

DESAFIOS E INOVAÇÕES EM ONCOLOGIA, CARDIOLOGIA, CUIDADOS INTENSIVOS E CIRURGIA

Organizador:
Ryan Rafael Barros de Macedo

DESAFIOS E INOVAÇÕES EM ONCOLOGIA, CARDIOLOGIA, CUIDADOS INTENSIVOS E CIRURGIA

Organizador:
Ryan Rafael Barros de Macedo

Editor Chefe

Ivanio Folmer

Bibliotecária

Aline Grazielle Benitez

Revisora Técnica

Gabriella Eldereti Machado

Diagramação

Gabriel Eldereti Machado

Capa

Ryan Rafael Barros de Macedo

Conselho Editorial

Prof. Dr. Adilson Tadeu Basquerote Silva - UNIDAVI

Prof. Dr. Astor João Schönnell Júnior - IFFAR

Prof. Dr. Alan Ricardo Costa - UFRR

Profa. Dra. Andréia Bulaty - UNESPAR

Profa. Dra. Carla da Conceição de Lima - UFVJM

Prof. Dr. Camilo Darsie de Souza - UNISC

Profa. Dra. Clarice Caldeira Leite - UFRGS

Profa. Dra. Cecilia Decarli - UFRGS

Prof. Dr. Carlos Adriano Martins - UNICID

Prof. Dr. Christian Dennys Monteiro de Oliveira - UFCE

Profa. Dra. Dayse Marinho Martins - UFMA

Prof. Dr. Deivid Alex dos Santos - UEL

Prof. Dr. Dioni Paulo Pastorio - UFRGS

Prof. Dr. Douglas Manoel Antonio de Abreu Pestana dos Santos - FASESP

Profa. Dra. Elane da Silva Barbosa - UERN

Profa. Dra. Elen Gomes Pereira - IFBA

Profa. Dra. Francielle Benini Agne Tybusch - UFN

Prof. Dr. Francisco Odécio Sales - IFCE

Prof. Dr. Francisco Ricardo Miranda Pinto - UFCAT

Prof. Dr. Gilvan Charles Cerqueira de Araújo - UCB

Prof. Dr. Ismar Inácio dos Santos Filho - UFAL

Prof. Dr. Leonardo Bigolin Jantsch - UFSM

Profa. Dra. Liziany Müller Medeiros - UFSM

Profa. Dra. Marcela Mary José da Silva - UFRB

Prof. Dr. Mateus Henrique Köhler - UFSM

Prof. Dr. Michel Canuto de Sena - UFMS

Profa. Dra. Mônica Aparecida Bortolotti - UNICENTRO

Prof. Nilton David Vilchez Galarza - UPLA

Prof. Dr. Olavo Barreto de Souza - UEPB

Prof. Dr. Rafael Nogueira Furtado - UFABC

Prof. Dr. Roberto Araújo da Silva Vasques Rabelo - UNISANTOS

Prof. Dr. Rodrigo Toledo - USCS

Prof. Dr. Rodolfo Rodrigues de Souza - UERJ

Prof. Dr. Sidnei Renato Silveira - UFSM

Prof. Dr. Thiago Ribeiro Rafagnin - UFOB

Prof. Dr. Tomás Raúl Gómez Hernández - UCLV

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

Desafios e inovações em oncologia, cardiologia, cuidados intensivos e cirurgia [livro eletrônico] / organizador Ryan Rafael Barros de Macedo. -- 1. ed. -- Santa Maria, RS : Arco Editores, 2024.
PDF

Vários autores.

Bibliografia.

ISBN 978-65-5417-389-6

1. Cardiologia 2. Cirurgia 3. Inovações médicas
4. Medicina e saúde 5. Oncologia I. Macedo, Ryan Rafael Barros de.

24-239686

CDD-610.72

Índices para catálogo sistemático:

1. Inovações médicas : Estudos em saúde 610.72

Aline Grazielle Benitez - Bibliotecária - CRB-1/3129



10.48209/978-65-5417-389-6

Esta obra é de acesso aberto.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e a autoria e respeitando a Licença Creative Commons indicada.



APRESENTAÇÃO

Tenho a satisfação de apresentar o livro “Desafios e Inovações em Oncologia, Cardiologia, Cuidados Intensivos e Cirurgia”, uma obra com seus capítulos desenvolvidos por grupos de dedicados acadêmicos e profissionais da saúde com o objetivo de explorar temas complexos e desafiadores da medicina contemporânea. Este trabalho reflete nossa motivação em abordar, de forma abrangente e inovadora, doenças e condições críticas como câncer de próstata, hepatocarcinoma, carcinoma anaplásico de tireoide, endocardite infecciosa, melanoma e gravidez ectópica.

Cada capítulo deste livro foi pensado com rigor científico e compromisso com a prática clínica, integrando conhecimentos teóricos e experiências práticas para oferecer uma visão clara e aprofundada dos avanços em diagnóstico e tratamento. Com isso, buscamos contribuir para o enriquecimento da formação e do desempenho de médicos, residentes e estudantes de medicina, além de outros profissionais da saúde que lidam com esses desafios diariamente.

O que torna esta obra especial é o trabalho colaborativo entre acadêmicos e especialistas que compartilham a paixão pelo avanço do conhecimento e pela melhoria da prática da saúde. Este livro é mais do que um guia técnico; é um recurso que inspira reflexões, atualiza práticas e valoriza o papel de cada profissional na busca por um manejo da saúde mais eficaz, ético e humano. É com esse espírito que apresento este trabalho, na esperança de que ele sirva como uma ferramenta valiosa no caminho de todos que buscam excelência no cuidado ao paciente e na pesquisa científica.

Ryan Rafael Barros de Macedo

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1

Endocardite Infecciosa: Revisão das Estratégias Diagnósticas e Suas Implicações Clínicas.....8

doi: 10.48209/978-65-5417-389-0

CAPÍTULO 2

Intervenções Cirúrgicas na Gravidez Ectópica: Uma Revisão do Tratamento.....18

doi: 10.48209/978-65-5417-389-1

CAPÍTULO 3

Diagnóstico do Melanoma: Técnicas de Detecção e Importância do Estadiamento.....27

doi: 10.48209/978-65-5417-389-2

CAPÍTULO 4

Tratamento e Manejo do Melanoma: Protocolos e Terapias Alvo 36

doi: 10.48209/978-65-5417-389-3

CAPÍTULO 5

Diagnóstico do Carcinoma Anaplásico de Tireoide: Métodos e Desafios.....47

doi: 10.48209/978-65-5417-389-4

CAPÍTULO 6

Tratamento e Manejo do Carcinoma Anaplásico de Tireoide: Estratégias e Inovações.....61

doi: 10.48209/978-65-5417-389-5

CAPÍTULO 7

Diagnóstico do Carcinoma Hepatocelular: Abordagens e Avanços Recentes.....71

doi: 10.48209/978-65-5417-389-7

CAPÍTULO 8

Manejo e Tratamento do Carcinoma Hepatocelular: Perspectivas Atuais e Novas Terapias.....83

doi: 10.48209/978-65-5417-389-8

CAPÍTULO 9

Métodos Modernos de Diagnóstico do Câncer de Próstata: Um Panorama Atual.....93

doi: 10.48209/978-65-5417-389-9

CAPÍTULO 10

Estratégias de Tratamento no Câncer de Próstata: Opções e Avanços.....105

doi: 10.48209/978-65-5417-389-A

Sobre as Autoras e os Autores.....115



ENDOCARDITE INFECCIOSA: REVISÃO DAS ESTRATÉGIAS DIAGNÓSTICAS E SUAS IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

Ryan Rafael Barros de Macedo

Ana Luiza Oliveira Veras

Leandro Pereira de Lima Moraes

Thais Coutinho da Silva

José Luís de Oliveira

Paula Vitória Nuernberg

Natália Geyse Lopes Santos

Anna Livia Dantas Braga

Anderson Ricardo Gomes Pereira

Laura Moura dos Santos

Maria Júlia Forechi Crispim

Arthur Passos Marchese

Vitória da Costa Martins

Maria Eduarda Faria Flâmia Diniz

Laura Martins de Araujo

Doi: 10.48209/978-65-5417-389-0

Introdução

A endocardite infecciosa (EI) é uma infecção que afeta o endotélio cardíaco. Sua incidência anual varia de 3 a 10 casos por 100.000 habitantes, e a mortalidade pode alcançar até 30% dentro de 30 dias. A epidemiologia da EI tem se modificado ao longo do tempo, com a endocardite relacionada a procedimentos de saúde agora representando de 25 a 30% dos casos em populações atuais, devido ao aumento no uso de cateteres intravenosos e dispositivos intra-

cardíacos. Atualmente, o *Staphylococcus aureus* é identificado como o agente causador mais comum de EI, responsável por cerca de 26,6% dos casos, seguido pelos estreptococos do grupo viridans, que correspondem a 18,7%, outros tipos de estreptococos com 17,5%, e enterococos com 10,5%. Esses patógenos em conjunto são responsáveis por 80 a 90% dos casos de endocardite (RAJANI, RONAK et al., 2020).

A EI é considerada uma condição com taxa de mortalidade de 100% na ausência de tratamento. Embora a doença seja reconhecida desde o século XIX, mudanças epidemiológicas importantes foram observadas, especialmente nos últimos anos, coincidindo com os avanços no diagnóstico, que fundamentam este artigo (OSTERGAARD, LAUGE et al., 2022).

Metodologia

A metodologia deste trabalho consistiu em uma revisão de literatura sistemática sobre a endocardite infecciosa. A pesquisa foi conduzida na base de dados PubMed, uma das principais fontes de literatura científica na área da saúde. Foram selecionados artigos publicados entre 2019 e 2024, garantindo a atualidade das informações. Os descritores utilizados na busca foram «infectious endocarditis», permitindo a identificação de estudos relevantes sobre a patologia.

Após a busca inicial, os resultados foram filtrados para incluir apenas artigos em inglês, revisões sistemáticas, estudos clínicos e ensaios controlados, assegurando a qualidade das evidências. No total, foram selecionados quatro artigos que atendiam aos critérios de inclusão. Esses artigos foram lidos e analisados quanto à sua relevância, metodologia e resultados. As informações coletadas foram organizadas de forma a abordar aspectos como epidemiologia, diagnóstico, tratamento e evolução da endocardite infecciosa.

Essa abordagem sistemática possibilitou a obtenção de uma visão abrangente sobre a endocardite infecciosa, contribuindo para a fundamentação do trabalho e para a discussão de suas principais questões clínicas.

Diagnóstico da Endocardite Infecciosa

A patogênese da endocardite infecciosa é explicada pela teoria multihit, onde a lesão endotelial e a bacteremia são consideradas precursoras essenciais. Embora lesões orais, gastrointestinais e urogenitais tenham sido tradicionalmente os principais focos infecciosos, hoje, procedimentos médicos e infecções crônicas também estão frequentemente associados à bacteremia. Após a adesão bacteriana e a inflamação local, ocorre a colonização e o crescimento bacteriano, levando à destruição valvar e complicações trombóticas (REZAR, RICHARD et al., 2020).

Para o diagnóstico da EI, as diretrizes recomendam o uso dos critérios modificados de Duke, que incluem características clínicas, biomarcadores e modalidades de imagem. Os pacientes são classificados como “EI definitiva”, “EI provável” ou “EI rejeitada”. Quando a suspeita de EI é levantada, o tratamento inicial envolve antibióticos intravenosos e o controle da fonte infecciosa. A cirurgia cardíaca pode ser necessária em casos de insuficiência cardíaca aguda ou infecção descontrolada. A formação de uma equipe multidisciplinar, composta por cardiologistas, cirurgiões, anesthesiologistas e infectologistas, é crucial para otimizar os resultados e decidir sobre a necessidade de intervenção cirúrgica (REZAR, RICHARD et al., 2020).

Imagens

Ecocardiograma

A ecocardiografia é um exame não invasivo que utiliza ondas sonoras para gerar imagens em movimento do coração, permitindo avaliar o tamanho, a forma e o funcionamento das válvulas e câmaras cardíacas. Este método é eficaz na detecção de coágulos sanguíneos, anomalias na aorta e acúmulo de líquido no pericárdio, sendo também utilizado para identificar problemas cardíacos em bebês e crianças (KHALEDI, MANSOOR et al., 2022). A ecocardiografia

transtorácica (ETT) deve ser solicitada em casos de forte suspeita clínica de EI e, preferencialmente, quando os resultados das hemoculturas estão disponíveis. Vale ressaltar que pequenas massas ecogênicas móveis nas superfícies cardíacas são frequentemente observadas e podem indicar áreas de degeneração valvar, mesmo na ausência de infecção (RAJANI, RONAK et al., 2020).

A ETT, que transmite som através da parede torácica, permite a visualização de vegetações e a avaliação da função cardíaca. Com o avanço da ecocardiografia transesofágica (ETE), que utiliza uma sonda posicionada no esôfago, a capacidade de detecção foi significativamente aprimorada. A ETE é mais sensível e consegue identificar pequenas vegetações, infecções em válvulas cardíacas protéticas, eletrodos de marcapasso infectados e abscessos perivalvulares. Além disso, a ETT foi aprimorada com a introdução da segunda imagem harmônica, aumentando ainda mais a precisão dos diagnósticos (KHALEDI, MANSOOR et al., 2022).

Tomografia Computadorizada Multi-Slide (MSCT)

A tomografia computadorizada multi-slice controlada por ECG (MSCT) tem se mostrado eficaz e competitiva em relação à ecocardiografia transesofágica (ETE) para diagnosticar endocardite em válvulas protéticas aórticas, podendo ser utilizada como uma técnica complementar. Essa modalidade é particularmente útil quando a anatomia não é claramente visível por meio da ecocardiografia. Os resultados obtidos pela MSCT em casos de endocardite incluem a identificação de vegetações (embora a TTE seja mais sensível para pequenas vegetações), perfurações valvares, aneurismas, espessamento das válvulas, abscessos perivalvares, pseudoaneurismas e fístulas (REZAR, RICHARD et al., 2020).

No contexto da endocardite em válvulas protéticas, a tomografia pode avaliar de forma dinâmica o movimento das vegetações e a deiscência da válvula, além de examinar o envolvimento perivalvar, que muitas vezes é difícu-

tado por sombras acústicas na ecocardiografia. Estudos sugerem que a MSCT pode ser mais eficaz na avaliação de válvulas mecânicas, enquanto a TTE se destaca em válvulas bioprotéticas. Contudo, certas válvulas protéticas podem gerar artefatos que dificultam a interpretação das imagens por meio da MSCT, tornando a avaliação inviável (REZAR, RICHARD et al., 2020).

Além disso, a tomografia computadorizada pode ser utilizada para analisar a anatomia cardíaca, como as artérias coronárias, e complicações em pacientes que passaram por cirurgia, incluindo questões cerebrais e lesões intratorácicas e intra-abdominais, como infartos e abscessos. Existem poucos estudos sobre a eficácia da MSCT em dispositivos cardíacos que não sejam válvulas protéticas. Para dispositivos de assistência ventricular esquerda, a identificação de grandes coleções de fluidos ao redor do implante pode sugerir uma infecção. No que diz respeito à endocardite em outros dispositivos, a imagem nuclear combinada com tomografia (SPECT/PET-CT) pode fornecer informações diagnósticas úteis. As limitações da MSCT incluem a exposição à radiação ionizante, a dependência da frequência cardíaca para a qualidade das imagens e o potencial de nefrotoxicidade associada ao uso de contrastes iodados (REZAR, RICHARD et al., 2020).

Ressonância Magnética

A ressonância magnética cardíaca pode ser útil no diagnóstico de EI, especialmente ao identificar o realce tardio do endotélio, além de mostrar o envolvimento das válvulas e das áreas perivalvares. Contudo, há poucos estudos sobre seu uso em casos de EI associada a dispositivos, e os implantes podem gerar artefatos que dificultam o diagnóstico. O principal papel da ressonância magnética na avaliação da EI é a imagem do sistema nervoso central, onde apresenta maior sensibilidade em comparação com a tomografia computadorizada multi-slice (REZAR, RICHARD et al., 2020).

As diretrizes indicam que a ressonância magnética cerebral sistemática é considerada um critério menor de Duke e pode influenciar a abordagem diag-

nóstica em até 28% dos pacientes com lesões cerebrais associadas à EI, mesmo na ausência de sintomas neurológicos. Os achados típicos incluem lesões isquêmicas, hemorragias, abscessos e aneurismas micóticos. Para pacientes que apresentam manifestações neurológicas, a ressonância magnética pode detalhar a quantidade e o tipo de lesões cerebrais, o que pode afetar o momento da intervenção cirúrgica (REZAR, RICHARD et al., 2020).

Embora a ressonância magnética abdominal também possa ser realizada e reproduza lesões isquêmicas e hemorrágicas, além de abscessos, um estudo não observou mudanças significativas no tratamento clínico para pacientes com EI. Entre as limitações desse método, estão a necessidade de dispositivos cardíacos compatíveis com ressonância magnética, a presença de artefatos e a duração do exame, que pode ser um desafio para pacientes gravemente enfermos (REZAR, RICHARD et al., 2020).

PET-CT e SPECT

A tomografia por emissão de pósitrons com 18F-fluorodeoxiglicose (PET-CT) e a tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) com leucócitos marcados com tecnécio têm sido utilizadas para diagnosticar a endocardite infecciosa (EI) e suas manifestações extracardíacas há algum tempo. No entanto, devido à sua baixa sensibilidade, esses métodos não são recomendados para casos suspeitos de endocardite em válvulas nativas (REZAR, RICHARD et al., 2020).

No que diz respeito à aplicação da PET-CT em válvulas protéticas, Gomes et al. revisaram 13 estudos, constatando uma sensibilidade geral que varia entre 73% e 100%, com especificidade entre 71% e 100%. A combinação da PET-CT com os critérios modificados de Duke mostrou aumentar ainda mais a sensibilidade do diagnóstico. O Colégio Europeu de Cardiologia observou que a utilização da PET-CT pode levar a resultados falso-positivos no período pós-operatório imediato devido à inflamação. No entanto, essa recomendação gerou controvérsia, sugerindo que a atenção deve ser direcionada à aparência

da captação de FDG, em vez de à captação em geral. Diferenças visuais na captação podem indicar normalidade ou patologia; por exemplo, uma captação leve, simétrica e homogênea ao redor de uma válvula protética pode ser considerada normal, enquanto uma captação intensa, focal e não homogênea deve ser interpretada como patológica (REZAR, RICHARD et al., 2020).

Microbiológico

As hemoculturas positivas desempenham um papel fundamental no diagnóstico da EI, permitindo a identificação de microrganismos e a realização de testes de suscetibilidade. Para uma coleta adequada, é recomendado obter três amostras de sangue (10 mL cada) em frascos aeróbicos e anaeróbicos, com intervalos de pelo menos uma hora entre coletas em locais de acesso distintos, seguindo rigorosamente a técnica asséptica. Hemoculturas positivas isoladas podem ser inconclusivas para o diagnóstico de EI; no entanto, a persistência de bacteremia com o mesmo organismo em múltiplos frascos é um indicativo forte (RAJANI, RONAK et al., 2020).

Se não houver crescimento nas hemoculturas, mas a suspeita clínica de EI se mantiver alta, especialmente na ausência de tratamento antibiótico prévio, pode ser necessário prolongar a incubação das amostras e realizar testes sorológicos, após consulta com um especialista em doenças infecciosas. É importante considerar causas de endocardite com culturas negativas, como espécies de *Bartonella*, *Coxiella burnetii*, *Tropheryma whipplei* e alguns fungos, especialmente *Aspergillus* spp. Em casos de cirurgia valvar, a análise por PCR do tecido valvar pode identificar o agente infeccioso na maioria das situações. A PCR de sangue total não é recomendada devido à sua baixa sensibilidade. Se todos os testes microbiológicos forem negativos, deve-se investigar outras causas, como endocardite trombótica não bacteriana associada a malignidades, estados hipercoaguláveis, lúpus eritematoso sistêmico (endocardite de Libman–Sacks) e traumas (RAJANI, RONAK et al., 2020).

QUADRO 1. Retirado de RAJANI, RONAK et al., 2020.

QUADRO 1. Critérios de Duke modificados para endocardite. Endocardite infecciosa definitiva = duas maiores, ou uma maior e três menores, ou cinco menores; endocardite infecciosa possível = uma maior e uma menor, ou três menores.	
Principais critérios:	
> hemoculturas:	
> microrganismos típicos consistentes com IE de duas hemoculturas separadas:	
> estreptococos do grupo viridans, <i>Streptococo bovis</i> grupo, grupo HACEK, <i>Stafilococo aureus</i> ; ou	
> enterococos adquiridos na comunidade com ausência de foco primário; ou	
> microrganismos consistentes com IE de hemoculturas persistentemente positivas:	
> ≥2 hemoculturas positivas colhidas com intervalo >12 horas; ou	
> todos os três ou a maioria dos ≥4 hemoculturas separadas (primeira e última amostra ≥1 hora de intervalo); ou	
> hemocultura positiva única para <i>Coxiella burnetii</i> ou título de anticorpo IgG de fase >1:800	
> imagem:	
> ecocardiograma positivo para EI:	
> vegetação	
> abscesso, pseudoaneurisma ou fístula intracardiaca	
> perfuração valvular ou aneurisma	
> nova deiscência parcial de válvula protética	
> atividade anormal ao redor do local de uma válvula protética detectada por PET/CT assumindo >3 meses após a cirurgia ou leucócitos radiomarcados-SPECT/CT	
> lesões paravalvares definitivas por TC cardíaca.	
Critérios menores:	
> condição cardíaca predisponente ou uso de drogas intravenosas	
> febre >38°C	
> fenômenos vasculares (incluindo aqueles detectados apenas por imagem): êmbolos arteriais, infarto esplênico, aneurismas micóticos, hemorragia intracraniana e lesões de Janeway	
> fenômenos imunológicos: glomerulonefrite, nódulos de Osler, manchas de Roth e fator reumatoide	
> evidência microbiológica: hemoculturas positivas que não atendem aos principais critérios acima ou evidência sorológica de infecção com organismo consistente com EI.	
TC = tomografia computadorizada; HACEK = <i>Haemophilus</i> espécies, <i>Bactérias agregadas</i> espécies, <i>Bactérias</i> <i>Cardiobacterium hominis</i> , <i>Eikenella corrodens</i> , <i>Reielaspp</i> ; IE = endocardite infecciosa; IgG = imunoglobulina G; PET = tomografia por emissão de pósitrons; SPECT = tomografia computadorizada por emissão de fóton único.	

Discussão

A endocardite infecciosa (EI) continua a ser um desafio significativo na prática clínica, não apenas devido à sua complexidade diagnóstica, mas também pela sua evolução epidemiológica. A prevalência crescente de endocardite associada a procedimentos de saúde reflete a realidade contemporânea do uso intensivo de dispositivos médicos, como cateteres e próteses. A identificação do *Staphylococcus aureus* como o patógeno predominante ressalta a necessidade de vigilância e tratamento apropriado, uma vez que este agente é frequentemente associado a formas mais agressivas da doença.

O diagnóstico precoce e preciso da EI é crucial, dado que a mortalidade pode ser elevada em casos não tratados. A aplicação dos critérios modificados

de Duke, juntamente com o uso de modalidades de imagem avançadas, como ecocardiografia, tomografia e ressonância magnética, demonstrou ser essencial para a estratificação adequada dos pacientes. A ecocardiografia transtorácica (ETT) e a ecocardiografia transesofágica (ETE) oferecem uma avaliação visual detalhada das estruturas cardíacas e da presença de vegetações, mas cada método tem suas limitações, o que enfatiza a importância de uma abordagem diagnóstica multimodal.

Ademais, a utilização de métodos de imagem como PET-CT e SPECT está se expandindo, embora sua sensibilidade varie e o risco de resultados falso-positivos deva ser considerado, especialmente em contextos pós-operatórios. A necessidade de coleta adequada de hemoculturas para identificação microbiológica não pode ser subestimada, uma vez que a detecção de microrganismos patogênicos é fundamental para orientar o tratamento.

Conclusão

A endocardite infecciosa representa uma condição clínica desafiadora, demandando uma abordagem cuidadosa e integrada para diagnóstico e tratamento. A evolução das práticas diagnósticas, incluindo o uso de critérios baseados em evidências, técnicas de imagem avançadas e a análise microbiológica, é fundamental para melhorar os desfechos clínicos. A formação de equipes multidisciplinares é essencial para o gerenciamento eficaz dos pacientes, garantindo que as decisões terapêuticas sejam baseadas em uma avaliação abrangente.

Embora os avanços na medicina tenham permitido um melhor entendimento e manejo da EI, a mortalidade ainda permanece alta, sublinhando a importância de pesquisas contínuas para aprimorar estratégias diagnósticas e terapêuticas. É vital que profissionais de saúde permaneçam atentos às mudanças epidemiológicas e adaptem suas abordagens conforme necessário, promovendo assim uma resposta mais eficaz a essa infecção potencialmente fatal.

Referências Bibliográficas

KHALEDI, MANSOOR et al. Infective endocarditis by HACEK: a review. *Journal of Cardiothoracic Surgery*, [S. l.], p. 1-8, 2022. DOI: 10.1186/s13019-022-01932-5

OSTERGAARD, LAUGE et al. Infeksiøs endokarditis. *UGESKRIFT FOR LÆGER*, [S. l.], p. 1-9, 2022.

RAJANI, RONAK et al. Infective endocarditis: A contemporary update. *Clinical Medicine* 2020 Vol 20, [S. l.], p. 31-35, 2020.

REZAR, RICHARD et al. Infective endocarditis: A review of current therapy and future challenges. *Hellenic Journal of Cardiology*, [S. l.], p. 190-200, 2020. DOI: 10.1016/j.hjc.2020.10.007



INTERVENÇÕES CIRÚRGICAS NA GRAVIDEZ ECTÓPICA: UMA REVISÃO DO TRATAMENTO

Ryan Rafael Barros de Macedo

Paula Vitória Nuernberg

Rafaele Pereira de Carvalho

Jamylle Cantanhêde da Silva Bayma

Edyleda Fernanda Evencio de Lima

Rafaela Santos de Barros

Gustavo Francisco Santos da Silva

Luís Fernando Rosa

Almiro Sadao Massuda Filho

Ruan Pelicioni Melotti

Luize Carvalho Motta

Anniele Fernanda Duarte dos Santos

Adriano Batista Mota Ribeiro

Gleycivan de Oliveira Gomes

Salmo Azambuja de Oliveira

Doi: 10.48209/978-65-5417-389-1

Introdução

A gravidez ectópica, caracterizada pela implantação do blastocisto fora da cavidade uterina, representa uma condição clínica com implicações significativas para a saúde materna. Com uma prevalência de 1% a 2% em gestações, essa condição é uma das principais causas de mortalidade materna no primeiro trimestre (HENDRIKS; ROSENBERG; PRINE, 2020; NIELSEN; MØLLER; GLAVIND-KRISTENSEN, 2020). O tratamento da gravi-

dez ectópica é crucial não apenas para a preservação da vida da paciente, mas também para a manutenção da fertilidade futura.

As abordagens terapêuticas para gestações ectópicas confirmadas incluem opções médicas, cirúrgicas e expectantes, que devem ser escolhidas com base em fatores como os níveis de β -gonadotrofina coriônica humana (β -hCG), a estabilidade hemodinâmica e o risco de ruptura (MULLANY et al., 2023). O tratamento médico com metotrexato é frequentemente utilizado em casos selecionados, especialmente quando a gestação ectópica é diagnosticada precocemente e a paciente está hemodinamicamente estável. Este fármaco atua inibindo a divisão celular e, quando administrado corretamente, pode ser eficaz na resolução da gravidez ectópica sem a necessidade de intervenções cirúrgicas.

Entretanto, em casos onde há risco de ruptura ou quando o tratamento médico não é viável, as opções cirúrgicas tornam-se necessárias. A laparoscopia é a abordagem preferida, permitindo uma ressecção tubária parcial ou total, conforme a localização da ectopia. Procedimentos mais inovadores, como a anastomose tubária após ressecção, têm sido desenvolvidos com o intuito de preservar a fertilidade, oferecendo às pacientes a possibilidade de concepção futura (MULLANY et al., 2023). Além disso, a embolização da artéria uterina tem emergido como uma alternativa interessante, especialmente quando combinada com a infusão intrauterina de metotrexato, visando reduzir os danos às estruturas reprodutivas.

Ainda, é importante considerar a dimensão psicológica do tratamento da gravidez ectópica. Intervenções que abordam a saúde mental das pacientes têm se mostrado valiosas, uma vez que o impacto emocional de um diagnóstico de gravidez ectópica pode ser significativo. Programas de suporte psicológico são, portanto, recomendados como parte integrante do manejo global da paciente.

Este artigo revisa as estratégias de tratamento para a gravidez ectópica, ressaltando os avanços recentes e as inovações que visam não apenas a segurança e a saúde imediata da paciente, mas também a preservação de sua fertilidade e bem-estar psicológico.

Método

Este estudo é uma revisão bibliográfica que visa sintetizar as informações mais recentes sobre intervenções cirúrgicas na gravidez ectópica, com foco nas estratégias de tratamento. Para realizar a pesquisa, foram utilizados artigos publicados nos últimos cinco anos, localizados na base de dados PubMed, a fim de garantir a relevância e atualidade dos dados.

A identificação dos artigos foi feita por meio de uma busca sistemática utilizando os descritores “Pregnancy”, “Ectopic” e “treatment”. Essa busca incluiu filtros que restringiram os resultados a estudos revisados por pares que abordassem especificamente o tratamento cirúrgico da gravidez ectópica.

Os critérios de inclusão definidos para a seleção dos artigos foram os seguintes: primeiramente, somente foram considerados artigos publicados nos últimos cinco anos. Além disso, era necessário que os estudos abordassem intervenções cirúrgicas no tratamento da gravidez ectópica e estivessem disponíveis na base de dados PubMed.

Em contrapartida, os critérios de exclusão foram claramente estabelecidos. Artigos que não atendiam aos requisitos de inclusão foram desconsiderados, assim como aqueles que não estavam disponíveis na PubMed. Também foram excluídos revisões, comentários ou artigos editoriais que não apresentavam dados originais relevantes.

Os dados extraídos de cada artigo incluíram informações sobre os tipos de intervenções cirúrgicas, resultados clínicos, complicações e aspectos relacionados à preservação da fertilidade.

A análise dos dados foi realizada de forma qualitativa, com uma síntese das informações apresentadas nos estudos incluídos. Essa abordagem sistemática garante a reprodutibilidade do estudo e a transparência do processo, permitindo que futuras pesquisas possam ser baseadas nas informações aqui apresentadas.

Tratamento Cirúrgico

O tratamento cirúrgico da gravidez ectópica é uma abordagem fundamental que pode ser realizada por laparoscopia, especialmente quando a condição é reconhecida no primeiro trimestre. Anteriormente, a laparotomia era a técnica preferida, principalmente em casos de gestações localizadas em áreas altamente vascularizadas. Contudo, com os avanços na cirurgia laparoscópica, novas técnicas foram desenvolvidas para o controle eficaz do sangramento, minimizando a necessidade de abordagens mais invasivas.

As intervenções cirúrgicas mais comuns para tratar a gravidez ectópica incluem a salpingostomia e a salpingectomia. A salpingostomia envolve a remoção da gestação ectópica através de uma incisão na trompa de Falópio, preservando assim a estrutura tubária. Essa abordagem é geralmente preferida em pacientes que desejam manter a fertilidade, principalmente se as trompas de Falópio contralaterais estão normais. Em contraste, a salpingectomia, que implica na remoção parcial ou total da trompa de Falópio, é frequentemente indicada em situações onde há gestações ectópicas que medem 5 cm ou mais, apresentam dano tubário significativo, ruptura, sangramento ou em pacientes que já se submeteram a laqueadura tubária. (MULLANY et al., 2023)

Após a realização da salpingectomia, a confirmação patológica da gestação ectópica removida é geralmente suficiente para validar o sucesso do procedimento. Por outro lado, a salpingostomia requer um acompanhamento cuidadoso dos níveis de β -hCG, uma vez que a retenção de tecido trofoblástico residual pode ocorrer em aproximadamente 20% dos casos, necessitando de intervenções adicionais com metotrexato. (MULLANY et al., 2023)

A literatura médica indica que o tratamento cirúrgico apresenta uma taxa de sucesso maior na interrupção da gravidez ectópica em comparação com o tratamento médico, sendo recomendado para pacientes que apresentam sinais de ruptura ou instabilidade hemodinâmica, além de aquelas com con-

traindicações ao uso de medicamentos. (MULLANY et al., 2023) Não existem evidências consistentes que indiquem uma diferença significativa entre as abordagens cirúrgicas e médicas em relação à fertilidade futura, embora algumas exceções possam ser consideradas.

As intervenções cirúrgicas, entretanto, não estão isentas de riscos. Complicações como lesões secundárias, perda de sangue e complicações anestésicas devem ser cuidadosamente consideradas durante a decisão terapêutica. (MULLANY et al., 2023) O tratamento cirúrgico, em casos mais avançados da condição, frequentemente demonstra um sucesso superior ao metotrexato, especialmente quando a presença de um embrião com atividade cardíaca fetal fora do útero é identificada, tornando o tratamento cirúrgico uma prioridade. (HENDRIKS; ROSENBERG; PRINE, 2020)

Além disso, fatores sociais, como o acesso limitado a exames laboratoriais frequentes, podem influenciar a decisão pela gestão cirúrgica, sendo esta uma opção mais segura para algumas pacientes. (HENDRIKS; ROSENBERG; PRINE, 2020) Quando o metotrexato não é indicado ou não é a preferência da paciente, o tratamento cirúrgico pode ser realizado preferencialmente por laparoscopia, desde que a paciente esteja estável. (HENDRIKS; ROSENBERG; PRINE, 2020)

Ensaio clínicos randomizados demonstram que não há diferenças significativas nas sequelas entre a administração de metotrexato e a cirurgia laparoscópica poupadora de trompa, em termos de taxas de futuras gestações intrauterinas e risco de nova gravidez ectópica. (HENDRIKS; ROSENBERG; PRINE, 2020) Assim, a escolha da abordagem cirúrgica deve ser realizada em conjunto com a paciente, levando em consideração suas preferências e as condições clínicas específicas apresentadas, sempre com o objetivo de otimizar tanto a segurança quanto a preservação da fertilidade.

Resultados e Discussão

A gravidez ectópica é uma condição que exige intervenções rápidas e eficazes, dada a sua potencial gravidade e implicações para a saúde materna. A literatura evidencia que o tratamento cirúrgico, particularmente a abordagem laparoscópica, emergiu como uma técnica preferencial, especialmente quando a gravidez ectópica é diagnosticada no primeiro trimestre. A evolução das técnicas cirúrgicas, incluindo a salpingostomia e a salpingectomia, reflete não apenas a necessidade de um controle eficiente do sangramento, mas também a preocupação com a preservação da fertilidade futura das pacientes. (MULLANY et al., 2023)

A salpingostomia, ao permitir a remoção da gravidez ectópica com a preservação da trompa de Falópio, é frequentemente indicada para pacientes que desejam conceber no futuro. Em contrapartida, a salpingectomia, que envolve a remoção da trompa, é frequentemente necessária em casos de gestações ectópicas mais avançadas ou complicadas, onde há risco de ruptura ou hemorragia. (MULLANY et al., 2023) Esses critérios de escolha são fundamentais, pois o tratamento cirúrgico não apenas deve abordar a emergência clínica, mas também considerar as implicações a longo prazo para a saúde reprodutiva da mulher.

As taxas de sucesso associadas ao tratamento cirúrgico superam as do tratamento médico com metotrexato, especialmente em casos onde há sinais de instabilidade hemodinâmica. (HENDRIKS; ROSENBERG; PRINE, 2020) A capacidade de realizar uma intervenção cirúrgica, muitas vezes de forma minimamente invasiva, não só melhora os resultados imediatos, mas também tem se mostrado crucial para a recuperação da fertilidade. No entanto, o manejo cirúrgico não está isento de riscos. Complicações como lesões secundárias e perda de sangue são preocupações reais que os médicos devem considerar ao decidir o melhor curso de ação. (MULLANY et al., 2023)

Outro aspecto significativo que merece destaque é a influência de fatores sociais na escolha do tratamento. O acesso limitado a cuidados de saúde e a dificuldade em realizar exames laboratoriais frequentes podem impactar a decisão das pacientes, levando muitas a optarem por abordagens cirúrgicas como uma solução mais segura e eficaz. (HENDRIKS; ROSENBERG; PRINE, 2020) A discussão sobre o tratamento deve, portanto, englobar não apenas as considerações médicas, mas também as circunstâncias sociais que afetam as pacientes.

A revisão realizada neste estudo destaca a eficácia do tratamento cirúrgico da gravidez ectópica, evidenciando uma taxa de sucesso superior em comparação ao tratamento médico com metotrexato, especialmente em situações críticas onde a saúde da paciente está em risco. As intervenções cirúrgicas mais prevalentes, salpingostomia e salpingectomia, apresentam resultados satisfatórios, com a primeira sendo preferida para a preservação da fertilidade, enquanto a segunda é necessária em casos mais complicados.

Os dados coletados indicam que a abordagem laparoscópica não apenas minimiza o trauma cirúrgico, mas também resulta em um período de recuperação mais rápido, permitindo que as pacientes retornem mais rapidamente às suas atividades normais. A análise das taxas de complicações revela que, embora existam riscos associados, a maioria das pacientes apresenta recuperação sem eventos adversos significativos. As complicações, quando presentes, tendem a ser menores e mais manejáveis, reforçando a segurança da laparoscopia como técnica preferencial.

Além disso, o acompanhamento dos níveis de β -hCG após salpingostomia é crucial para monitorar a ausência de tecido trofoblástico residual, evidenciando a necessidade de uma gestão cuidadosa mesmo após o tratamento cirúrgico. (MULLANY et al., 2023) Esses resultados ressaltam a importância de um manejo abrangente que inclua considerações físicas e psicológicas, assegurando que as pacientes recebam não apenas o tratamento adequado, mas também o suporte necessário para enfrentar as implicações emocionais da condição.

Em suma, os avanços nas intervenções cirúrgicas para a gravidez ectópica representam um progresso significativo na abordagem dessa condição complexa. A escolha do tratamento deve ser individualizada, considerando não apenas os aspectos clínicos, mas também o contexto social e as preferências da paciente, garantindo que as decisões terapêuticas sejam informadas e alinhadas com os desejos de cada mulher.

Conclusão

A gravidez ectópica permanece como uma condição desafiadora que exige uma abordagem clínica ágil e eficaz. Este estudo revisou as intervenções cirúrgicas disponíveis, enfatizando a importância da laparoscopia como a técnica preferencial, especialmente em casos diagnosticados no primeiro trimestre. As opções de salpingostomia e salpingectomia oferecem soluções distintas, cada uma com suas indicações específicas, visando não apenas a resolução da emergência clínica, mas também a preservação da fertilidade futura das pacientes.

Os dados revisados evidenciam que o tratamento cirúrgico apresenta taxas de sucesso superiores ao tratamento médico em situações críticas, como a presença de sinais de ruptura ou instabilidade hemodinâmica. Além disso, a análise dos resultados sugere que, embora o tratamento cirúrgico não seja isento de riscos, as complicações são geralmente manejáveis, reforçando a segurança das intervenções laparoscópicas.

Outro ponto crucial abordado é a necessidade de considerar fatores sociais e psicológicos que influenciam a decisão terapêutica. O suporte psicológico e a comunicação clara entre médicos e pacientes são fundamentais para garantir um manejo integral, promovendo não apenas a saúde física, mas também o bem-estar emocional das mulheres afetadas por essa condição.

Em suma, este trabalho destaca os avanços nas intervenções cirúrgicas para a gravidez ectópica, sublinhando a importância de abordagens personalizadas

que respeitem as necessidades e desejos individuais das pacientes. O contínuo aprimoramento das técnicas cirúrgicas, aliado a uma compreensão abrangente das implicações sociais e emocionais, contribuirá para melhores desfechos e qualidade de vida para as mulheres afetadas por essa condição.

Referências Bibliográficas

HENDRIKS, E.; ROSENBERG, R.; PRINE, L. Ectopic Pregnancy: Diagnosis and Management. *American Family Physician*, v. 101, n. 10, p. 599–606, 15 maio 2020.

MULLANY, K. et al. Overview of ectopic pregnancy diagnosis, management, and innovation. *Women's Health*, v. 19, p. 17455057231160349, jan. 2023.

NIELSEN, S. K.; MØLLER, C.; GLAVIND-KRISTENSEN, M. [Abdominal ectopic pregnancy]. *Ugeskrift for Læger*, v. 182, n. 15, p. V08190467, 6 abr. 2020.



DIAGNÓSTICO DO MELANOMA: TÉCNICAS DE DETECÇÃO E IMPORTÂNCIA DO ESTADIAMENTO

Ryan Rafael Barros De Macedo

Marcio Ribeiro Lucena

Ludmilla Bernardo Gomes

Pedro Haruo Aguiar Sebata

Izabely Cristina Do Nascimento

Caroline Da Silva Braga

Ana Carolina Silva Dos Santos Carivar

Francisnei Freitas Santos

Amanda Bello Zeidan

Bianca Yuri Akieda

Pedro Henrique Moura Teixeira

Hildo Santiago Reis De Aguiar

Maria Eduarda Dorneles Ferraz

Kleyton Pereira De Lima

Rafaela Santos De Barros

Doi: 10.48209/978-65-5417-389-2

Introdução

O melanoma cutâneo primário (MC) tem demonstrado uma crescente incidência global, com cerca de 132.000 novos casos diagnosticados anualmente, e se destaca como a principal causa de morte entre os cânceres de pele. (VILLANI et al., 2022) O prognóstico do melanoma está diretamente relacionado ao estadiamento no momento do diagnóstico, sendo que, quando localizado, a taxa de sobrevida em cinco anos alcança 98,3%, mas cai drasticamente para 16% na

presença de metástases. (VILLANI et al., 2022) A classificação do melanoma em estágios (I a IV) é fundamentada principalmente na espessura tumoral (pontuação de Breslow), no envolvimento dos linfonodos e na presença de metástases, permitindo diferenciar casos de doença localizada (estágios I e II) de casos com metástase regional ou à distância (estágios III e IV). (VILLANI et al., 2022)

Nos estágios iniciais, a maioria dos melanomas pode ser tratada com sucesso por meio de excisão cirúrgica, incluindo a biópsia de linfonodo sentinela em casos selecionados. (VILLANI et al., 2022) No entanto, o manejo do melanoma avançado continua desafiador devido ao alto grau de mutações e à capacidade do tumor de escapar das respostas imunológicas do hospedeiro. Avanços recentes na compreensão da patogênese do melanoma e o desenvolvimento de terapias imunológicas, vacinas e abordagens moleculares têm transformado o tratamento do melanoma avançado, melhorando de forma significativa as taxas de sobrevida. (VILLANI et al., 2022)

O melanoma da unidade ungueal (NUM), classificado como subungueal, ungueal ou periungueal, exemplifica a diversidade clínica do melanoma e ilustra a importância de um diagnóstico preciso. Estudos demonstram que os NUMs geralmente se originam na matriz ungueal, onde há maior concentração de melanócitos, os quais proliferam atipicamente e formam o tumor. (CONWAY et al., 2023) Em contraste com outros tipos de melanoma, o NUM representa uma menor proporção dos casos (2-3%) e requer atenção especial nas técnicas de detecção, dada sua localização atípica. (CONWAY et al., 2023)

A conscientização sobre a letalidade do melanoma motivou esforços globais na triagem e detecção precoce, resultando em um aumento significativo no diagnóstico de melanomas em fases iniciais, particularmente em populações de pele clara. (WASEH; LEE, 2023) O diagnóstico de melanoma evoluiu além da avaliação histológica convencional, incorporando tecnologias moleculares que aprimoram a precisão diagnóstica e guiam o tratamento personalizado. Este

artigo revisa os avanços recentes nas estratégias de diagnóstico e estadiamento do melanoma, ressaltando sua importância na redução da morbidade e mortalidade associadas a essa condição potencialmente fatal. (WASEH; LEE, 2023)

Método

Trata-se de uma revisão narrativa realizada no período de outubro de 2024, por meio de pesquisa na base de dados PubMed. Foram utilizados os descritores: “melanoma”, “diagnóstico”, “técnicas de detecção” e “estadiamento”. Desta busca, foram encontrados artigos, que posteriormente foram submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos publicados nos idiomas inglês, italiano e português; publicados no período de 2019 a 2024; que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, como técnicas de diagnóstico e estadiamento do melanoma; e estudos do tipo revisão ou meta-análise, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão incluíram: artigos duplicados, disponibilizados apenas na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta do estudo e que não atendiam aos demais critérios de inclusão. Após a aplicação dos critérios de seleção, foram selecionados 3 artigos que foram submetidos para coleta de dados.

Diagnóstico

O diagnóstico do melanoma (MEL) é um processo complexo que envolve a classificação clinicopatológica, avaliação clínica e técnicas de imagem. A classificação clinicopatológica do melanoma, amplamente utilizada na prática clínica devido à sua simplicidade, é dividida em quatro subtipos principais: lentigo maligno, melanoma de espalhamento superficial, lentiginoso acral e nodular. No entanto, a interpretação dos achados histopatológicos pode ser altamente subjetiva, resultando em problemas de confiabilidade interobservador. Apesar de alguns melanomas se encaixarem claramente nos critérios de um

subtipo, muitos apresentam padrões sobrepostos, tornando a subtipagem arbitrária. (WASEH; LEE, 2023) A profundidade de Breslow e a ulceração são fatores críticos que influenciam o tratamento e devem ser relatados em conjunto com a classificação clinicopatológica.

Recentemente, a Organização Mundial da Saúde (OMS) introduziu uma nova classificação que incorpora informações epidemiológicas e genômicas, expandindo o número de subtipos para nove, incluindo melanomas mucosos raros. Essa nova classificação assume um modelo linear de progressão, onde um nevo melanocítico com mutações específicas é considerado a lesão precursora do melanoma. (WASEH; LEE, 2023) No entanto, a evidência para apoiar este modelo precursor é escassa, e muitos especialistas defendem que a experiência com nevos displásicos não confirma esta progressão linear.

A terminologia diagnóstica para neoplasias melanocíticas também apresenta variações regionais. Em 2014, foi introduzido o esquema MPATH-Dx, que visa padronizar o relato de neoplasias melanocíticas. Em 2023, uma nova versão desse esquema foi publicada, simplificando a hierarquia de classes e eliminando categorias com discordância significativa. Apesar de suas limitações, como a subjetividade no diagnóstico e recomendações de margens cirúrgicas que podem ser consideradas vagas, o MPATH-Dx representa um avanço em direção a uma classificação mais clara e precisa. (WASEH; LEE, 2023)

No diagnóstico clínico, o mnemônico ABCDE é uma ferramenta útil que auxilia na detecção precoce do melanoma. Os critérios incluem assimetria, bordas irregulares, variabilidade de cor, diâmetro maior que 6 mm e evolução das lesões. A introdução da dermatoscopia revolucionou o diagnóstico de melanomas, permitindo uma visualização mais detalhada das lesões com aumento e polarização, identificando estruturas subsuperficiais que são indicativas de malignidade. (WASEH; LEE, 2023) Embora a dermatoscopia tenha mostrado um aumento na precisão diagnóstica, sua eficácia em cenários clínicos do dia a dia ainda carece de validação robusta, e há uma necessidade de mais estudos para estabelecer seu impacto real.

Apesar dos avanços nas técnicas de diagnóstico molecular, como hibridização genômica comparativa (CGH) e hibridização fluorescente in situ (FISH), o diagnóstico histopatológico continua sendo o padrão ouro para o melanoma. No entanto, a variabilidade entre patologistas, especialmente em casos de melanomas finos, evidencia a necessidade de métodos diagnósticos auxiliares mais confiáveis. (WASEH; LEE, 2023)

Entre os diferentes tipos de melanoma, o melanoma ungueal (NUM) é um tipo menos comum, mas significativo, que pode se apresentar de diversas maneiras. Aproximadamente dois terços dos NUMs se manifestam clinicamente como melanonicquia longitudinal (ML), caracterizada por uma faixa de pigmento marrom a preto que se estende ao longo da lâmina ungueal. Essa apresentação pode ser acompanhada de diversas características, como a presença de uma pápula rosa ou vermelha, conhecida como melanoma ungueal amelanótico, que pode levar a confusões diagnósticas, uma vez que representa cerca de 25% dos casos de NUM. (CONWAY et al., 2023)

No exame físico, a largura da banda pigmentada é um critério importante para o diagnóstico. Bandas com largura superior a 3 mm ou que ocupam mais de 40% da largura total da lâmina ungueal são considerados achados preocupantes. Um estudo retrospectivo revelou que a largura média da banda em casos benignos de ML foi de 3,11 mm, enquanto em casos de NUM foi de 5,31 mm, indicando uma diferença significativa entre os dois grupos. (CONWAY et al., 2023) A regra ABCDEF, que é uma adaptação do mnemônico utilizado para melanomas cutâneos, auxilia na avaliação clínica do NUM. Este critério leva em conta a idade do paciente, largura da faixa, mudanças observadas, o dígito acometido, extensão do pigmento e histórico familiar de melanoma, indicando que a presença de características como descoloração irregular e alargamento da faixa pode sinalizar um melanoma maligno. (CONWAY et al., 2023)

Além das características clínicas mencionadas, outros sinais preocupantes incluem heterogeneidade na coloração da faixa, aumento do seu tamanho,

a presença de uma faixa triangular mais larga na base, e sinais como purulência ou sangramento. O sinal de Hutchinson, que é a extensão do pigmento para a pele circundante, também é um indicativo de malignidade, embora não seja patognomônico, pois pode ocorrer em condições benignas. (CONWAY et al., 2023)

O estadiamento do melanoma é uma etapa crítica na gestão da doença e é amplamente guiado pelas diretrizes do American Joint Committee on Cancer (AJCC). A oitava edição do sistema de estadiamento, implementada em 2018, destaca a profundidade de Breslow e a ulceração como determinantes principais. A profundidade de Breslow é medida a partir da camada granular da epiderme até a maior profundidade do tumor, refletindo a gravidade da doença e a probabilidade de metástase. (WASEH; LEE, 2023) O estadiamento preciso permite uma abordagem terapêutica mais direcionada, influenciando decisões sobre cirurgia, terapia adjuvante e acompanhamento do paciente.

Resultados e Discussão

O diagnóstico e estadiamento do melanoma permanecem desafiadores, dada a diversidade de apresentações clínicas e a subjetividade associada à interpretação dos achados histopatológicos. A classificação clinicopatológica tradicional, que distingue quatro subtipos principais de melanoma, tem sido amplamente utilizada na prática clínica, mas apresenta limitações significativas. A alta variabilidade interobservador e a sobreposição de padrões histopatológicos dificultam a categorização precisa das lesões. Isso se torna especialmente relevante em melanomas lentiginosos acrais, que podem manifestar características de outros subtipos, complicando o diagnóstico e, por consequência, o manejo clínico. (WASEH; LEE, 2023)

A introdução da nova classificação pela OMS, que inclui fatores epidemiológicos e genômicos, é um passo positivo em direção à modernização do diagnóstico de melanoma. No entanto, a falta de evidências robustas para apoiar

o modelo de progressão linear que conecta nevos melanocíticos a melanomas levanta questões sobre a aplicabilidade desta abordagem em cenários clínicos reais. (WASEH; LEE, 2023) Além disso, a padronização da terminologia diagnóstica é um desafio contínuo. O esquema MPATH-Dx, embora útil para simplificar e padronizar os relatórios, ainda enfrenta críticas devido à subjetividade envolvida na avaliação patológica e à falta de diretrizes claras em casos de neoplasias melanocíticas complexas. (WASEH; LEE, 2023)

A utilização do mnemônico ABCDE e a implementação da dermatoscopia foram significativas na melhoria do diagnóstico precoce do melanoma. A dermatoscopia, em particular, revolucionou a prática clínica, permitindo a visualização de características subsuperficiais que são indicativas de malignidade. No entanto, os estudos existentes indicam que, apesar dos benefícios teóricos, ainda falta uma base de evidências sólida que comprove a eficácia da dermatoscopia na prática clínica geral. A baixa taxa de concordância entre patologistas para diagnósticos de melanomas finos e nevos atípicos também sublinha a necessidade de mais estudos para validar técnicas diagnósticas auxiliares. (WASEH; LEE, 2023)

Além disso, a evolução do estadiamento do melanoma, guiada pelas diretrizes do AJCC, é fundamental para o manejo adequado da doença. O foco na profundidade de Breslow e na ulceração como principais determinantes de prognóstico reflete um entendimento mais aprofundado da biologia do melanoma. A precisão no estadiamento permite que os clínicos façam escolhas mais informadas em relação ao tratamento, que podem impactar significativamente os resultados do paciente. (WASEH; LEE, 2023)

Os resultados deste trabalho demonstram que, apesar das limitações atuais nos métodos de diagnóstico e estadiamento do melanoma, avanços significativos foram feitos na compreensão e manejo da doença. A revisão da literatura revela que:

A classificação clinicopatológica do melanoma, embora amplamente utilizada, é limitada por questões de subjetividade e confiabilidade interobservador. (WASEH; LEE, 2023)

A nova classificação proposta pela OMS, que integra informações genômicas, oferece uma perspectiva mais abrangente, mas carece de validação em estudos clínicos de larga escala. (WASEH; LEE, 2023)

O mnemônico ABCDE e a dermatoscopia mostraram-se úteis para o diagnóstico precoce, embora a evidência sobre sua eficácia na prática clínica permaneça insuficiente. (WASEH; LEE, 2023)

O estadiamento preciso, conforme orientado pelo sistema AJCC, é crucial para decisões terapêuticas, reforçando a necessidade de uma abordagem padronizada e baseada em evidências para o manejo do melanoma. (WASEH; LEE, 2023)

Esses achados destacam a importância de um diagnóstico acurado e de um estadiamento rigoroso no tratamento do melanoma, apontando para a necessidade de continuar investindo em pesquisas que melhorem as técnicas de detecção e estratificação de risco.

Conclusão

A análise do diagnóstico e estadiamento do melanoma revela a complexidade e os desafios associados ao manejo dessa neoplasia cutânea. Embora a classificação clinicopatológica e os mnemônicos diagnósticos, como ABCDE, tenham contribuído para a detecção precoce do melanoma, a subjetividade inerente aos métodos histopatológicos e a variabilidade na interpretação dos achados clínicos indicam a necessidade de melhorias nas abordagens diagnósticas.

A introdução de novas classificações, como a proposta pela Organização Mundial da Saúde, que incorpora dados genômicos e epidemiológicos, repre-

senta um avanço significativo na compreensão do melanoma, embora a validação clínica dessas abordagens ainda seja um ponto crucial a ser explorado. A dermatoscopia, por sua vez, emergiu como uma ferramenta promissora, mas a falta de evidências robustas sobre sua eficácia na prática clínica ressalta a necessidade de mais estudos.

Além disso, a evolução das diretrizes de estadiamento, particularmente as orientações do American Joint Committee on Cancer (AJCC), sublinha a importância de uma avaliação precisa da profundidade de Breslow e da ulceração para guiar o tratamento e melhorar os desfechos clínicos dos pacientes.

Em suma, este trabalho enfatiza a importância de continuar a pesquisa e o desenvolvimento de métodos diagnósticos mais precisos e de protocolos de estadiamento padronizados. Somente assim será possível otimizar o manejo do melanoma, reduzindo a morbidade e melhorando a sobrevivência dos pacientes.

Referências Bibliográfica

CONWAY, J. et al. Adult and Pediatric Nail Unit Melanoma: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Cells*, v. 12, n. 6, p. 964, 22 mar. 2023.

VILLANI, A. et al. The Treatment of Advanced Melanoma: Therapeutic Update. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 23, n. 12, p. 6388, 7 jun. 2022.

WASEH, S.; LEE, J. B. Advances in melanoma: epidemiology, diagnosis, and prognosis. *Frontiers in Medicine*, v. 10, p. 1268479, 22 nov. 2023.



TRATAMENTO E MANEJO DO MELANOMA: PROTOCOLOS E TERAPIAS ALVO

Ryan Rafael Barros de Macedo

Kleyton Pereira de Lima

Hildo Santiago Reis de Aguiar

Paula Vitória Nuernberg

Ludmilla Bernardo Gomes

Maria Eduarda Dorneles Ferraz

Jamylle Cantanhêde da Silva Bayma

Victória Luísa Ferreira Berlese

Luís Fernando Rosa

Pedro Henrique Moura Teixeira

Gustavo de Souza Pedro

Adriano Batista Mota Ribeiro

Gleycivan de Oliveira Gomes

Maria Eduarda Albuquerque Veras

Doi: 10.48209/978-65-5417-389-3

Introdução

O melanoma cutâneo primário (MC) tem mostrado um aumento significativo em sua incidência global, com cerca de 132.000 novos diagnósticos por ano, sendo reconhecido como a principal causa de mortalidade entre os tipos de câncer de pele. (VILLANI et al., 2022) O prognóstico dessa doença está intimamente ligado ao estadiamento no momento do diagnóstico; enquanto a taxa de sobrevida em cinco anos para casos localizados é de 98,3%, essa taxa cai drasticamente para 16% na presença de metástases. (VILLANI et al., 2022) A classificação do melanoma em estágios (I a IV) é baseada principalmente na

espessura do tumor (pontuação de Breslow), no comprometimento dos linfonodos e na presença de metástases, permitindo a distinção entre casos localizados (estágios I e II) e aqueles com metástase regional ou à distância (estágios III e IV). (VILLANI et al., 2022)

Nos estágios iniciais, a maioria dos melanomas pode ser tratada com eficácia através da excisão cirúrgica, incluindo a biópsia do linfonodo sentinela em situações específicas. (VILLANI et al., 2022) Contudo, o tratamento do melanoma em estágios avançados apresenta desafios devido à alta taxa de mutações e à capacidade do tumor de escapar das respostas imunológicas do organismo. Avanços recentes na compreensão da patogênese do melanoma, juntamente com o desenvolvimento de terapias imunológicas, vacinas e abordagens moleculares, têm revolucionado o tratamento do melanoma avançado, resultando em melhorias significativas nas taxas de sobrevida. (VILLANI et al., 2022)

O melanoma da unidade ungueal (NUM), que pode ser classificado como subungueal, ungueal ou periungueal, exemplifica a diversidade clínica do melanoma e destaca a importância de um diagnóstico preciso. Estudos indicam que os NUMs geralmente surgem na matriz ungueal, onde há uma concentração elevada de melanócitos que proliferam de maneira atípica, formando o tumor. (CONWAY et al., 2023) Em contraste com outros tipos de melanoma, os NUMs representam uma menor proporção de casos (2-3%) e exigem atenção especial nas técnicas de detecção devido à sua localização não convencional. (CONWAY et al., 2023)

A crescente conscientização sobre a gravidade do melanoma levou a esforços globais para a triagem e detecção precoce, resultando em um aumento notável no diagnóstico de melanomas em estágios iniciais, especialmente entre pessoas de pele clara. (WASEH; LEE, 2023) O diagnóstico de melanoma evoluiu além das abordagens histológicas tradicionais, integrando tecnologias moleculares que melhoram a precisão diagnóstica e orientam o tratamento individualizado. Este artigo revisa os recentes avanços nas estratégias de diag-

nóstico e estadiamento do melanoma, ressaltando sua relevância na redução da morbidade e mortalidade associadas a essa condição potencialmente fatal. (WASEH; LEE, 2023)

Método

Trata-se de uma revisão narrativa realizada no período de outubro de 2024, por meio de pesquisa na base de dados PubMed. Foram utilizados os descritores: “melanoma” e “tratamento”. Desta busca, foram encontrados artigos, que posteriormente foram submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos publicados nos idiomas inglês, italiano e português; publicados no período de 2019 a 2024; que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, como técnicas de diagnóstico e estadiamento do melanoma; e estudos do tipo revisão ou meta-análise, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão incluíram: artigos duplicados, disponibilizados apenas na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta do estudo e que não atendiam aos demais critérios de inclusão. Após a aplicação dos critérios de seleção, foram selecionados 3 artigos que foram submetidos para coleta de dados.

Tratamento

O manejo do melanoma tem avançado significativamente com a introdução de inibidores de ponto de verificação imunológico e terapias direcionadas. Esses tratamentos visam fortalecer a resposta do sistema imunológico contra as células cancerígenas ou inibir a atividade de proteínas que promovem a progressão da doença. (VILLANI et al., 2022)

Inibidores de Ponto de Verificação Imunológico

Os inibidores de ponto de verificação imunológico têm se mostrado eficazes ao bloquear proteínas que as células tumorais utilizam para evitar a

resposta imune. As duas principais alvos são a proteína PD-1 e o CTLA-4, que regulam negativamente a ativação das células T. A interação do PD-1 com seu ligante PDL-1 induz a apoptose das células T e favorece a tolerância imunológica, enquanto o CTLA-4 inibe a ativação dessas células. (VILLANI et al., 2022)

Pembrolizumabe

O pembrolizumabe, um anticorpo monoclonal anti-PD-1, é utilizado no tratamento de melanoma metastático ou irresssecável, com dosagens variando entre 200 mg a cada três semanas e 400 mg a cada seis semanas. Estudos clínicos, como o KEYNOTE-006, demonstraram que pacientes tratados com pembrolizumabe apresentaram uma melhora significativa em sobrevida global (OS) e sobrevida livre de progressão (PFS) em comparação com ipilimumabe. A taxa de resposta objetiva (ORR) foi notavelmente alta, com 48% dos pacientes experimentando respostas significativas. (VILLANI et al., 2022)

Nivolumabe

O nivolumabe, outro inibidor de PD-1, é indicado tanto como tratamento inicial quanto adjuvante, com dosagens de 240 mg a cada duas semanas ou 480 mg a cada quatro semanas. Em um estudo multicêntrico (CHECKMATE-037), observou-se que a ORR foi de 32%, com uma OS média de 15,7 meses. As reações adversas mais comuns incluem erupção cutânea e fadiga, com 9% dos pacientes interrompendo o tratamento devido a eventos adversos. (VILLANI et al., 2022)

Ipilimumabe

O ipilimumabe é um anticorpo anti-CTLA-4 administrado em dosagens de 3 mg/kg a cada três semanas, geralmente por até quatro doses. Um estudo duplo-cego (MDX010-20) mostrou que a combinação de ipilimumabe com uma vacina peptídica teve uma ORR de 10,9%. As reações adversas mais fre-

quentemente relatadas foram fadiga, diarreia e prurido, indicando a necessidade de monitoramento rigoroso durante o tratamento. (VILLANI et al., 2022)

Terapias Direcionadas

As terapias direcionadas são particularmente eficazes em melanomas com mutações no gene BRAF, que ocorrem em aproximadamente 50% dos casos. A mutação BRAF V600E, em específico, é o alvo principal de novos tratamentos, uma vez que essas mutações levam à ativação descontrolada de vias de sinalização celular, resultando em crescimento tumoral. (VILLANI et al., 2022)

Vemurafenibe

O vemurafenibe é um inibidor específico de BRAF V600E, aprovado para uso em melanoma metastático ou irresssecável. Em um ensaio clínico (TRIAL 1), os pacientes tratados com vemurafenibe demonstraram uma ORR de 48,4%, significativamente superior à observada com dacarbazina, que foi apenas de 5,5%. Eventos adversos mais comuns incluíram artralgia, alopecia e fadiga, com 7% dos pacientes descontinuando o tratamento devido a efeitos colaterais. (VILLANI et al., 2022)

Dabrafenibe

O dabrafenibe, outro inibidor de BRAF, é administrado na dosagem de 150 mg duas vezes ao dia. Em estudos comparativos, a ORR foi de 66% no grupo que recebeu dabrafenibe, em contraste com 20% no grupo tratado com dacarbazina. Os pacientes que utilizaram dabrafenibe também apresentaram uma mediana de PFS superior, com 5,1 meses em comparação a 2,7 meses. Reações adversas como febre e fadiga foram relatadas, com 8% dos pacientes interrompendo o tratamento. (VILLANI et al., 2022)

Terapias direcionadas

Além da remoção cirúrgica dos tumores, pacientes com melanoma da unidade ungueal (NUM) em estágios avançados podem ser candidatos a novas terapias direcionadas e imunológicas. As mutações BRAF são mais frequentemente observadas em melanomas não acrais, ocorrendo em cerca de 50% dos casos, enquanto representam apenas 15-20% nos melanomas acrais. Os inibidores de BRAF, como vemurafenib, dabrafenib e encorafenib, assim como os inibidores de MEK, como trametinib e cobimetinib, têm sido amplamente estudados para o tratamento de melanomas cutâneos, embora haja dados limitados para o melanoma acral especificamente. Contudo, devido à resposta clínica positiva observada em melanomas cutâneos metastáticos BRAF-positivos, esses tratamentos podem ser considerados como alvos terapêuticos relevantes para o tratamento de NUM. Em um estudo envolvendo 13 pacientes com melanoma acral portadores de mutações BRAF V600E tratados com vemurafenib, as taxas de resposta global (ORR) e de controle da doença (DCR) foram de 61,5% e 92,3%, respectivamente, com uma mediana de sobrevida livre de progressão (PFS) de 5,4 meses e sobrevida global (OS) de 11,7 meses. (CONWAY et al., 2023)

Imunoterapias

O desenvolvimento de agentes imunoterapêuticos que visam etapas críticas na vigilância contra células tumorais apresenta grande potencial para o tratamento de NUM. Anticorpos que atuam sobre o CTLA-4, como ipilimumabe e tremelimumabe, foram projetados para melhorar a função das células T e induzir a regressão do tumor. Anticorpos monoclonais que bloqueiam a proteína PD-1, frequentemente expressa em altos níveis em melanomas, têm mostrado resultados promissores ao ativar as células T antitumorais. Os inibidores de PD-1 atualmente disponíveis incluem nivolumab e pembrolizumab. O

ipilimumabe é aprovado pela FDA como terapia adjuvante para pacientes com melanoma com metástases em linfonodos regionais que foram submetidos à ressecção completa. O nivolumab é indicado como tratamento adjuvante para aqueles que se submeteram à ressecção de melanoma, enquanto o pembrolizumab é aprovado para pacientes com envolvimento de linfonodos após ressecção completa. (CONWAY et al., 2023)

Terapia Neoadjuvante

Para pacientes com metástases em linfonodos regionais, a terapia neoadjuvante antes da ressecção pode ser uma opção viável. Essa abordagem visa proporcionar uma resposta imune mais robusta e reduzir a carga tumoral. Em um ensaio de fase II que investigou a terapia neoadjuvante em 86 pacientes com melanoma (tipo não especificado), os participantes foram divididos em três grupos de tratamento. O grupo A recebeu ipilimumabe 3 mg/kg e nivolumab 1 mg/kg, o grupo B recebeu ipilimumabe 1 mg/kg e nivolumab 2 mg/kg, e o grupo C recebeu ipilimumabe 3 mg/kg seguido de nivolumab 3 mg/kg. As taxas de resposta patológica, que são preditivas para a sobrevida livre de recidiva, foram de 80% e 77% nos grupos A e B, respectivamente, com taxas de resposta completa de 43% e 57%. O grupo C foi encerrado devido à alta toxicidade. Os pesquisadores sugerem que a combinação de ipilimumabe 1 mg/kg com nivolumab 3 mg/kg merece mais investigação. No geral, o uso de inibidores de checkpoint como terapia neoadjuvante apresenta resultados promissores, mas mais estudos específicos sobre o tratamento de NUM são necessários. (CONWAY et al., 2023)

Resultados e Discussão

A crescente incidência de melanoma cutâneo primário e suas consequências graves, como a mortalidade elevada, tornam essencial uma compreensão aprofundada dos métodos de tratamento disponíveis. O mel-

noma, classificado em estágios que variam de I a IV com base na espessura do tumor e na presença de metástases, apresenta um prognóstico desafiador, especialmente em estágios avançados, onde a taxa de sobrevida em cinco anos despenca drasticamente. (VILLANI et al., 2022) O tratamento desses melanomas avançados é complexo, necessitando de estratégias terapêuticas inovadoras que melhorem a sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes.

Os inibidores de ponto de verificação imunológico emergem como uma das principais opções de tratamento, direcionando a resposta imune contra as células tumorais. Medicamentos como pembrolizumabe e nivolumabe demonstraram resultados promissores em ensaios clínicos, mostrando melhorias significativas na sobrevida global e na taxa de resposta objetiva. O estudo KEYNOTE-006, que avaliou o pembrolizumabe, apresentou uma taxa de resposta de 48%, evidenciando sua eficácia em comparação com tratamentos anteriores. (VILLANI et al., 2022) Da mesma forma, o nivolumabe também se destacou, com uma OS média de 15,7 meses, reafirmando a importância dos inibidores de PD-1 na terapia do melanoma avançado.

Além disso, o ipilimumabe, outro imunoterápico, complementa essa abordagem ao atuar no CTLA-4, ainda que com taxas de resposta inferiores (10,9%). (VILLANI et al., 2022) A combinação de diferentes imunoterapias, como o uso de ipilimumabe com vacinas peptídicas, pode potencialmente aumentar a eficácia e requer mais investigação para determinar os protocolos ideais de tratamento.

As terapias direcionadas, particularmente aquelas focadas na mutação BRAF V600E, representam outra abordagem crucial no tratamento do melanoma. Os inibidores de BRAF, como vemurafenibe e dabrafenibe, demonstraram alta eficácia em melanomas com essa mutação, com taxas de resposta de 48,4% e 66%, respectivamente. (VILLANI et al., 2022) Esses tratamentos são especialmente relevantes considerando que cerca de 50% dos melanomas apresentam mutações em BRAF. O perfil de eventos adversos dos inibidores de

BRAF também sugere uma necessidade de monitoramento, embora a maioria dos pacientes tolerem bem o tratamento.

O melanoma da unidade ungueal (NUM), embora menos comum, apresenta desafios diagnósticos e terapêuticos específicos, destacando a importância de abordagens personalizadas. (CONWAY et al., 2023) O tratamento de NUM pode diferir dos melanomas cutâneos tradicionais, exigindo uma compreensão mais profunda das características clínicas e moleculares para otimizar o manejo.

A integração de novas tecnologias de diagnóstico e estadiamento é vital para a detecção precoce e o tratamento eficaz do melanoma. A evolução das abordagens moleculares tem possibilitado diagnósticos mais precisos, permitindo intervenções precoces que podem melhorar os desfechos clínicos. (WASEH; LEE, 2023) A triagem ativa e a conscientização sobre a doença são estratégias complementares que têm contribuído para o aumento na identificação de melanomas em estágios iniciais, refletindo uma tendência positiva nas taxas de sobrevivência.

Os resultados desta revisão revelam que as abordagens modernas para o tratamento do melanoma, incluindo inibidores de ponto de verificação imunológico e terapias direcionadas, estão significativamente melhorando os prognósticos. As terapias com pembrolizumabe e nivolumabe oferecem opções eficazes para pacientes com melanoma avançado, enquanto os inibidores de BRAF mostram-se promissores para aqueles com mutações específicas. Além disso, a importância do diagnóstico precoce e da personalização do tratamento, especialmente em casos como o melanoma da unidade ungueal, não pode ser subestimada. O contínuo avanço nas técnicas de diagnóstico e a adoção de terapias inovadoras são fundamentais para a luta contra esta doença, visando não apenas prolongar a vida dos pacientes, mas também melhorar sua qualidade de vida.

Conclusão

O melanoma cutâneo primário (MC) continua a ser um dos tipos de câncer de pele mais desafiadores, com uma incidência crescente e uma mortalidade elevada. A compreensão das diferentes abordagens de tratamento, incluindo terapias direcionadas e imunológicas, é crucial para melhorar os prognósticos dos pacientes. A classificação do melanoma em estágios, que considera fatores como a espessura do tumor e a presença de metástases, é fundamental para determinar a estratégia terapêutica mais adequada. A eficácia dos inibidores de ponto de verificação imunológico, como pembrolizumabe e nivolumabe, evidenciou melhorias significativas na sobrevida global e na taxa de resposta dos pacientes em estágios avançados.

Além disso, as terapias direcionadas, especialmente aquelas que abordam mutações BRAF, mostraram-se promissoras, oferecendo novas opções para uma parte significativa da população com melanoma. O melanoma da unidade ungueal (NUM) destaca a necessidade de abordagens personalizadas devido aos seus desafios diagnósticos e terapêuticos. A integração de novas tecnologias de diagnóstico, que aprimoram a detecção precoce e a estratificação de risco, é vital para a eficácia do tratamento e a redução da mortalidade.

Os avanços recentes nas estratégias de tratamento e diagnóstico refletem um progresso significativo no manejo do melanoma. Contudo, é essencial continuar investindo em pesquisa e desenvolvimento de novas terapias, bem como em programas de triagem e conscientização, para garantir que mais pacientes sejam diagnosticados em estágios iniciais e tenham acesso a opções de tratamento que melhorem não apenas a sobrevivência, mas também a qualidade de vida. A luta contra o melanoma é uma tarefa contínua que exige esforços colaborativos de profissionais de saúde, pesquisadores e a comunidade em geral.

Referências Bibliográficas

CONWAY, J. et al. Adult and Pediatric Nail Unit Melanoma: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Cells*, v. 12, n. 6, p. 964, 22 mar. 2023.

VILLANI, A. et al. The Treatment of Advanced Melanoma: Therapeutic Update. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 23, n. 12, p. 6388, 7 jun. 2022.

WASEH, S.; LEE, J. B. Advances in melanoma: epidemiology, diagnosis, and prognosis. *Frontiers in Medicine*, v. 10, p. 1268479, 22 nov. 2023.



DIAGNÓSTICO DO CARCINOMA ANAPLÁSICO DE TIREOIDE: MÉTODOS E DESAFIOS

Ryan Rafael Barros de Macedo

Pedro Haruo Aguiar Sebata

Maria Victoria Franco Frescura

Mai Miura Kodama

Guilherme Laginestra de Macedo

Amanda Medeiros Nunes Tavares

Sabrina Mozilla Almeida Neves

Aline Souza de Castro

Manuela Aguiar Lucena de Oliveira

Guilherme Silva Miranda

Anne Caroline Soares Martins

Laysa dos Reis Carvalho Romualdo

Daniel Figueira Rezende

Sara Tavares Fernandes

Felipe Stanislaw Kabichenko de Vasconcelos

Doi: 10.48209/978-65-5417-389-4

Introdução

O Carcinoma Anaplásico da Tireoide CAT é uma neoplasia altamente agressiva, com crescimento rápido e prognóstico geralmente desfavorável. Dessa forma, a identificação precoce é essencial para a formação de estratégias terapêuticas com sucesso em prolongar a vida dos pacientes afetados.

Nos últimos anos, houve muitos avanços nas metodologias diagnósticas, que variam de métodos de imagem a abordagens histopatológicas mais avançadas. Em geral, o diagnóstico de CAT envolve a realização de biópsia por

agulha fina e avaliação citológica, o que fornece razão adicional para classificar com precisão dramaticamente um subconceito de lesões tireoidianas. (YUAN; GUO, 2022)

Além disso, exames de imagens, como tomografia computadorizada TC e ressonância magnética RM, são essenciais na avaliação da extensão da doença e características tumorais. (FERRARI et al., 2020) A análise molecular é benéfica para fornecer informações sobre mutações específicas e diagnóstico personalizado. (YUAN; GUO, 2022) E Biomarcadores podem ser incorporados ao diagnóstico para distinguir entre subtipos de tumores e candidatos potenciais para bioterapias. (FERRARI et al., 2020) Abaixo, discutiremos os métodos atuais de diagnóstico do carcinoma anaplásico da tireoide.

Método

A metodologia deste trabalho consistiu em uma revisão de literatura sistemática sobre o carcinoma anaplásico de tireoide. A pesquisa foi conduzida na base de dados PubMed, uma das principais fontes de literatura científica na área da saúde. Foram selecionados artigos publicados entre 2019 e 2024, garantindo a atualidade das informações. Os descritores utilizados na busca foram «Prostatic Neoplasms», permitindo a identificação de estudos relevantes sobre a patologia.

Após a busca inicial, os resultados foram filtrados para incluir revisões sistemáticas, estudos clínicos e ensaios controlados, assegurando a qualidade das evidências. No total, foram selecionados nove artigos que atendiam aos critérios de inclusão. Esses artigos foram lidos e analisados quanto à sua relevância, metodologia e resultados. As informações coletadas foram organizadas de forma a abordar o tratamento e evolução do carcinoma anaplásico de tireoide.

Essa abordagem sistemática possibilitou a obtenção de uma visão abrangente sobre o carcinoma anaplásico de tireoide, contribuindo para a fundamentação do trabalho e para a discussão de suas principais questões clínicas.

Diagnóstico

O carcinoma anaplásico da tireoide é um câncer de crescimento acelerado, que frequentemente se manifesta como uma massa dura e dolorosa na região cervical. Sintomas como tosse com ou sem hemoptise, dispneia, disfagia com disseminação local ou invasão da traqueia, envolvendo também os linfonodos, pele e outras estruturas adjacentes podem necessitar de uma intervenção urgente. Portanto, o diagnóstico preciso com biópsia para o carcinoma anaplásico da tireoide é de extrema importância para diferenciar do linfoma da tireoide, no caso de rápido inchaço no pescoço. (PAVLIDIS; GALANIS; PAVLIDIS, 2023)

Exames de imagem

Com relação à imagem no carcinoma anaplásico de tireoide temos exames fundamentais como a ultrassonografia (US) de alta resolução, pois auxilia na visualização da tireoide e avaliação de ecotextura e tecidos adjacentes. Outros métodos de imagem são empregados para definição da extensão local do tumor como a tomografia computadorizada e ressonância magnética (RM), já na avaliação de metástases a PET-TC é especialmente útil na avaliação de metástases pela avaliação da captação metabólica de áreas suspeitas (JANNIN et al., 2022; PAVLIDIS; GALANIS; PAVLIDIS, 2023). A seguir o estudo pretende abordar de forma mais detalhadas cada uma delas.

O ultrassom (US) é uma ferramenta eficaz para identificar características como heterogeneidade ecogênica, formas irregulares, presença de calcificações, aumento da vascularização, infiltração tecidual difusa nas áreas circundantes e envolvimento de linfonodos regionais. O US, especialmente quando realizado com alta resolução, representa o primeiro passo na avaliação (VITHANA et al., 2022), sendo seguido, de forma preferencial, pela biópsia por agulha grossa. (HA et al., 2015) Após o diagnóstico do carcinoma anaplásico da tireoide, é

fundamental o estadiamento por imagem, que permite a avaliação da extensão local da neoplasia e a detecção de metástases à distância. A tomografia computadorizada (TC) ou a ressonância magnética (RM) com contraste, assim como a angiografia por ressonância magnética, são indicadas para identificar qualquer envolvimento de vasos sanguíneos principais, linfonodos ou outras áreas locais, além de metástases distantes. A TC é particularmente útil na detecção de tumores com aspecto heterogêneo, necrose, calcificações, hipervascularização e possíveis invasões da traqueia e do esôfago, sendo preferível em relação à RM (VITHANA et al., 2022). Além disso, a laringoscopia com fibra óptica para análise das cordas vocais, a broncoscopia e a esofagoscopia são exames essenciais (BIKAS et al., 2023).

Porém, uma abordagem mais detalhada pode ser obtida com a tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT) usando fluoro-D-glicose. Essa técnica oferece uma localização anatômica mais precisa, além de identificar áreas com metabolismo ativo, o que é útil na detecção de focos ocultos da doença. Esse exame é especialmente vantajoso em pacientes mais velhos, fornecendo uma visão mais precisa do estado da doença e auxiliando na determinação da estratégia terapêutica mais adequada. (BIKAS et al., 2023)

Testes moleculares

O diagnóstico precoce e o tratamento imediato do carcinoma anaplásico da tireoide são cruciais devido ao risco de vida associado a essa forma agressiva de câncer. A utilização de testes moleculares é fundamental para identificar mutações genéticas e selecionar terapias direcionadas adequadas, seja como tratamento neoadjuvante ou adjuvante após a cirurgia (CABANILLAS; AHMED; WANG, 2021). A mutação no gene BRAF (BRAF-V600E) é a mais comum, ocorrendo em 40-50% dos casos, e está associada à ativação da via MAPK, que regula a proliferação celular e o crescimento tumoral. Outras mutações importantes envolvem os genes p53 (63%), RET, RAS (22%), TERT (75%), PIK3CA (18%), entre outros (IWAQ SUGITANI et al., 2018).

Além das mutações genéticas, alterações epigenéticas, como mutações no complexo SWI/SNF (36%) e histona metiltransferases (24%), também desempenham papel significativo na progressão tumoral. A identificação de genes como CXCL8, CDH1, AURCA e FN1 está associada ao aumento da agressividade e da mortalidade do carcinoma. (CABANILLAS; AHMED; WANG, 2021)

Embora a terapia direcionada ainda não seja amplamente disponível, testes para mutações no gene NTRK têm mostrado potencial para tratamentos com inibidores como larotrectinibe e entrectinibe. Além disso, a regulação do miRNA-506, que influencia as vias WNT e NOTCH, pode ser uma nova abordagem terapêutica (PAVLIDIS; PAVLIDIS, 2023).

Outros alvos terapêuticos em investigação incluem a ICAM 1, a CTHRC1 (associada à via WNT), e a lactilação da lisina da histona, todas com potencial para interromper a progressão e invasão tumoral [IWAQ SU-GITANI et al., 2018]. Além disso, a alta expressão de PD-L1 em 73% dos casos de carcinoma anaplásico sugere que esses pacientes podem responder melhor à imunoterapia em comparação com o carcinoma papilar (BELLINI et al., 2021).. Essas descobertas abrem novas possibilidades no tratamento do carcinoma anaplásico da tireoide.(BIKAS et al., 2023)

Biópsia

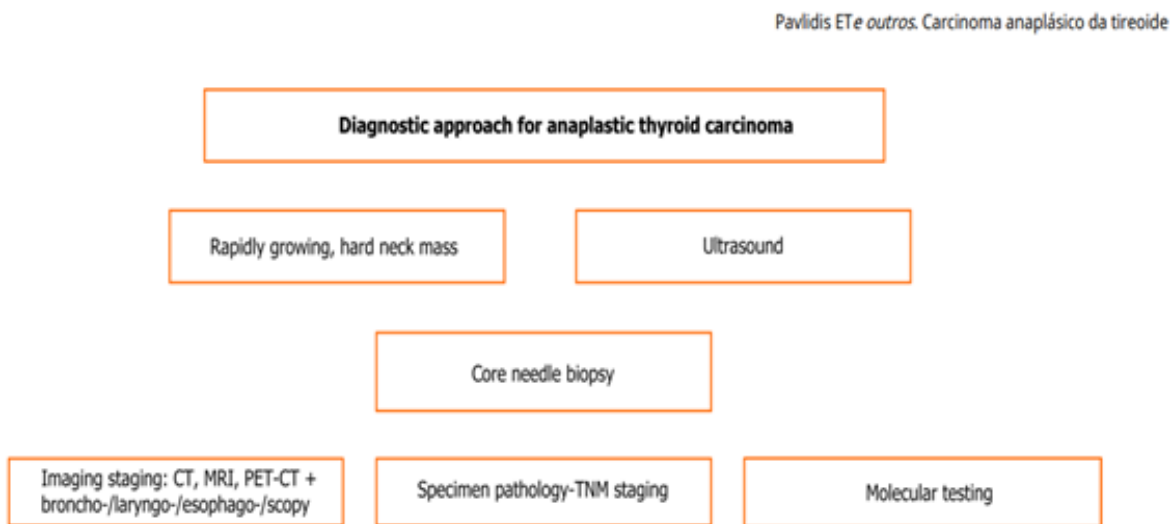
Em casos de nódulos cervicais de rápido crescimento, o primeiro passo diagnóstico é a realização de ultrassonografia (US), que, devido aos avanços tecnológicos, oferece alta resolução e boa precisão diagnóstica. No entanto, a biópsia é essencial para o diagnóstico definitivo. A punção aspirativa por agulha fina (PAAF), realizada com agulha de calibre 21-25 sob orientação de US, é amplamente utilizada como método inicial para exame citológico. No entanto, devido à sua alta taxa de resultados falso-negativos (sensibilidade de 54-61%, comparada a 77-80% da biópsia por agulha grossa [BAC]) e à frequência de re-

sultados inconclusivos, a PAAF tem sido cada vez mais substituída pela biópsia por agulha grossa (CNB), que oferece maior precisão diagnóstica.

A CNB, realizada sob orientação ultrassonográfica e com anestesia local, utiliza agulha de calibre 16-20 para coletar 2-3 amostras de tecido para exame histopatológico. Além disso, as amostras podem ser analisadas para testes moleculares. A CNB apresenta maior sensibilidade e especificidade em comparação com a PAAF e é considerada o método de escolha para diagnóstico de nódulos suspeitos. A biópsia por incisão ou cirurgia aberta foi progressivamente abandonada devido a complicações potenciais e menor precisão.

A biópsia líquida é uma técnica emergente e não invasiva que analisa células malignas ou material genético no soro ou no DNA tumoral, proporcionando informações úteis para diagnóstico, prognóstico e monitoramento do tratamento.

Figura 1- Fluxograma com relação ao diagnóstico do carcinoma anaplásico de tireoide



Fonte: (PAVLIDIS; GALANIS; PAVLIDIS, 2023)

Estadiamento Patológico

O carcinoma anaplásico da tireoide é considerado, por definição, uma neoplasia em estágio avançado e é classificado como estágio IV. Esta cate-

rização segue os critérios do American Joint Committee on Cancer (AJCC) e da Union for International Cancer Control (UICC), utilizando o sistema sistema tumor- nódulo-metástase (TNM). O sistema TNM avalia o tamanho e a extensão do tumor (T), o estado dos linfonodos regionais (N) e a presença de metástases distantes (M). A 8ª edição das diretrizes de estadiamento TNM pelo AJCC e UICC, são mostrados nas tabelas a seguir. (PAVLIDIS; GALANIS; PAVLIDIS, 2023)

Figura 2 - Classificação T no sistema tumor-nódulo-metástase para carcinoma anaplásico de tireoide do Comitê Conjunto Americano sobre Câncer e da União Internacional para Controle do Câncer 8ª edição

E	Tamanho	Extensão
T1	≤ 2 cm	Limitado à tireóide
T1a	≤ 1 cm	Limitado à tireóide
T1b	> 1 cm e ≤ 2 cm	Limitado à tireóide
T2	> 2 cm e ≤ 4 cm	Limitado à tireóide
T3	> 4 cm	Limitado à invasão macroscópica da tireoide ou extratireoide apenas dos músculos da tireoide e do tecido subcutâneo
T3a	> 4 cm	Limitado à tireóide
T3b	Qualquer tamanho	Invasão macroscópica extratireoidiana apenas dos músculos tireoidianos e tecido subcutâneo
T4	Qualquer tamanho	Invasão macroscópica das principais estruturas adjacentes
T4a	Qualquer tamanho	Invasão macroscópica da laringe, traqueia, esôfago, nervo laríngeo recorrente
T4b	Qualquer tamanho	Invasão macroscópica da artéria carótida, grandes vasos do mediastino, fáscia pré-tebral

Fonte: (PAVLIDIS; GALANIS; PAVLIDIS, 2023)

Figura 3 - Estadiamento tumor-linfonodo-metástase para carcinoma anaplásico de tireoide do Comitê Conjunto Americano sobre Câncer e União Internacional para Controle do Câncer 8ª edição

Estágio	IVA	IVB	CIV
Parâmetros	T1-T3a, N0, M0	T1-T3a, N1, M0 T3b, qualquer N, M0 T4, qualquer N, M0	Qualquer T, qualquer N, M1

T: Tamanho do tumor; N0: Linfonodos regionais negativos; N1: Linfonodos regionais positivos; M0: Sem metástases à distância; M1: Presença de metástases à distância.

Fonte: (PAVLIDIS; GALANIS; PAVLIDIS, 2023)

Resultados e Discussão

O Carcinoma Anaplásico da Tireoide (CAT) é uma patologia rara, heterogênea e agressiva com um prognóstico ruim, sendo considerado um tumor com alta malignidade composto por células indiferenciadas e apresenta uma elevada taxa de mortalidade. Assim, seu diagnóstico precoce é um dos segredos para aumentar a taxa de sobrevida e fornecer uma melhor qualidade de vida para o paciente. No entanto, apesar do diagnóstico precoce ser crucial para o manejo do CAT, muitas vezes o diagnóstico desse câncer é muito difícil devido à sua apresentação clínica e à raridade da doença. De acordo com Pavlidis et al. (2023) o carcinoma anaplásico da tireoide manifesta-se com um aumento de massa na região cervical, sendo esta rígida, dolorosa, fixa e de bordas mal definidas. Fora isso, os sintomas mais comuns são tosse (com ou sem hemoptise) e dispneia (35%) em casos de invasão traqueal, rouquidão (40%) ou disfagia (40%), e, pode ocorrer também a disseminação local em mais de 50% dos casos, o acometimento dos linfonodos, a possibilidade de invasão na epiderme e a evolução rápida com invasão de estruturas adjacentes que podem necessitar de intervenção cirúrgica. Um estudo realizado nos Estados Unidos analisou 5359 pacientes com CAT e, observou-se que a maioria dos pacientes eram mulheres (58%), brancos não hispânicos (80%), com idade mediana de 70 ± 12 anos, apresentando tumor de tamanho mediano 6,1 cm (variação de 4,5-8 cm) e apresentava metástases distantes (29%).

O estudo de Ferrari et al. (2019) afirma que, conforme as diretrizes da American Joint Committee on Cancer (AJCC) e da Union for International Cancer Control (UICC), organizações responsáveis pelo sistema de estadiamento tumor-nódulo-metástase (TNM), o CAT é classificado como carcinoma de tireoide em estágio IV, independentemente do tamanho do tumor ou da presença de linfonodo ou metástase à distância. E, já é considerado comumente agressivo ou metastático desde sua apresentação inicial. Com isso, diversos

avanços vêm sendo feitos em relação a novas pesquisas, estratégias terapêuticas e aprimoramento das técnicas diagnósticas. Tudo isso para melhorar o tratamento e o controle da evolução do CAT e, conseqüentemente, melhorar o prognóstico da doença. Além disso, o desenvolvimento de terapias direcionadas e imunoterapia oferece esperança para o tratamento dos pacientes. (JANNIN et al., 2022)

Dessa forma, conforme Jannin et al. (2022) em seu estudo, os resultados obtidos pelos autores reforçam a grande importância do diagnóstico precoce e do tratamento agressivo nessa neoplasia. Para tanto, os autores apresentam como ferramentas cruciais a biópsia e os métodos de imagem. Conforme Pavlidis et al. (2023), os exames de imagem empregados para o diagnóstico do carcinoma anaplásico da tireoide incluem a ultrassonografia (USG), a tomografia computadorizada (TC), a ressonância magnética (RM) com contraste, a angiografia por RM e a tomografia computadorizada combinada com a tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT). Sendo assim, a ultrassonografia, simples ou preferencialmente de alta resolução, é o exame inicial recomendado para avaliação, seguido da realização de biópsia com agulha grossa para confirmação diagnóstica. Com o diagnóstico do tumor primário, procede-se ao estadiamento por imagem, sendo necessário avaliar a extensão local do tumor e revelar metástase à distância. A TC permite detectar características típicas, como heterogeneidade tumoral, áreas de necrose, calcificação, hipervascularização, e possíveis infiltrações na traqueia e no esôfago. Além disso, outros exames que podem ser utilizados na fase diagnóstica são: a laringoscopia por fibra óptica para avaliação das cordas vocais, a broncoscopia, a esofagoscopia, a histopatologia, a biópsia líquida, os testes moleculares, a expressão do ligante de morte programada (PD-L1) e a avaliação de MicroRNAs. No entanto, para uma avaliação mais precisa, é recomendada a PET-CT com 18F-Fluoro-D-Glicose (18F-FDG), que garante melhor localização anatômica com captação metabólica ativa detectando depósitos ocultos. Esse exame é de extrema importância em

pacientes idosos, de forma a se ter uma avaliação precisa do cenário da doença, sendo possível determinar com precisão a estratégia de tratamento apropriada.

Outrossim, é imprescindível reafirmar o papel do diagnóstico precoce do CAT, sendo fundamental e decisivo para o manejo da enfermidade. Isto pois, o CAT apresenta rápido crescimento e disseminação, ou seja, é um câncer com altíssima probabilidade de metástase local e distante. Diante disso, com relação à biópsia, Jannin et al. (2022) ressaltam a realização da biópsia por punção aspiração por agulha fina (PAAF) ou por agulha grossa (Core Biopsy) para confirmação diagnóstica. A PAAF, embora seja um procedimento menos invasivo e amplamente utilizado para diagnóstico, apresenta uma limitação importante pelo fato da possibilidade de resultados falsos-negativos. Somado a isso, de acordo com Pavlidis et al. (2023), a PAAF apresenta baixa sensibilidade (54-61%), especificidade (87%) e maior probabilidade de resultados inconclusivos se comparada à biópsia por agulha grossa (BAG), no qual observou-se resultados mais precisos, visto que seu exame possui sensibilidade de 77-80% e especificidade de 100%. Além disso, a amostra retirada pode ser utilizada imediatamente para os testes moleculares, por oferecer uma amostra de tecido mais substancial, facilitando uma análise histopatológica mais detalhada e assertiva. Dessa forma, por apresentar um diagnóstico mais preciso, é, portanto, considerado o primeiro método de escolha em vez de sua aplicação após PAAF não diagnosticada, que, em contraste com as diretrizes atuais, é aconselhável. Essa contradição é evidente ao analisar o estudo de Jannin et al. (2022), o qual recomenda a realização inicial do PAAF e a depender da situação, haveria a necessidade de complementar o diagnóstico com a realização do BAG. Além disso, esses últimos autores citados afirmam que na confirmação diagnóstica, quando houver o carecimento de laudos conclusivos, deve-se fazer uma nova abordagem urgente da biópsia por um patologista especialista com análises imuno-histoquímicas e moleculares adicionais. Por fim, há também a biópsia líquida, que é um novo método diagnóstico de genotipagem não invasivo que pode detectar células malignas no soro, no DNA tumoral e em outras partes

extracelulares, de forma a obter informações pertinentes, podendo contribuir para o diagnóstico, prognóstico e acompanhamento para avaliação da resposta ao tratamento ou recaída do paciente.

Na literatura médica, em conformidade com Ferrari et al. (2019), várias mutações genéticas foram descritas no CAT, as quais estão relacionadas em diferentes vias moleculares ligadas à evolução tumoral. De acordo com Yuan et al. (2023), a mutação genética desorganiza a sinalização a jusante da via molecular, levando à desregulação do crescimento celular e da apoptose, e, por consequência, ao desenvolvimento da neoplasia. Logo, os testes moleculares no diagnóstico são essenciais para as decisões de tratamento, já que têm o objetivo de inibir a proliferação anormal de células malignas através do bloqueio de vias de sinalização específicas. Segundo Pavlidis et al. (2023), o teste molecular é indicado para determinar melhor as mutações e a terapia direcionada adequada, seja como neoadjuvante em casos irressecáveis ou adjuvante após excisão cirúrgica, especialmente em casos de carcinoma refratário. Posto isso, as diretrizes da American Thyroid Association (ATA) incluem recomendações para testes moleculares para CAT.

Nesse contexto, conforme PAVLIDIS et al. (2023), o BRAF-V600E, mutação genética do BRAF, é o fator molecular mais importante e é encontrado em 40-50% dos pacientes com CAT. O BRAF-V600E e o MEKO são responsáveis pela proteína quinase ativada por mitógeno que promove a proliferação celular, o crescimento tumoral e a angiogênese. Além disso, foram encontradas mutações envolvendo os genes: p53, RET, RAS (KRAS, HRAS, NRAS), TERT, PIK3CA, EIF1AX, PTEN, eNESTINA, CCND1, POU5F1, MCL1, MEUBL2, MCL1, IQGAP1, SOX2, NANOG. Dentre os citados, o p53 e o TERT são os mais frequentes, ocorrendo em 63% e 75% dos casos, respectivamente. Dessa forma, vale ressaltar que essas mutações genéticas estão correlacionadas com o aumento da agressividade e da mortalidade. Além disso, foram encontrados genes relacionados à epigenética, ou seja, ao complexo de remodelação da cro-

matina SWI/SNF (36%), à histona metiltransferase (24%) e aos genes da via de reparo da incompatibilidade de DNA (10-15%). Ainda, foram reconhecidos 10 genes centrais para o carcinoma: CXCL8, CDH1, AURCA, CCNA2, FN1, CDK1, ITGAM, CDC20, MMP9, eKIF11. Ademais, a regulação negativa do miRNA-506 nessa doença afeta a inibição da proliferação e migração celular, visto que esta molécula atua nas vias de sinalização WNT e NOTCH, contribuindo para a progressão e disseminação do tumor. Em adição a isso, Ferrari et al. (2022) afirmam que nas células cancerígenas o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF)-A apresenta um comportamento mais agressivo, ocorrendo um rápido crescimento e metástase para órgãos distantes, ou seja, esse fator é encontrado comumente em células CAT malignas.

Ademais, Yuan et al. (2023) afirmam em seu estudo que as mutações RAS ocorrem em 50% dos casos e apenas 1 a 2% dos pacientes com CAT podem apresentar mutações de fusão do gene NTRK ou RET. Fora isso, mutações nos efetores da via mTOR também são comuns no CAT. No mais, relatam, no estudo sobre o carcinoma anaplásico de tireoide, a descoberta do aumento do número de cópias do gene EGFR em 46,3% dos casos e dos genes PDGFR (23,9%) e VEGFR (45,5%). Adicionalmente, os autores afirmam que quando os pacientes são diagnosticados com a doença, eles geralmente são inoperáveis, e os tratamentos tradicionais, como a radioterapia e a quimioterapia, apresentam baixa eficácia. Todavia, devido à agressividade desse tipo de neoplasia, ao diagnosticar o paciente com CAT pela primeira vez, os médicos devem adotar prontamente um regime terapêutico e indicar o mais rápido possível a adoção de tratamentos sistêmicos tradicionais, como radioterapia local, quimioterapia sistêmica e cirurgia, para evitar um atraso na condição dos pacientes. Simultaneamente, devem ser enviadas amostras para os testes moleculares e genéticos, para futura realização da terapia direcionada e, por fim, obter o medicamento correto para o tratamento do paciente oncológico. (YUAN; GUO, 2022)

Conclusão

O Carcinoma anaplásico da tireoide (ATC) é um tumor raro e agressivo, com prognóstico ruim. Seu tratamento requer diagnóstico precoce e abordagem multimodal, incluindo cirurgia, radioterapia, quimioterapia, terapias direcionadas e imunoterapia, sempre sob uma equipe multidisciplinar. Embora os tratamentos atuais tenham resultados limitados, avanços em terapias moleculares e epigenéticas oferecem novas possibilidades. Ensaios clínicos e o desenvolvimento de medicamentos direcionados são essenciais para melhorar a sobrevida e qualidade de vida dos pacientes, embora a resistência aos tratamentos seja um desafio contínuo, necessitando de mais pesquisas e estratégias terapêuticas combinadas para otimizar os resultados no futuro.

Referências Bibliográficas

BELLINI, M. et al. Poorly Differentiated Thyroid Carcinoma: Single Centre Experience and Review of the Literature. *Journal of Clinical Medicine*, v. 10, n. 22, p. 5258, 12 nov. 2021.

BIKAS, A. et al. Additional Oncogenic Alterations in RAS-Driven Differentiated Thyroid Cancers Associate with Worse Clinicopathologic Outcomes. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, v. 29, n. 14, p. 2678–2685, Summer 2023.

CABANILLAS, M. E.; AHMED, S.; WANG, J. R. Management of Anaplastic and Recurrent Differentiated Thyroid Cancer. *Neuroimaging Clinics of North America*, v. 31, n. 3, p. 359–366, ago. 2021.

FERRARI, S. M. et al. Novel treatments for anaplastic thyroid carcinoma. *Gland Surgery*, v. 9, n. S1, p. S28–S42, jan. 2020.

HA, E. J. et al. Core needle biopsy could reduce diagnostic surgery in patients with anaplastic thyroid cancer or thyroid lymphoma. *European Radiology*, v. 26, n. 4, p. 1031–1036, 23 jul. 2015.

JANNIN, A. et al. Anaplastic Thyroid Carcinoma: An Update. *Cancers*, v. 14, n. 4, p. 1061, 19 fev. 2022.

PAVLIDIS, E. T.; PAVLIDIS, T. E. Role of prophylactic central neck lymph node dissection for papillary thyroid carcinoma in the era of de-escalation. *World journal of clinical oncology*, v. 14, n. 7, p. 247–258, Winter 2023.

VITHANA, S. et al. Curative surgery for anaplastic thyroid carcinoma: A case report. *SAGE Open Medical Case Reports*, v. 10, p. 2050313X2210913, jan. 2022.

YUAN, J.; GUO, Y. Targeted Therapy for Anaplastic Thyroid Carcinoma: Advances and Management. *Cancers*, v. 15, n. 1, p. 179, 28 dez. 2022.



TRATAMENTO E MANEJO DO CARCINOMA ANAPLÁSICO DE TIREOIDE: ESTRATÉGIAS E INOVAÇÕES

Ryan Rafael Barros de Macedo

Pedro Haruo Aguiar Sebata

Maria Victoria Franco Frescura

Mai Miura Kodama

Guilherme Laginestra de Macedo

Amanda Medeiros Nunes Tavares

Sabrina Mozilla Almeida Neves

Aline Souza de Castro

Manuela Aguiar Lucena de Oliveira

Guilherme Silva Miranda

Anne Caroline Soares Martins

Laysa Dos Reis Carvalho Romualdo

Daniel Figueira Rezende

Sara Tavares Fernandes

Felipe Stanislaw Kabichenko de Vasconcelos

Doi: 10.48209/978-65-5417-389-5

Introdução

O carcinoma anaplásico da tireoide (ATC) é um dos tipos mais agressivos e letais de câncer de tireoide, representando menos de 2% dos casos, mas com uma elevada taxa de mortalidade. (FERRARI et al., 2020) Com um curso de progressão extremamente rápido, o ATC apresenta uma sobrevida média de apenas 4 a 6 meses após o diagnóstico, impactando severamente a qualidade de

vida dos pacientes devido a sintomas como obstrução das vias aéreas, disfagia e dor cervical persistente. (PAVLIDIS; GALANIS; PAVLIDIS, 2023) A dificuldade em tratar o carcinoma anaplásico da tireoide resulta de sua resistência natural aos tratamentos convencionais, como a radioterapia e a quimioterapia, que geralmente não conseguem conter sua rápida progressão.

Recentemente, os avanços na medicina personalizada têm gerado novas esperanças no tratamento do ATC, especialmente por meio de terapias direcionadas e imunoterapias. Essas abordagens exploram mutações específicas como BRAF V600E, presentes em cerca de 25% dos casos, e o papel do receptor do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), entre outras alterações genéticas e vias moleculares envolvidas no desenvolvimento do ATC. (FERRARI et al., 2020) A combinação de inibidores como dabrafenibe e trametinibe mostrou resultados promissores, e as investigações de novos agentes e regimes terapêuticos, incluindo o uso de anticorpos anti-PD-L1, oferecem novas possibilidades para prolongar a sobrevida e melhorar o prognóstico desses pacientes.

Método

A metodologia deste trabalho consistiu em uma revisão de literatura sistemática sobre o carcinoma anaplásico de tireoide. A pesquisa foi conduzida na base de dados PubMed, uma das principais fontes de literatura científica na área da saúde. Foram selecionados artigos publicados entre 2019 e 2024, garantindo a atualidade das informações. Os descritores utilizados na busca foram “Prostatic Neoplasms”, permitindo a identificação de estudos relevantes sobre a patologia.

Após a busca inicial, os resultados foram filtrados para incluir revisões sistemáticas, estudos clínicos e ensaios controlados, assegurando a qualidade das evidências. No total, foram selecionados quatro artigos que atendiam aos critérios de inclusão. Esses artigos foram lidos e analisados quanto à sua

relevância, metodologia e resultados. As informações coletadas foram organizadas de forma a abordar o tratamento e evolução do carcinoma anaplásico de tireoide.

Essa abordagem sistemática possibilitou a obtenção de uma visão abrangente sobre o carcinoma anaplásico de tireoide, contribuindo para a fundamentação do trabalho e para a discussão de suas principais questões clínicas.

Tratamento

O tratamento padrão envolve uma abordagem multimodal, integrando cirurgia, radioterapia acelerada e quimioterapia, com o objetivo de controlar a progressão rápida e agressiva da doença. (FERRARI et al., 2020) Um manejo multidisciplinar precoce tem se mostrado essencial, e, quando possível, uma cirurgia extensa acompanhada de quimiorradioterapia adjuvante tem sido associada a um controle local mais efetivo da doença (YUAN, 2022). Contudo, a presença de focos de carcinoma diferenciado da tireoide (CDT) no ATC tem demonstrado ser um fator positivo para a sobrevida a longo prazo. (FERRARI et al., 2020)

Cirurgia

A cirurgia excisional é um grande aliado no tratamento do ATC, podendo trazer mais sobrevida e alívio aos pacientes com o ATC de grande volume, e as suas indicações são cirurgia paliativa, para reduzir tamanho do ATC e evitar futuras complicações ao paciente, e ressecção, podendo ser lobectomia, tireoidectomia total e linfadenectomia, ao nível de linfonodo central e lateral, unilateral ou bilateral, sendo reservado para os ATC nos estágios IVA, IVB e IVC. (PAVLIDIS; GALANIS; PAVLIDIS, 2023)

A quimioterapia adjuvante, terapia direcionada-imunoterapia ou sessões de radioterapia podem ser feitas antes ou depois do momento cirúrgico, tal as-

sociação oferece mais sobrevida global aos pacientes com ATC, porém não é recomendando ressecção mais agressivas, como laringectomia, ressecção traqueal, esofagectomia ou dissecação cervical completa, pois estas intervenções radicais não modificam a sobrevida dos pacientes. (PAVLIDIS; GALANIS; PAVLIDIS, 2023)

Radioterapia

Muito usada como tratamento multimodal, a radioterapia é usada em conjunto com a cirurgia, quimioterapia e terapia direcionada-imunoterapia, uma vez que o ATC tem caráter agressivo e de rápida evolução, e pela radioterapia podemos modificar este crescimento, pois a radiação dos aparelhos usados conseguem cessar o crescimento tumoral, e em alguns casos regredir sua extensão, portanto, esta intervenção se torna um pilar essencial no tratamento. Pode ser feito antes da cirurgia, como uma tentativa de diminuir o ATC antes da intervenção, ou depois, para aumentar a chance de cura. (JANNIN et al., 2022)

Inibidores de Multitirosina Quinase (TKIs) e Novas Terapias

Sorafenibe

O sorafenibe atua inibindo diversas proteínas associadas à angiogênese tumoral, o que tem demonstrado benefícios na taxa de sobrevivência em estudos pré-clínicos. No entanto, sua eficácia no ATC avançado, quando utilizado como monoterapia, é limitada, com uma sobrevida livre de progressão (PFS) mediana de 1,9 meses em estudos de fase II. (YUAN; GUO, 2022) Alternativamente, a combinação do sorafenibe com metformina e inibidores de histona desacetilase (HDAC) apresenta um potencial promissor, demonstrando redução na proliferação celular do ATC em estudos preliminares. (FERRARI et al., 2020)

Lenvatinib

Outro TKI, o lenvatinib, tem mostrado efeitos anticâncer e antiangiogênicos significativos, inibindo a proliferação celular. Este medicamento é aprovado para uso em ATC irresssecável no Japão, e alguns estudos apontam uma taxa de controle da doença de até 63% em determinados pacientes. (YUAN; GUO, 2022) Em combinação com inibidores PD-1/PD-L1, o lenvatinib apresenta potencial sinérgico, ampliando as opções de controle da doença. (FERRARI et al., 2020)

Inibidores BRAF e MEK

Dabrafenibe e Trametinibe

Estudos recentes sobre o ATC com a mutação BRAF V600E têm mostrado respostas promissoras com a combinação dos inibidores BRAF e MEK, dabrafenibe e trametinibe, respectivamente. Este regime terapêutico mostrou-se bem tolerado, proporcionando boa atividade clínica, com aumento significativo da sobrevida em pacientes com a mutação. (FERRARI et al., 2020) O tratamento foi aprovado pela FDA para ATC com essa mutação específica, reforçando sua eficácia em controlar o crescimento tumoral. (YUAN; GUO, 2022)

Vemurafenibe

Outro inibidor de BRAF, o vemurafenibe, inicialmente aprovado para melanoma com a mesma mutação BRAF, tem mostrado potencial para reduzir a doença metastática em casos de ATC. Este medicamento possibilita a redução da agressividade da doença, sendo uma alternativa para pacientes que apresentem resistência a outros tratamentos. (YUAN; GUO, 2022)

Imunoterapia

A imunoterapia tem se mostrado uma das áreas mais promissoras para o tratamento de ATC, especialmente com o uso de inibidores de checkpoint imunológico, como os bloqueadores de PD-1 e PD-L1. Entre esses, o pembrolizumabe tem sido utilizado em casos avançados de ATC, apresentando efeitos positivos no controle da doença e permitindo, em alguns casos, a ressecção cirúrgica em combinação com quimiorradiação. (FERRARI et al., 2020) Esse enfoque imunoterapêutico busca fortalecer a resposta imune do paciente contra as células tumorais, sendo uma estratégia essencial para o tratamento do ATC avançado.

Inibidores de Multitirosina Quinase Emergentes

Anlotinibe e Apatinibe

Os inibidores anlotinibe e apatinibe são considerados promissores para o controle do ATC, uma vez que demonstraram atividade inibitória in vitro e in vivo. Apesar de seus resultados positivos em termos de eficácia, a alta taxa de efeitos adversos observados nos estudos requer um monitoramento clínico cuidadoso para evitar complicações severas, como hipertensão e toxicidade hepática. (YUAN; GUO, 2022)

Vandetanibe e Pazopanibe

O vandetanibe e o pazopanibe têm mostrado efeitos inibitórios em células de ATC em estudos laboratoriais, mas sua eficácia como monoterapia é limitada em humanos. Em contrapartida, combinações envolvendo o pazopanibe com outros agentes têm apresentado resultados mais promissores, indicando que seu uso combinado pode ser uma via terapêutica interessante para superar a resistência tumoral e controlar o ATC. (FERRARI et al., 2020)

Inibidores de EGFR

Gefitinibe

O gefitinibe, um inibidor de EGFR, mostrou-se capaz de reduzir a proliferação de células de ATC in vitro, mas seus benefícios clínicos em humanos são limitados. Pesquisas indicam que a combinação com outros inibidores pode potencializar seus efeitos e reduzir a resistência tumoral, abrindo novas possibilidades de uso no tratamento do ATC. (YUAN; GUO, 2022)

Terapias Alvo e Epigenéticas

O desenvolvimento de terapias epigenéticas tem ganhado atenção, visando modificar a expressão gênica das células tumorais e torná-las mais suscetíveis aos tratamentos tradicionais. Agentes como CA4P, que reduzem a resistência à quimioterapia, têm se mostrado eficazes na redução tumoral do ATC. (FERRARI et al., 2020) Adicionalmente, inibidores de HDAC e HSP90 demonstraram potencial em melhorar os efeitos antineoplásicos, permitindo um manejo mais personalizado e eficaz para o ATC. (YUAN; GUO, 2022)

Resultados e Discussão

Os resultados encontrados na literatura reforçam a necessidade do manejo e do tratamento do paciente com ATC de forma multidisciplinar, tendo em vista que, além de se tratar de um tipo raro de câncer de tireoide, está associado a uma alta taxa de mortalidade, com o agravante de apresentar resistências aos tratamentos convencionais como cirurgia, radioterapia e quimioterapia. (FERRARI et al., 2020)

Estudos apontam resultados significativos para o uso de fármacos inibidores de multitirosina quinase como o Sorafenibe e Lenvatinib, para o tratamento do ATC, porém é importante ressaltar que o uso em monoterapia

apresenta uma eficácia limitada relacionada ao tratamento e a redução da progressão da doença. (YUAN; GUO, 2022) Entretanto, a associação dos TKIs a outras drogas mostrou resultados promissores no tratamento visto que a associação terapêutica com outros fármacos aumenta o potencial sinérgico, apresentando como resultado a diminuição da proliferação celular neste tipo de câncer (FERRARI et al., 2020) O mesmo ocorre com o uso da terapêutica combinada de inibidores MEK associados a inibidores BRAF que juntos reduzem o crescimento tumoral, porém, se usados em monoterapia também apresentam uma diminuição da eficácia terapêutica. (YUAN; GUO, 2022)

De acordo com a literatura os inibidores de multitirosina quinase emergentes, Vandetanibe e Pazopanibe seguem o mesmo padrão dos TKIs, apresentam uma resposta terapêutica superior se estiverem associados a outros fármacos, mas de forma isolada, seu efeito é diminuído. (FERRARI et al., 2020) O Anlotinibe e o Apatinibe, apresentaram boa resposta em monoterapia nos estudos in vivo e in vitro, porém, o uso de tais medicações precisam ser avaliadas devido às reações adversas apresentadas. (YUAN; GUO, 2022) Outros estudos com inibidores de EGRF demonstrou diminuição na proliferação de células cancerígenas do ATC in vitro, porém ainda é necessário que novos ensaios clínicos sejam realizados para que o uso em humanos seja seguro, entretanto, é uma nova possibilidade de tratamento futura, caso os estudos sejam aprofundados. (YUAN; GUO, 2022)

A avaliação da eficácia do uso da imunoterapia no tratamento do ATC tem se demonstrado cada vez mais promissor. O tratamento imunoterapêutico visa o fortalecimento do sistema imunológico do paciente para auxiliar no combate à doença, principalmente em casos avançados. O pembrolizumabe apresenta elevada eficácia em relação aos demais tratamentos, visto que em algumas situações apresentou efeito positivo a ressecção cirúrgica combinada com a quimiorradiação. (FERRARI et al., 2020)

Esses resultados reforçam a importância de uma abordagem cada vez mais individualizada com o intuito de alcançar os resultados esperados. (JANNIN et al., 2022) Tendo em vista que a progressão da doença é rápida e a falta de resposta ao tratamento convencionais contribuem para o crescimento do ATC de forma acelerada. (FERRARI et al., 2020)

Conclusão

O carcinoma anaplásico de tireoide (CAT) apresenta um prognóstico muito ruim devido à sua agressividade e rápida progressão. As abordagens terapêuticas evoluíram para incluir tratamentos multimodais, que combinam cirurgia, radioterapia hiperfracionada e quimioterapia com cisplatina e doxorrubicina, visando prolongar a sobrevida e melhorar a qualidade de vida.

Recentemente, terapias alvo e imunoterapias têm mostrado potencial promissor. Inibidores BRAF e MEK são agora padrões para pacientes com mutação BRAF V600E em casos avançados ou metastáticos, aumentando a sobrevida mediana para cerca de dois anos. (FERRARI et al., 2020) Inibidores multiquinases, como sorafenibe também foram testados, focando nas vias de angiogênese e crescimento tumoral.

Além disso, a imunoterapia com anticorpos anti-PD-1 e anti-PD-L1 busca reativar a resposta imune contra o tumor. (JANNIN et al., 2022) Apesar dos avanços, uma abordagem personalizada e multidisciplinar é crucial, levando em conta o perfil genético de cada paciente. Ensaios clínicos ainda estão em andamento para explorar novos alvos moleculares e combinações terapêuticas, com a esperança de melhorar o prognóstico do CAT.

Referências Bibliográficas

FERRARI, S. M. et al. Novel treatments for anaplastic thyroid carcinoma. *Gland Surgery*, v. 9, n. S1, p. S28–S42, jan. 2020.

JANNIN, A. et al. Anaplastic Thyroid Carcinoma: An Update. *Cancers*, v. 14, n. 4, p. 1061, 19 fev. 2022.

PAVLIDIS, E. T.; GALANIS, I. N.; PAVLIDIS, T. E. Update on current diagnosis and management of anaplastic thyroid carcinoma. *World Journal of Clinical Oncology*, v. 14, n. 12, p. 570–583, 24 dez. 2023.

YUAN, J.; GUO, Y. Targeted Therapy for Anaplastic Thyroid Carcinoma: Advances and Management. *Cancers*, v. 15, n. 1, p. 179, 28 dez. 2022.



DIAGNÓSTICO DO CARCINOMA HEPATOCELULAR: ABORDAGENS E AVANÇOS RECENTES

Ryan Rafael Barros de Macedo

Luiza Rulli Villardi

Maria Fernanda Cordeiro Bittencourt

Maria Eduarda Garcia Evangelista

Sara Tavares Fernandes

Larissa Vieira Avelar

André Portela de Medeiros Oliveira Albuquerque

Maria Luísa Moreira da Silva

Lorena Costa de Holanda

Lucas Alves Costa

Jéssica Lavandeira Filgueiras de Sena

Pedro Otávio Ottoni Ferreira

Julia Resende Rissari

Karolina Garcia Jacob de Sousa Santos

Douglas Araujo Menezes Filho

Doi: 10.48209/978-65-5417-389-7

Introdução

O Carcinoma Hepatocelular (CHC) é uma das neoplasias mais prevalentes, constituindo a principal forma de câncer primário do fígado e está relacionado a elevada taxa de mortalidade e sua incidência está intrinsecamente ligada ao alcoolismo e obesidade (SIDALI et al., 2022). Os fatores de risco relacionados ao desenvolvimento do CHC englobam cirrose e infecções crôni-

cas causadas por vírus da hepatite B e C, que por meio de processos inflamatórios e fibrose, são agentes bem documentados da progressão à neoplasia (CHIDAMBARANATHAN-REGHUPATY; FISHER; SARKAR, 2021; PIÑERO; DIRCHWOLF; PESSÔA, 2020). Nos últimos anos, avanços importantes na compreensão dos perfis moleculares genéticos do CHC, têm influenciado na elaboração de novos métodos de vigilância e diagnóstico, assim como em novas abordagens terapêuticas (Huang *et al.*, 2020). Apesar destes avanços, ainda existem desafios, principalmente aqueles relacionados ao diagnóstico precoce devido a ausência de sintomas iniciais, um fator relevante ao prognóstico dos pacientes. (CHIDAMBARANATHAN-REGHUPATY; FISHER; SARKAR, 2021; SIDALI *et al.*, 2022) Felizmente, a aplicação de métodos complementares, como os modelos de pontuação, que reúnem variáveis clínicas e laboratoriais têm potencial para a melhora da detecção precoce e estratificação de risco, assim oferecendo a possibilidade de uma abordagem integrada e mais individualizada, muito úteis na prática clínica. (HUANG *et al.*, 2020; SIDALI *et al.*, 2022)

Este capítulo revisará as abordagens atuais para o diagnóstico do CHC, discutindo limitações e potenciais dos biomarcadores existentes, assim como, avanços do uso da imagiologia e modelos de estratificação. Dessa forma, essa integração de métodos como é essencial para aprimoramento da estratégia de detecção do CHC, oferecendo melhores condições para o bom prognóstico dos pacientes em risco de desenvolvimento do carcinoma.

Método

A metodologia deste trabalho consistiu em uma revisão de literatura sistemática sobre o carcinoma hepatocelular. A pesquisa foi conduzida na base de dados PubMed, uma das principais fontes de literatura científica na área da saúde. Foram selecionados artigos publicados entre 2019 e 2024, garantindo a atualidade das informações. Os descritores utilizados na busca

foram “Carcinoma, Hepatocellular”, permitindo a identificação de estudos relevantes sobre a patologia.

Após a busca inicial, os resultados foram filtrados para incluir revisões sistemáticas, estudos clínicos e ensaios controlados, assegurando a qualidade das evidências. No total, foram selecionados quatro artigos que atendiam aos critérios de inclusão. Esses artigos foram lidos e analisados quanto à sua relevância, metodologia e resultados. As informações coletadas foram organizadas de forma a abordar o tratamento e evolução do carcinoma hepatocelular.

Essa abordagem sistemática possibilitou a obtenção de uma visão abrangente sobre o carcinoma anaplásico de tireoide, contribuindo para a fundamentação do trabalho e para a discussão de suas principais questões clínicas.

Diagnóstico

Investigação diagnóstica

Os biomarcadores desempenham um papel fundamental no diagnóstico, oferecendo ferramentas para a detecção e monitoramento da doença. Entre os biomarcadores mais amplamente utilizados, a alfa-fetoproteína (AFP) se destaca. Produzida principalmente pelo fígado fetal, a AFP é frequentemente elevada em pacientes com CHC, especialmente em estágios mais avançados da doença. No entanto, sua utilidade como ferramenta de triagem é limitada devido à sua baixa sensibilidade em estágios iniciais e à sua falta de especificidade, já que pode estar elevada em outras condições, como hepatite crônica e cirrose, resultando em uma taxa significativa de falso-positivos. (PIÑERO; DIRCHWOLF; PESSÔA, 2020)

Outro biomarcador importante é o des-gamma-carboxy prothrombin (DCP), também conhecido como protrombina induzida pela ausência de vitamina K-II (PIVKA-II). O DCP é frequentemente elevado em pacientes com

CHC e pode ser utilizado em combinação com a AFP para melhorar a precisão do diagnóstico. Embora o DCP possa ser útil na identificação de casos de CHC que poderiam passar despercebidos, ele também apresenta limitações semelhantes à AFP, pois pode ser elevado em outras condições hepáticas. (PIÑERO; DIRCHWOLF; PESSÔA, 2020)

A fração AFP-L3, uma isoforma da AFP, tem sido proposta como um biomarcador mais específico para o CHC, tendo em vista que é produzida exclusivamente por células de CHC. A combinação de AFP total com AFP-L3 pode aumentar a sensibilidade e a especificidade do diagnóstico, especialmente em pacientes com níveis de AFP normais. No entanto, a AFP-L3 ainda não foi amplamente adotada nas diretrizes clínicas ocidentais, e sua eficácia em comparação com métodos de imagem continua a ser debatida. (PIÑERO; DIRCHWOLF; PESSÔA, 2020)

Além dos biomarcadores individuais, modelos de pontuação que combinam características clínicas e biomarcadores têm sido desenvolvidos para melhorar a detecção do CHC. Um exemplo é o escore GALAD, que inclui idade, gênero e níveis de AFP, AFP-L3 e DCP. Esses modelos têm mostrado um bom desempenho na discriminação entre pacientes com e sem CHC, oferecendo uma abordagem mais integrada para o diagnóstico. (PIÑERO; DIRCHWOLF; PESSÔA, 2020)

Apesar dos avanços na identificação de biomarcadores, o diagnóstico do carcinoma hepatocelular (CHC) ainda enfrenta desafios significativos, como a heterogeneidade nos resultados e a falta de consenso sobre os pontos de corte ideais, o que dificulta a padronização das práticas de diagnóstico. A eficácia dos biomarcadores é limitada por questões de sensibilidade e especificidade, tornando essencial a validação de biomarcadores por meio de estudos longitudinais que considerem a progressão da doença e a resposta ao tratamento. (PIÑERO; DIRCHWOLF; PESSÔA, 2020)

A abordagem que integra diferentes biomarcadores, juntamente com modelos de pontuação e métodos de imagem, como ultrassonografia e ressonância magnética, representa uma estratégia promissora para melhorar a detecção precoce do CHC. A pesquisa contínua e a validação de novas ferramentas diagnósticas são essenciais para enfrentar os desafios atuais e melhorar os resultados clínicos para os pacientes em risco. (PIÑERO; DIRCHWOLF; PESSÔA, 2020)

Biópsia líquida, genômica e novos biomarcadores

A biópsia líquida, que utiliza ácido desoxirribonucleico tumoral (ctDNA), é uma abordagem promissora para detectar e monitorar o carcinoma hepatocelular (CHC), mas ainda enfrenta desafios significativos. Uma das principais limitações é que o ctDNA representa menos de 1% do DNA livre circulante, e alterações detectadas podem não ser específicas para o CHC, pois pode refletir células tumorais necróticas ou apoptóticas ou células que podem nem se originar de tecido tumoral, especialmente em pacientes com cirrose, na qual outras mutações de DNA ou DNA bacteriano podem circular no sangue periférico. (PIÑERO; DIRCHWOLF; PESSÔA, 2020)

Entre as mutações mais comuns no CHC estão as em TERT (gene que codifica a subunidade catalítica da telomerase), TP53 (gene que codifica o supressor tumoral p53) e CTNNB1 (β -Catenina), que dependem do tipo de doença hepática subjacente e não estão completamente presentes na maioria dos pacientes. A mais comumente relatada é a mutação em TERT, em 60% dos casos de CHC. As mutações em TP53 e CTNNB1 são encontradas em cerca de 30% dos casos. De acordo com o perfil genômico do CHC, foram descritas duas classes distintas: a classe de proliferação, associada a assinaturas genéticas de mau prognóstico, mutações em TP53 e instabilidade cromossômica. Essa classe foi relacionada a Hepatite B, altos valores de alfa-fetoproteína (AFP) e pior sobrevida; e a de não proliferação, que apresenta melhor prognóstico, está as-

sociada a mutações em CTNNB1, exclusão imunológica, hepatite C e doença hepática alcoólica. (PIÑERO; DIRCHWOLF; PESSÔA, 2020)

A metilação do DNA, outra abordagem potencial, tem mostrado especificidade na expressão gênica do CHC, mas ainda não se sabe se esses padrões específicos de metilação de tecidos se tornarão biomarcadores úteis para diagnóstico precoce do CHC. Além disso, novas tecnologias como o sequenciamento de miRNA e a radiômica – que utiliza inteligência artificial para análise de imagens – têm avançado, mas ainda é uma abordagem muito recente, baseada em tecnologias que precisam de validação interna e externa. Apesar do progresso, ainda não existem biomarcadores genômicos específicos amplamente aceitos para prever a resposta a terapias no CHC. (PIÑERO; DIRCHWOLF; PESSÔA, 2020)

Estadiamento e prognóstico

O estadiamento do câncer de fígado é um processo que classifica a doença com base em diversos fatores, ajudando a determinar sua gravidade, o prognóstico e a abordagem terapêutica mais adequada. Existem mais de 18 sistemas de estadiamento, cada um com objetivos e características específicas. Sistemas como Okuda e CLIP são usados para prever a média de sobrevida dos pacientes, enquanto o BCLC orienta decisões terapêuticas. Além disso, sistemas de pontuação, como Child-Pugh e MELD, avaliam a função hepática. (CHIDAMBARANATHAN-REGHUPATY; FISHER; SARKAR, 2021) O sistema Child-Pugh classifica a função hepática para prever a média de sobrevida de pacientes com hipertensão portal. Ele utiliza variáveis como nível de albumina sérica (> 35 g/L, $28-35$ g/L, < 28 g/L), o nível de bilirrubina sérica (< 2 , $2-3$, > 3), presença de ascite (ausente, leve, moderada), grau de encefalopatia (ausente, grau 1-2, grau 3-4) e tempo de protrombina (< 4 s, $4-6$ s, > 6 s), atribuindo pontos a cada uma delas. A soma dos pontos determina a gravidade da cirrose, com classificações que vão de Child-Pugh A (5-6 pontos), Child-Pug B (7-9 pontos)

a Child-Pugh C (10-15 pontos), indicando o estado funcional do fígado. (CHIDAMBARANATHAN-REGHUPATY; FISHER; SARKAR, 2021)

O sistema MELD (Model for End-Stage Liver Disease) é utilizado para prever a sobrevida de pacientes com hipertensão portal que se submetem a procedimentos de derivação portossistêmica intra-hepática. A pontuação MELD é calculada com base em quatro variáveis prognósticas: níveis de bilirrubina, creatinina, INR (International Normalized Ratio) e a causa da cirrose. A fórmula para calcular a pontuação inclui logaritmos naturais dos valores dessas variáveis. A partir de 2002, a pontuação MELD substituiu a Child Pugh para determinar os pacientes que demandam transplante de fígado. (CHIDAMBARANATHAN-REGHUPATY; FISHER; SARKAR, 2021)

São determinantes no prognóstico e sobrevida dos pacientes tanto a carga tumoral quanto a função hepática restante, pois muitos pacientes têm doença hepática crônica ou cirrose associada. Assim, fatores como função hepática e hipertensão portal são variáveis que influenciam diretamente no desfecho do quadro. (Federico Piñero, 2020)

Os sistemas de estadiamento do CHC variam em relação à inclusão de biomarcadores. O sistema Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC), amplamente utilizado para orientar decisões clínicas, considera variáveis como níveis de bilirrubina, hipertensão portal e função hepática preservada, mas não incorpora biomarcadores específicos. Por outro lado, sistemas como o Cancer of the Liver Italian Program score (CLIP) e o Chinese University Prognostic Index (CUPI) integram os níveis de AFP (Alfa-Fetoproteína) para estadiamento e prognóstico. No Japão, o sistema Japan Integrated Scoring (JIS) combina a classificação TNM com a pontuação de Child-Pugh, proporcionando uma avaliação conjunta da carga tumoral e da função hepática. (Federico Piñero, 2020) Já o Sistema de Okuda visa prever o prognóstico em relação ao estágio da doença e ao tratamento, sendo suas variáveis a presença de ascite, tamanho do tumor, valores de albumina e bilirrubina séricas. (CHIDAMBARANATHAN-REGHUPATY; FISHER; SARKAR, 2021)

O sistema BCLC, criado pelo grupo da Universidade de Barcelona em 1999, classifica o carcinoma hepatocelular (CHC) em cinco estágios e sugere uma opção de tratamento específica para cada um. Ele considera a pontuação Child-Pugh (CP), o tamanho do tumor e o status de desempenho (PS) medido pela escala ECOG, que vai de PS 0 (totalmente ativo) a PS 4 (necessidade de cuidados completos). Os estágios são: 0, A, B, C e D. Estágio 0 (muito Inicial) - tumor <2 cm, PS 0, CP A; Estágio A (inicial) - tumor único ou até 3 tumores <3 cm, PS 0, CP A ou B; Estágio B (intermediário) - mais de 3 tumores, PS 0, CP A ou B; Estágio C (avançado) - tumor com invasão vascular ou metástase, PS 1 ou 2, CP A ou B; Estágio D (terminal) - comprometimento hepático severo, CP C, PS 3 ou 4. (CHIDAMBARANATHAN-REGHUPATY; FISHER; SARKAR, 2021)

O sistema CLIP, criado em 1998, oferece um índice prognóstico para o carcinoma hepatocelular (CHC) ao avaliar quatro fatores clínicos: estágio Child-Pugh (A = 0, B = 1, C = 2), nível de AFP (<400 ng/dL = 0, ≥400 ng/dL = 1), presença de trombose da veia porta (não = 0, sim = 1) e morfologia tumoral (uninodular e ≤50% do fígado = 0, multinodular ≤50% = 1, e extensão >50% = 2). A soma dessas pontuações gera uma classificação CLIP de 0 a 6, com estimativas de sobrevida variando de 42,5 meses (pontuação 0) a 1 mês (pontuação 5-6). (CHIDAMBARANATHAN-REGHUPATY; FISHER; SARKAR, 2021)

A classificação de Okuda, criada no Japão em 1984, avalia o prognóstico do CHC com base em quatro critérios: presença de ascite, tumor ocupando ≥50% do fígado, albumina sérica ≤30 g/L e bilirrubina sérica ≥3 mg/dL. A classificação é dividida em três estágios: estágio 1 (nenhum critério presente), estágio 2 (1 ou 2 critérios) e estágio 3 (3 ou mais critérios). (CHIDAMBARANATHAN-REGHUPATY; FISHER; SARKAR, 2021)

O sistema de estadiamento TNM, desenvolvido pelo American Joint Committee on Cancer (AJCC) e pela Union for International Cancer Control (UICC), classifica o câncer de fígado em três componentes: T (tamanho do tumor), N (envolvimento nodal) e M (status metastático).

“T” refere-se ao tamanho do tumor e é subdividido em T1 (tumor único sem envolvimento vascular), sendo subcategorizado de acordo com o tamanho do tumor em T1a (≤ 2 cm) ou T2a (> 2 cm); T2 (tumor único > 2 cm ou múltiplos tumores < 5 cm); T3 (tumores múltiplos, com pelo menos um > 5 cm); e T4 (tumores que invadem a veia hepática ou porta).

“N” indica o envolvimento dos linfonodos, com N0 significando ausência de metástase e N1 significando metástase em linfonodos próximos.

“M” classifica o estado metastático como M0 (sem metástase) ou M1 (metástase presente). (CHIDAMBARANATHAN-REGHUPATY; FISHER; SARKAR, 2021)

Modelos mais recentes buscam reduzir a subjetividade dos dados clínicos, como na avaliação da ascite, ao empregar painéis de biomarcadores. O escore de BALAD, por exemplo, utiliza AFP, AFP-L3 e DCP junto com bilirrubina e albumina para associar esses elementos a um prognóstico desfavorável, embora seu uso clínico ainda seja limitado pela falta de dados de imagem. Tanto o sistema BALAD quanto sua atualização, BALAD-2, mostraram algum valor prognóstico em populações asiáticas e ocidentais. Já o escore GALAD foi validado para pacientes com esteatose hepática não alcoólica, independentemente de haver ou não cirrose. (PIÑERO; DIRCHWOLF; PESSÔA, 2020)

O grau ALBI foi desenvolvido para evitar interpretações subjetivas, avaliando a função hepática sem incluir o status de desempenho físico. Embora seja uma alternativa interessante ao sistema Child-Pugh, seu poder discriminatório se mostrou moderado em testes e validações, sem oferecer ganhos significativos em comparação ao Child-Pugh. (PIÑERO; DIRCHWOLF; PESSÔA, 2020)

Resultados e Discussão

A avaliação dos biomarcadores estudados revelou que, apesar da ampla utilização da alfa-fetoproteína (AFP) na vigilância do carcinoma hepatocelular (CHC), sua especificidade ainda é limitada devido a elevações em outras condições, como hepatite crônica e colangiocarcinoma intra-hepático. Observou-se que a AFP apresenta variação em pacientes com hepatite C crônica, influenciada pela inflamação hepática, o que reduz sua confiabilidade no diagnóstico precoce. (CHIDAMBARANATHAN-REGHUPATY; FISHER; SARKAR, 2021) Estudos recentes sugerem que a combinação de AFP com AFP-L3 pode melhorar a sensibilidade para diagnóstico inicial do CHC, embora com uma especificidade ligeiramente reduzida. (PIÑERO; DIRCHWOLF; PESSÔA, 2020) Além disso, a aplicação da AFP-L3 em conjunto com outros marcadores, como a Des-y-carboxi protrombina (DCP), mostrou-se promissora para detecção precoce, especialmente em países asiáticos (SARANYA et al., 2021).

As análises genômicas, com ênfase em classificações moleculares como as de Boyault (G1–G6) e Hoshida (S1–S3), demonstraram correlações significativas com o prognóstico e a resposta ao tratamento. (PIÑERO; DIRCHWOLF; PESSÔA, 2020) As mutações nos genes TERT, TP53 e CTNNB1 foram destacadas, com uma tendência de pior prognóstico associada a mutações em TP53, enquanto CTNNB1 se correlaciona a uma progressão menos agressiva. (CHIDAMBARANATHAN-REGHUPATY; FISHER; SARKAR, 2021) Entretanto, a heterogeneidade do CHC, especialmente entre populações com etiologias distintas, continua a representar um desafio para a aplicação clínica dessas classificações. (PIÑERO; DIRCHWOLF; PESSÔA, 2020)

Os resultados deste estudo destacam a complexidade e as limitações dos biomarcadores disponíveis para o diagnóstico precoce e vigilância do CHC. Embora a AFP continue a ser o biomarcador de escolha em muitas diretrizes clínicas, a variabilidade de seus níveis em condições como hepatite C limita sua eficácia. (CHIDAMBARANATHAN-REGHUPATY; FISHER; SARKAR,

2021) A combinação de AFP com AFP-L3 apresentou uma leve melhora na sensibilidade diagnóstica, mas sua utilidade para vigilância e prognóstico ainda requer maior validação, especialmente em populações heterogêneas. (PIÑERO; DIRCHWOLF; PESSÔA, 2020)

A introdução da biópsia líquida, através da análise de ctDNA, desponta como uma ferramenta inovadora para o CHC, porém enfrenta desafios devido à baixa concentração de ctDNA circulante e à possibilidade de resultados não específicos em pacientes com cirrose, onde outras mutações podem coexistir. Mutações em TERT, TP53 e CTNNB1 são frequentemente observadas, refletindo diferentes padrões prognósticos, com mutações em TP53 associadas a um fenótipo de maior agressividade. (CHIDAMBARANATHAN-REGHUPATY; FISHER; SARKAR, 2021)

As classificações moleculares propostas, como as de Boyault e Hoshida, oferecem um potencial prognóstico relevante. A classificação G1-G6 de Boyault tem sido validada em algumas coortes asiáticas, demonstrando correlação entre subtipos específicos e desfechos clínicos, como a invasão microvascular. (PIÑERO; DIRCHWOLF; PESSÔA, 2020) A classificação de Hoshida, por sua vez, sugere uma correlação com sobrevida, ainda que a variabilidade das etiologias regionais imponha limitações na aplicação universal dessas classificações. (CHIDAMBARANATHAN-REGHUPATY; FISHER; SARKAR, 2021)

Apesar dos avanços, a estratificação dos pacientes e a criação de um sistema prognóstico robusto e amplamente aplicável continuam a ser objetivos futuros. A vigilância eficaz do CHC exige que o biomarcador ideal identifique o câncer em estágios precoces, antes do desenvolvimento de sintomas, e também seja útil na seleção do tratamento adequado ao estágio tumoral. O desenvolvimento contínuo de novas metodologias e a validação dessas ferramentas em coortes independentes são passos cruciais para aumentar a precisão diagnóstica e prognóstica no CHC. (CHIDAMBARANATHAN-REGHUPATY; FISHER; SARKAR, 2021; PIÑERO; DIRCHWOLF; PESSÔA, 2020)

Conclusão

O carcinoma hepatocelular (CHC) continua sendo um grande desafio clínico devido à sua alta taxa de mortalidade e às limitações dos métodos de detecção precoce. Embora a alfa-fetoproteína (AFP) seja amplamente utilizada na vigilância, sua baixa especificidade compromete a eficácia diagnóstica isolada. Novas abordagens, como análises multiômicas e biomarcadores alternativos como AFP-L3 e ctDNA, mostram potencial para melhorar a detecção precoce e o prognóstico do CHC, mas ainda exigem validação em coortes independentes e diversas. Sistemas de classificação molecular, como os propostos por Boyault e Hoshida, oferecem insights relevantes para a estratificação prognóstica e para a personalização do tratamento, mas a heterogeneidade genética e etiológica do CHC reforça a necessidade de validação regional e de adaptações que contemplem as variações populacionais. Diante desses avanços, permanece crucial o desenvolvimento de biomarcadores mais específicos e de sistemas de estratificação robustos e generalizáveis. Esse progresso permitirá um manejo mais eficiente e personalizado do CHC, com maior potencial para impacto positivo na sobrevida e qualidade de vida dos pacientes.

Referências Bibliográficas

CHIDAMBARANATHAN-REGHUPATY, S.; FISHER, P. B.; SARKAR, D. Hepatocellular carcinoma (HCC): Epidemiology, etiology and molecular classification. Em: *Advances in Cancer Research*. [s.l.] Elsevier, 2021. v. 149p. 1–61.

HUANG, A. et al. Targeted therapy for hepatocellular carcinoma. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, v. 5, n. 1, p. 146, 11 ago. 2020.

PIÑERO, F.; DIRCHWOLF, M.; PESSÔA, M. G. Biomarkers in Hepatocellular Carcinoma: Diagnosis, Prognosis and Treatment Response Assessment. *Cells*, v. 9, n. 6, p. 1370, 1 jun. 2020.

SIDALI, S. et al. New concepts in the treatment of hepatocellular carcinoma. *United European Gastroenterology Journal*, v. 10, n. 7, p. 765–774, set. 2022



MANEJO E TRATAMENTO DO CARCINOMA HEPATOCELULAR: PERSPECTIVAS ATUAIS E NOVAS TERAPIAS

Ryan Rafael Barros de Macedo

Luiza Rulli Villardi

Maria Fernanda Cordeiro Bittencourt

Maria Eduarda Garcia Evangelista

Sara Tavares Fernandes

Larissa Vieira Avelar

André Portela de Medeiros Oliveira Albuquerque

Maria Luísa Moreira da Silva

Lorena Costa de Holanda

Lucas Alves Costa

Jéssica Lavandeira Filgueiras de Sena

Pedro Otávio Ottoni Ferreira

Julia Resende Rissari

Karolina Garcia Jacob de Sousa Santos

Douglas Araujo Menezes Filho

Doi: 10.48209/978-65-5417-389-8

Introdução

Na atual conjuntura, o avanço técnico científico, contribuiu para as pesquisas em relação ao conhecimento dos cânceres de fígado. Sendo os tumores de fígado divididos, principalmente: carcinoma hepatocelular e colangiocarcinoma intra-hepático. (Carcinoma hepatocelular (CHC): epidemiologia, etiologia e classificação molecular). (HUANG et al., 2020)

O carcinoma hepatocelular (CHC) está entre as principais causas de morte relacionado câncer em todo mundo. Sua proporção aumenta para cerca de 90%, dos tumores não metastáticos do fígado. (HUANG et al., 2020)

O sistema de estadiamento (BCLC) caracteriza o tumor, a doença hepática subjacente e a sobrevida livre de progressão ao prognóstico e às diretrizes para o CHC. Em 2022, o grupo BCLC atualizou o seu algoritmo de tratamento, incorporando uma componente de decisão clínica especializada e o conceito de migração da fase de tratamento (TSM), situação em que se escolhe a modalidade de tratamento normalmente recomendada para uma fase mais avançada. (HUANG et al., 2020)

Neste capítulo, revisamos perspectivas atuais e as novas terapias direcionadas e discutimos o impacto que isso teve no gerenciamento do CHC.

Método

A metodologia deste trabalho consistiu em uma revisão de literatura sistemática sobre o carcinoma hepatocelular. A pesquisa foi conduzida na base de dados PubMed, uma das principais fontes de literatura científica na área da saúde. Foram selecionados artigos publicados entre 2019 e 2024, garantindo a atualidade das informações. Os descritores utilizados na busca foram “Carcinoma, Hepatocellular”, permitindo a identificação de estudos relevantes sobre a patologia.

Após a busca inicial, os resultados foram filtrados para incluir revisões sistemáticas, estudos clínicos e ensaios controlados, assegurando a qualidade das evidências. No total, foram selecionados quatro artigos que atendiam aos critérios de inclusão. Esses artigos foram lidos e analisados quanto à sua relevância, metodologia e resultados. As informações coletadas foram organizadas de forma a abordar o tratamento e evolução do carcinoma anaplásico de tireoide.

Essa abordagem sistemática possibilitou a obtenção de uma visão abrangente sobre o carcinoma anaplásico de tireoide, contribuindo para a fundamentação do trabalho e para a discussão de suas principais questões clínicas.

Tratamento

O tratamento do Carcinoma Hepatocelular quando diagnosticado em estágios iniciais como, Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) 0 e CHC, são potencialmente curativos. (HUANG et al., 2020) O tratamento curativo consiste em: ressecção cirúrgica, ablação percutânea local, comumente por radiofrequência, e transplante de fígado. No estágio BCLC-0 a Ablação é o método mais utilizado, e pode ser realizada de diferentes formas, dentre elas estão ablação por radiofrequência, por injeção percutânea de etanol e ablação por microondas. Contudo, a ablação pode ser inviável para o paciente, nessas situações a ressecção deve ser a primeira escolha seguida da quimioembolização transarterial (TACE) caso a ressecção também seja inviável. (SIDALI et al., 2022)

O tratamento para o estágio BCLC-A, é determinado por diversos fatores, sendo eles tamanho e número de tumores, função hepática e presença de hipertensão portal. A Ablação por radiofrequência (RFA) e a ressecção cirúrgica são as principais alternativas terapêuticas, e demonstram resultados semelhantes em sobrevida. (SIDALI et al., 2022) Apesar disso, a ressecção é o tratamento de escolha para tumores únicos maiores que 2 cm, uma vez que a taxa de recorrência é maior após a RFA monopolar. (CHIDAMBARANATHAN-REGHUPATY; FISHER; SARKAR, 2021; SIDALI et al., 2022) Após a realização do tratamento há a possibilidade de recorrência do tumor, nessas recidivas o transplante é a medida terapêutica mais recomendada. (SIDALI et al., 2022)

O BCLC de 2022 recomenda que pacientes com CHC multifocal e ineligíveis para transplantes sejam tratados prioritariamente com a ablação de tumores menores ou iguais a 3 cm (estágio A). (CHIDAMBARANATHAN-

REGHUPATY; FISHER; SARKAR, 2021) Os pacientes candidatos elegíveis para transplante, mas que apresentam um tempo de espera maior que 6 meses podem ser submetidos a outros tratamentos como, ablação percutânea, TACE seletiva ou radioembolização transarterial (TARE), devido à sua capacidade de induzir hipertrofia do fígado remanescente. A transarterial é uma opção apenas em casos selecionados, como em tumores solitários de até 8 cm que não são candidatos a tratamentos curativos convencionais. (SIDALI et al., 2022)

Com a evolução das técnicas cirúrgicas e a redução dos índices de mortalidade houve o avanço do tratamento do CHC para a técnica de ressecção hepática laparoscópica, esta abordagem minimamente invasiva pode ser utilizada em situações em que a hipertensão portal não está estabelecida. Os pacientes em estágio BCLC 0/A ainda podem ser considerados para o transplante hepático, caso apresentem insuficiência hepática grave e cirrose avançada, desde que estejam de acordo com os critérios de elegibilidade. (SIDALI et al., 2022)

O tratamento por meio da TARE tem sido proposto em diversos estágios da doença, porém a maior parte dos ensaios randomizados revelam que o CHC em classificações mais avançadas do BCLC não apresenta resultados tão eficientes quanto nos estágios iniciais. Tendo em vista que este é um método com maior tolerabilidade, que também promove a hipertrofia do fígado ao longo dos meses seguintes. Entretanto, a TARE não pode ser considerada como uma terapia de primeira linha, sendo utilizada apenas em casos selecionados, como tumores em estágio inicial, que sejam $< 8\text{cm}$. (SIDALI et al., 2022)

No estágio intermediário, são compreendidos os pacientes do estágio A ou B Child-Pugh, sem presença de invasão macrovascular ou disseminação extra-hepática. Os pacientes presentes nesse estágio se apresentam de forma heterogênea, com grandes variações de carga tumoral. Dessa forma, o tratamento também se torna diversificado, necessitando de uma abordagem terapêutica individualizada. Podemos dividir o estágio intermediário em três subgrupos: pacientes elegíveis para transplante hepático (TH) após a realização da TACE; Inelegíveis para o TH, porém com presença de tumores bem definidos e boa

perfusão hepática; Pacientes com doença extensa e infiltrativa. A melhor conduta para os subgrupo dois é a realização da quimioembolização transarterial (TACE), uma vez que o tratamento pode levar a uma redução da carga tumoral, tornando o elegível para o TH. (SIDALI et al., 2022)

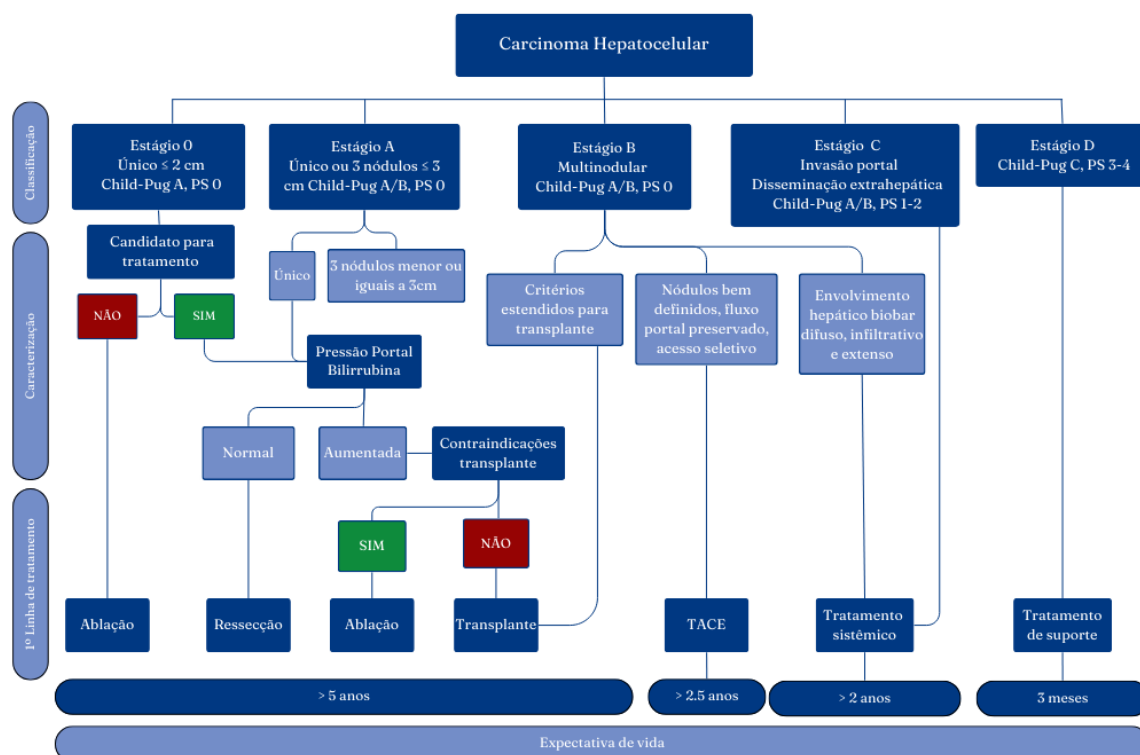
Apesar de a TACE ainda ser o tratamento mais recomendado para os pacientes que não podem realizar a ressecção cirúrgica do CHC, terapêuticas mais recentes como a TARE têm demonstrado uma superioridade se tratando de sobrevida dos pacientes. (SIDALI et al., 2022)

O tratamento sistêmico é a terapia mais indicada para os pacientes do terceiro subgrupo, portadores de uma doença de caráter extenso e infiltrativo. Esta terapêutica se desenvolveu nos últimos anos após um maior conhecimento dos mecanismos moleculares da doença, resultando no aprimoramento de sua eficácia, as medicações utilizadas consistem em inibidores da tirosina quinase e imunoterapia, o sorafenibe foi o primeiro antiangiogênico a ser utilizado para o tratamento de primeira linha do CHC em estágios avançados que não podem ser tratados com TACE ou TARE (PIÑERO; DIRCHWOLF; PESSÔA, 2020).

O estágio BCLC C, caracterizado por disseminação do câncer para vasos sanguíneos, linfonodos ou outros órgãos, tem como principal recomendação o tratamento sistêmico (CHIDAMBARANATHAN-REGHUPATY; FISHER; SARKAR, 2021), visto que os pacientes nesse estágio não possuem a possibilidade de realizar a ressecção cirúrgica ou a ablação. (SIDALI et al., 2022) O tratamento com sorafenibe foi o primeiro implementado, porém atualmente outras medicações já estão em uso como lenvatinib, cabozantinib, ragorafenibe e ramucirumabe. Existem também terapias de segunda linha como regorafenibe, cabozantinibe e pembrolizumabe além do seu uso isolado alguns estudos analisam e comparam os benefícios da ação conjunta dessas medicações assim como em conjunto com outras terapêuticas como a TACE. Apesar dos efeitos colaterais, a utilização desses medicamentos se mostrou eficaz em prolongar a sobrevida e controlar a evolução da doença. (HUANG et al., 2020; SIDALI et al., 2022)

O estágio BCLC D reúne os pacientes que já não possuem possibilidade de cura e uma expectativa de vida de apenas 3 meses, para esta situação é reservado o tratamento de suporte e cuidados paliativos para alívio da dor e dos sintomas apresentados.

Figura 1 - Fluxograma do tratamento



Fonte: Adaptado pelos autores

Resultados e Discussão

O tratamento do carcinoma hepatocelular para estágios iniciais engloba 3 manejos fundamentais, a depender das características tumorais e condições clínicas do paciente: ressecção tumoral, ablação percutânea e transplante hepático. (SIDALI et al., 2022)

A ressecção e ablação térmica apresentam resultados semelhantes quando comparadas em relação a sobrevida, porém, a ressecção apresenta maior morbidade, maiores custos e menor chance de progressão tumoral, enquanto que a ablação tem menor custo. Para tumores únicos e grandes, a ressecção apresenta

melhores resultados. Quanto à técnica de ressecção, evidencia-se melhores resultados e menor índice de complicação em hepatectomia por videolaparoscopia do que aberta. (SIDALI et al., 2022)

O tratamento do CHC intermediário engloba tratamentos sistêmicos, quimioembolização transarterial (TACE) e transplante, haja vista a heterogeneidade tumoral deste grupo. Todavia, para o CHC avançado, novas terapias sistêmicas são consideradas primeira linha, como a combinação de bevacizumabe e sorafenibe, sendo superior ao sorafenibe isolado. O uso de inibidores de check point e antiangiogênicos constitui a nova estratégia para terapia de CHC tanto em tratamento principal, como adjuvante. (SIDALI et al., 2022)

Para Ao Huang et al. (2024), o sorafenibe é a terapia mais eficaz e seguro para CHC avançado, todavia, seu benefício é modesto. Novas terapias combinadas foram associadas ao sorafenibe, como agentes antiangiogênicos, inibidores das vias MEK/ERK, mTOR, histona desacetilase, EGF/EGFR e HGF/c-Met, porém sem evidência de sucesso.

O levatinib também é indicado como primeira linha. Regorafenibe, cabozantinib, ramucirumabe constituem a segunda linha de tratamento. Novos agentes como apatinib são promissores no tratamento do CHC avançado, associado a ao TACE ou outros fármacos. (HUANG et al., 2020)

A segunda linha do tratamento farmacológico envolve regorafenibe (TKI multialvo), cabozantinibe (receptor VEGF 1–3, c-met e inibidor de AXL), ramucirumabe (anticorpo monoclonal direcionado ao VEGF) e apatinibe (inibidor do receptor de VEGF). Entretanto, essa terapia deve ser proposta após o uso da primeira linha, com impossibilidade de seguir com bevacizumabe e sorafenibe. (SIDALI et al., 2022)

A alta prevalência do hepatocarcinoma está fortemente associada a condições como cirrose hepática, infecção crônica pelo vírus das hepatites B e C, além de fatores ambientais, como o consumo excessivo de álcool e a exposição a aflatoxinas. (CHIDAMBARANATHAN-REGHUPATY; FISHER;

SARKAR, 2021) Entretanto, embora muito presente, ainda hoje há uma grande dificuldade no que tange ao diagnóstico precoce da doença, o qual é essencial para que haja um melhor prognóstico e uma maior quantidade de tratamentos possivelmente eficazes. (HUANG et al., 2020)

Esse empecilho ocorre porque os sintomas frequentemente surgem em estágios avançados da patologia, o que impossibilita a escolha de opções terapêuticas como a ressecção hepática ou o transplante de fígado, as quais têm melhores resultados quando realizadas em estágios iniciais. (SIDALI et al., 2022) Contudo, mesmo com a grande necessidade, o desenvolvimento de biomarcadores e outras tecnologias mais sensíveis e específicas para a detecção precoce continua sendo um desafio até o presente momento.

A abordagem terapêutica do carcinoma hepatocelular envolve uma combinação de opções. O tratamento com cirurgia, como a ressecção hepática ou o transplante, é reservado para casos sem evidências de doença metastática ou comprometimento avançado do fígado (HUANG et al., 2020). Para pacientes com doença não ressecável ou metastática, a terapia sistêmica tem avançado significativamente, com o uso de medicamentos como inibidores de tirosina quinase e imunoterapia, embora os resultados ainda sejam limitados (HUANG et al., 2020). A resistência a tratamentos convencionais, especialmente em casos avançados, destaca a necessidade de novas estratégias terapêuticas, como a combinação de terapias alvo.

Ademais, evolução do entendimento molecular do hepatocarcinoma abre novas perspectivas para a identificação de alvos terapêuticos e o desenvolvimento de tratamentos mais personalizados, com o intuito de beneficiar subgrupos de pacientes que podem vir a necessitar de terapias específicas. (CHIDAMBARANATHAN-REGHUPATY; FISHER; SARKAR, 2021) Além disso, é relevante ressaltar que medidas de prevenção (como a adoção de melhores hábitos de vida e a própria vacinação contra hepatite B, por exemplo) também têm seu papel no combate do hepatocarcinoma e continuarão sendo aspectos fundamentais mesmo com possíveis descobertas futuras.

Dessa forma, embora tenham sim ocorrido diversos avanços e muitas novas possibilidades de tratamento venham sendo estudadas, ainda é complicado realizar a escolha da melhor modalidade terapêutica para grupos específicos de carcinoma hepatocelular. Além disso, na prática clínica real e em muitos sistemas de saúde ao redor do mundo, a maioria dos oncologistas precisa considerar o impacto financeiro antes de prescrever quaisquer novas tecnologias e medicamentos, o que dificulta ainda mais a situação.

Conclusão

Este estudo revisou os principais avanços no manejo do carcinoma hepatocelular (CHC), evidenciando o impacto das novas abordagens terapêuticas, principalmente em relação à personalização do tratamento. A evolução dos métodos de estadiamento, como o BCLC, contribuiu significativamente para a escolha mais precisa de estratégias terapêuticas, oferecendo um guia robusto que incorpora tanto a fase do tumor quanto a condição clínica dos pacientes. Para estágios iniciais, intervenções como ressecção cirúrgica, ablação percutânea e transplante hepático apresentam potencial curativo, especialmente quando o diagnóstico é precoce. Nos estágios intermediários e avançados, a introdução de terapias sistêmicas, como inibidores de tirosina quinase e imunoterapia, e procedimentos como a radioembolização transarterial (TARE), proporcionaram um aumento nas opções de controle da doença, ainda que desafios quanto à eficácia e acessibilidade desses tratamentos persistam.

Contudo, a alta taxa de recorrência e a limitação de opções curativas em estágios mais avançados ressaltam a importância do diagnóstico precoce e da identificação de biomarcadores mais sensíveis. Além disso, o desenvolvimento de terapias personalizadas baseadas em alvos moleculares específicos é uma promessa que poderá beneficiar subgrupos específicos de pacientes. A prevenção primária, como a vacinação contra hepatite B e a promoção de hábitos de vida saudáveis, também continua sendo fundamental na redução da incidência de CHC.

Por fim, embora o campo esteja em constante evolução, desafios significativos permanecem em relação ao custo e à acessibilidade dos tratamentos mais modernos, especialmente em contextos com limitações de recursos. Dessa forma, é essencial que futuras pesquisas continuem a buscar não apenas avanços no tratamento do CHC, mas também soluções que tornem essas inovações acessíveis e aplicáveis em larga escala.

Referências Bibliográficas

CHIDAMBARANATHAN-REGHUPATY, S.; FISHER, P. B.; SARKAR, D. Hepatocellular carcinoma (HCC): Epidemiology, etiology and molecular classification. Em: *Advances in Cancer Research*. [s.l.] Elsevier, 2021. v. 149p. 1–61.

HUANG, A. et al. Targeted therapy for hepatocellular carcinoma. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, v. 5, n. 1, p. 146, 11 ago. 2020.

PIÑERO, F.; DIRCHWOLF, M.; PESSÔA, M. G. Biomarkers in Hepatocellular Carcinoma: Diagnosis, Prognosis and Treatment Response Assessment. *Cells*, v. 9, n. 6, p. 1370, 1 jun. 2020.

SIDALI, S. et al. New concepts in the treatment of hepatocellular carcinoma. *United European Gastroenterology Journal*, v. 10, n. 7, p. 765–774, set. 2022.



MÉTODOS MODERNOS DE DIAGNÓSTICO DO CÂNCER DE PRÓSTATA: UM PANORAMA ATUAL

*Ryan Rafael Barros de Macedo
Mell Luise Cavalcante Lima de Figueiredo
Rafael Aguiar Loyola
Catarina Lakshmi Tardivo Vashist
João Sávio Carneiro Coutinho
Bruna Daher Fonseca
Marina Mota de Oliveira Madruga
Victor Arantes Coelho Silva
Pedro Vasconcelos Vieira
Ronan Melo Del Fiaco
Bernardo Carneiro Rabelo Mendes Romero
Caio Lopes Oliveira
Eduardo Tolentino Nogueira
Marina Almeida Cytrângulo
Henrique Teles Silveira
Doi: 10.48209/978-65-5417-389-9*

Introdução

O câncer de próstata é considerado uma das neoplasias mais comuns entre os homens e especialmente na população idosa. Representa uma condição de preocupação para a saúde pública com base em seu enorme impacto na qualidade de vida, podendo elevar, de forma significativa, a mortalidade dos pacientes (GRAHAM et al., 2023). A detecção precoce é altamente recomendada porque permite uma abordagem mais apropriada e oportuna ao tratamento, a

fim de evitar uma progressão adicional para formas mais avançadas da doença e taxas de mortalidade associadas (GRAHAM et al., 2023). No entanto, estudos mostraram que a prática diagnóstica atual é tendenciosa ao equilibrar a precisão com a minimização de procedimentos invasivos desnecessários. Este surgimento evidente do teste de antígeno prostático específico (PSA) e ressonância magnética multiparamétrica (mpMRI) tende a provar que essas técnicas são eficazes para identificar tumores clinicamente significativos, oferecendo, portanto, evidências contra o sobrediagnóstico e o sobretratamento, reduzindo assim o risco de ambos. (SEKHOACHA et al., 2022)

Além disso, um exame retal digital (DRE) é geralmente feito para determinar o tamanho e a consistência da próstata, porém com limitações, sendo insuficiente para fechar o diagnóstico em seu uso isolado. Estadiamento avançado ou suspeita de metástase podem ser avaliados por modalidades de imagem, como tomografia por emissão de pósitrons (PET) usando antígeno de membrana específico da próstata (PSMA), que demonstrou ter melhor sensibilidade e especificidade do que modalidades de imagem convencionais, como tomografia computadorizada e cintilografia óssea. (GRAHAM et al., 2023)

A evolução das técnicas de diagnóstico faz parte dos esforços contínuos para apreciar o tratamento do câncer de próstata a partir de uma visão mais orientada para o indivíduo, na qual as abordagens de triagem e diagnóstico são escolhidas com base no perfil de risco do paciente (WILLIAMS et al., 2022). Os avanços tecnológicos tentam mesclar o diagnóstico precoce com a qualidade de vida e intervenções invasivas desnecessárias mínimas e são expressos como um grande progresso na abordagem moderna do câncer de próstata. (GRAHAM et al., 2023)

Método

A metodologia deste trabalho consistiu em uma revisão de literatura sistemática sobre o câncer de próstata. A pesquisa foi conduzida na base de dados PubMed, uma das principais fontes de literatura científica na área da saúde. Fo-

ram selecionados artigos publicados entre 2019 e 2024, garantindo a atualidade das informações. Os descritores utilizados na busca foram “Prostatic Neoplasms”, permitindo a identificação de estudos relevantes sobre a patologia.

Após a busca inicial, os resultados foram filtrados para incluir revisões sistemáticas, estudos clínicos e ensaios controlados, assegurando a qualidade das evidências. No total, foram selecionados três artigos que atendiam aos critérios de inclusão. Esses artigos foram lidos e analisados quanto à sua relevância, metodologia e resultados. As informações coletadas foram organizadas de forma a abordar o tratamento e evolução do câncer de próstata.

Essa abordagem sistemática possibilitou a obtenção de uma visão abrangente sobre o câncer de próstata, contribuindo para a fundamentação do trabalho e para a discussão de suas principais questões clínicas.

Diagnóstico

O diagnóstico do câncer de próstata envolve uma bateria de exames que auxiliam na detecção da doença e na definição do prognóstico. Entre os métodos diagnósticos mais comuns, tem-se o exame retal digital (DRE), a dosagem do antígeno prostático específico (PSA), a biópsia de próstata, a ressonância magnética multiparamétrica (mpMRI) e PET/CT com PSMA. Cada um dos métodos citados oferece diversas informações que, quando integradas, fornecem uma ampla visão da condição prostática. Já as classificações que nos ajudam a estabelecer o prognóstico são: a pontuação de Gleason e o Pi-RADS, os quais discutiremos mais a frente. (SEKHOACHA et al., 2022)

O DRE é um exame tradicional, no qual o médico insere o dedo indicador enluvado e lubrificado no reto do paciente para avaliar o tamanho, a consistência, a superfície e outras características da próstata. Esse exame permite a detecção de anormalidades que possam sugerir a presença de câncer de próstata, sendo especialmente útil em pacientes com PSA elevado. Apesar de muito útil para rastrear doenças prostáticas, ele por si só não é suficiente para formar um

diagnóstico, visto que mesmo que existam alterações, estas podem ser de origem benigna, como a Hiperplasia Prostática Benigna (HPB). (SEKHOACHA et al., 2022)

Inicialmente, pontua-se que o PSA é um biomarcador amplamente utilizado para diagnóstico, estadiamento e monitoramento do câncer de próstata. Ele é definido como uma glicoproteína e é secretada pelas células epiteliais da próstata. Nesse prisma, ressalta-se que o teste de PSA mede a concentração dessa proteína no sangue, e níveis elevados do mesmo podem indicar a necessidade de investigação adicional. No entanto, o PSA não é específico para o câncer de próstata, pois também pode ser elevado em condições benignas. (SEKHOACHA et al., 2022)

Ao decorrer do teste de PSA, amostras de sangue são coletadas para testar o nível de PSA. Após isso, as amostras de sangue são analisadas em um ponto de corte de PSA de 4 ng/mL. Níveis de PSA acima de 4 ng/mL inferem que o paciente necessita de mais testes. Pacientes com níveis de PSA entre 4 ng/mL e 10 ng/mL têm aproximadamente 25% de chance de desenvolver um câncer de próstata. Se o PSA for maior que 10 ng/mL, a possibilidade de ter câncer de próstata é maior que 50%. (SEKHOACHA et al., 2022)

Ainda, tendo em vista que o PSA não é um marcador específico para identificação do câncer de próstata, é primordial salientar que níveis elevados de PSA, apesar de ter um papel importante da investigação da patologia, não são suficientes para fechar o diagnóstico do CA de próstata e podem, muitas vezes, estarem relacionados a condições benignas como hiperplasia benigna de próstata e prostatite. (SEKHOACHA et al., 2022)

As diretrizes aprovadas pelo Conselho Nacional Australiano de Saúde e Pesquisa Médica (NHMRC) recomendam que homens bem informados com idade entre 50 e 69 anos façam exames de PSA a cada 2 anos, com investigações adicionais se o nível total de PSA for $> 3,0$ ng/mL. O rastreamento precoce é recomendado para homens com risco aumentado, incluindo histórico familiar significativo. (WILLIAMS et al., 2022)

A biópsia de próstata é um dos métodos mais fidedignos de diagnóstico de neoplasia da próstata. Caracteriza-se por um procedimento médico no qual uma agulha fina e oca é usada para coletar pequenas amostras de tecido da próstata para serem analisadas e estudadas sob um microscópio. A biópsia pode ser realizada através da pele entre o ânus e o escroto ou através da parede retal (biópsia transretal). Para localizar a próstata de uma forma mais precisa, utiliza-se dispositivos de auxílio como ultrassom transretal (TRUS) e ressonância multiparamétrica (mpMRI). Segundo o estudo PROMIS, a biópsia direcionada por mpMRI apresentou maior sensibilidade (87%) em comparação com a biópsia guiada por TRUS (60%). (SEKHOACHA et al., 2022)

O uso da biópsia transperineal da próstata em vez da biópsia guiada por TRUS demonstrou um risco reduzido de sepse e hospitalizações, com taxas de hospitalização para biópsia transperineal da próstata sendo de 0–0,7% em comparação com 0,5–6,9% para biópsia guiada por TRUS. A biópsia guiada por TRUS é tradicionalmente realizada em consultórios ou ambientes ambulatoriais usando anestesia local, e a biópsia transperineal da próstata é geralmente realizada sob anestesia geral, exigindo tempo de internação hospitalar. (WILLIAMS et al., 2022)

Os resultados da biópsia são geralmente relatados da seguinte forma: negativo para câncer de próstata (quando não foram visualizadas células cancerígenas nas amostras coletadas), positivo para câncer de próstata (quando foram detectadas células cancerígenas nas amostras) e células suspeitas e anormais presentes (podendo ou não ser células cancerígenas). (SEKHOACHA et al., 2022)

A pontuação de Gleason é o sistema de classificação padrão para avaliar a agressividade do câncer de próstata após a biópsia. As células que, embora tumorais e malignas, são “mais parecidas” com as da próstata normal, mais diferenciadas e menos agressivas, são classificadas como grau “1”. Aquelas que apresentam características celulares já muito distintas das normais, por isso

muito mais agressivas, são classificadas como de grau “5”. A classificação final (“score” de Gleason) é atribuída em função dos dois tipos celulares predominantes no tumor. O resultado final resulta da soma dos graus dos dois graus mais frequentes. A soma desses padrões resulta na pontuação de Gleason, como $3+4=7$. (WILLIAMS et al., 2022)

Para padronizar ainda mais a interpretação, a International Society for Urological Pathology (ISUP) introduziu grupos de classificação em 2014: (WILLIAMS et al., 2022)

- Gleason 6 (ISUP 1): Baixo risco.
- Gleason 7 (3+4) (ISUP 2): Risco intermediário baixo, sem padrão cribriforme.
- Gleason 7 (4+3) (ISUP 3): Risco intermediário alto.
- Gleason 8 (ISUP 4): Alto risco.
- Gleason 9-10 (ISUP 5): Muito alto risco.

A introdução de novas tecnologias nos últimos anos, como a utilização da ressonância multiparamétrica (mpMRI) e a da tomografia por emissão de pósitrons de antígeno de membrana específico da próstata (PSMA-PET) permitiu uma mudança revolucionária na conduta do paciente com câncer de próstata e tem ganhado destaque no quesito diagnóstico e rastreamento dessa neoplasia. A ressonância multiparamétrica (mpMRI) tem se tornado o exame padrão-ouro como triagem antes da biópsia se os resultados do toque retal ou do teste de antígeno prostático específico forem negativos para lesões malignas. De acordo com a nova literatura, qualquer homem com risco de câncer de próstata deve fazer uma ressonância magnética da próstata antes mesmo de uma biópsia da próstata, visto que essa conduta é menos invasiva, minimizando o risco de complicações como sintomas do trato urinário inferior, hematúria, disfunção erétil temporária, sangramento retal, hematospermia, problemas de sangramento e retenção aguda de urina. (SEKHOACHA et al., 2022)

A Associação Europeia de Urologia (EAU) recomenda a imagem por res-

sonância magnética multiparamétrica antes da biópsia da próstata em homens sem biópsia prévia e, se positivo (PI-RADS ≥ 3), deve ser seguido por biópsia direcionada (da lesão índice) e biópsia por amostragem sistemática. Quando a suspeita clínica persistir, recomenda-se a imagem por ressonância magnética multiparamétrica antes da repetição da biópsia, sendo a biópsia sistemática realizada após uma ressonância magnética negativa e a biópsia direcionada isolada após uma ressonância magnética positiva. O estudo PROMIS apoiou a mpMRI no caminho diagnóstico, fornecendo evidências da precisão diagnóstica da mpMRI em pacientes sem biópsia prévia, indicando que 27% dos pacientes com mpMRI negativa poderiam ter evitado a biópsia. A mpMRI negativa por si só é atualmente insuficiente para omitir a biópsia da próstata, a menos que os pacientes estejam preparados para aceitar uma taxa de falso negativo de 5–10%. Da mesma forma, a mpMRI positiva sozinha não pode substituir a biópsia atualmente. (WILLIAMS et al., 2022)

Introduzido em 2012 e atualizado em 2014, o sistema PI-RADS foi desenvolvido para padronizar os relatórios de mpMRI, facilitando a identificação de câncer clinicamente significativo. O PI-RADS avalia a probabilidade de presença de câncer de próstata com base em uma escala de 1 a 5: (WILLIAMS et al., 2022)

- PI-RADS 1: Altamente improvável que haja câncer clinicamente significativo.
- PI-RADS 2: Improvável que haja câncer clinicamente significativo.
- PI-RADS 3: Ambíguo quanto à presença de câncer clinicamente significativo.
- PI-RADS 4: Provável que haja câncer clinicamente significativo, com valor preditivo positivo (VPP) de cerca de 40%.
- PI-RADS 5: Altamente provável que haja câncer clinicamente significativo, com VPP de aproximadamente 69%.₂

A tomografia por emissão de pósitrons com PSMA (PET/CT com PSMA)

é outro método valioso, utilizado em combinação com a mpMRI para melhorar a detecção do câncer de próstata. O SUVmax (valor máximo de captação padronizado) mede a captação do traçador PSMA nos tecidos, e altos valores de SUVmax estão associados a câncer clinicamente significativo (ISUP 3–5). Estudos, como o PRIMARY, mostraram que a combinação de mpMRI e PET/CT com PSMA aumenta a sensibilidade e o valor preditivo negativo, podendo até mesmo reduzir a necessidade de biópsias em casos negativos. (WILLIAMS et al., 2022)

Resultados e Discussão

O câncer de próstata (CAP) é uma patologia que prevalece na população idosa. Tendo em vista que os pacientes, de forma majoritária, já possuem algum tipo de comorbidade que os levam a um maior nível de fragilidade, a identificação precoce da doença tende a reduzir os riscos atrelados ao tratamento. Ainda, uma vez que, em fase inicial, a doença estará se apresentando em sua forma mais branda e, conseqüentemente, o plano terapêutico poderá ser seguido de maneira menos invasiva, torna-se imprescindível a aplicação de exames de rastreio na população idosa. (GRAHAM et al., 2023)

No cenário global, especialmente em países subdesenvolvidos, o PSA se apresenta como o biomarcador de referência para o diagnóstico de CAP. No entanto, ele deve ser interpretado em conjunto com outros exames para uma maior precisão. Isso, tendo em vista que o PSA elevado pode indicar não somente a presença de uma neoplasia como também condições benignas, como a hiperplasia prostática benigna (HPB) ou a prostatite. Portanto, a interpretação combinada dos testes de PSA com a mpMRI e, possivelmente, a biópsia possibilita uma avaliação mais precisa do paciente assim como o estadiamento do CAP e a definição de estratégias terapêuticas. (SEKHOACHA et al., 2022)

Atualmente, o diagnóstico do câncer de próstata vem sendo facilitado por meio de métodos especializados e menos invasivos. A ressonância magnética

multiparamétrica (mpMRI), por exemplo, proporciona uma imagem de alta precisão na identificação de tumores. A mesma vem sendo usada como um exame de triagem onde, de acordo com a Associação Europeia de Urologia (EUA), só se deve prosseguir com a biópsia caso o resultado do PI-RADS (Prostate Imaging Reporting and Data System) seja maior ou igual a 3. (WILLIAMS et al., 2022)

A mpMRI, portanto, diferencia de maneira eficiente lesões benignas e malignas, reduzindo, desta forma, a necessidade de biópsias invasivas e, consequentemente, o risco de complicações. Não obstante, a identificação precisa da área afetada permite um melhor desempenho do estadiamento por meio de biópsias guiadas. Essas, por sua vez, oferecem uma abordagem mais eficaz do que as biópsias sistemáticas já que as tradicionais acabam resultando em diagnósticos imprecisos, especialmente quando o câncer está em localizações de difícil acesso.

Ainda, outras tecnologias como a tomografia por emissão de pósitrons com PSMA (PSMA-PET) têm colaborado para o aumento da sensibilidade e o valor preditivo negativo no diagnóstico do câncer de próstata, facilitando, portanto, a detecção de cânceres localizados e disseminados.

A biópsia de próstata permanece o padrão-ouro na confirmação do câncer de próstata, no entanto, na intenção de evitar o procedimento quando desnecessário, o mesmo deve ser realizado a partir da identificação de áreas suspeitas através de exames de imagem, como a mpMRI. Ainda, também deve ser administrada a pontuação de Gleason e a classificação de risco ISUP de modo a melhor determinar o estágio da doença. (WILLIAMS et al., 2022) É de extrema importância, portanto, ressaltar que exames como a mpMRI e o PSMA-PET não substituem a biópsia, mas sim devem ser usados de modo a aprimorar o processo diagnóstico.

Os resultados deste trabalho demonstram que, apesar de algumas limitações atuais dos métodos diagnósticos do câncer de próstata, os avanços nas

técnicas de imagem, nas abordagens genéticas e uso de biomarcadores foram notáveis e de extrema importância para a prática clínica, permitindo um diagnóstico mais precoce. A revisão de literatura revela que:

1. “A fragilidade e o status de desempenho no mCRPC são desafios de avaliar porque os déficits funcionais podem estar relacionados à idade e às comorbidades, mas também por causa dos sintomas do próprio câncer (por exemplo, dor óssea) ou toxicidades de tratamento anteriores (por exemplo, neuropatia por docetaxel anterior). Em particular, no cenário do mCRPC, os pacientes têm mais probabilidade de apresentar sintomas de sua doença e apresentar mais toxicidades do tratamento do que os pacientes com mCSPC”. (GRAHAM et al., 2023)
2. “Nos últimos anos, a disponibilidade de novos marcadores moleculares, bem como a introdução de técnicas avançadas de imagem, como a ressonância magnética multiparamétrica (mpMRI) e a tomografia por emissão de pósitrons de antígeno de membrana específico da próstata (PSMA-PET) mudaram o paradigma do rastreamento, diagnóstico e tratamento do câncer de próstata para uma abordagem mais individualizada”. (SEKHOACHA et al., 2022)
3. “Os biomarcadores mostram as vantagens de serem usados para procedimentos diagnósticos, estadiamento, avaliação da agressividade da doença e avaliação do processo terapêutico. Vários avanços foram alcançados por meio de tecnologias de criação de perfil, incluindo novos biomarcadores que orientam o diagnóstico e a medicina de precisão”. (SEKHOACHA et al., 2022)
4. “Capacidades diagnósticas aprimoradas de mpMRI e, mais recentemente, PSMA PET/CT (agora subsidiado pelo MBS), contribuíram para reduzir biópsias desnecessárias e fornecer maior precisão na biópsia visando câncer de clinicamente significativo em potencial, reduzindo assim os danos”. (WILLIAMS et al., 2022)

Esses achados sublinham a relevância de continuar investindo em pesquisas para melhorar as ferramentas diagnósticas já existentes. Avanços nessa área são de suma importância para identificar a doença de forma mais precisa e precoce, melhorando o manejo e a qualidade de vida do paciente.

Conclusão

Torna-se evidente a importância do diagnóstico do câncer de próstata tanto em estágios leves e localizados, quanto em estágios graves e disseminados, haja vista que a detecção no momento oportuno diminui drasticamente os índices de morbimortalidade e aumenta a expectativa de vida desses pacientes.

Nesse contexto, os avanços tecnológicos dos exames de imagem e dos biomarcadores tem potencial para contribuir significativamente na identificação e no manejo dessa patologia. O uso de ferramentas como a ressonância magnética multiparamétrica (mpMRI) combinado com o PET/CT com PSMA, utilizando sistemas de classificação padronizados como PI-RADS e o escore de Gleason, aumentam a eficácia e precisão na detecção dos casos dessa neoplasia.

Além disso, um dos principais benefícios evidenciados com o aprimoramento dos meios de detecção do câncer de próstata é a redução da necessidade de biópsias invasivas e potencialmente desnecessárias, como foi ressaltado pelos estudos PRIMARY e PROMIS, os quais confirmam que a combinação da mpMRI com PET/CT de PSMA eleva o valor preditivo negativo e a sensibilidade na detecção de cânceres de alto risco.

Dessa forma, os novos métodos diagnósticos contribuem para a diminuição do tratamento do câncer de próstata clinicamente insignificante e evitam potenciais efeitos colaterais, com foco na minimização de danos ao paciente.

Embora os avanços dos métodos de diagnóstico tenham ocorrido de forma exponencial, este trabalho ressalta a importância de se investir em pesqui-

sas para que cada vez mais se aprimorem os protocolos de estadiamento e os exames de detecção, a fim de que se torne possível oferecer um cuidado médico mais eficiente e menos invasivo ao paciente.

Referências Bibliográficas

GRAHAM, L. S. et al. Management of Prostate Cancer in Older Adults. American Society of Clinical Oncology Educational Book, n. 43, p. e390396, maio 2023.

SEKHOACHA, M. et al. Prostate Cancer Review: Genetics, Diagnosis, Treatment Options, and Alternative Approaches. Molecules, v. 27, n. 17, p. 5730, 5 set. 2022.

WILLIAMS, I. S. et al. Modern paradigms for prostate cancer detection and management. Medical Journal of Australia, v. 217, n. 8, p. 424–433, 17 out. 2022.



ESTRATÉGIAS DE TRATAMENTO NO CÂNCER DE PRÓSTATA: OPÇÕES E AVANÇOS

*Ryan Rafael Barros de Macedo
Mell Luise Cavalcante Lima de Figueiredo
Rafael Aguiar Loyola
Catarina Lakshmi Tardivo Vashist
João Sávio Carneiro Coutinho
Bruna Daher Fonseca
Marina Mota de Oliveira Madruga
Victor Arantes Coelho Silva
Pedro Vasconcelos Vieira
Ronan Melo Del Fiaco
Bernardo Carneiro Rabelo Mendes Romero
Caio Lopes Oliveira
Eduardo Tolentino Nogueira
Marina Almeida Cytrangulo
Henrique Teles Silveira
Doi: 10.48209/978-65-5417-389-A*

Introdução

O câncer de próstata é uma doença que não tem cura mas atualmente vem apresentando ótimos avanços em relação ao tratamento. Essa doença acomete mais os homens em idade avançada, sendo os mais afetados aqueles que têm em média 65 anos. Estudos mostram que o câncer pode atingir todos os grupos tanto étnicos quanto raciais, e que os que mais sofrem com essas enfermidades

são pessoas com menor poder aquisitivo em consequência da detecção da doença já em estado tardio. (GRAHAM et al., 2023; SEKHOACHA et al., 2022)

Com a evolução do tratamento personalizado em pacientes mais velhos é possível observar que esses têm se beneficiado. Nesse tipo de abordagem, é analisado o estado geral do paciente com ênfase principalmente na avaliação da fragilidade do idoso, que é uma condição em que ele se torna vulnerável e com isso há uma alteração no sistema fisiológico, e que costuma ser recorrente em pacientes com câncer de próstata. (GRAHAM et al., 2023)

Com isso, é imprescindível elencar que houveram grandes avanços em relação ao diagnóstico e ao tratamento do câncer de próstata, como o uso da radiação definitiva e a prostatectomia, um procedimento cirúrgico realizado na região da próstata, ademais há terapia focal que vem sendo utilizada em alguns pacientes em países como a Austrália evoluindo assim no tratamento adequado dessa doença. (WILLIAMS et al., 2022)

Método

A metodologia deste trabalho consistiu em uma revisão de literatura sistemática sobre o câncer de próstata. A pesquisa foi conduzida na base de dados PubMed, uma das principais fontes de literatura científica na área da saúde. Foram selecionados artigos publicados entre 2019 e 2024, garantindo a atualidade das informações. Os descritores utilizados na busca foram “Prostatic Neoplasms”, permitindo a identificação de estudos relevantes sobre a patologia.

Após a busca inicial, os resultados foram filtrados para incluir revisões sistemáticas, estudos clínicos e ensaios controlados, assegurando a qualidade das evidências. No total, foram selecionados três artigos que atendiam aos critérios de inclusão. Esses artigos foram lidos e analisados quanto à sua relevância, metodologia e resultados. As informações coletadas foram organizadas de forma a abordar o tratamento e evolução do câncer de próstata.

Essa abordagem sistemática possibilitou a obtenção de uma visão abrangente sobre o câncer de próstata, contribuindo para a fundamentação do trabalho e para a discussão de suas principais questões clínicas.

Tratamento

O tratamento do câncer de próstata envolve várias abordagens, que são escolhidas conforme a fase da doença e as necessidades de cada paciente. Para casos de baixo risco ou quando a expectativa de vida é menor, a opção costuma ser a vigilância ativa, que implica em um acompanhamento constante, sem intervenções imediatas. Essa estratégia é benéfica para evitar tratamentos desnecessários, mas é importante lembrar que há o risco de o câncer progredir antes que o tratamento seja iniciado. (SEKHOACHA et al., 2022)

Quando o câncer está em estágio inicial e confinado à próstata, a prostatectomia radical é uma das principais opções. Essa cirurgia remove toda a glândula prostática e geralmente apresenta bons resultados, mas, como qualquer cirurgia, pode ter efeitos colaterais, como incontinência urinária e disfunção erétil. (SEKHOACHA et al., 2022) Os pacientes com fragilidade submetidos a prostatectomia radical enfrentam maiores taxas de complicações e tempo de internação prolongado. (GRAHAM et al., 2023)

Se a cirurgia não for recomendada, a radioterapia pode ser uma alternativa eficiente, inclusive para casos mais avançados. Esse tratamento utiliza radiações para destruir as células cancerosas e pode ser feito de diferentes formas, como a braquiterapia (implantação de sementes radioativas na próstata) ou a radioterapia de feixe externo, em que os raios atingem diretamente a área afetada. Apesar da eficácia, podem ocorrer efeitos colaterais, como problemas urinários e intestinais. (SEKHOACHA et al., 2022)

Outra opção para tratar o câncer de próstata é a crioterapia, que envolve o congelamento da próstata para destruir as células doentes. Embora seja uma técnica útil em alguns casos, pode causar efeitos adversos, como dor e retenção urinária. (SEKHOACHA et al., 2022)

Para cânceres avançados e metastáticos, é comum o uso da terapia hormonal, que busca bloquear a produção de testosterona, pois o câncer de próstata depende desse hormônio para crescer. Esse tratamento pode prolongar a vida e controlar a doença, mas também está associado a efeitos colaterais, como fadiga e osteoporose. (SEKHOACHA et al., 2022)

A terapia de privação de andrógenos (ADT) é frequentemente combinada com radioterapia e requer cuidados complementares, como a gestão da saúde óssea com triagem de densitometria óssea (DXA), suplementação de cálcio e vitamina D, para prevenir fraturas, especialmente em pacientes com câncer de próstata metastático sensível à castração (mCSPC). Em homens com câncer de próstata metastático sensível à castração (mCSPC), as diretrizes recomendam que a terapia antirreabsortiva óssea, utilizando denosumabe, ácido zoledrônico ou alendronato, seja indicada apenas para aqueles com histórico de fraturas ou com alto risco de fraturas futuras. (GRAHAM et al., 2023)

Nos casos em que o câncer se torna resistente à castração e o tratamento hormonal já não é eficaz, a quimioterapia se torna uma opção importante. O docetaxel é um dos medicamentos mais utilizados, mas, como algumas células cancerosas podem se tornar resistentes, às vezes é necessário o uso do cabazitaxel. (SEKHOACHA et al., 2022)

A quimioterapia, com agentes como docetaxel, é um componente essencial do tratamento para câncer de próstata metastático sensível à castração (mCSPC), podendo ser combinada com agentes hormonais. Em casos de câncer resistente à castração (mCRPC), inibidores de polimerase (PARP) e o lutécio PSMA-617 são utilizados, sobretudo em pacientes com mutações de reparo genético. Recentes estudos, como ARASENS e PEACE-1, indicam que a terapia tripla, com ADT, docetaxel e inibidores de sinalização androgênica de segunda geração, deve ser considerada em pacientes com mCSPC de alto volume, oferecendo um novo padrão de tratamento mais eficaz. (GRAHAM et al., 2023)

Uma alternativa nova é a imunoterapia, que estimula o sistema imunológico a combater as células do câncer. O Sipuleucel-T é um exemplo desse tipo de vacina personalizada, desenvolvida especificamente para ajudar pacientes com câncer de próstata avançado. (SEKHOACHA et al., 2022)

Frequentemente, os médicos recorrem a terapias combinadas para potencializar os resultados, como a combinação da ADT (terapia de privação de andrógenos) com radioterapia, quimioterapia ou imunoterapia. Essas combinações podem ser eficazes para prolongar a sobrevida e reduzir o avanço da doença em pacientes com câncer avançado. (SEKHOACHA et al., 2022)

A pesquisa médica nessa área está sempre avançando, e surgem cada vez mais opções de tratamento. Desde o reposicionamento de medicamentos existentes até o desenvolvimento de novas tecnologias, as alternativas estão se ampliando, com o objetivo de melhorar a qualidade de vida e os resultados para quem enfrenta o câncer de próstata. (SEKHOACHA et al., 2022)

Nos últimos anos, o diagnóstico e tratamento do câncer de próstata evoluíram, com foco em evitar diagnósticos e tratamentos excessivos, o que tem contribuído para a melhora da sobrevivência dos pacientes. A ressonância magnética multiparamétrica (RMMP) tem sido fundamental nesse processo, permitindo identificar os casos que realmente necessitam de intervenção e orientando as biópsias para regiões específicas, além de reduzir procedimentos desnecessários quando o exame é normal. (WILLIAMS et al., 2022)

Atualmente, a biópsia é realizada via transperineal, o que diminui significativamente o risco de infecções graves. A tomografia PET/CT com PSMA tem se mostrado mais eficaz na avaliação da extensão do câncer de próstata do que exames tradicionais como tomografias e exames ósseos. Para casos localizados de baixo risco, como grau 1 e alguns grau 2, a vigilância ativa é preferível para evitar tratamentos desnecessários, enquanto nos casos de risco intermediário e alto, a cirurgia e radioterapia continuam sendo as opções mais eficazes. A terapia focal está sendo estudada como uma nova opção para alguns pacientes. (WILLIAMS et al., 2022)

No tratamento do câncer de próstata avançado, a combinação de terapia de privação de andrógeno (TPA), tratamentos sistêmicos e radioterapia tem se mostrado eficaz, incluindo para pacientes com resistência hormonal. Radioligantes PSMA têm mostrado promissores resultados no tratamento de casos metastáticos resistentes, e estão sendo avaliados para estágios iniciais da doença. (WILLIAMS et al., 2022)

O exame de PSA permanece essencial para avaliar o risco de câncer de próstata em homens selecionados, mas sua utilização deve ser feita com cautela, levando em conta a idade, histórico familiar e expectativa de vida. O Conselho Nacional Australiano de Saúde e Pesquisa Médica recomenda que homens de 50 a 69 anos realizem o exame a cada dois anos, com investigações adicionais caso os níveis de PSA sejam superiores a 3,0 ng/mL. Para homens com histórico familiar, o rastreamento precoce é sugerido. (WILLIAMS et al., 2022)

Desde 2018, a RMMP tem sido utilizada de forma abrangente na Austrália para homens que atendem aos critérios, e o exame é subsidiado para vigilância ativa. A RMMP é recomendada antes da biópsia, e a biópsia dirigida é indicada caso o PI-RADS seja 3 ou mais. Quando o resultado da RMMP é negativo, a biópsia pode ser evitada, dependendo da avaliação clínica e da decisão compartilhada com o paciente. (WILLIAMS et al., 2022)

Resultados e Discussão

Tendo em vista a alta prevalência e morbidade do câncer de próstata, seus métodos de tratamento têm avançado significativamente. A abordagem desta patologia se mostra cada vez mais personalizada e orientada. Este avanço tem como objetivos principais a minimização dos efeitos colaterais, melhoria do prognóstico e melhor qualidade de vida pós remissão dos pacientes tratados. Ainda, a escolha do método terapêutico depende do estágio da doença, idade do paciente, estado geral de saúde e, em pacientes idosos, a presença de comorbidades e fragilidade prévias.

Inicialmente, é necessário entender que o diagnóstico do câncer de próstata evoluiu consideravelmente e, conseqüentemente, houve um aumento do número de identificações precoces devido ao rastreio. O PSA (antígeno prostático específico), apesar de requerer cautela tendo em vista que é influenciado por idade, histórico familiar e comorbidades como a hiperplasia benigna prostática, ainda é o marcador mais importante para esta patologia. O uso dele, em conjunto com a ressonância magnética multiparamétrica (RMMP) permite uma triagem detalhada, visualização de áreas com suspeita de malignidade e a recomendação ou não de uma biópsia (WILLIAMS et al., 2022)

Após a utilização dos métodos diagnósticos e de estadiamento, especialmente em pacientes idosos, devem ser usadas ferramentas como a Avaliação Geriátrica Ampla (AGA) para definição do tratamento mais adequado para cada paciente. Essa avaliação, ao levar em conta questões como idade, estadiamento e fragilidade, permite uma abordagem que preze pela redução de danos e aumento da qualidade de vida do paciente. (GRAHAM et al., 2023)

Não obstante, em pacientes de baixo risco, é preferível a vigilância ativa com acompanhamento constante por meio de exames de PSA e RMMP. Já em casos com maior risco ou em pacientes sem grandes limitações, tratamentos definitivos, como prostatectomia radical ou radioterapia de feixe externo, começam a ser recomendados. Em casos onde a progressão da doença já está avançada e o risco de fatalidade é intermediário a alto, a terapia combinada é considerada. Isso, com métodos como a ADT (terapia de privação de andrógenos) junto à radioterapia. (GRAHAM et al., 2023)

Além dos tratamentos abordados acima, pontuam-se as novas abordagens para o tratamento do câncer de próstata que vem surgindo como resultado da evolução da ciência médica. A imunoterapia, por exemplo, tem como papel principal o combate às células cancerosas através da estimulação do sistema imunológico, e surge como uma opção terapêutica curativa não cirúrgica. Já o Sipuleucel-T, uma imunoterapia ativa específica que é individualizada para o

paciente e proporciona um impulso adicional às células de combate ao câncer do paciente, é usado em pacientes com câncer de próstata avançado. Embora a imunoterapia ainda não tenha ganhado ampla aceitação na prática médica, sua importância vem sendo cada vez mais aceita mediante aos avanços em pesquisa e desenvolvimento. (SEKHOACHA et al., 2022)

Ainda, a nanotecnologia e terapia genética são duas áreas de desenvolvimento de medicamentos que visam resultados de tratamento mais específicos, apresentando níveis de toxicidade e efeitos adversos mais baixos que as terapêuticas acima citadas. As combinações de medicamentos já antes utilizados com as novas terapias como a combinação de quimioterapia, terapia de privação de andrógenos e agentes direcionados podem prolongar a sobrevivência e controlar a progressão da doença em casos avançados e de difícil manejo. (SEKHOACHA et al., 2022)

O tratamento do câncer de próstata, portanto, deve levar em conta a preservação da qualidade de vida do paciente. As complicações comuns do tratamento, como fadiga, disfunção erétil, incontinência urinária e perda óssea, exigem uma abordagem cuidadosa e o acompanhamento de uma equipe multidisciplinar. O apoio psicológico, a reabilitação física e programas de educação para o paciente são essenciais para o manejo dos efeitos colaterais e para auxiliar os pacientes a manterem uma boa qualidade de vida durante e após o tratamento.

Os resultados deste trabalho demonstram que, apesar da eficácia dos métodos terapêuticos convencionais, as limitações atuais relacionadas aos efeitos adversos ao tratamento indicam grande relevância na aquisição de novas estratégias terapêuticas que promovam a minimização de danos ao paciente. A revisão de literatura revela que:

Os tratamentos atuais disponíveis para o câncer de próstata, embora benéficos, são favoráveis em apenas alguns pacientes devido aos diversos efeitos colaterais e alta toxicidade. (SEKHOACHA et al., 2022)

Os planos de tratamento individuais que utilizam a Avaliação Geriátrica Ampla e demais ferramentas de avaliação, mostraram-se eficazes na redução de barreiras ao tratamento, na melhora do prognóstico e na estratificação de risco. (GRAHAM et al., 2023; WILLIAMS et al., 2022)

A terapia genética direcionada, a nanotecnologia e a exploração de plantas medicinais, embora em fase de estudos, surgem como novas abordagens terapêuticas que indicam, além de resultados eficazes, redução dos efeitos colaterais e reestruturação da quimiossensibilidade em células tumorais resistentes. (SEKHOACHA et al., 2022)

Esses achados destacam a importância de investimento em novas abordagens terapêuticas que visam melhorar as limitações relacionadas aos efeitos adversos provocados pelos tratamentos convencionais. Avanços nessa área são de suma relevância para a melhora do manejo clínico e qualidade de vida do paciente.

Conclusão

Portanto, nota-se que os exames convencionais utilizados para o direcionamento diagnóstico de câncer de próstata, como o toque retal e a dosagem de PSA, têm sido complementados rotineiramente por ressonância magnética multiparamétrica (mpMRI) e o PET/CT com PSMA, que são métodos de imagem com tecnologia de ponta. Além disso, a privação de andrógenos com radioterapia e quimioterapia, apresentam-se como promissoras em casos de câncer avançado, assim como a terapia genética e a nanotecnologia, ainda em estudo, aponta para tratamentos menos agressivos e mais específicos, com menor toxicidade e efeitos colaterais. Essas inovações, associadas à importância dos biomarcadores moleculares, têm potencial para redefinir o manejo clínico do câncer de próstata, proporcionando melhor qualidade de vida e expectativas de sobrevida mais favoráveis para os pacientes.

Logo, o tratamento do câncer de próstata evoluíram significativamente com o avanço dessas tecnologias, terapias e métodos de imagem citados anteriormente, minimizando então, a necessidade de biópsias invasivas e aprimorando a acurácia do diagnóstico, resultando assim em uma vida mais digna e saudável para aqueles que tratam e convivem com o câncer de próstata.

Referências Bibliográficas

GRAHAM, L. S. et al. Management of Prostate Cancer in Older Adults. American Society of Clinical Oncology Educational Book, n. 43, p. e390396, maio 2023.

SEKHOACHA, M. et al. Prostate Cancer Review: Genetics, Diagnosis, Treatment Options, and Alternative Approaches. **Molecules**, v. 27, n. 17, p. 5730, 5 set. 2022.

WILLIAMS, I. S. et al. Modern paradigms for prostate cancer detection and management. **Medical Journal of Australia**, v. 217, n. 8, p. 424–433, 17 out. 2022.

SOBRE AS AUTORAS E OS AUTORES

Adriano Batista Mota Ribeiro

Discente - Enfermagem no Centro Universitário FIS - UNIFIS.

Aline Souza de Castro

Discente - Medicina do Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos - UNICEPLAC.

Almiro Sadao Massuda Filho

Discente - Medicina na UNIPAC/FAME-JF.

Amanda Bello Zeidan

Discente - Medicina no UNIDERP.

Amanda Medeiros Nunes Tavares

Discente - Medicina do Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos - UNICEPLAC.

Ana Carolina Silva dos Santos Carivar

Discente - Medicina no Centro Universitário UNIFAS-UNIME.

Ana Luiza Oliveira Veras

Discente - Medicina do Centro Universitário Euro-Americano.

Anderson Ricardo Gomes Pereira

Bacharel - Enfermagem na UNIBRAS.

André Portela de Medeiros Oliveira Albuquerque

Discente - Medicina do Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos - UNICEPLAC.

Anna Lívia Dantas Braga

Discente - Medicina do Centro Universitário Euro-Americano.

Anne Caroline Soares Martins

Discente - Medicina do Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos - UNICEPLAC.

Anniele Fernanda Duarte dos Santos

Discente - Enfermagem na Faculdade de Ciências Humanas e Sociais do Xingu e Amazônia - FACX.

Arthur Passos Marchese

Discente - Medicina do Centro Universitário Euro-Americano.

Bernardo Carneiro Rabelo Mendes Romero

Discente - Medicina do Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos - UNICEPLAC.

Bianca Yuri Akieda

Discente - Medicina no UNIDERP.

Bruna Daher Fonseca

Discente - Medicina do Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos - UNICEPLAC.

Caio Lopes Oliveira

Discente - Medicina do Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos - UNICEPLAC.

Caroline da Silva Braga

Discente - Medicina na Universidad Privada del Este - UPE.

Catarina Lakshmi Tardivo Vashist

Discente - Medicina do Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos - UNICEPLAC.

Daniel Figueira Rezende

Discente - Medicina do Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos - UNICEPLAC.

Douglas Araujo Menezes Filho

Discente - Medicina do Centro Universitário Euro-Americano - UNIEURO.

Eduardo Tolentino Nogueira

Discente - Medicina do Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos - UNICEPLAC.

Edyleda Fernanda Evencio de Lima

Discente - Medicina na Uninter: Ciudad del Este - PY.

Felipe Stanislav Kabichenko de Vasconcelos

Discente - Medicina do Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos - UNICEPLAC.

Francisnei Freitas Santos

Bacharel em Enfermagem pela Faculdade de Tecnologia e Ciências de Jequié.

Gleycivan de Oliveira Gomes

Discente - Enfermagem na Faculdade Ágape.

Guilherme Laginestra de Macedo

Discente - Medicina do Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos - UNICEPLAC.

Guilherme Silva Miranda

Discente - Medicina do Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos - UNICEPLAC.

Gustavo de Souza Pedro

Discente - Medicina no Centro Universitário Goiatuba - Unicerrado.

Gustavo Francisco Santos da Silva

Discente - Medicina na Universidade Estadual de Maringá - UEM.

Henrique Teles Silveira

Discente - Medicina do Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos - UNICEPLAC.

Hildo Santiago Reis de Aguiar

Discente - Medicina no Centro Universitário Christus - Unichristus.

Izabely Cristina do Nascimento

Discente - Medicina no Centro Universitário de Santa Fé do Sul - UNIFU-NEC.

Jamylle Cantanhêde da Silva Bayma

Discente - Medicina na Anhembí Morumbi.

Jéssica Lavandeira Filgueiras de Sena

Discente - Medicina Universidade de Brasília (UnB).

João Sávio Carneiro Coutinho

Discente - Medicina do Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos - UNICEPLAC.

Julia Resende Rissari

Discente - Medicina do Centro Universitário de Brasília - CEUB.

Karolina Garcia Jacob de Sousa Santos

Discente - Medicina do Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos - UNICEPLAC.

Kleyton Pereira de Lima

Bacharel - Enfermagem na Universidade Regional do Cariri - URCA.

Larissa Vieira Avelar

Discente - Medicina do Centro Universitário Euro-Americano - UNIEURO.

Laura Martins de Araújo

Discente - Medicina do Centro Universitário Euro-Americano.

Laura Moura dos Santos

Discente - Medicina na Faculdade de Medicina de Barbacena - FAME/FUNJOB.

Laysa dos Reis Carvalho Romualdo

Discente - Medicina do Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos - UNICEPLAC.

Leandro Pereira de Lima Moraes

Discente - Medicina da Universidade de Rio Verde.

Lorena Costa de Holanda

Discente - Medicina do Centro Universitário Euro-Americano - UNIEURO.

Luís Fernando Rosa

Discente - Medicina na Faculdade Municipal Professor Franco Montoro.

Luiza Carvalho Motta

Discente - Medicina na Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória.

Luiza Rulli Villardi

Discente - Medicina na Estácio Instituto de Educação Médica.

Ludmilla Bernardo Gomes

Discente - Medicina do Centro Universitário Euro-Americano - UNIEURO.

Mai Miura Kodama

Discente - Medicina do Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos - UNICEPLAC.

Manuela Aguiar Lucena de Oliveira

Discente - Medicina do Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos - UNICEPLAC.

Marcio Ribeiro Lucena

Discente - Medicina do Centro Universitário Faculdade Santa Maria - UNIFSM.

Maria Eduarda Albuquerque Veras

Discente - Medicina no Centro Universitário de Brasília - CEUB.

Maria Eduarda Dorneles Ferraz

Discente - Medicina da Faculdade Unidas do Norte de Minas - Funorte.

Maria Eduarda Faria Flamia Diniz

Discente - Medicina na Faculdade de Medicina de Jundiaí.

Maria Eduarda Garcia Evangelista

Discente - Medicina do Centro Universitário Euro-Americano - UNIEURO.

Maria Fernanda Cordeiro Bittencourt

Discente - Medicina do Centro Universitário de Brasília - CEUB.

Maria Júlia Forechi Crispim

Discente - Medicina do Centro Universitário Euro-Americano.

Maria Luísa Moreira da Silva

Discente - Medicina do Centro Universitário do Planalto Central
Apparecido dos Santos - UNICEPLAC.

Maria Victoria Franco Frescura

Discente - Medicina do Centro Universitário do Planalto Central
Apparecido dos Santos - UNICEPLAC.

Marina Almeida Cytrangulo

Discente - Medicina do Centro Universitário do Planalto Central
Apparecido dos Santos - UNICEPLAC.

Marina Mota de Oliveira Madruga

Discente - Medicina do Centro Universitário do Planalto Central
Apparecido dos Santos - UNICEPLAC.

Mell Luise Cavalcante Lima de Figueiredo

Discente - Medicina do Centro Universitário do Planalto Central
Apparecido dos Santos - UNICEPLAC.

Natália Geyse Lopes Santos

Discente - Medicina na Universidade Federal do Rio Grande do Norte.

Natália da Costa Rego

Discente - Medicina do Centro Universitário do Planalto Central
Apparecido dos Santos - UNICEPLAC.

Natália dos Santos Vieira

Discente - Medicina no Centro Universitário de Brasília - CEUB.

Paula Alencar Faria

Discente - Medicina na Universidade Federal de Pernambuco.

Paula Lima Cerqueira

Discente - Medicina do Centro Universitário do Planalto Central
Apparecido dos Santos - UNICEPLAC.

Paula Natália Guimarães da Costa

Discente - Medicina do Centro Universitário do Planalto Central
Apparecido dos Santos - UNICEPLAC.

Pedro Henrique Dantas Oliveira

Discente - Medicina na Faculdade de Medicina de Campos.

Pedro Henrique Nascimento Freire

Discente - Medicina na Universidade de Brasília - UnB.

Pedro Vieira Borges

Discente - Medicina na Universidade Federal do Paraná.

Pedro Vasconcelos Vieira

Discente do curso de medicina do UNICEPLAC.

Pedro Henrique Moura Teixeira

Bacharel em Medicina pela Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ.

Rafaela Mendes Cardoso

Discente - Medicina do Centro Universitário do Planalto Central
Apparecido dos Santos - UNICEPLAC.

Rafael de Andrade Vasconcelos

Discente - Medicina na Universidade Estadual de Montes Claros -
UNIMONTES.

Rafael Aguiar Loyola

Discente do curso de medicina do UNICEPLAC.

Rafaela Santos de Barros

Bacharel em Enfermagem pela Universidade Estadual de Feira de Santana
- UEFS.

Ronan Melo Del Fiaco

Discente do curso de medicina do UNICEPLAC.

Ryan Rafael Barros de Macedo

Discente do curso de medicina do UNICEPLAC.

Renata Coelho Fernandes

Discente - Medicina do Centro Universitário do Planalto Central
Apparecido dos Santos - UNICEPLAC.

Renato Santos Monteiro

Discente - Medicina no Centro Universitário de Brasília - CEUB.

Roberta Beatriz da Silva Oliveira

Discente - Medicina na Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora.

Rodrigo Santos Pinheiro

Discente - Medicina na Universidade Federal do Maranhão.

Sara Tavares Fernandes

Discente - Medicina no Centro Universitário Aparecido dos Santos - UNICEPLAC.

Sophia Almeida da Costa

Discente - Medicina na Pontifícia Universidade Católica de Campinas.

Thalita Cristina da Silva

Discente - Medicina no Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos - UNICEPLAC.

Thaís Borges de Araújo

Discente - Medicina no Centro Universitário Euro-Americano - UNIEURO.

Thaís Machado de Paula

Discente - Medicina no Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos - UNICEPLAC.

Thaís Moura dos Santos

Discente - Medicina no Centro Universitário de Brasília - CEUB.

Valentina Souza Rodrigues

Discente - Medicina na Universidade do Estado do Rio de Janeiro - UERJ.

Vinícius Cardoso Ribeiro

Discente - Medicina no Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos - UNICEPLAC.

Vitória da Costa Martins

Discente - enfermagem no Centro Universitário Estácio de Sá de Brasília.

Victor Arantes Coelho Silva

Discente do curso de medicina do UNICEPLAC.

Vinícius Fernandes da Silva

Discente - Medicina na Faculdade de Medicina de Petrópolis - FMP/FASE.

Yasmin Caroline de Souza

Discente - Medicina na Universidade de Taubaté - UNITAU.

Yasmin Vitória Ribeiro

Discente - Medicina no Centro Universitário do Planalto Central
Apparecido dos Santos - UNICEPLAC.

DESAFIOS E INOVAÇÕES EM ONCOLOGIA, CARDIOLOGIA, CUIDADOS INTENSIVOS E CIRURGIA

Organizador:
Ryan Rafael Barros de Macedo