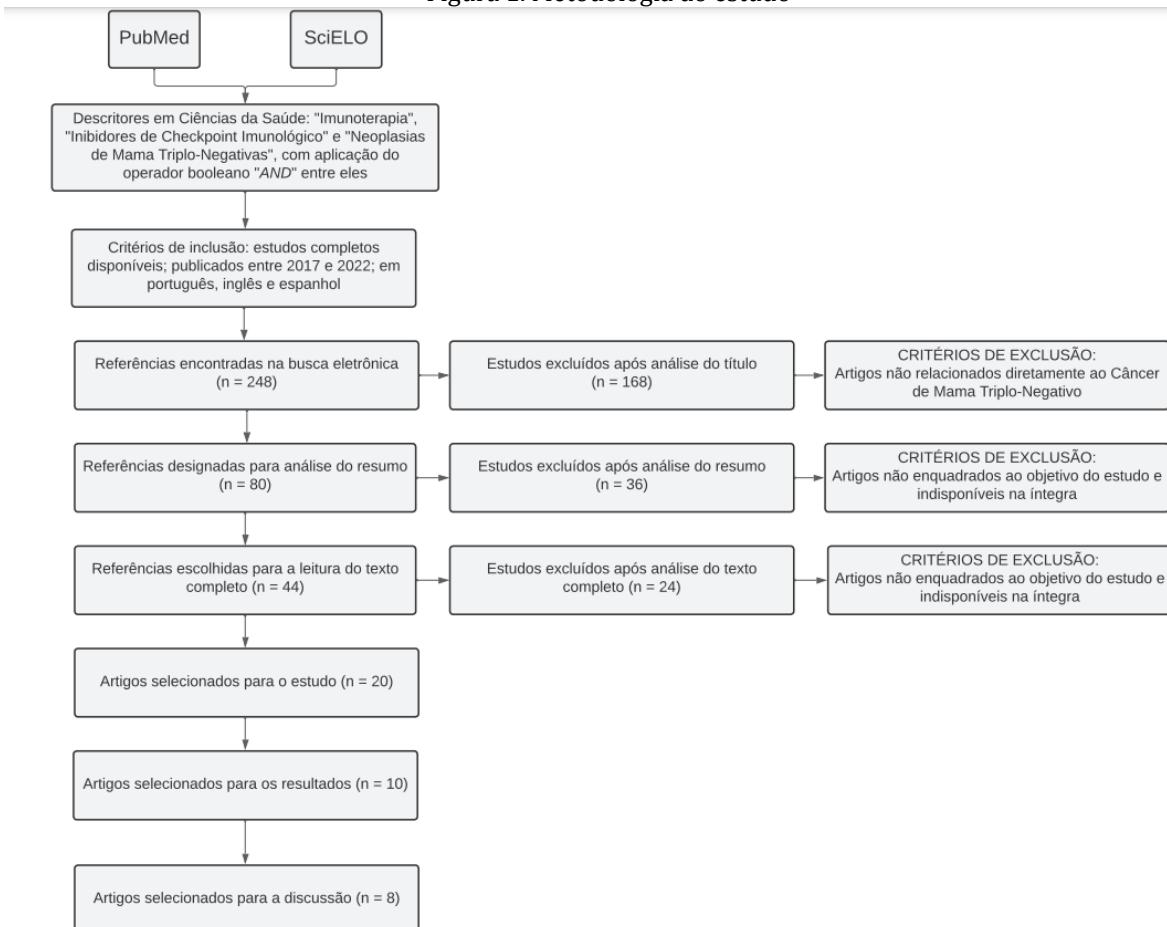
2. OBJETIVO

Investigar a utilização de imunoterapia como estratégia terapêutica no Câncer de Mama Triplo-Negativo.

3. METODOLOGIA

Trata-se de um estudo descritivo, na modalidade de revisão bibliográfica da literatura, elaborada a partir de trabalhos publicados nas bases de dados PubMed e SciELO nos últimos seis anos. Para o levantamento bibliográfico, foram utilizados os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), em inglês e em português, “Imunoterapia”; “Inibidores de Checkpoint Imunológico” e “Neoplasias de Mama Triplo-Negativas”, aplicando o operador booleano “AND” entre eles. Foram encontradas 248 referências publicadas entre 2017 e 2022, redigidas em português, inglês e espanhol. Foram escolhidas 80 para a análise do resumo e, desse valor, 44, para a leitura e análise do texto completo, conforme esquematizado na Figura 1. Das 44 publicações, foram selecionados 20 artigos, incluindo artigos originais e artigos de revisão para o estudo, os quais abordam a utilização da imunoterapia como estratégia para o manejo do Câncer de Mama Triplo-Negativo. Desses, 10 foram utilizados para comporem aos resultados, 8 para agregarem na discussão e 2 para ampliarem a introdução. Como critérios de exclusão, foram descartados artigos não enquadrados ao objetivo do estudo e artigos não disponíveis na íntegra on-line.

Figura 1. Metodologia do estudo



4. RESULTADOS

Foram selecionadas 44 referências para leitura completa. Elas foram avaliadas conforme as seguintes variáveis: abordagem terapêutica, objetivo, resultados, recomendações e conclusões. Dos artigos inclusos no trabalho, 10 foram sintetizados em um quadro, exposto abaixo.

Quadro 1: Síntese dos artigos elencados.

Autor e ano	Abordagem terapêutica	Resultados	Segurança
ADAMS <i>et al.</i> , 2018	Terapia combinada de atezolizumabe e nab-paclitaxel	Respostas antitumorais duradouras em vários pacientes. Taxa de resposta objetiva (TRO) superior comparado a monoterapia do atezolizumabe.	Todos os pacientes sofreram um ou mais efeitos adversos relacionados ao tratamento, sendo os mais comuns, neutropenia, fadiga, alopecia e diarreia. Três pacientes descontinuaram o uso de atezolizumabe e cinco, do nab-paclitaxel devido aos efeitos tóxicos. Frequência de neutropenia alta com necessidade de investigação.

Autor e ano	Abordagem terapêutica	Resultados	Segurança
BASILE <i>et al.</i> , 2018	Atezolizumabe em monoterapia e em terapia combinada com quimioterapia.	Satisfatória taxa de resposta tumoral, controle duradouro da doença a longo prazo. Melhores respostas em terapia combinada nos casos metastáticos.	Perfil de segurança aceitável, bom ou tolerável a depender do ensaio clínico avaliado. Fadiga, náuseas e diarreia foram os principais efeitos adversos relacionados ao atezolizumabe.
BERGIN; LOI, 2019	Terapia combinada: pembrolizumab e quimioterapia	Taxas altas de resposta patológica completa (pCR), chegando aos 90%. Respostas duráveis, independentemente do tumor.	Aguarda resultados da fase 4 para demonstrar o perfil de segurança completo.
EMENS <i>et al.</i> , 2019	Atezolizumabe em monoterapia	O atezolizumabe é um agente bem tolerado para uso de primeira linha. Foi observado atividade clínica durável e benefício terapêutico. Ensaios clínicos de fase 3 sugerem que a imunoterapia combinada é capaz de prolongar a sobrevida dos pacientes.	Eventos adversos consistentes com o perfil de segurança, sendo pirexia, náuseas e fadiga, os sintomas mais comuns.
KONSTANTINOPoulos <i>et al.</i> , 2018	Terapia combinada: pembrolizumabe e quimioterapia	Obteve uma taxa de resposta objetiva de 45% para câncer de mama triplo negativo e de 25% em neoplasia de ovário recorrente.	Bom perfil de segurança, comparando com o possível benefício. Anemia (19%) e trombocitopenia (9%) foram os efeitos adversos mais encontrados
MEDIRATTA <i>et al.</i> , 2020	1.Monoterapia com atezolizumabe 2.Terapia combinada: atezolizumabe e nab-paclitaxel 3.Terapia combinada: pembrolizumabe e quimioterapia	1.Acréscimo da sobrevida global mediana (17,6 meses), concomitante à incidência de eventos adversos em 62% dos pacientes. 2.Redução significativa do crescimento tumoral em pacientes CMTN metastáticos, bem como prolongamento da sobrevida livre de progressão em cerca de 2 meses. 3.Adiação de 4 meses à sobrevida livre de progressão quando comparada ao emprego da quimioterapia isolada.	Todas as modalidades terapêuticas apresentaram perfil de segurança tolerável.

Autor e ano	Abordagem terapêutica	Resultados	Segurança
SCHMID <i>et al.</i> , 2017	Monoterapia com Atezolizumab	Melhorou a sobrevida e a TRO, aumentou a expressão de linfócitos infiltrantes do tumor, CD8, macrófagos e células imunes PL-L1, mas nenhuma associação de resposta foi observada. Benefício clínico durável.	Bem tolerado, sendo os eventos adversos mais comuns: fadiga, febre, neutropenia e náuseas.
SCHMID <i>et al.</i> , 2018	Terapia combinada de atezolizumabe e nab-paclitaxel	Aumento da sobrevida livre de progressão de doença.	Eventos adversos consistente com os perfis de segurança de cada agente. Descontinuação de algum agente em 15,9% dos pacientes.
TAVARES <i>et al.</i> , 2021	Avaliação de ensaios clínicos em andamento com diferentes imunoterápicos.	Os agentes inibidores de PD-1 (pembrolizumabe) e PD-L1 (atezolizumabe) quando combinados com outros agentes aumentam a resposta clínica e diminuem a progressão da doença, principalmente nos casos metastáticos. A quimioterapia influencia positivamente a eficácia da imunoterapia.	Perfil de segurança gerenciável, a maioria dos efeitos adversos foram classificados como baixo grau.
ZHANG <i>et al.</i> , 2022	Monoterapia com pembrolizumabe	Eficácia expressiva no tratamento de primeira linha para câncer de mama triplo-negativo PD-1+.	Bem tolerado em ambas as modalidades terapêuticas, além de toxicidade controlável na terapia combinada.
	Terapia combinada: pembrolizumabe e quimioterapia	Apresentou melhora importante da sobrevida livre de progressão em pacientes com tumores com maior expressão de PD-1, quando comparado com quimioterapia isolada.	

Fonte: Autoria própria.

5. DISCUSSÃO

5.1. ATEZOLIZUMABE EM MONOTERAPIA

Após o estudo de Schmid *et al.* (2017), o atezolizumabe foi extensivamente estudado e testado em monoterapia no ensaio clínico de fase I de Emens *et al.* (2019), apresentando respostas benéficas duradouras em mulheres com CMTN metastático. O atezolizumabe em primeira linha obteve uma eficácia clínica significativamente maior em comparação ao grupo que recebeu atezolizumabe como terapia de segunda ou terceira linha. Verificou-se, ainda, que as taxas de resposta geral e a duração mediana da resposta em toda a corte CMTN foi de 13% durante 25 meses. Comparativamente, melhores resultados foram observados nos

participantes com positividade de PD-L1, sendo que, em um mesmo paciente, nas áreas tumorais com mais de 1% de expressividade de células imunes PD-L1, os resultados também foram melhores (REDDY; CARROLL; NANDA, 2020).

Quanto à segurança da monoterapia de atezolizumabe, os achados no estudo de Emens *et al.* (2019) foram condizentes com o perfil de segurança do imunobiológico em outros estudos, sendo pirexia, fadiga, náusea e diarreia os eventos adversos mais comuns, associados ao tratamento (BASILE *et al.*, 2018).

Contudo, o subsequente ensaio de fase III IMpassion130 demonstrou que o atezolizumabe gera melhores resultados combinado com o nab-paclitaxel do que em monoterapia (SCHMID *et al.*, 2018).

5.2. PEMBROLIZUMABE EM MONOTERAPIA

Winer *et al.* (2021), realizou a comparação entre o uso isolado de pembrolizumabe e o uso de quimioterapia em pacientes com CMTN. Em seu estudo, foi mostrado que os pacientes em uso de pembrolizumabe não conseguiram alcançar taxas de sobrevida significantemente superiores do que aqueles em tratamento quimioterápico, contrariando os resultados de ZHANG *et al.*, (2022), que investigou o uso isolado e combinado desses tratamentos. Entretanto, através de análises exploratórias em subgrupos com maior expressão de PD-L1, observou-se que o efeito do tratamento com pembrolizumabe aumentava à medida que o enriquecimento de PD-L1 crescia, e que a atividade antitumoral do pembrolizumabe é melhor no cenário do tratamento em primeira linha (Oncologia Brasil, 2022).

Em relação ao perfil de segurança, não houve divergência, com eventos adversos relacionados ao tratamento mais comuns de grau 3 ou superior em ambos os grupos de tratamento sendo consistentes com toxicidades comumente observadas com quimioterapia, e a adição de pembrolizumabe não aumentou as taxas desses eventos adversos (WINER *et al.*, 2021; ZHANG *et al.*, 2022).

5.3. TERAPIA COMBINADA

Os estudos de Basile *et al.* (2018), Adams *et al.* (2018), Mediratta *et al.* (2020) e Schmid *et al.* (2018), ao analisarem o ensaio IMpassion130, apontam respostas antitumorais duradouras na administração de atezolizumabe combinado ao nab-paclitaxel em pacientes com Neoplasia de Mama Triplo-Negativa. Contudo, no ensaio clínico seguinte, o IMpassion131, ao avaliar uma nova associação entre atezolizumabe e paclitaxel, Franzoi *et al.* (2020) demonstra eficácia clínica significativamente menos expressiva do que a obtida no

IMpassion130. A associação farmacológica do IMpassion131 não mostrou benefícios importantes no desfecho primário de sobrevida livre de progressão de doença na população PD-L1 positiva, uma vez que a mediana da sobrevida no grupo que recebeu atezolizumabe e paclitaxel, foi apenas 0,3 mês superior à apresentada na combinação entre placebo e paclitaxel (FRANZOI *et al.*, 2020).

Ademais, na pesquisa de Serrano *et al.* (2021), uma proporção maior de pacientes tratados com atezolizumabe e paclitaxel experimentou mais efeitos adversos em comparação com aqueles que utilizaram placebo e paclitaxel, sendo os mais comuns: alopecia, neuropatia periférica e fadiga. Na medida em que os efeitos adversos configuram fatores limitantes na continuação do tratamento, constatou-se maior descontinuidade terapêutica no grupo de pacientes em que se administrou atezolizumabe e paclitaxel.

Considerando os benefícios clínicos divergentes obtidos com a combinação de atezolizumabe e nab-paclitaxel em comparação com a associação de atezolizumabe e paclitaxel, a literatura complementar sugere que os fármacos inibidores de checkpoint imunológico podem não exibir respostas terapêuticas consideráveis quando utilizados com outro agentes quimioterápicos que não o nab-paclitaxel (FRANZOI *et al.*, 2020; SERRANO *et al.*, 2021).

Quanto à terapia combinada de pembrolizumabe e quimioterapia, as pesquisas de Konstantinopoulos *et al.*, 2018; Bergin; Loi, 2019; Mediratta *et al.*, 2020; Zhang *et al.*, 2022 apontaram resposta clínica durável e melhora relevante na sobrevida livre de progressão em caso de Neoplasia de Mama Triplo-Negativo com maior expressão de receptores PD-1. Em contrapartida, a bibliografia complementar indicou limitação no uso de pembrolizumabe e quimioterapia em pacientes com Câncer de Mama Triplo-Negativo metastático, previamente tratados com quimioterapia, posto que não apresentaram aumento substancial da sobrevida global (WINER *et al.*, 2021).

Além disso, como o efeito do tratamento com pembrolizumabe relaciona-se diretamente à expressão de PD-1 e PD-L1, esse fator limitante para o pembrolizumabe não foi verificado em relação à quimioterapia isolada (EMENS *et al.*, 2018; WINER *et al.*, 2021). Nesse sentido, Winer *et al.* (2021) observou que a eficácia da quimioterapia tende a manifestar-se de forma independente da quantidade de receptores PD-L1.

Várias linhas de evidências clínicas demonstraram que as células tumorais podem evitar a destruição pelo sistema imunológico. Os resultados do estudo IMpassion130 tornaram o atezolizumabe e nab-paclitaxel o padrão de tratamento de primeira linha para lesões locais avançadas, CMTN avançado ou metastático e positivos para PD-L1 (GARCIA *et al.*, 2020).

6. CONCLUSÃO

O potencial imunoterapêutico do CMTN evoluiu consideravelmente com os ICIs. Os inibidores da PD-1/PDL-1 combinados com quimioterapia obtiveram maior sucesso comparado à monoterapia de ICI. Conforme o ensaio clínico IMpassion130, a utilização do imunoterápico - atezolizumabe – combinada ao agente quimioterápico - nab-paclitaxel - é promissora. Ademais, houve maior benefício com a introdução de agentes imunoterápicos em estágio inicial ou em cenário de primeira linha do tratamento metastático. Mais ensaios clínicos em andamento poderão esclarecer os mecanismos e respostas clínicas da imunoterapia no CMTN.

REFERÊNCIAS

- ADAMS, S., et al. Atezolizumab Plus nab-Paclitaxel in the Treatment of Metastatic Triple-Negative Breast Cancer With 2-Year Survival Follow-up. **JAMA Oncologia**, v. 5, n. 3, p. 334-342, 2018.
- BASILE, D., et al. Atezolizumab for the treatment of breast cancer. **Expert Opinion on Biological Therapy**, v. 18, n. 5, p.595-603, 2018.
- BERGIN, A.; LOI, S. Triple-Negative Breast Cancer: Recent Treatment Advances. **Research**, v. 8, p. 1342-1350, 2019.
- CARLINO, F., et al. Immune-Based Therapy in Triple-Negative Breast Cancer: From Molecular Biology to Clinical Practice. **Cancers** v. 14, n. 9, p. 2102, 2022.
- EMENS, L. et al., Long-term clinical outcomes and biomarker analyses of Atezolizumab therapy for patients with metastatic triple-negative breast cancer: a phase I study. **JAMA ONCOLOGY**, v. 5, n. 1, 2019.
- FRANZOI, M.A.; AZAMBUJA, E. Atezolizumab in metastatic triple-negative breast cancer: IMpassion130 and 131 trials - how to explain different results? **ESMO Open**, v. 5, n. 6, p. 1112, 2020.
- GARCIA, J., et al. Atezolizumabe in the treatment of metastatic triple-negativa breast cancer. **Expert Opinion on Biological Therapy**, v. 20, n. 9, p. 981-989, 2020.
- KONSTANTINOPoulos, P.A., et al. TOPACIO/Keynote-162 (NCT02657889): A phase 1/2 study of niraparib + pembrolizumab in patients (pts) with advanced triple-negative breast cancer or recurrent ovarian cancer (ROC)—Results from ROC cohort. **Journal of Clinical Oncology**, v. 36, n. 15, 2018.
- LEBERT, J., et al. Advances in the systemic treatment of triple-negative breast cancer. **Current Oncology**, v. 25, n. 1, p. 142–150, 2018.

LUO, C., et al. Progress and prospect of immunotherapy for triple negative breast cancer. **Frontiers in oncology**, v. 12, e919072, 2022.

MEDIRATTA, K., et al. Current Progresses and Challenges of Immunotherapy in Triple-Negative Breast Cancer. **Cancers**, v. 12, n. 12, p. 3529-3541, 2020.

Pembrolizumab no tratamento do câncer de mama triplo negativo inicial e metastático. **Oncologia Brasil**, 2022. Disponível em: <https://oncologibrasil.com.br/pembrolizumabe-no-tratamento-do-cancer-de-mama-triplo-negativo-inicial-e-metastatico/>. Acesso em: 3 set. 2022.

REDDY, S.; CARROLL, E.; NANDA, R. Atezolizumab for the treatment of breast cancer. **Expert Review of Anticancer Therapy**, v. 20, n.3, p. 151-158, 2020

SCHMID, P., et al. Abstract 2986: Atezolizumab in metastatic TNBC (mTNBC): Long-term clinical outcomes and biomarker analyses. **Cancer Research**, v. 77, n. 13, p. 2986, 2017.

SCHMID, P., et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. **Taylor Francis Online**, v. 379, p. 2108-2121, 2018.

SERRANO, O.J.A., et al. Aspectos clínicos y terapéuticos del carcinoma de mama metastásico triple negativo. **Anales Medicos de la Asociacion Medica del Hospital ABC**, v. 67, n. 2, p. 119-130, 2021.

TAVARES, D.F., et al. O Estado da Arte da Imunoterapia no Tratamento do Câncer de Mama Triplo-Negativo: Principais Drogas, Associações, Mecanismos de Ação e Perspectivas Futuras. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 67, n. 2, 2021.

VIKAS, P.; BORCHERDING, N.; ZHANG, W. A Promessa Clínica da Imunoterapia no Câncer de Mama Triplo-negativo. **Gestão e Pesquisa do Câncer**, v. 10, p. 6823-6833, 2018.

WINER, E.P., et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-119): a randomised, open-label, phase 3 trial. **The Lancet Oncology**, v. 22, n. 4, p. 499-511, 2021.

ZHANG, X., et al. Research Progress and Immunotherapy in Triple-Negative Breast Cancer. **International Journal Of Oncology**, v. 61, n. 2, p. 95-108, 2022.

CAPÍTULO VII

OS BENEFÍCIOS DA PROSTATECTOMIA RADICAL ROBÓTICA NOS PACIENTES COM CÂNCER DE PRÓSTATA

THE BENEFITS OF ROBOTIC RADICAL PROSTATECTOMY IN PATIENTS WITH PROSTATE CANCER

DOI: 10.51859/AMPLA.CTC976.1123-7

Mariana Vieira de Andrade ¹

Julia Marques Aguirre ¹

Paola Renon Rosa da Costa ¹

Paulo Fernando Evangelista Bertoldi ²

Guilherme Henrique Pires de Carvalho Ortega ¹

Claudinei Sousa Lima ³

¹ Graduando do Curso de Medicina da Universidade Evangélica de Goiás - Unievangélica

² Graduando do Curso de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Goiás - PUC GO

³ Professor do Curso de Medicina da Universidade Evangélica de Goiás – Unievangélica

RESUMO

Atualmente, o tratamento padrão para o câncer de próstata é a prostatectomia radical, que pode ser realizada de forma aberta ou laparoscópica, assistida por não por robôs, sendo que a cirurgia robótica traz inúmeros benefícios para o paciente, tanto clínicos e perioperatórios quanto oncológicos. O objetivo do estudo consiste em analisar a influência da cirurgia robótica no prognóstico dos pacientes submetidos à prostatectomia radical, bem como discutir os benefícios da mesma. Para isso, foi realizada uma revisão integrativa de estudos, realizados entre 2005 e 2022, coletados nas bases de dados virtuais LILACS, SciELO e PubMed; utilizando os descritores: "Neoplasias da Próstata", "Procedimentos Cirúrgicos Robóticos" e "Prostatectomia". A prostatectomia radical robótica veio como um método para minimizar as consequências e os riscos da cirurgia aberta/laparoscópica, já que conta com uma melhor visualização do campo cirúrgico, possibilitando uma redução das margens cirúrgicas positivas e consequente aumento da sobrevida e redução do risco de recidiva e metástase. Há ainda um melhor manejo dos vasos e nervos delicados da região, com menor risco de lesão. Além disso, outros pontos, como a disfunção erétil e a continência urinária contam com um retorno mais precoce. No pós-operatório, o paciente também se beneficia de menos dor e sangramentos e incisões cirúrgicas menores, com menor tempo de cicatrização e de internação. A cirurgia robótica é uma técnica segura e viável, que conta com benefícios para o paciente, como recuperação e retorno de funções mais rapidamente, além de uma menor chance de recidiva e metástase.

Palavras-chave: Neoplasias da Próstata. Procedimentos Cirúrgicos Robóticos. Prostatectomia.

ABSTRACT

Currently, the standard treatment for prostate cancer is radical prostatectomy, which can be performed openly or laparoscopically, assisted by robots, and robotic surgery brings numerous benefits for the patient, both clinical and perioperative, as well as oncological. The aim of this study is to analyze the influence of robotic surgery on the prognosis of patients undergoing radical prostatectomy, as well as to discuss its benefits. For this purpose, an integrative review of studies conducted between 2005 and 2022, collected from the virtual databases LILACS, SciELO and PubMed; using the descriptors: "Prostate Neoplasms", "Robotic Surgical Procedures" and "Prostatectomy". Robotic radical prostatectomy came as a method to minimize the consequences and risks of open/laparoscopic surgery, since it has a better visualization of the surgical field, enabling a reduction of positive surgical margins and consequent increase in survival and reduction of the risk of recurrence and metastasis. There is also better management of the delicate vessels and nerves in the region, with less risk of injury. In addition, other points, such as erectile dysfunction and urinary continence count on an earlier return. In the post-operative period, the patient also benefits from less pain and bleeding, and smaller surgical incisions, with less time for healing and hospitalization. Robotic surgery is a safe and feasible technique that has benefits for the patient, such as faster recovery and return to function, and a lower chance of recurrence and metastasis.

Keywords: Prostate Neoplasms. Robotic Surgical Procedures. Prostatectomy.

1. INTRODUÇÃO

O câncer de próstata é um grande problema de saúde masculina mundial, posto que ele é um câncer relativamente comum, especialmente em pacientes acima dos 60 anos, e que geralmente se manifesta de maneira assintomática até estágios mais avançados, consequentemente cursando com um prognóstico ruim. No decorrer da doença, o paciente pode ter como sintomatologias a presença de dificuldade ao urinar, fluxo baixo ou constantemente ininterrupto de urina, necessidade de urinar constantemente, ejaculação dolorosa e sangue na urina, o que cursa com uma piora na qualidade de vida desse paciente (INCA, 2019).

A etiologia do câncer de próstata ainda é desconhecida nos dias atuais, entretanto sabe-se que existem relações com componentes hereditários e componentes adquiridos possuem influência nesse processo, o que os tornam muito importantes na orientação por parte dos médicos quanto aos fatores de risco e prevenção da doença. Mutações em genes supressores de tumor, como o BRCA1 e o BRCA2, e genes responsáveis pela reparação do DNA, como os MSH2, MSH6, MLH1 e PMS2, são os principais genes mutados no componente hereditário do câncer de próstata, explicando então a necessidade de se avaliar o histórico familiar do paciente. Por outro lado, fatores de risco como: idade elevada, descendência africana, obesidade, alto consumo de gorduras e sedentarismo são os grandes holofotes do aspecto ambiental desse câncer, fazendo com que seja necessário orientar o paciente quanto a sua prevenção (INCA, 2019).

Epidemiologicamente, dentre os diversos tipos de cânceres existentes no aparelho genital masculino, o câncer de próstata é o que mais necessita de atenção no cenário global, uma vez que, quando se isolam os indivíduos do sexo masculino de todas as idades, ele ocupa a 1^a colocação em prevalência, a 2^a em incidência (tornando-se a 1^a em homens com idade ≥65 anos) e a 5^a em mortalidade. No Brasil, de acordo com o INCA, o câncer de próstata supera o segundo colocado no quesito incidência em até 3 vezes, tendo uma incidência de 29,2%. Com base nesses dados, é de suma importância dar mais atenção à essa patologia, buscando sempre aperfeiçoamento nos métodos de tratamento utilizados na atualidade, gerando um melhor prognóstico e uma boa qualidade de vida ao paciente com cancer de prostata.

De acordo com a Organização Mundial da Saúde, o diagnóstico dessa patologia se baseia em exames de triagem que inclui biomarcadores proteômicos, toque real e, em alguns casos, a biópsia. Os biomarcadores são de suma importância na detecção precoce do câncer e no seu acompanhamento, especialmente aqueles órgão-específicos, como o PSA, permitindo que o

paciente seja tratado de acordo com o estadiamento que ele se encontra. Sua sensibilidade quando associado ao toque retal é de cerca de 96% na detecção do câncer (OLIVEIRA et al., 2011), entretanto há também sua elevação em hiperplasias benignas de próstata, reforçando a necessidade do médico em saber diferenciar ambas as patologias e também evidencia que esse biomarcador possui algumas limitações, apesar de ainda ser considerado o melhor biomarcador para diagnóstico do câncer de próstata (SOUZA et al., 2016).

A prostatectomia radical, que é a remoção cirúrgica de toda a próstata, é considerada como o tratamento padrão para o câncer de próstata em estágio inicial e mesmo em casos ainda localmente avançados. Assim, a abordagem cirúrgica pode ser por via aberta ou laparoscópica, assistida ou não por robô. O uso do robô visa melhorar os resultados cirúrgicos. De uma forma geral, os benefícios da prostatectomia laparoscópica assistida por robô são tipicamente resumidos em melhores resultados clínicos perioperatórios e oncológicos, melhor qualidade de vida e redução na utilização de recursos de saúde. Ao se pensar nos benefícios da cirurgia robótica, eles podem ser resumidos em melhor visualização para redução de margens cirúrgicas positivas, com consequente aumento da sobrevida livre de progressão, recidiva bioquímica e metástase; além do retorno mais rápido da função erétil (sexual) e da continência urinária (CONITEC, 2015).

Sendo a prostatectomia uma opção primária de terapia local para a cura do câncer de próstata com manutenção da qualidade de vida deve-se atentar aos riscos e benefícios desse tratamento considerando as características específicas de cada paciente (idade, saúde e características do tumor) (MARK, 2017).

Com a rápida expansão do número de homens que precisam desse tratamento, as técnicas foram aperfeiçoadas pelos cirurgiões. Assim, foram estabelecidos três princípios: a cura do câncer, manter a continência urinária e preservar a função erétil, pois historicamente esse procedimento estava altamente relacionado à perda excessiva de sangue, perda completa de ereção e alta taxa de incontinência urinária, além de uma considerável mortalidade (RAMSAY et al., 2012).

O desfecho ideal de uma prostatectomia radical para controle do câncer inclui; a obtenção de margens cirúrgicas negativas, fator altamente influenciado pela técnica cirúrgica e capacidade do cirurgião; espera-se que os valores PSA sérico baixem para níveis não detectáveis, devido à sua fonte de produção ter sido removida; que os feixes neurovasculares bilateralmente e o mecanismo esfincteriano fiquem em íntimo contato com a glândula prostática, preservando a continência urinária e a potência sexual. (PATEL et al., 2011; BRUCE et al., 2012).

2. OBJETIVO

O objetivo do presente estudo consiste em analisar a influência da cirurgia robótica no prognóstico dos pacientes submetidos à prostatectomia radical, bem como discutir os benefícios da mesma.

3. METODOLOGIA

Trata-se de um estudo descritivo - uma revisão integrativa da literatura - cujo método de pesquisa permite a síntese de múltiplos estudos publicados e possibilita conclusões gerais a respeito de uma área particular de estudo.

Foram utilizadas as seguintes etapas para a construção desta revisão: identificação do tema; seleção da questão de pesquisa; coleta de dados pela busca na literatura, nas bases de dados eletrônicas, com estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão para selecionar a amostra; elaboração de um instrumento de coleta de dados com as informações a serem extraídas; avaliação dos estudos incluídos na revisão integrativa; interpretação dos resultados e apresentação dos resultados evidenciados. A questão norteadora da pesquisa foi: quais são os benefícios da prostatectomia radical robótica em pacientes com câncer de próstata?

Para responder a tal questionamento, foi executada uma busca de artigos publicados nos últimos vinte anos, nas seguintes bases de dados: Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Google Acadêmico, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Literatura Latinoamericana em Ciências da Saúde (LILACS) e PubMed.

Os critérios de inclusão foram: artigos disponíveis gratuitamente com texto completo; com qualis A (1 e 2) e B (1, 2, 3 e 4), em língua inglesa e portuguesa; artigos que trouxessem dados clínicos e epidemiológicos sobre a prostatectomia radical robótica e seus benefícios para os pacientes com câncer de próstata e artigos publicados e indexados nos referidos bancos de dados. Foram excluídos artigos disponíveis apenas em resumo, estudos publicados em fontes que não sejam disponíveis eletronicamente.

Os descritores Ciências da Saúde (DECS) foram: "Prostatic Neoplasms", AND "Robotic Surgical Procedures" AND "Prostatectomy".

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A prostatectomia radical consiste na ressecção completa da próstata, das vesículas seminais e ampolas dos ductos deferentes, podendo ser associada ou não a realização de linfadenectomia bilateral, e, desde a década de 1980, vem sendo usada como uma opção para o

tratamento do câncer de próstata e hoje é considerada como o padrão ouro no tratamento da doença. Os princípios da cirurgia aberta e da cirurgia laparoscópica são os mesmos, e ambas contam com um campo cirúrgico de difícil acesso e manejo. Nesse sentido, a cirurgia robótica veio como uma variação das cirurgias anteriores, de uma forma mais sofisticada, que permitiu a realização de um procedimento mais preciso, rápido e com menos complicações (MOTTET *et al.*, 2018).

Além do controle e tratamento do câncer, a realização de uma prostatectomia radical também conta com outros desfechos de interesse, que irão atuar principalmente na manutenção da qualidade de vida do paciente. Dentre esses podemos citar: margens cirúrgicas negativas, continência urinária, potência sexual e controle das complicações operatórias (PATEL *et al.*, 2011).

Em relação às margens cirúrgicas, sempre que uma cirurgia é realizada com intuito de remover ou controlar uma proliferação tumoral, devemos objetivar as margens cirúrgicas negativas - mesmo que seja necessário remover tecidos além da extensão do tumor. Isso porque pacientes com margens cirúrgicas positivas - ou seja, com restos de células tumorais cancerígenas que ficaram no local da excisão - têm uma chance muito maior de precisar de radioterapia adjuvante (para completar o tratamento) ou de hormonioterapia, além de chances muito mais elevadas de apresentarem recidivas tumorais. Em pacientes com margens negativas e ressecção completa do tumor, é esperado que os valores de PSA sérico sejam extremamente reduzidos (TOOHER *et al.*, 2006).

Anatomicamente, sabe-se que os feixes neurovasculares responsáveis pelo controle da continência urinária e da potência sexual estão intimamente próximos da glândula prostática. Tal fato faz com que, durante uma prostatectomia radical, as chances de lesar alguma dessas estruturas neurovasculares seja extremamente alta, e a limitação visual - que é um problema da cirurgia aberta e também da laparoscópica - é um fator que pode piorar ainda mais esse cenário. Assim, com a melhor visualização do campo cirúrgico na cirurgia robótica, esse desfecho também pode ser minimizado (FINK *et al.*, 2014)

Os principais benefícios da cirurgia robótica são fazer movimentos repetitivos e precisos para mover, localizar e segurar ferramentas, conseguindo também responder rapidamente às mudanças nos comandos de forma incansável, o que evita muitos erros. Tal fato se baseia nos movimentos relativamente grosseiros das mãos do cirurgião serem traduzidos para micromovimentos dos braços robóticos, sendo ainda mais aprimorado pelos “punhos” incorporados aos instrumentos, que permitem vários graus de liberdade de movimento, em vez dos quatro graus de liberdade mais limitados com os instrumentos laparoscópicos padrão.

Além disso, é válido ressaltar que os robôs destinam-se a auxiliar, e não a substituir o cirurgião, que continua mantendo o controle do procedimento o tempo todo (BRASIL, 2020).

Quando comparado com cirurgia aberta, os procedimentos cirúrgicos realizados com o sistema robótico ainda contam com mais vantagens perioperatórias, tais como incisões menores, menos analgésicos, menos transfusões sanguíneas e internações mais curtas (TEWARI et al., 2012).

No que diz respeito ao pós-operatório, observa-se que a cirurgia robótica proporciona aos pacientes incisões cirúrgicas com tamanho reduzido, além de menores índices de sangramentos e dor. Contudo, após o procedimento, alguns enfermos apresentam complicações relacionadas à intervenção cirúrgica, como linfocele, fistula, infecção de ferida, fistula anastomótica, lesão inadvertida de órgãos adjacentes, perda excessiva de sangue e vazamento urinário ou linfático prolongado dos drenos abdominais (BRASIL, 2020).

Ademais, a operação também pode implicar em outros eventos adversos mediante a saúde do paciente, de forma que os mais frequentes abrangem distúrbios cardiovasculares, como infarto agudo do miocárdio e trombose venosa profunda; respiratórios, demarcados por pneumonia e embolia pulmonar; gastrointestinais, tal como perda prolongada da função intestinal; e infecciosos, incluindo infecção urinária e da corrente sanguínea (RAMSAY et al., 2012).

Economicamente, o procedimento requer investimentos por parte do centro hospitalar, atendendo a gastos para a aquisição do robô, a qual corresponde a R\$9.500.000,00, adequação do hospital para a instalação do equipamento, insumos de cada cirurgia, abrangendo R\$10.350,32, manutenção das máquinas, que equivale a aproximadamente R\$800.000,00 e, capacitação de profissionais, totalizando uma margem de R\$10.310.350,32 (BRASIL, 2020).

Nessa perspectiva, devido a baixa oferta de cirurgias robóticas no Brasil, os custos de procedimentos robóticos são ligeiramente aumentados quando comparados aos abertos. No entanto, os gastos de cada paciente são dependentes de fatores como a duração do procedimento e da internação (LOWRANCE, TARIN, SHARIAT, 2010).

Apesar de ser um alto investimento, a oferta de procedimentos assistidos por robô possibilitam a redução a longo prazo do impacto orçamentário tanto para pacientes, quanto para os hospitais, de forma que o período de hospitalização é menor e a necessidade de reparações é reduzida (RAMSAY et al., 2012; TEWARI et al., 2012).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir dos artigos selecionados, é possível confirmar os benefícios da utilização da prostatectomia radical robótica quando comparada com a cirurgia aberta e a laparoscópica. As evidências reportadas demonstram esses benefícios principalmente em relação a segurança, eficácia e qualidade de vida dos pacientes submetidos a esse procedimento. Do ponto de vista da segurança a prostatectomia robótica revelou-se associada a níveis mais baixos de hemorragias e transfusões sanguíneas.

Além disso, essa cirurgia leva também a menores taxas de conversão para a cirurgia aberta, o que impacta não só na segurança, mas também no orçamento, uma vez que essa cirurgia é capaz, embora possua uma elevação em seu custo, de reduzir os custos de internação. Em relação a eficácia, esse procedimento demonstrou progressos na retirada de gânglios linfáticos, em margens cirúrgicas positivas e na sobrevida recidiva bioquímica.

Desse modo, essa cirurgia mostra-se promissora no tratamento do câncer de próstata e, por seu excelente custo-benefício demonstra que as benesses trazidas por ela superam os custos adicionais, ou seja, é possível considerar que é uma intervenção custo-efetiva e, desse modo, prova-se como um ótimo meio para tratar tantos pacientes que sofrem com esse mal na sociedade.

REFERÊNCIAS

- BASTO, M. et al. Patterns-of-care and health economic analysis of robot-assisted radical prostatectomy in the Australian public health system. **BJU International**, v. 117, n. 6, p. 930–939, 2016.
- BEKELMAN, J. E. et al. Clinically localized prostate cancer: ASCO clinical practice guideline endorsement of an American Urological Association/American Society for Radiation Oncology/Society of Urologic Oncology Guideline. **Journal of Clinical Oncology**, v. 36, n. 32, p. 3251–3258, 2018.
- BRASIL, Preparado para Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. **Dossiê de tecnologia de saúde**, Sistema cirúrgico robótico para cirurgia minimamente invasiva: prostatectomia radical, 2020.
- BRUCE, J. Y. et al. Current controversies in the management of biochemical failure in prostate cancer. **Clinical advances in hematology & oncology : H&O**, v. 10, n. 11, p. 716–22, 2012.
- CONITEC, M. DA S. (BRASIL). **Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Próstata**.
- CONITEC, M. DA S. (BRASIL). **Sistema cirúrgico robótico para cirurgia minimamente invasiva: Prostatectomia radical**.

CONITEC. Abiraterona para câncer de próstata metastático resistente à castração em pacientes com uso prévio de quimioterapia.

FINK, C. et al. Incisional hernia rate 3 years after midline laparotomy. **British Journal of Surgery**, v. 101, n. 2, p. 51–54, 2014.

HUANG, X. et al. Comparison of perioperative, functional, and oncologic outcomes between standard laparoscopic and robotic-assisted radical prostatectomy: a systemic review and metaanalysis. **Surgical Endoscopy**, v. 31, n. 3, p. 1045–1060, mar. 2017.

Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva (INCA), Ministério da Saúde. Estimativa 2020, **Incidência de Câncer no Brasil**, 2019.

LOWRANCE, W. T.; TARIN, T. V.; SHARIAT, S. F. Evidence-Based Comparison of Robotic and Open Radical Prostatectomy. **Scientif World Journal**, v. 10, p. 2228 - 2237, 2010.

MARK, J. R. **Câncer de próstata**, 2017.

MOTTET, N. et al. EAU-ESUR-ESTRO-SIOG **Guidelines on Prostate Cancer**, 2018.

PATEL, V. R. et al. Pentafecta: A new concept for reporting outcomes of robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. **European Urology**, v. 59, n. 5, p. 702–707, 2011.

RAMSAY, C. et al. Systematic review and economic modelling of the relative clinical benefit and cost-effectiveness of laparoscopic surgery and robotic surgery for removal of the prostate in men with localised prostate cancer. **Health technology assessment** (Winchester, England), v. 16, n. 41, p. 1–313, 2012.

SOUSA, I. M. F.; GUIMARÃES J. V. A.; TRISTÃO, A. R.. VANTAGENS E DESVANTAGENS DO PSA EM RELAÇÃO AOS PRINCIPAIS BIOMARCADORES PROTEÔMICOS NO DIAGNÓSTICO DO CÂNCER DE PRÓSTATA: REVISÃO DE LITERATURA. **Centro Universitário metodista Izabela Hendrix**, Belo Horizonte, MG, v.06, n.11, 2016.

SROUGI, V. et al. Surgical method influences specimen margins and biochemical recurrence during radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: a systematic review and metaanalysis. **World Journal of Urology**, v. 35, n. 10, p. 1481–1488, out. 2017.

TEWARI, A. et al. Positive Surgical Margin and Perioperative Complication Rates of Primary Surgical Treatments for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis Comparing Retropubic, Laparoscopic, and Robotic Prostatectomy. **European Urology**, v. 62, n. 1, p. 1–15, jul. 2012.

TOOHER, R. et al. Laparoscopic Radical Prostatectomy for Localized Prostate Cancer: A Systematic Review of Comparative Studies. **Journal of Urology**, v. 175, n. 6, p. 2011–2017, jun. 2006.

CAPÍTULO VIII

PRINCIPAIS IMPACTOS PSICOSSOCIAIS DA CIRURGIA PLÁSTICA PEDIÁTRICA RECONSTRUTIVA

MAIN PSYCHOSOCIAL IMPACTS OF PEDIATRIC RECONSTRUCTIVE PLASTIC SURGERY

DOI: 10.51859/AMPLA.CTC976.1123-8

Ruy Abdalla Soares ¹

Rafael Lugli Mantovani Perini ¹

Rubens Rodrigues Bernardes ¹

Victor Hugo Cardoso Monteiro ¹

Aline de Araújo Freitas ²

¹ Discente da Universidade Evangélica de Goiás - UniEVANGÉLICA - Anápolis - GO.

² Docente da Universidade Evangélica de Goiás - UniEVANGÉLICA - Anápolis - GO.

RESUMO

Pacientes pediátricos representam percentual considerável das intervenções cirúrgicas plásticas reconstrutivas, pois doenças, acidentes ou outros eventos que comprometem a integridade estético-funcional corporal não selecionam, pela idade, os acometidos. Assim, esse tipo de cirurgia constitui importante ferramenta para devolução da funcionalidade de estruturas corporais danificadas e para melhorar a autoimagem e o bem-estar dos pacientes e seus familiares, existindo estudos que apontam a insatisfação com a aparência como o principal motivo de tratamento em adultos. Objetivou-se, em revisão de literatura do tipo integrativa, identificar os principais impactos psicossociais da cirurgia plástica pediátrica reconstrutiva, com utilização de artigos originais, publicados de 2019 a 2022, buscados nas bases PubMed, LILACS e SCIELO, com os descritores DeCS/MeSH: "Procedimentos Cirúrgicos Reconstrutivos", "Criança" e "Impacto Psicossocial". Observou-se que a cirurgia plástica pediátrica reconstrutiva contribui grandemente para a melhora na autoconfiança dos pacientes, gerando benefícios na vida social e nas atividades de lazer, tendo bons índices de satisfação. Também foram demonstrados benefícios na percepção social sobre a aparência dos pacientes. Notou-se que anormalidades são percebidas como menos amigáveis, saudáveis e bem-sucedidas, ao passo que, no tratamento da microtia, a aparência gerada pela reconstrução cirúrgica foi socialmente percebida de forma correspondente à originalmente sem deformidades. Portanto, o conjunto dos estudos revisados demonstra que a cirurgia plástica pediátrica reconstrutiva, quando apropriadamente indicada, é estratégia benéfica para melhorar o bem-estar e a vida social dos pacientes e que a má percepção social sobre paciente anteriormente ao procedimento pode ser uma explicação para o sofrimento psicossocial experimentado por muitos deles.

Palavras-chave: Procedimentos Cirúrgicos Reconstrutivos. Criança. Impacto Psicossocial.

ABSTRACT

Pediatric patients represent a considerable percentage of reconstructive plastic surgical interventions, as diseases, accidents or other events that compromise the body aesthetic-functional integrity do not select, by age, those affected. Thus, this type of surgery is an important tool to return the functionality of damaged body structures and to improve the self-image and well-being of patients and their families. There are studies that point to dissatisfaction with appearance as the main reason for treatment in adults. The objective of this study was to identify the main psychosocial impacts of reconstructive pediatric plastic surgery, using original articles published from 2019 to 2022, searched in the PubMed, LILACS and SCIELO databases, with the descriptors DeCS/MeSH: "Reconstructive Surgical Procedures", "Child" and "Psychosocial Impact". It was observed that pediatric reconstructive plastic surgery contributes greatly to the improvement in patients' self-confidence, generating benefits in social life and leisure activities, with good satisfaction rates. Benefits in social perception of the appearance of patients have also been demonstrated. It was noticed that abnormalities are perceived as less friendly, healthy and successful, while, in the treatment of microtia, the appearance generated by surgical reconstruction was socially accepted or recognized as corresponding to the original, without deformities. Therefore, the reviewed studies demonstrate that pediatric reconstructive plastic surgery, when appropriately indicated, is a beneficial strategy to improve the well-being and social life of patients and that the poor social perception of the patient prior to the procedure may be an explanation for the psychosocial suffering experienced by many of them.

Keywords: Reconstructive Surgical Procedures. Child. Psychosocial Impact.

1. INTRODUÇÃO

A cirurgia plástica reconstrutiva diverge da cirurgia plástica estética, dentre outras razões, porque pacientes pediátricos representam um percentual considerável das intervenções, já que agravos de saúde que as demandam não selecionam, pela idade, aqueles que são por elas acometidos.

Dessa forma, a reconstrução plástica cirúrgica desempenha-se como importante ferramenta para devolução da funcionalidade de estruturas corporais danificadas e para melhorar a autoimagem e o bem-estar de crianças acometidas por doenças, acidentes ou outros eventos que, de algum modo, comprometam sua integridade estético-funcional corporal.

Nesse contexto, muitos são os impactos biopsicossociais desse tipo de cirurgia na vida dos pacientes. Horlock *et al.* (2005) apontam a insatisfação com a aparência como o principal motivo de tratamento em adultos (73,1%) e que, após a reconstrução auricular, 74% dos adultos e 91% das crianças afirmaram ter melhora na autoconfiança, o que, como consequência, possibilitou que eles participassem de mais atividades de vida social e de lazer.

Essas nuances demonstram a importância de que o cirurgião indique apropriadamente e em tempo certo a realização da cirurgia.

2. METODOLOGIA

Trata-se de revisão integrativa de literatura com o objetivo de identificar os impactos psicossociais da cirurgia plástica pediátrica reconstrutiva. Foram utilizados, para sua construção, artigos originais, publicados entre os anos de 2019 a 2022, buscados nas bases de dados PubMed, LILACS, SCIELO e Google Acadêmico, com o emprego dos descritores DECS/MeSH: "Procedimentos Cirúrgicos Reconstrutivos", "Criança" e "Impacto Psicossocial".

Inicialmente, foram encontrados 12 artigos na PubMed, 0 na LILACS e 0 na SCIELO. Apenas artigos em inglês foram achados. Desses artigos, restaram 9, que foram utilizados como grupo amostral para esta revisão. Os descartados foram ou porque se tratavam de revisões de literatura (não sendo artigos originais, portanto), ou porque seu assunto principal desviava do recorte temático aqui estipulado.

Desse modo, ao final, selecionou-se 2 artigos sobre nevo melanocítico congênito; 1 sobre sindactilia; 1 sobre anquilose da articulação temporomandibular (ATM); 1 sobre microtia e 4 sobre fissura labial, palatina e/ou defeito nasal.

3. RESULTADOS

A cirurgia plástica pediátrica reconstrutiva contribui grandemente para a melhora na autoconfiança dos pacientes, inclusive gerando benefícios na vida social e nas atividades de lazer. A literatura aponta níveis elevados de melhora na autoconfiança e de satisfação dos pacientes com o resultado do procedimento. Sob outra perspectiva, também foram demonstrados benefícios na percepção social sobre a aparência dos pacientes.

Carmen Ceballos-Rodríguez *et al.* (2021) analisaram uma série unicêntrica de casos de 136 pacientes que foram submetidos a tratamento cirúrgico para o nevo melanocítico congênito gigante (NMCG), com mediana de idade de 9 anos. Identificou-se, nesse estudo, que foram realizadas, em média, 5,53 cirurgias para extirpar completamente o nevo, sendo a técnica cirúrgica preferida a do retalho de pele expandido. 70,4% dos pacientes relataram que a realização da cirurgia teve um impacto mínimo em sua qualidade de vida. Além disso, pacientes e cuidadores afirmaram que o tratamento deve começar o mais rápido possível. Notou-se que, quanto menor a idade do paciente na primeira cirurgia, maior a satisfação do cirurgião acerca dos resultados atingidos. Os autores concluíram, por fim, que a cirurgia plástica reconstrutiva é uma opção segura para o tratamento do NMCG.

Zhang *et al.* (2021) avaliaram o impacto psicológico e suas flutuações durante o tratamento de crianças que possuem nevo melanocítico congênito (NMC) no rosto e na cabeça. Também foi avaliado o impacto em seus pais. Participaram do estudo 30 crianças pacientes, às quais somou-se um grupo controle de 56 crianças. As análises foram feitas por meio da aplicação de testes nos pais e nas crianças em três momentos distintos: antes do implante do expansor tecidual, antes da ressecção da lesão e após a operação.

Os autores (ZHANG *et al.*, 2021) observaram que crianças com NMC eram mais propensas a apresentarem problemas sociais, abstinência e comportamento agressivo e que seus problemas psicológicos aumentaram após entrarem na escola. Notou-se que seus pais também tinham níveis expressivos de problemas sociais e estresse. Dentre os momentos avaliados, aquele em que foram observados os piores níveis de estresse, tanto das crianças como de seus pais, foi o do pré-cirurgia, tendo em vista a expansão tecidual contínua até aquele momento, que, apesar de ser a técnica preferida preparatória para a cirurgia reconstrutiva, não deixa de ser uma forte causadora de estresse no paciente.

Contudo, notaram (ZHANG *et al.*, 2021) que, seis meses após a cirurgia, a maioria desses efeitos psicossociais foi diminuída a níveis consideravelmente inferiores aos de antes de sua realização. Diante desses dados, concluiu-se que é necessário que seja feita triagem e

intervenções psicológicas adequadas com os pacientes, a fim de que a cirurgia seja apropriadamente indicada e o impacto psíquico do tratamento seja amortizado até seu termo, cujos resultados, de modo geral, mostraram-se bastante satisfatórios.

Kurebayashi *et al.* (2021), em estudo sobre a correção cirúrgica da sindactilia, identificaram o momento mais apropriado para a realização desse procedimento. Participaram 34 pacientes, nos quais observaram-se 51 comissuras operadas. Notou-se que os pacientes submetidos à correção cirúrgica com menos de 1 ano de idade apresentaram resultados piores do que as crianças operadas com mais de 1 ano de idade. A qualidade dos resultados foi analisada pela realização de registros fotográficos, que foram avaliados por 3 cirurgiões especialistas independentes quanto aos seguintes aspectos: qualidade da cicatriz, presença de fluência na teia, rotação, flexão-extensão e deformidades de flexão lateral, com a utilização do escore de Withey. A contribuição deste estudo, portanto, reside na importância de que o cirurgião saiba identificar não apenas os casos em que a reconstrução plástica é indicada, mas também o melhor momento para sua realização, haja vista que esse é um fator que pode influenciar a consecução de melhores resultados, o que, por conseguinte, gera repercussões psicossociais positivas para o paciente.

Sharma *et al.* (2020) estudaram o impacto da artroplasia interposicional para tratamento da anquilose da articulação temporomandibular (ATM) na qualidade de vida de crianças. Participaram do estudo 18 pacientes com idades entre 8 e 10 anos. A pesquisa consistiu no preenchimento de questionários pelas crianças e seus pais, antes e depois de 3 meses da realização da cirurgia. Constatou-se que, depois da realização do procedimento, os escores médios, tanto para os pais quanto para as crianças, melhoraram nos domínios: sintomas orais, limitação funcional e bem-estar social. Neste estudo, também foi observado que a qualidade de vida dos pacientes de anquilose da ATM é primariamente influenciada por fatores físicos e, secundariamente, pelos psicossociais.

Nuyen *et al.* (2021) realizaram estudo sobre a percepção social acerca da reconstrução auricular para microtia. Os autores tiraram fotografias em período próximo à realização do procedimento, em um paciente com microtia unilateral de grau 3 sem síndrome craniofacial subjacente. Posteriormente, com a utilização de tecnologia computacional, as imagens das orelhas sem microtia e com microtia foram colocadas na mesma face, a fim de evitar que as diferenças entre as duas hemifaces do paciente influenciassem a escolha dos entrevistados.

Então, foram feitas pesquisas de percepção social (NUYEN *et al.*, 2021), por meio da *internet* e pessoalmente, com adultos da população em geral, totalizando 631 entrevistados. Os autores constataram que a face da orelha com microtia foi percebida como menos amigável,

menos saudável e menos bem-sucedida. Por outro lado, não observaram diferença significativa na percepção social entre as faces da orelha sem microtia e da orelha reconstruída, o que, por um lado, aponta para o sucesso do impacto da reconstrução auricular na percepção de terceiros sobre atributos sociais dos pacientes e, por outro, pode ser uma possível explicação para o sofrimento psicossocial comumente experimentado por eles.

Dissaux *et al.* (2021) conduziram estudo acerca do impacto psicossocial da rinoplastia primária para correção de fissura labiopalatina. 56 famílias participaram do estudo, as quais foram divididas em dois grupos, A e B, sendo o grupo A constituído por famílias de pacientes e familiares de um centro especializado de queilorrinoplastia primária com mais de 20 anos de experiência, e o grupo B, de pacientes e familiares que não se beneficiaram da rinoplastia primária. Foi aplicado para as crianças e seus pais um questionário de satisfação a respeito da aparência dentofacial e seu impacto psicossocial.

Como critério principal, esse questionário (DISSAUX *et al.*, 2021) analisou a percepção sobre o nariz. Identificou-se que as crianças que passaram pelo procedimento não notaram diferenças em suas relações sociais, enquanto os pais avaliaram que elas passaram a ter uma aparência nasal mais atraente e uma melhor experiência em atividades sociais. Também foram analisados critérios secundários: lábio superior, sorriso, perfil e rosto como um todo. Com relação a esses critérios, constatou-se que ambos os grupos demonstraram níveis elevados de satisfação com a aparência dentofacial e conforto psicossocial, com índices maiores de 80%. Além disso, 44% das famílias optariam até mesmo por mais intervenções, além da rinoplastia primária, para continuar o tratamento e a melhora do aspecto estético desses atributos secundários. Diante desses dados, os autores concluíram que a rinoplastia primária parece melhorar o bem-estar e a vida social do paciente, devendo ser considerada sempre que tiver indicação apropriada.

Rothermel *et al.* (2020) promoveram estudo de coorte unicêntrico, com 42 pacientes que tinham idade média de 11,6 anos, a respeito da correção secundária da fissura labial e do defeito nasal. Nesse trabalho, os pacientes receberam uma pesquisa durante uma consulta clínica de rotina pós-operatória. Ao analisar os resultados, notou-se que, de modo geral, os pacientes se sentiram satisfeitos com os resultados do procedimento e observaram melhora na aparência do lábio e do nariz, além de relatarem efeitos positivos na confiança e diminuição nos sentimentos de autoconsciência. Também observou-se que as crianças pacientes, após o procedimento, foram menos provocadas pelas demais crianças e se mostraram mais propensas a participarem de atividades sociais. Assim, os autores chegaram à conclusão de que esse

procedimento cirúrgico proporciona melhora relatada pelos pacientes em sua aparência, com relevante impacto psicossocial positivo em sua vida.

Boynuyogun *et al.* (2020) estudaram os impactos da guerra civil síria sobre os serviços de cirurgia plástica que ofertam a correção da fissura labiopalatina. O estudo foi realizado com a análise de dados demográficos, perioperatórios e pós-operatórios de 68 pacientes refugiados sírios com fissura labiopalatina. Observou-se que a ocorrência da guerra civil síria afetou as precauções e a infraestrutura de saúde necessárias para que seja oferecido o pilar da cirurgia plástica em um país. Em consequência, o reparo da fissura labial e o da fissura palatina foram realizados em países nos quais se refugiaram de forma mais tardia. Isto é, com pacientes em média de idade de 7,6 meses e 28,7 meses, respectivamente, o que é consideravelmente superior à idade em que essas correções cirúrgicas são realizadas em condições de estabilidade social. Além disso, constatou-se níveis mais elevados de complicações, como taxa de fístula de 28,2%.

Makar *et al.* (2020) identificaram, em seu estudo, que o paciente pediátrico com fissura labial adota estratégias para reduzir o estigma associado à sua condição. Participaram do estudo 31 crianças com, pelo menos, 8 anos de idade. Elas foram supostamente amostradas para entrevistas semiestruturadas, mas, na verdade, essas entrevistas foram analisadas para captar seus significados mais profundos e avaliar o interesse dos participantes em melhorar a aparência. Nesse sentido, os pesquisadores identificaram que os pacientes tinham três padrões principais de condutas destinadas à tentativa de, conforme denominaram, "salvar o rosto" ao interagir com a sociedade, quais sejam: a) os mantras culturais: pelos quais eles minimizam a importância da aparência; b) o endurecimento: pelo qual minimizam a dificuldade de ter uma fissura; e c) a deflexão: pelo qual buscam se orgulhar de suas características faciais.

Apesar desses esforços por parte dos pacientes, os autores identificaram (MAKAR *et al.*, 2020), pela análise de fundo dos discursos, que 78% manifestaram interesse em melhorar sua aparência. Assim, concluiu-se que, pelo fato de as crianças com fissura labial tentarem "salvar seu rosto" ao interagirem com a sociedade, é de fundamental importância que o cirurgião tenha conhecimento dessas estratégias, a fim de tentar empreender uma comunicação cirurgião-paciente mais eficiente, já que elas podem inibir os pacientes de expressarem interesse na cirurgia de revisão.

4. DISCUSSÃO

Os resultados estampados pelos estudos revisados são confirmados por outras publicações disponíveis na literatura científica.

Jones *et al.* (2020) investigaram os impactos psicológicos, sociais e educacionais dos ouvidos proeminentes e como a sua correção cirúrgica afeta a qualidade de vida dos pacientes. Puderam observar, na literatura revisada, que os indivíduos com anormalidades faciais enfrentam problemas psicológicos, sociais e educacionais. Notou-se que o principal motivo para correção cirúrgica de orelha proeminente era o *bullying*, que afeta, primordialmente, homens jovens em idade escolar. Outras razões apontadas para a cirurgia foram a insatisfação estética e a redução de confiança. As cirurgias corretivas tiveram impacto positivo no bem-estar psicológico dos pacientes, diminuindo experiências psicossociais negativas, melhorando a qualidade de vida, aumentando a felicidade e confiança, além de impacto no desempenho escolar, com melhor aprendizado e educação. Apesar desses benefícios, os autores não se descuidam de apontar a importância de que a indicação da correção cirúrgica em crianças em idade escolar encontre um delicado equilíbrio entre o sofrimento social e psicológico do paciente e sua capacidade de entender e consentir com a cirurgia.

Identificou-se (JONES *et al.*, 2020) que os pacientes com orelhas proeminentes relatam níveis maiores de *bullying* e outros problemas sociais, além de menores níveis de atividade física do que outros pacientes com desfigurações faciais até mais graves. Aponta-se como hipótese para explicar essa aparente contradição a previsibilidade das reações das outras pessoas (LANSDOWN; LLOYD; HUNTER, 1991, *apud* JONES *et al.*, 2020). Isto é, a incapacidade de saber as reações das outras pessoas a uma deformidade seria um fator que agrava a ansiedade, isso porque crianças com deformidade facial grave sabem que sua deformidade será sempre notada, devendo estar sempre mentalmente preparadas para a reação das demais pessoas.

Números expressivamente positivos após a otoplastia também foram identificados em estudo no qual 97% dos pacientes relataram um aumento na felicidade, 92% relataram um aumento na autoconfiança, 79% notaram melhor experiência social e 100% relataram bullying reduzido ou interrompido (COOPER-HOBSON; JAFFE, 2009).

Por fim, sob outro enfoque, Hu *et al.* (2020) estudaram os impactos psicossociais das múltiplas cirurgias reconstrutivas necessárias para o tratamento de determinadas condições em pacientes pediátricos. Nesses casos, são realizados diversos procedimentos e tratamentos desde o nascimento até a maturidade, acarretando consequências psicossociais a longo prazo. De acordo com os autores, devido a esses procedimentos repetitivos, piores resultados psicossociais foram observados em pacientes pediátricos com escoliose de início precoce, hidrocefalia, doença coronariana, extrofia vesical, ruptura uretral posterior e anomalias

anorrectais, tendo em vista a elevada carga médica a que eles são submetidos durante seu desenvolvimento.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O conjunto dos estudos revisados demonstra que a cirurgia plástica pediátrica reconstrutiva se afigura, quando apropriadamente indicada, como estratégia benéfica para melhorar o bem-estar e a vida social dos pacientes. Exemplo disso são os resultados benéficos expressos na rinoplastia secundária para fissura labiopalatina, conforme expresso por Rothermel *et al.* (2020).

Sob outro enfoque, a má percepção social de atributos específicos, quanto à imagem do paciente anteriormente ao procedimento, pode ser uma explicação para o sofrimento psicossocial experimentado por muitos dos pacientes.

Por fim, este estudo encontrou limitações, principalmente, pela ainda baixa quantidade de estudos originais que analisam a relação entre a cirurgia plástica pediátrica reconstrutiva e seus impactos sociais. Dessa forma, acredita-se que o desenvolvimento de novos estudos, realizados com maior número de pacientes e que analisem essa problemática por outras perspectivas certamente contribuirá para a melhor compreensão da questão, fornecendo instrumentos valiosos para uma melhor relação cirurgião-paciente e para o delineamento, inclusive, de políticas públicas eficazmente estruturadas para o tratamento dos agravos de saúde que demandem a reconstrução plástica pediátrica.

REFERÊNCIAS

- BOYNUYOGUN, E. et al. The Impact of Middle Eastern Crisis on Cleft Care: Evaluation of Demographic and Perioperative Data in Syrian Refugees With Cleft Lip and Palate. **Journal of Craniofacial Surgery**, v. 31, n. 6, p. 1668–1671, 24 jun. 2020.
- CARMEN CEBALLOS-RODRÍGUEZ, M. et al. Surgical outcomes and psychosocial impact of giant congenital melanocytic nevus surgery: A single-center case series of 136 patients. **Journal of Pediatric Surgery**, v. 56, n. 11, p. 2113–2117, 1 nov. 2021.
- COOPER-HOBSON, G.; JAFFE, W. The benefits of otoplasty for children: further evidence to satisfy the modern NHS. **Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery: JPRAS**, v. 62, n. 2, p. 190–194, 1 fev. 2009.
- DISSAUX, C. et al. Aesthetic and psychosocial impact of dentofacial appearance after primary rhinoplasty for cleft lip and palate. **Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery**, v. 49, n. 10, p. 914–922, out. 2021.
- JONES, E. S. et al. The psychological, social and educational impact of prominent ears: A systematic review. **Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery**, v. 73, n. 12, p. 2111–2120, 1 dez. 2020.

HORLOCK, N. et al. Psychosocial Outcome of Patients After Ear Reconstruction. **Annals of Plastic Surgery**, v. 54, n. 5, p. 517–524, maio 2005.

HU, A. C. et al. The Effect of Multiple Surgeries on Psychosocial Outcomes in Pediatric Patients. **Annals of Plastic Surgery**, v. 85, n. 5, p. 574–583, 10 fev. 2020.

KUREBAYASHI, L. et al. Comparing Results of Syndactyly Operated Children Younger and Older Than 1 Year. **Annals of Plastic Surgery**, v. 86, n. 6, p. 635–639, 1 jun. 2021.

LANSDOWN, R.; LLOYD, J.; HUNTER, J. Facial deformity in childhood: severity and psychological adjustment. **Child: Care, Health and Development**, v. 17, n. 3, p. 165–171, maio 1991.

MAKAR, K. G. et al. Saving Face: Patient Strategies to Reduce Stigma and Barriers to Effective Decision-Making Among Children With Cleft Lip. **The Journal of Craniofacial Surgery**, v. 31, n. 6, p. 1608–1612, 1 set. 2020.

NUYEN, B. A. et al. The Social Perception of Microtia and Auricular Reconstruction. **The Laryngoscope**, v. 131, n. 1, p. 195–200, 1 jan. 2021.

ROTHERMEL, A. et al. Patient-Centered Satisfaction After Secondary Correction of the Cleft Lip and Nasal Defect. **The Cleft Palate-Craniofacial Journal**, p. 105566561990118, 27 jan. 2020.

SHARMA, V. K. et al. Assessment of paediatric quality of life in temporomandibular joint ankylosis patients after interpositional arthroplasty: a pilot study. **International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 49, n. 2, p. 244–249, 1 fev. 2020.

ZHANG, C. et al. Psychosocial Experiences in Children With Congenital Melanocytic Nevus on the Face and Their Parents Throughout the Tissue Expansion Treatment. **Journal of Craniofacial Surgery**, v. Publish Ahead of Print, 17 set. 2021.

CAPÍTULO IX

SÍNDROME DE RUBINSTEIN-TAYBI E SEU EFEITO NA PSIQUE

RUBINSTEIN-TAYBI SYNDROME AND ITS EFFECT ON THE PSYCHE

DOI: 10.51859/AMPLA.CTC976.1123-9

Isabela Leão Gonçalves de Souza¹

Thalysson de Souza Rangel¹

Amanda Carolina Galvão de Oliveira¹

Vitor Ramos Dayrell Pereira¹

Lara Luísa Modesto Lima¹

Olegário Indemburgo da Silva Rocha Vidal²

¹ Discente da Universidade Evangélica de Goiás - UniEVANGÉLICA – Anápolis – GO

² Docente da Universidade Evangélica de Goiás - UniEVANGÉLICA – Anápolis – GO

RESUMO

A síndrome de Rubinstein-Taybi (RTS) é uma doença rara, autossômica dominante, plurimalforma, caracterizada por deficiência intelectual e anomalias congênitas. Sua base genética é apenas parcialmente conhecida e são poucos os estudos que abordam sua influência neuropsicológica e neurocomportamental. Frente a isso, o objetivo deste trabalho é descrever a relação entre a RTS e o desenvolvimento de distúrbios psiquiátricos. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, em que os artigos foram obtidos por meio da pesquisa nos bancos de dados SciELO, Google acadêmico, BVS e PubMed, sendo usados os descritores: "Síndrome de Rubinstein-Taybi"; "psiquiatria"; "efeitos psiquiátricos"; "ansiedade". Com base nos artigos, a RTS está associada ao surgimento de diversas afecções psiquiátricas, destacando-se a ansiedade, devido, possivelmente, à mutação no gene CBP. Essa aparece em variadas formas, havendo uma predominância de pânico, agorafobia e Transtorno Obsessivo Compulsivo. Ademais, comprovou-se o exponencial aumento da intensidade e dos níveis desse distúrbio em diferentes grupos etários: de 1-2 anos, de 3-5 anos, 6-11 anos e 12 – 17 anos, sendo tais níveis menores na primeira faixa e maiores na última. Além disso, foi evidenciada a relação da RTS com o desenvolvimento de: autismo, esquizofrenia, transtornos de internalização e externalização, perda de atenção e perda cognitiva. Conclui-se que há uma relação entre a RTS e o desenvolvimento de distúrbios psiquiátricos, sobretudo o de ansiedade. Entretanto, ainda há a necessidade de melhor estudar a influência da mutação CBP e de sua importância para a atividade interneuronal no surgimento desse transtorno em vítimas de RTS.

Palavras-chave: Síndrome de Rubinstein-Taybi. Transtornos Psiquiátricos. Ansiedade.

ABSTRACT

The Rubinstein-Taybi syndrome (RTS) is a rare, autosomal dominant, pluriform disorder that is clinically characterized by intellectual disability and congenital anomalies. Its genetic basis is only partially known and few efforts have been made until now to understand the influence in the neuro-psychological and neurobehavioral profile. Therefore, the text's objective it's to describe the relation between the RTS and the psychiatric disorders development. This article is an integrative literature review, whose articles were obtained through a search in the SciELO, Google academic, BVS and PubMed databases, using the descriptors: "Rubinstein-Taybi Syndrome"; "psychiatry"; "psychiatric effects"; "anxiety". In the articles, it was found that RTS is associated with the emergence of several psychiatric disorders, especially anxiety, due, possibly, to the mutation in the CBP gene. This appears in various forms, with a predominance of panic disorder, agoraphobia, and Obsessive Compulsive Disorder. Furthermore, the exponential increase in the intensity and levels of this disorder was confirmed in different age groups: 1-2 years old, 3-5 years old, 6-11 years old and 12-17 years old, with such levels being lower in the first group and higher in the last group. In addition, the relationship between RTS and the development of autism, schizophrenia, internalizing and externalizing disorders, loss of attention and cognitive loss was evidenced. It is concluded that there is a relationship between RTS and the development of psychiatric disorders, especially anxiety. However, it is still necessary to further study the influence of the CBP mutation and its importance for interneuronal activity in the emergence of this disorder in victims of RTS.

Keywords: Rubinstein-Taybi syndrome. Psychiatric Disorders. Anxiety.

1. INTRODUÇÃO

A síndrome de Rubinstein-Taybi (RTS), antigamente chamada de Síndrome do Polegar e Hálux Grande, consiste em uma síndrome genética rara caracterizada por múltiplas malformações (ELLIS *et al.*, 2020, p.1). Sua etiologia é heterogênea e apenas parcialmente compreendida, acredita-se que é originada de mutações em dois possíveis genes: o CREBBP, gene que codifica a proteína de ligação ao elemento de resposta ao cAMP (CREB) localizada no cromossomo 16p13.3, e o gene EP300, que codifica a proteína p300 associada a EA1, localizada no cromossomo 22q13. Esses dois genes são expressos de forma ubíqua e codificam acetiltransferases, com um papel importante na acetilação de histonas e remodelação da cromatina envolvida na plasticidade neural e na cognição (VAN GILS *et al.*, 2021, p.4-5).

Essa enfermidade afeta aproximadamente 1 a cada 100.000 a 125.000 nascidos vivos, sendo que, na adolescência e no início da idade adulta surgem distúrbios internalizantes e externalizantes que tornam o quadro clínico complexo, tornando a assistência médica mais demorada e complicada. Essa dificuldade ocorre devido ao surgimento de problemas de comportamento, que são agravados com a idade (GIANI *et al.*, 2022, p.4; STEVENS, C. A.; POUNCEY, J.; KNOWLES, D., 2011, p.5).

De modo geral, o quadro clínico é caracterizado por características faciais distintas, polegares e hálux largos e angulados, baixa estatura, deficiência intelectual moderada a grave, também são relatadas malformações cardíacas, geniturinárias, digestivas e na pele (VAN GILS *et al.*, 2021, p.2). Suas características clínicas, malformações e problemas médicos são apenas parcialmente conhecidos, permanecendo algum desconhecimento, principalmente no que diz respeito aos campos neuropsiquiátrico e neuroradiológico (AJMONE *et al.*, 2018, p.7).

Em meio a um quadro sintomatológico heterogêneo, enriquecido de complexidade, destacam-se as comorbidades psiquiátricas. Os portadores da síndrome de Rubinstein-Taybi são propensos a exibir fenótipos comportamentais específicos, incluindo ansiedade, instabilidade de humor, comportamentos compulsivos e agressivos, que pioram com a idade (GIANI *et al.*, 2022, p.9). Além disso, são observados níveis elevados de traços autistas, evidenciando perfis únicos de sociabilidade que não são totalmente capturados por medidas diagnósticas de autismo (ELLIS *et al.*, 2020, p. 4; ADRIEN *et al.*, 2021, p.8).

Tem-se havido um interesse crescente no delineamento de fenótipos psiquiátricos, com a literatura destacando perfis divergentes em crianças e adultos com diferentes transtornos de desenvolvimento (CRAWFORD *et al.*, 2020, p.4). Dessa maneira, o objetivo deste trabalho é

descrever a relação entre a Síndrome de Rubinstein-Taybi e o desenvolvimento de distúrbios psiquiátricos.

2. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, cujo levantamento de dados ocorreu nas bases de dados SciELO (*Scientific Electronic Library on-line*), Google Acadêmico, BVS (Biblioteca Virtual em Saúde) e PubMed (*National Library of Medicine*). Para tanto, foram utilizados os seguintes descritores em ciências da saúde (DeCS): “Síndrome de Rubinstein-Taybi”, “psiquiatria”, “efeitos psiquiátricos”, e “ansiedade”; intercalados entre si e com o operador booleano “and”, em português e inglês. Para a seleção temporal, considerou-se os artigos produzidos e indexados entre 2016 e 2022. Apenas artigos originais foram utilizados, portanto, foram excluídos artigos de revisão, teses, dissertações, monografias e aqueles que não tratavam especificamente do tema e/ou que não continham pelo menos um dos descritores selecionados. Ademais, foram excluídos artigos incompletos e que não estavam disponíveis na íntegra.

3. RESULTADOS

De acordo com o processo de seleção, foram selecionados 19 artigos sobre o tema proposto, disponibilizados integralmente em língua inglesa e portuguesa. Logo após, foi realizada a leitura dos artigos de acordo com as seguintes variáveis: título, ano de publicação, palavras-chave, objetivo, resultados, e conclusões, observando a sua relação com o objetivo de pesquisa. Para seleção dos trabalhos seguiu-se os critérios de inclusão e exclusão previamente delimitados. Com isso, chegou-se ao resultado final de 10 artigos selecionados, que correspondiam ao tema e ao objetivo de pesquisa proposto.

Os dados foram analisados e agrupados em categorias, as quais serão apresentadas a seguir:

3.1. SÍNDROME DE RUBINSTEIN-TAYBI

A síndrome de Rubinstein-Taybi é uma doença rara, autossômica dominante, com múltiplas malformações que é clinicamente caracterizada pela deficiência intelectual e um amplo espectro de anomalias congênitas. Sua base genética é apenas parcialmente conhecida e poucos esforços foram feitos até agora para entender a variabilidade no perfil neuropsicológico e neurocomportamental (AJMONE *et al.*, 2018, p.2).

Afeta aproximadamente 1 a cada 100.000–125.000 nascidos vivos e é causada por mutações dentro do cromossomo 16p13.3, o CBP e na proteína de ligação E1A, P300, localizada em 22q13.2 (CRAWFORD *et al.*, 2020, p.2).

É caracterizada por deficiência intelectual (ID), uma ampla gama de características dismórficas, anormalidades esqueléticas e deficiência de crescimento pós-natal. Suas características faciais distintas incluem sobrancelhas arqueadas, fissuras palpebrais inclinadas, hipertelorismo, nariz proeminente, orelhas displásicas e baixas, lábio superior fino e micrognatia. Polegares largos e dedões grandes também são marcas da desordem (AJMONE *et al.*, 2018, p.5).

3.2. FATORES GENÉTICOS

O gene CREBBP é um dos genes associados à Síndrome de Rubinstein-Tayb, sendo relacionado a disfunções de neurodesenvolvimento e de padrões de capacidade intelectual baixa, e junto com o gene EP300 estão envolvidos nessa síndrome. Ambos são genes que atuam na coativação de enzimas transcricionais, codificando histonas acetiltransferase, que ligam os fatores de transcrição a RNA polimerase II e abrindo a cromatina, para permitir a expressão gênica (COHEN *et al.*, 2020, p.3).

Mutações no gene EP300 foram bastante associadas a problemas gerais de comportamento. Em 1/4 dos pacientes com essa mutação, foi relatado autismo ou comportamento semelhante ao autismo. Assim, sugere-se que mutações no gene CREBBP podem levar ao autismo, porém ainda não se pode confirmar (FERGELOT *et al.*, 2016, p.11).

Além disso, na série de pacientes com mutações no gene EP300 analisados, a maioria dos pacientes apresentou deficiência de aprendizado de grau leve a moderado, além de atraso no desenvolvimento (COHEN *et al.*, 2020, p.9).

Ademais, percebeu-se que a influência de mutações no gene CREBBP decorre de seu papel no desenvolvimento de interneurônios derivados do MGE, sendo que alterações, reduções ou ablação desse gene, resultam em diminuição do número de interneurônios funcionalmente maduros no cérebro adulto e em sua hiper compensação, a fim de diminuir o desequilíbrio excitatório-inibitório (FERNANDÉZ *et al.*, 2019, p.8).

Ainda segundo Fernandéz *et al.* (2019, p.8), essa atenuação no número de interneurônios em sujeitos com deficiência ou alteração no CBP incute na elevada incidência de convulsões epilépticas espontâneas e em alterações nos ritmos cerebrais, o que, por sua vez, culmina em comportamentos anormais, como hiperlocomoção, aumento da ansiedade e prejuízos cognitivos, estando também implicada no surgimento de condições

neuropsiquiátricas, desde transtornos do espectro autista (TEA) até esquizofrenia, incluindo respostas de congelamento imediato ao choque.

3.3. EFEITOS NO COMPORTAMENTO

Indivíduos com síndromes genéticas possuem um risco aumentado de prejuízo social. Muitos adultos com Síndrome de Rubinstein-Tayb possuem comportamentos sugestivos de déficit de atenção, fácil distração e impulsividade. Entretanto, apenas 17% foram realmente diagnosticados com transtorno de déficit de atenção/hiperatividade, e poucos desses foram medicados para essa condição. Um grande número possui comportamentos parecidos com quadro de autismo, como necessidade de possuírem uma rotina e dificuldade com mudanças do ambiente, além de intolerância com barulhos e ruídos (ADRIEN, J., *et al.*, 2021, p. 6; ELLIS *et al.*, 2020, p.2).

Outro ponto a se mencionar é em relação aos indivíduos com outras síndromes, como Cornelia de Lange e X-Frágil, que mostram uma tendência maior a apresentarem traços autistas do que a população em geral, com maiores dificuldades de comunicação. Já os indivíduos com Síndrome de Rubinstein-Taybi possuem mais características relacionadas a hábitos restritos e repetitivos do que problemas sociais e de interação (ELLIS *et al.*, 2021, p.8).

3.4. EFEITOS PSIQUIÁTRICOS

Cerca de 31% dos adultos no estudo de Stevens, Pouncey, Knowles (2011) tiveram algum diagnóstico psiquiátrico, sendo os mais comuns: transtornos obsessivo-compulsivo, ansiedade ou depressão. Destes, 83% estava usando medicações para controle. Outros transtornos elencados foram transtorno de ansiedade de separação, ansiedade ou depressão. Outros problemas de comportamento relatados frequentemente foram TOC, sendo esse o mais significante, porém também foi comum ansiedade e comportamentos de auto agressão (FERGELOT *et al.*, 2016, p.10-11).

Conforme Crawford *et al.* (2020, p.7), adultos com RTS apresentam dificuldades com interações sociais e demonstram níveis mais elevados de ansiedade social, independentemente da natureza da interação ou da familiaridade com o outro indivíduo. Foram percebidos nesses pacientes alguns comportamentos demonstrativos de ansiedade como: evasão social, desconforto e emocional negativo, além de choro, transtorno de oposição desafiadora e resposta de 'shut-down'

Ademais, os pacientes com RTS afligidos pelo transtorno de ansiedade apresentavam variações nesse distúrbio, que pode ser subdividido em diferentes subescalas:

pânico/agorafobia, transtorno obsessivo-compulsivo, fobia social, ansiedade de separação, ansiedade generalizada e medo de lesões físicas (CRAWFORD; WAITE; OLIVER, 2017, p.4).

Complementando e expandindo esse estudo, Giani *et al.* (2022, p.7) percebeu, ao dividir seu grupo de estudo em quatro faixas etárias - infância e infância (1-2anos), primeira infância (3-5 anos), meia-infância (6-11 anos) e adolescência (12-17 anos) -, que os níveis de ansiedade e os aspectos comportamentais variam, aumentando de intensidade durante a vida, sendo, pois, mais pronunciado em indivíduos mais velhos, sobretudo nos adolescentes.

Outrossim, também foi percebida uma tênue relação da RTS com Transtorno do Espectro Autista, nível de desenvolvimento cognitivo e comportamental, além de dificuldades emocionais (GIANI *et al.*, 2022, p.6).

Em outro estudo, composto por 23 pacientes divididos em dois grupos conforme a faixa etária (1,5 a 5 anos; 6 a 18 anos), percebeu-se que pacientes de RTS apresentam problemas de competência total, comportamento internalizador, problemas de atenção, TDAH, problemas de pensamento e sociais, além de altos escores clínicos para TEA, distúrbios esses cuja predominância varia entre os dois grupos. No grupo mais jovem foram mais recorrentes os problemas de atenção, comportamento internalizador e problemas de desenvolvimento generalizado (PDP). Já no grupo mais velho, problemas sociais, escolares, de atenção e comportamentais totais predominaram (AJMONE *et al.*, 2018 p.5-6).

4. DISCUSSÃO

Em primeiro plano, é importante se destacar que, tendo como fundamento o estudo de Giani, *et al* (2022, p.4-5), a ansiedade foi identificada como uma marca fenotípica crucial, independentemente do quociente de inteligência (QI), mas associada ao Transtorno do Espectro Autista (TEA), a qual aumenta desde a infância até a adolescência na SRT, o que é provado a partir da demonstração de que sintomas de ansiedade nos portadores dessa síndrome vão aumentando desde a primeira infância ($M = 54,00$, $SD = 5,099$), meia infância ($M = 52,889$, $SD = 7,557$) até a adolescência ($M = 65,289$, $SD = 7,825$) (GIANI *et al*, 2022, p.6-7). Do mesmo modo, em um estudo de Relato de Caso realizado com cinco crianças portadoras da Síndrome de Rubinstein-Taybi, verificou-se que quatro delas apresentaram um comprometimento de linguagem extremamente grave, que repercutiu diretamente na falta de equilíbrio emocional, tendo como manifestação irritabilidade e, como descrito, a ansiedade (MARTINS; BUENO; FIORAVANTI, 2003, p.5).

Em oposição a isso, em um estudo efetivado (CRAWFORD; WAITE; OLIVER 2017, p.5-6), verificou que o diagnóstico de ansiedade não diferiu tanto entre as crianças com

desenvolvimento típico e as com SRT, porém, semelhantemente a Giani, *et al* (2022), verificou que os participantes com SRT pontuaram significativamente mais para o desenvolvimento de pânico, agorafobia e transtorno obsessivo compulsivo (TOC). Mesmo que tenha ocorrido esse impasse, deve-se dizer que ele pode estar muito mais relacionado à diferença entre as escalas de ansiedade utilizadas nas duas pesquisas do que a uma verdadeira não significância dos dados.

Além disso, evidenciou-se que na adolescência e início da idade adulta, pode ocorrer o surgimento de transtornos internalizantes (problemas de ansiedade, somáticos ou afetivos) e externalizantes (transtorno de déficit de atenção, humor opositor desafiante e problemas de conduta), ou pode ocorrer a piora dos já apresentados durante a infância. De modo geral, pode-se destacar um aumento nos níveis de desatenção, impulsividade, hiperatividade e outros transtornos disruptivos assim que a criança portadora cresce, além do que se tem também, como já explicitado, uma tendência ascendente de comportamentos autistas, tais como reatividade sensorial atípica e baixa tolerância a mudanças de hábitos, e de se preencher critérios para ansiedade, transtorno obsessivo compulsivo e depressão (GIANI *et al.*, 2022, p.7-8).

De modo semelhante, o estudo de Ajmone, *et al* (2017) evidenciou piora nos sintomas internalizantes, mas melhora nos externalizantes, quando se comparou o grupo mais jovem, com cinco (05) pacientes, com o de 6 a 18 anos, com nove (09) sujeitos, tendo um aumento de 14,3% e diminuição de 3% respectivamente. Outra questão importante, foi não só a demonstração de piora nos grupos mais velhos no que se refere aos índices de competência total e atenção, identificando que, respectivamente, 67% e 56% dos indivíduos tinham esses prejuízos, mas também a comprovação dos dados de Giani, *et al* (2022) relacionados à presença de sintomas do TEA nessa faixa etária, visto que mostrou-se comum em 80% dos indivíduos problemas sociais, tendo em 22% deles um comportamento retraído e em 40% um perfil diversificado de movimentos motores repetitivos e estereotipados (AJMONE *et al.*, 2017, p.5).

O estudo de GILS *et al.* (2021) traz resultados que vão ao encontro dos Ajmone *et al.* (2017, p.6), mostrando que o comportamento do indivíduo com RTS é dependente da idade. Sendo assim, as crianças geralmente são descritas pelas suas famílias como portadoras de um comportamento alegre. Porém, quando alcançam a idade adulta há o desenvolvimento de quadros que afetam seu comportamento social e emocional, como ansiedade, transtorno obsessivo-compulsivo, transtorno do espectro autista, humor instável, e comportamento autoagressivo em alguns casos.

De modo a corroborar com os dados supramencionados e em contraposição a Ellis, *et al.* (2021, p.8) salienta-se que os comportamentos indicativos de sociabilidade na SRT não se mostraram mais frequentes ou de maior qualidade quando comparados com outras síndromes genéticas. Pelo contrário, os resultados demonstraram dificuldades sutis nesses indivíduos, dentre as quais ansiedade social, contato visual insuficiente em termos de frequência e duração e dificuldade em compreender as dicas do olhar de terceiros, muito embora deve-se salientar que a motivação para interações sociais dos portadores de SRT mostrou-se aparentemente intacta (ELLIS *et al.*, 2020, p.4-5).

Quanto a associação com o TEA, o estudo apontou uma associação positiva entre traços de transtorno do espectro do autista e os sintomas internalizantes em indivíduos com IRT, estimando uma taxa de prevalência de autismo e comportamentos autistas que variam, a depender do estudo, de 37% à 62%. Essa alta significância comum entre os estudos, gera um incentivo a busca por explicações fisiopatológicas que elucidem a relação entre gênese do IRT com o desenvolvimento do TEA, outrossim denota a necessidade de protocolos clínicos atualizados, isto é, que levem em conta as interações entre essas duas condições e as subsequentes dificuldades, auxiliando no manejo adequado desses pacientes. (AJMONE *et al.*, 2017, p.5; GIANI *et al.*, 2022, p.7).

Em relação ao comportamento repetitivo, Waite *et al.* (2015, p.5) buscou evidenciar sua relação com outros fatores presentes em portadores dessa síndrome. Nesse estudo, pacientes com RTS mostraram tendência maior a terem comportamentos repetitivos do que portadores de Síndrome de Down, tais como necessidade de aderir a rotinas, insistência em sempre fazer o mesmo e comportamentos estereotipados. Também foi evidenciado que não há relação entre esses comportamentos e a dificuldade de comunicação de pacientes com RTS, diferente do que ocorre em outras síndromes, como no TEA.

Quanto a relação da SRT com o QI, em um dos estudos percebeu-se que quatro pacientes (25%) não apresentaram deficiência intelectual (DI), enquanto três (18,7%) apresentaram DI leve e nove (56,2%) DI moderada, tendo uma média de 61 (DP 18,45) na pontuação obtida no teste de QI e, de acordo com o quociente geral de desenvolvimento (GQ), um atraso moderado no seu desenvolvimento. Além disso, demonstrou-se significância estatística para a presença de TDAH e problemas de pensamento (AJMONE *et al.*, 2017, p.4-5).

Ainda a respeito disso, mesmo que não seja dependente dos valores atribuídos ao QI, pode-se destacar que os portadores de SRT com graus severos de deficiência intelectual e deficiências comunicativas, provavelmente, por não serem capazes de relatar verbalmente a sua ansiedade e, consequentemente, os seus sofrimentos emocionais, estão mais predispostos

ao aumento da gravidade dos sintomas da ansiedade, visto que os elementos psicológicos e afetivos da ansiedade podem se transformar em falta de concentração, pensamentos recorrentes e irritabilidade, sendo assim, podem potencialmente, fomentar o desenvolvimento de um distúrbio comportamental adjacente (AJMONE *et al.*, 2017, p.5; GIANI *et al.*, 2022, p.7).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em resumo, destaca-se a ansiedade como uma marca crucial para o quadro clínico psiquiátrico da RTS. Além disso, são evidenciados outros quadros como aumento dos níveis de desatenção, impulsividade e hiperatividade, bem como o desenvolvimento de TOC, depressão e um padrão ascendente de comportamentos autistas.

De modo geral, a RTS tem relação direta com a idade do indivíduo, sendo que crianças apresentam comportamentos mais alegres e, a partir da adolescência e início da idade adulta, ocorre piora dos quadros psiquiátricos, com manifestações que afetam seu comportamento social e emocional. Esse cenário reforça a necessidade de estratégias de gerenciamento de comportamento a partir da adolescência, incluindo encaminhamento para especialista em comportamento e consideração de medicações, como uma maneira de proporcionar melhora clínica e social do indivíduo portador da patologia.

Apesar do extenso conhecimento sobre os transtornos psiquiátricos que afetam o indivíduo com RTS há necessidade de melhor estudar a influência de cada uma das mutações, seja no gene CBP ou no gene EP300, de modo a delinear o perfil psiquiátrico predominante em cada tipo de mutação. Ademais, cabe ressaltar a necessidade de estudos que busquem explicações fisiopatológicas para a correlação entre a gênese da RTS com o desenvolvimento de TEA.

REFERÊNCIAS

ADRIEN, J., *et al.* A comparative study of cognitive and socio-emotional development in children with Rubinstein-Taybi syndrome and children with Autism Spectrum Disorder associated with a severe intellectual disability, and in young typically developing children with matched developmental ages. **Research in Developmental Disabilities**, v. 116, 2021.

AJMONE, P. F. *et al.* Rubinstein-Taybi syndrome: New neuroradiological and neuropsychiatric insights from a multidisciplinary approach. **Am J Med Genet B Neuropsychiatra Genet**, v. 177, n. 4, p. 406-415, 2018.

COHEN, J. L., *et al.* EP300-related Rubinstein-Taybi syndrome: Highlighted rare phenotypic findings and a genotype-phenotype meta-analysis of 74 patients. **American Journal of Medical Genetics**, p. 1-13, 2020.

CRAWFORD, H., et al. A Behavioural Assessment of Social Anxiety and Social Motivation in Fragile X, Cornelia de Lange and Rubinstein-Taybi Syndromes. **J Autism Dev Disord**, v. 50, n. 1, p. 127-144, 2020.

CRAWFORD, H.; WAITE, J.; OLIVER, C. Diverse Profiles of Anxiety Related Disorders in Fragile X, Cornelia de Lange and Rubinstein-Taybi Syndromes. **J Autism Dev Disord**, v. 47, n. 12, p. 3728-3740, 2017.

ELLIS, K., et al. An Observational Study of Social Interaction Skills and Behaviors in Cornelia de Lange, Fragile X and Rubinstein-Taybi Syndromes. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 50, p. 4001-4010, 2020.

ELLIS, K., et al. The development of early social cognitive skills in neurogenetic syndromes associated with autism: Cornelia de Lange, fragile X and Rubinstein-Taybi syndromes. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 16, p. 1-12, 2021.

FERGELOT, P., et al. Phenotype and Genotype in 52 Patients with Rubinstein-Taybi Syndrome Caused by EP300 Mutations. **American Journal of Medical Genetics**, p. 3069-3082, 2016.

FERNÁNDEZ, A. M. et al. The Epigenetic Factor CBP Is Required for the Differentiation and Function of Medial Ganglionic Eminence-Derived Interneurons. **Molecular Neurobiology**, v. 56, p. 4440-4454, 2019.

GIANI, L. et al. Age-related hallmarks of psychopathology in Cornelia de Lange and Rubinstein-Taybi syndromes. **Res Dev Disabil**, v. 126, 2022.

MARTINS, R.H.G; BUENO, E.C; FIORAVANTI, M.P. Síndrome de Rubinstein- Taybi: anomalias físicas, manifestações clínicas e avaliação auditiva. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**. v.69, 427-31, Mai/Jun, 2003.

STEVENS, C. A.; POUNCEY, J.; KNOWLES, D. Adults with Rubinstein-Taybi syndrome. **Am J Med Genet Part A**, v. 155, p. 1680-1684, 2011.

VAN GILS, J. et al. Rubinstein-Taybi Syndrome: A Model of Epigenetic Disorder. **Genes**, v. 12, n. 7, p. 968, 24 jun. 2021.

WAITE, J., et al. Repetitive Behavior in Rubinstein-Taybi Syndrome: Parallels with Autism Spectrum Phenomenology. **J Autism Dev Disord**, v. 45, p. 1238-1253, 2015

CAPÍTULO X

A DIETA DO MEDITERRÂNEO COMO MODELO DE PREVENÇÃO PRIMÁRIA DA DOENÇA DE ALZHEIMER: REVISÃO INTEGRATIVA

THE MEDITERRANEAN DIET AS A MODEL FOR PRIMARY PREVENTION OF ALZHEIMER'S DISEASE: AN INTEGRATIVE REVIEW

DOI: 10.51859/AMPLA.CTC976.1123-10

Fernanda Morais Machado ¹

Bruna Vieira Castro ¹

Gabriella Andrade Viegas de Arruda ¹

Geovanna de Oliveira Araújo Silva ¹

Kamila Norberlandi Leite ¹

Danúbio Antônio de Oliveira ²

¹ Graduanda do curso de Medicina. Universidade Evangélica de Goiás- UniEVANGÉLICA

² Professor Doutor do curso de Medicina. Universidade Evangélica de Goiás- UniEVANGÉLICA

RESUMO

A doença de Alzheimer (DA) é uma demência neurodegenerativa causada por uma progressiva morte neuronal, que compromete as regiões corticais responsáveis pelo raciocínio, aprendizagem e memória. Para explicar sua patogênese, a hipótese da cascata amiloïdal correlaciona a neurodegeneração na DA com o acúmulo de proteínas beta-amiloide ($A\beta$) próximo aos neurônios, formando placas neuríticas, causando toxicidade, estresse oxidativo e inflamação. Ainda são complexos os estudos acerca da profilaxia para a DA, no entanto, a dieta mediterrânea (DM) vem sendo compreendida como uma possível estratégia de prevenção contra essa doença por ter em sua composição ômega-3, que é responsável por reduzir a produção e acúmulo de proteína $A\beta$. Esse estudo tem por objetivo compreender como a dieta mediterrânea pode ser uma ferramenta preventiva contra a DA. Para construir esta revisão integrativa foi realizado um levantamento bibliográfico de publicações que abordavam de forma satisfatória o objetivo da pesquisa, elegidas de acordo com critérios de inclusão e exclusão. Foi evidenciado, em estudos englobando indivíduos com ausência de demência e pacientes com declínio cognitivo leve, que o ácido docosahexaenoico (DHA), ômega-3 presente nos alimentos da DM, tem efeito neuroprotetor, antioxidante, anti-inflamatório e reduz a toxicidade neuronal. Esses indivíduos foram beneficiados pela ingestão prolongada de DHA, devido a redução da produção de proteínas $A\beta$, redução da atrofia cerebral e aumento da perfusão e volume cerebral. Nesse contexto, a DM atua diminuindo a probabilidade de desenvolver a DA por ser caracterizada pela presença de ômega-3, que impede a formação das placas neuríticas e aprimora a atividade neuronal.

ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative dementia caused by progressive neuronal death that compromises the cortical regions responsible for reasoning, learning, and memory. To explain its pathogenesis, the amyloid cascade hypothesis correlates neurodegeneration in AD with the accumulation of beta-amyloid ($A\beta$) proteins near neurons, forming neuritic plaques, causing toxicity, oxidative stress, and inflammation. The studies about prophylaxis for AD are still complex; however, the Mediterranean diet (DM) has been understood as a possible prevention strategy against this disease because it has omega-3 in its composition, which is responsible for reducing the production and accumulation of $A\beta$ protein. This study aims to understand how the Mediterranean diet can be a preventive tool against AD. To construct this integrative review, a bibliographic survey of publications that satisfactorily addressed the research objective, chosen according to inclusion and exclusion criteria, was conducted. It was evidenced in studies involving individuals with absence of dementia and patients with mild cognitive decline that docosahexaenoic acid (DHA), omega-3 present in DM foods, has neuroprotective, antioxidant, and anti-inflammatory effects and reduces neuronal toxicity. These individuals benefited from prolonged DHA intake due to reduced production of $A\beta$ proteins, reduced brain atrophy, and increased brain perfusion and volume. In this context, DM acts to decrease the likelihood of developing AD by being characterized by the presence of omega-3, which prevents the formation of neuritic plaques and enhances neuronal activity.

Keywords: Mediterranean Diet. Alzheimer Disease. Primary Prevention.

Palavras-chave: Dieta Mediterrânea. Doença de Alzheimer. Prevenção Primária.

1. INTRODUÇÃO

Doenças neurodegenerativas são patologias que comprometem o funcionamento das células fundamentais do sistema nervoso. Dentre elas, a Doença de Alzheimer (DA) tem grande prevalência na população, principalmente idosa e do sexo feminino, e é caracterizada pela destruição progressiva e irreversível de neurônios acarretando em danos cognitivos, comportamentais, funcionais e eventuais incapacitações no portador da doença (CAETANO; SILVA; SILVEIRA, 2017).

Na fase leve da doença, observa-se o declínio da memória que, quando associada a confusão mental, dificuldade no processo de reconhecimento e na alimentação, denomina-se como fase moderada da DA. Em um terceiro momento, na fase grave, os pacientes apresentam alterações comportamentais, motoras e de raciocínio, gerando uma maior dependência de outras pessoas (ZANARDO; SPEXOTO; COUTINHO, 2014). Assim, a maciça perda sináptica e morte neuronal observada histopatologicamente ao decorrer da progressão da doença, é diretamente proporcional ao prejuízo das funções cognitivas e motoras dos pacientes (CAETANO; SILVA; SILVEIRA, 2017).

A atrofia cerebral presente na DA não é considerada um processo natural do envelhecimento, mas um transtorno mental que apresenta configuração cerebral com sulcos corticais largos e ventrículos cerebrais maiores demonstrados a partir de exames de imagem como a Tomografia Computadorizada (TC) e Ressonância Magnética (RM). Ademais, a atrofia é mais proeminente nas regiões frontais, temporais e parietais afetando, essencialmente, as áreas corticais associativas (SERENIKI; VITAL, 2008).

A fim de explicar a patogênese da doença, a hipótese da cascata amiloidal correlaciona a neurodegeneração na DA com a clivagem proteolítica da proteína precursora amiloide (APP) que, como resultado do processo, leva a produção, agregação e deposição da substância beta-amiloide ($A\beta$), formando as placas senis. Quando essa substância está em alta concentração, fibras amiloidais insolúveis são formadas no cérebro as quais podem agregar-se ao zinco e ao cobre agravando a toxicidade neuronal e resultando na maior gravidade da doença (SERENIKI; VITAL, 2008).

Nesse sentido, quando há o consumo de ômega 3, como o ácido eicosapentaenoíco (EPA) e, sobretudo o ácido docosahexaenoíco (DHA), a produção de $A\beta$ é inibida e, por consequência, evita a desorganização desse peptídeo diminuindo a toxicidade, estresse oxidativo e inflamação, fatores tidos como motivos de risco na doença. Nesse sentido, o ômega-3 atua retardando a probabilidade de desenvolver e agravar a DA, ao reduzir o declínio nas

capacidades cognitivas com melhora do raciocínio e aprendizagem. (COSTA; SILVA; GUEDES, 2021).

A deficiência de DHA, nutriente essencial na constituição das membranas cerebrais e na sua fluidez, é ocasionada pelo estresse oxidativo através dos radicais livres que lesam as células do sistema nervoso pelos processos de peroxidação lipídica, oxidação proteica e o aumento do peptídeo A β . Assim, reiterando a hipótese da cascata amiloidal como fator neurodegenerativo na DA (ZANARDO; SPEXOTO; COUTINHO, 2014).

Diante do exposto, a dieta do mediterrâneo vem sendo discutida e sugerida desde 1960, quando foi observado que populações que viviam na região mediterrânea tinham maior expectativa de vida e menores taxas de doenças crônicas relacionadas à má nutrição (SOUZA; GUIMARÃES, 2015). Ela é caracterizada pelo alto consumo de alimentos de origem vegetal como verduras, legumes, frutas frescas e cereais; azeite como fonte de gordura; consumo moderado de carne animal como peixe e frango e o consumo moderado de vinhos. Esses alimentos são ricos em DHA, sugerindo um efeito neuroprotetor, antioxidante e anti-inflamatório dessa dieta e, dessa forma, podendo atuar como prevenção na DA. (GUASCH-FERRÉ *et al*, 2021).

Apesar das evidências científicas existentes, os estudos sobre essa temática ainda são incipientes, sendo necessárias mais pesquisas para investigar a aplicabilidade da dieta mediterrânea como forma de prevenção da Doença de Alzheimer (LEITE; GOMES; SOUZA, 2020). Nesse sentido, fica claro a necessidade do conhecimento acerca de uma doença que é considerada a epidemia do século mas que ainda tem respostas inconclusivas e complexas acerca de uma estratégica de prevenção. Dessa forma, o presente estudo tem como objetivo compreender como a dieta mediterrânea pode ser uma ferramenta preventiva contra a DA.

2. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão bibliográfica do tipo integrativa que permite a síntese de múltiplos estudos publicados e assim, possibilita conclusões gerais a respeito de uma particular área de estudo. Por meio deste método de pesquisa, foi feita a análise de artigos relevantes, possibilitando a síntese a respeito do tema abordado.

Inicialmente, foi feito a escolha do tema baseado na sua relevância na atualidade. A questão norteadora da pesquisa foi: como a dieta mediterrânea atua como ferramenta de prevenção primária da doença de Alzheimer?

Para responder tal questionamento, esta revisão foi construída seguindo algumas etapas. Na primeira etapa, foi feita a confirmação dos descritores pertinentes para abordar esta



temática no corpo de trabalho por meio do vocabulário disponível no DeCS (Descritores em Ciência da Saúde). Os descritores utilizados foram: “Dieta Mediterrânea”, “Doença de Alzheimer” e “Prevenção Primária”, com auxílio do booleano AND.

Posteriormente, os critérios de inclusão utilizados para filtrar a pesquisa foram: artigos disponíveis gratuitamente com texto completo, em língua portuguesa e inglesa, publicados e indexados nas bases de dados online Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Google Acadêmico e PubMed, nos últimos vinte anos. Excluiu-se artigos indisponíveis de forma íntegra e gratuita, estudos duplicados e que não respondiam à pergunta norteadora.

Em seguida, os pesquisadores leram tanto os títulos quanto os resumos dos artigos para fazer a seleção daqueles que abordavam de forma correta e satisfatória o objetivo da pesquisa. A partir disso, foram escolhidos vinte e três artigos, publicados entre os anos de 2003 e 2022.

Nesse viés, houve interpretação criteriosa dos resultados dos estudos selecionados e configuração deles em uma tabela contendo as principais informações que foram revisadas nas pesquisas, sendo elas autor, ano de publicação, tipo de estudo, metodologia e resultados.

É válido salientar que a ordem da pesquisa não é de caráter prático, evidenciando, dessa forma, a dispensa de submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).

3. RESULTADOS

Diversos estudos apresentam dados que evidenciam a existência de uma relação benéfica entre o padrão alimentar mediterrâneo e o desempenho cognitivo, tanto em pacientes com comprometimento cognitivo leve quanto em indivíduos saudáveis. Para confirmar essa relação, serão apresentados os achados mais importantes dos estudos incluídos na análise.

Tabela 1 - Artigos que correlacionam a Dieta Mediterrânea a uma melhora do desempenho cognitivo

Autor/ano	Tipo de estudo	Metodologia	Resultados
LUCIANO <i>et al.</i> , 2017.	Prospectivo.	A adesão à dieta Mediterrânea foi analisada por 3 anos, através de questionários de frequência alimentar, em pessoas com média de 70 anos.	A menor adesão à dieta mediterrânea foi associada à uma diminuição do volume cerebral total durante esses 3 anos, visualizada em uma ressonância magnética cerebral, quando comparada aos indivíduos que tiveram uma boa adesão à dieta.

Autor/ano	Tipo de estudo	Metodologia	Resultados
SCHWARZ <i>et al.</i> , 2018.	Randomizado Controlado.	Pacientes com comprometimento cognitivo leve, na faixa etária de 50-80 anos e indivíduos com ausência de demência foram submetidos a um estudo no qual fizeram ingestão diária de 4 cápsulas de um total de 2200 mg de ômega-3 de cadeia longa (1320 mg de ácido eicosapentaenóico, 880 mg de ácido docosahexaenóico) e 15 mg de vitamina E adicionais.	Observou-se aumento da perfusão cerebral de regiões afetadas pelo comprometimento cognitivo leve nesses pacientes.
KOBE <i>et al.</i> , 2016.	Randomizado.	22 pacientes na faixa etária de 60-80 anos, com comprometimento cognitivo leve, foram avaliados. Um grupo fez a ingestão de ômega-3 associado a treinamento de ciclismo aeróbico e estimulação cognitiva durante 6 meses e o outro grupo fez a ingestão de ômega-3 associado a exercícios de alongamento e tonificação não aeróbio durante o mesmo período.	Ômega-3 combinado com exercícios aeróbicos e estimulação cognitiva reduziu significativamente a atrofia da substância cinzenta em regiões cerebrais, bem como preservou ou até aumentou áreas que estão alteradas na DA, como córtex frontal, parietal e cingulados, quando comparado com o grupo que realizou ingestão de ômega-3 combinado com exercício não aeróbio.
PINTO, 2021.	Prospectivo.	1352 pacientes foram acompanhados por cerca de 4 anos. Foi usado como indicador de inflamação a proteína C-reativa na intenção de avaliar a ligação da alimentação mediterrânea e o risco de DA.	Uma melhor adesão à dieta mediterrânea foi associada à níveis mais baixos de PCR ($p=0,003$) e foi significativamente associada à um risco 34% menor de desenvolver DA em comparação com os indivíduos com baixa adesão à dieta.
MORRIS <i>et al.</i> , 2003.	Prospectivo.	815 indivíduos, na faixa etária de 65-94 anos, que inicialmente não foram afetados por DA, completaram um questionário dietético, que incluía ingestão de ácido docosahexaenóico, em média 2,3 anos antes da avaliação clínica.	Os participantes que consumiram peixe uma vez ou mais por semana tiveram 60% menos risco de doença de Alzheimer em comparação com aqueles que nunca comiam peixe.

Autor/ano	Tipo de estudo	Metodologia	Resultados
GU <i>et al.</i> , 2015.	Transversal.	Ressonância Magnética de alta resolução foi coletada em 674 idosos sem demência. As informações dietéticas foram coletadas por meio de um questionário de frequência alimentar.	Maior ingestão de peixe e menor de carne foi associada ao aumento do volume total de substância cinzenta. Menor consumo de carne também foi associado à um maior volume cerebral total. A maior ingestão de peixe resultou em maior espessura cortical média.
HOSCHEIDT, S. <i>et al</i> , 2022.	Randomizado.	87 participantes com cognição normal ou comprometimento leve foram avaliados, dentre os quais alguns receberam dieta mediterrânea e outros dieta ocidental (rica em gordura e açúcar).	Em relação a biomarcadores no líquido cefalorraquidiano, as proteínas beta-amiloide ($\text{A}\beta$) tiveram redução e houve aumento da perfusão cerebral após 4 semanas de dieta mediterrânea. O inverso ocorreu após o mesmo período de dieta ocidental.
FIALA <i>et al</i> , 2020.	Clínico	Pacientes idosos com DA que não obtiveram sucesso em suas terapias receberam suplementação diária de uma bebida composta por 1000 mg de ácido docosahexaenoíco, 1000 mg de ácido eicosapentaenoíco e outros lipídeos derivados de peixe.	Foi observado que a terapia adicional com ômega-3 pode atrasar a demência em 26 a 54 meses em pacientes que não obtiveram sucessos com o tratamento de Alzheimer.
FREUND-Levi <i>et al</i> , 2006	Ensaio clínico randomizado, duplo cego, controlado por placebo.	174 pacientes com DA leve a moderada (idade média de 74 anos) foram divididos em grupos de intervenção (receberam 1700 mg de DHA + 600 mg de EPA todos os dias) e em grupos de placebo. Estudo durou 1 ano. Todos estavam fazendo uso de tratamento medicamentoso para DA e todos receberam suplementação de antioxidantes.	Um subgrupo de pacientes com DA muito leve mostraram um menor declínio cognitivo significativo, em comparação com aqueles que receberam placebo, nos primeiros 6 meses, que foi avaliado através de questionário de alteração cognitiva aplicada, o Mini Mental State Examination (MMSE).

Fonte: Autoria própria

4. DISCUSSÃO

O ácido docosahexanóico (DHA) e o ácido eicosapentaenoíco (EPA) são importantes tipos de ômega-3 presentes em altos níveis no cérebro. Isso sugere que eles desempenham um papel neurofisiológico significativo. No entanto, com o envelhecimento, os níveis cerebrais de DHA e EPA tendem a cair principalmente em pacientes com DA, fator que pode contribuir para

o comprometimento cognitivo. Dessa forma a ingestão exógena desses ácidos graxos pode ser benéfica em idades mais avançadas (SOUZA; GUIMARÃES, 2015).

Nos estudos apresentados na Tabela 1, foi feita uma correlação entre a suplementação com ômega-3, principalmente o DHA e EPA, e a melhora do desempenho cognitivo. Estes ácidos graxos estão presentes nos alimentos da base da dieta mediterrânea, como peixes, frutas e vegetais, azeite e vinho, e exercem efeito neuroprotetor. Eles reduzem o acúmulo e produção de proteína beta-amiloide nas regiões corticais, impedindo a formação de placas neuríticas e protegendo os neurônios contra a toxicidade dessas proteínas. Desta forma, os ácidos graxos ômega-3 auxiliam no crescimento das células nervosas e na sinalização entre os neurônios (COSTA ; SILVA; GUEDES, 2021).

Além disso, há uma associação da dieta a um potencial antioxidante e anti-inflamatório, fatores importantes uma vez que o estresse oxidativo e inflamação crônica são tidos como motivos de risco na doença. Foi evidenciado em estudos que a dieta mediterrânea está relacionada à uma redução da proteína C-reativa, exercendo papel anti-inflamatório e portanto neuroprotetor, visto que o envelhecimento leva a aumento na concentração de marcadores infamatórios na corrente sanguínea, acelerando da neurodegeneração (LEITE; GOMES; SOUZA, 2020).

Quanto aos estudos de neuroimagem, percebe-se que um maior nível de ômega-3 aumenta o volume do córtex cingulado, do lobo parietal e temporal e do hipocampo, aumenta o volume total da substância cinzenta e branca e reduz a atrofia cerebral. O maior consumo de peixe e menor consumo de carne vermelha foram os principais fatores contribuintes para esse benefício na estrutura cerebral que garante uma melhora da função cognitiva (GU *et al.*, 2015).

Através dos estudos, fica evidente que o efeito profilático do ômega 3 pode ser potencializado quando utilizado em conjunto com outras intervenções como atividade física aeróbica e treinamento cognitivo, como leitura, jogos e musicoterapia. Logo, medidas não farmacológicas melhoram a qualidade de vida do paciente reduzindo a dependência deles para executarem atividades diárias (COSTA *et al*, 2021). Vale ressaltar que a atividade física aeróbica é mais benéfica que exercícios de alongamento e tonificação não aeróbica, uma vez que reduzem de forma mais significativa a atrofia da substância branca, e preserva ou até aumenta áreas que estão alteradas na DA, como córtex frontal, parietal e cingulados (KOBÉ *et al.*, 2016).

Estudos mostram não apenas benefícios do ômega-3 na prevenção da DA, mas também nas fases iniciais da doença, quando ainda há apenas um leve comprometimento funcional cerebral. A suplementação prolongada de ômega-3 nesses grupos refletiu em escores mais altos nos questionários que mensuram funções cognitivas, sugerindo um declínio

cognitivo mais leve e lento do que quando comparado a grupos que receberam placebo (FREUND-LEVI *et al*, 2006). Além disso, a suplementação de ômega-3 pode ser usada em associação à terapia medicamentosa da DA, retardando a progressão da demência em 26 a 54 meses. (FIALA *et al*, 2020). No entanto as evidências do benefício dessa dieta são mais claras no ponto de vista preventivo da DA, sendo que estudos a respeito dos seus efeitos no tratamento dessa doença ainda são insuficientes (FREUND-LEVI *et al*, 2006).

Não somente o ômega-3 mas também polifenóis exercem efeito neuroprotetor. Eles consistem em antioxidantes presentes na maioria dos alimentos da dieta mediterrânea, como vinho, frutas e vegetais e azeite (SOUZA; GUIMARÃES, 2015). Eles exercem mecanismos adicionais incluindo aumento do fluxo sanguíneo cerebral, modulação da sinalização neuronal e síntese de fatores neurotróficos e neurogênicos (PINTO, 2021). Apesar de todos os vinhos terem em sua composição polifenóis, o vinho tinto possui um espectro mais amplo, sendo o resveratrol o polifenol mais abundante. Mas é importante alertar que o consumo do vinho deve ser moderado, de 1 a 2 taças por dia no máximo, não podendo ultrapassar essa quantidade, uma vez que o excesso pode causar justamente o contrário: o dano ao sistema neurológico. Além dos polifenóis, as frutas e vegetais também apresentam em sua composição a vitamina C e E, que também exercem efeito antioxidante (SOUZA; GUIMARÃES, 2015).

Desta forma, o alto teor de compostos bioativos protetores dessa dieta reduz o risco do desenvolvimento de DA em pacientes saudáveis e com declínio cognitivo leve, devido a maior perfusão cerebral (HOSCHEID *et al.*, 2020) Estima-se que a maior adesão à dieta mediterrânea em três anos forneça entre 1,5 a 3,5 anos de proteção contra a Doença de Alzheimer (BERTI *et al.*, 2020).

Por fim, foi observado que a maioria dessas pesquisas são internacionais, o que ressalta a importância de estudos randomizados nacionais sobre esse tema que está em alta no Brasil (LEITE; GOMES; SOUZA, 2020).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O aumento da expectativa de vida conduziu a um aumento da prevalência da Doença de Alzheimer, patologia neurodegenerativa que acomete majoritariamente a população idosa. Os danos cognitivos, comportamentais e funcionais podem levar perda de capacidades e de autonomia. Estudos científicos ressaltam que a prevenção dessa doença tem associação com a promoção de hábitos saudáveis ao longo da vida, sendo que a alimentação é um dos pilares fundamentais do envelhecimento saudável.

Um padrão alimentar que se aproxime do padrão mediterrâneo demonstrou benefícios claros para a prevenção da demência, estando associada a uma menor taxa de declínio cognitivo e a um risco reduzido de desenvolvimento de Doença de Alzheimer. O efeito benéfico dessa dieta está relacionado à abundância de compostos antioxidantes e anti-inflamatórios que podem neutralizar os processos oxidativos e inflamatórios que conduzem a neurodegeneração. Esses compostos neuroprotetores da dieta mediterrânea são responsáveis por manter a integridade e função de estruturas cerebrais, bem como reduzem a formação de placas neuríticas, exercendo efeito neuroprotetor.

Apesar dos benefícios evidenciados, continuam a ser necessários mais estudos randomizados, especialmente nacionais, com maior rigor metodológico, para que se estabeleça uma associação forte entre a dieta mediterrânea e a prevenção à DA. Por isso, espera-se com esta revisão integrativa dar notoriedade ao tema na comunidade científica por sua grande relevância na sociedade atual. O conhecimento adquirido com esta pesquisa possibilita a elaboração de estratégias de prevenção para o controle da Doença de Alzheimer.

REFERÊNCIAS

- BALLARINI, T., et al. Mediterranean Diet, Alzheimer Disease Biomarkers and Brain Atrophy in Old Age. *Neurology*, v. 96, n. 24, p. e2920-e2932, 2021.
- BARANOWSKI, B. J., et al. Healthy Brain, Healthy Life: a Review of Diet and Exercise Interventions to Promote Brain Health and Reduce Alzheimer's Disease Risk. *Applied Physiology, Nutrition and Metabolism*, v. 45, n. 10, p. 1055-1065, 2019.
- BERTI, V., et al. Mediterranean Diet and 3-year Alzheimer brain biomarker changes in Middle-Aged adults. *Neurology*, v. 90, n. 20, p. e1789-e1798, 2018.
- CAETANO, L.A.O.; SILVA, F.S.; SILVEIRA C.A.B. Alzheimer, sintomas e grupos: uma revisão integrativa. *Vínculo- Revista do NESME*, v. 14, n. 2, p. 84-93, 2017.
- COSTA, P. J.; SILVA, M. S.; GUEDES, J. P. Os efeitos do uso do ômega 3 no tratamento de pacientes com Alzheimer. *Research, Society and Development*, v. 10, n.15, p. e239101522654, 2021.
- CREMONINI, A. L., et al. Nutrients in the prevention of Alzheimer's disease. *Oxidative medicine and cellular longevity*, v. 4, p. 1-20, 2019.
- FIALA, M.; et al. Omega-3 Fatty Acids Increase Amyloid- β Immunity, Energy, and Circadian Rhythm for Cognitive Protection of Alzheimer's Disease Patients Beyond Cholinesterase Inhibitors. *Journal of Alzheimer's Disease*, v. 75, n. 3, p. 993-1002. 2020.
- FREUND-LEVI, Y.; et al. Omega-3 Fatty Acid Treatment in 174 Patients With Mild to Moderate Alzheimer Disease: OmegAD Study: a Randomized Double-Blind Trial. *Archives of Neurology*, v. 63, n. 10, p. 1402-1408, 2006.

GU, Y., et al. Mediterranean diet and brain structure in a multiethnic elderly cohort. **Neurology**, v. 85, n. 20, p. 1744-1751, 2015.

GUASCH-FERRÉ, M., et al. The Mediterranean Diet and Health: a comprehensive overview. **Journal of Internal Medicine**, v. 290, n. 3, p. 549-566, 2021.

HOSCHEIDT, S. et al. Mediterranean and Western diet effects on Alzheimer's disease biomarkers, cerebral perfusion, and cognition in mid-life: A randomized trial. **Alzheimer's & Dementia**, v. 18, n. 3, p. 457-468, 2022.

KOBE, T.; et al. Combined Ômega-3 Fatty Acids, Aerobic Exercise and Cognitive Stimulation Preventes Decline in Gray Matter Volume of the Frontal, Parietal and Cingulated Córtex in Patients With Mild Cognitive Impairmant. **Neuroimage**, v. 131, p. 226-238, 2016.

LEITE, J. R. N.; GOMES, L. V. R.; SOUZA, V. R. S. Impacto da Dieta do Mediterrâneo na Doença de Alzheimer. **Revista Interdisciplinar do Pensamento Crítico**, v. 6, n. 3, 2020.

LUCIANO, M. et al. Mediterranean-type diet and brain structural change from 73 to 76 years in a Scottish cohort. **Neurology**, v. 88, n. 5, p. 449-455, 2017.

MIRANDA, A., et al. Role of Mediterranean Diet on the Prevention of Alzheimer Disease. **Revista Médica de Chile**, v. 145, n. 4, p. 501-507, 2017.

MORRIS, M. C.; et al. Consumption of Fish and n-3 Fatty Acids and Risk of Incident Alzheimer Disease. **Archives of Neurology**, v. 60, n. 7, p. 940-946, 2003.

PINTO, A. S. C. M. **Envelhecimento Saudável: o Papel da Alimentação e Nutrição**. Trabalho de Licenciatura- Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação, Universidade do Porto. Porto, p. 28, 2021.

SCHWARZ, C.; et al. Effects of Omega-3 fatty acids on resting cerebral perfusion in patients with mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. **The journal of prevention of Alzheimer's disease**, v. 5, n. 1 , p. 26-30, 2018.

SERENIKI, A.; VITAL, M.A.B.F. A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. **Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul**, v. 30, n. 1, p. 6-17, 2008.

SERRANO-POZO, A., et al. Is Alzheimer's Disease Risk Modifiable? **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 67, n. 3, p. 795-819, 2019.

SOUSA, M. J.; GUIMARÃES, J. Prevention of Alzheimer's disease: The role of the Mediterranean diet. **Revista de Nutrição**, v. 28, n. 6, p. 691-703, 2015.

WEBER, I. T., et al. Nutrição e Doença de Alzheimer no Idoso: Uma Revisão. **Estudo Interdisciplinar Envelhecimento**, v. 24, n. 3, p. 45-61, 2019.

ZANARDO, P.B.; SPEXOTO, M.C.B.; COUTINHO, V.F. Benefícios do ômega 3 na doença de Alzheimer. **Revista Inova Saúde**, v. 3, n. 1, p. 94-107, 2014.



A standard linear barcode is positioned above a series of numbers. The barcode consists of vertical black bars of varying widths on a white background.

9 786553 810976