



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA – UEPB**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE – CCBS**  
**DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA**  
**CURSO DE FARMÁCIA**

**GABRIELLA MENEZES ALMEIDA DE CASTRO**

**PERFIL DOS MARCADORES TUMORAIS E SUA CORRELAÇÃO  
COM PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS**

**Campina Grande – PB**

**2017**

**GABRIELLA MENEZES ALMEIDA DE CASTRO**

**PERFIL DOS MARCADORES TUMORAIS E SUA CORRELAÇÃO COM  
PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Farmácia da Universidade Estadual da Paraíba - UEPB, em cumprimento à exigência para obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Heronides dos Santos Pereira

**Campina Grande – PB**

**2017**

É expressamente proibida a comercialização deste documento, tanto na forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano da dissertação.

C355p Castro, Gabriella Menezes Almeida de.  
Perfil dos marcadores tumorais e sua correlação com parâmetros hematológicos [manuscrito] / Gabriella Menezes Almeida de Castro. - 2017.  
36 p. : il. color.

Digitado.  
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, 2017.  
"Orientação: Prof. Dr. Heronides dos Santos Pereira, Departamento de Farmácia".

1. Neoplasia. 2. Marcadores tumorais. 3. Alterações hematológicas. I. Título.

21. ed. CDD 616.994

**GABRIELLA MENEZES ALMEIDA DE CASTRO**

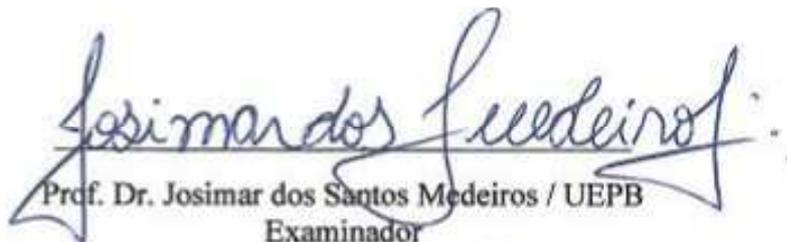
**PERFIL DOS MARCADORES TUMORAIS E SUA CORRELAÇÃO COM  
PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Farmácia da Universidade Estadual da Paraíba - UEPB, em cumprimento à exigência para obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Aprovada em 11 / 04 / 2017



Prof. Dr. Heronides dos Santos Pereira / UEPB  
Orientador



Prof. Dr. Josimar dos Santos Medeiros / UEPB  
Examinador



Profª Espª Leticia Rangel Mayer Chaves / UEPB  
Examinadora

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus pela vida, bênçãos e graças concedidas até aqui.

Ao orientador, Heronides Pereira, pela orientação, ensinamentos, paciência, suporte e por todo o tempo, sempre prestativo.

Aos meus pais, Glória Menezes e Gilberto Castro, e minha irmã, Priscilla Castro, por apoiarem o meu sonho, e permitirem que este se tornasse realidade, sempre com palavras reconfortantes e motivadoras, quando tudo parecia complicado e cansativo.

Ao meu namorado Ramon Fraga pela paciência, compreensão, auxílio e suporte durante todas as etapas dessa trajetória acadêmica, além do companheirismo e carinho que nunca deixou faltar.

Aos meus amigos de curso, do intercâmbio e da vida, que muitas vezes, mesmo em meio a ausência física sempre se mantiveram presentes.

A professora, Alessandra Teixeira, pelos anos de pesquisa, introdução na vida científica e todo o conhecimento compartilhado.

A esta universidade – UEPB – bem como seus docentes, técnicos e todo o quadro de funcionários pelos ótimos serviços prestados durante todos esses anos universitários, que me concederam a oportunidade de vislumbrar novos horizontes em um nível superior. Considero-me honrada por ter feito parte dessa instituição.

Enfim, a todos que participaram direta ou indiretamente dessa jornada e conquista.

A vocês, minha gratidão!

# PERFIL DOS MARCADORES TUMORAIS E SUA CORRELAÇÃO COM PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS

CASTRO, Gabriella Menezes Almeida de<sup>1</sup>

## RESUMO

Nas tentativas de estabelecimento de diagnóstico precoce e melhor tratamento do câncer, destacam-se os marcadores tumorais. Esses são capazes de indicar presença, extensão, resposta ao tratamento e recorrência da neoplasia. Complicações hematológicas são comuns em quadros oncológicos, seja por mielossupressão terapêutica ou manifestação da doença subjacente; podendo desenvolver citopenias, como anemia, leucopenia e trombocitopenia, por exemplo. Este estudo objetivou identificar e avaliar as alterações hematológicas ocorrentes em pacientes que dosaram marcadores tumorais CEA, CA 125, CA 15-3 e CA19-9. Trata-se de um estudo transversal, de abordagem quantitativa e descritiva, desenvolvida com pacientes do Centro de Hematologia e Laboratório de Análises Clínicas Ltda – Hemoclin na cidade de Campina Grande – PB, no período de setembro de 2015 a agosto de 2016, através de coleta de dados feita a partir das planilhas de trabalho do setor de bioquímica que continham os resultados desses marcadores tumorais. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CAAE: 64997317.2.0000.5187) e seguiu as normas propostas pela resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. Avaliou-se 298 pacientes, realizando um total de 472 exames dos marcadores tumorais, houve predominância de alterações em mulheres (88,61%) e idosos (54,43%). Avaliando as alterações hematológicas em pacientes com os marcadores alterados, observou-se: 46,94%, 50% e 60% dos pacientes com alteração no CEA, CA 125 e CA 15-3, respectivamente, demonstraram valores indicativos de anemia; plaquetopenia em 42,86%, 66,67% e 60% dos pacientes com alteração nos marcadores CEA, CA 19-9 e CA 15-3; e 14,29% das alterações no CEA e 33,33% no CA 19-9 apresentaram leucopenia. Essas citopenias podem estar diretamente relacionadas ao câncer através do dano provocado na medula óssea pelas células neoplásicas, destruição celular por mecanismos imunológicos, perdas sanguíneas, induzidas pela quimioterapia, entre outros. Conclui-se que houve correlação entre a ocorrência de alterações hematológicas em pacientes com resultados significantes de marcadores tumorais.

**PALAVRAS CHAVE:** Neoplasia, marcadores tumorais, alterações hematológicas.

<sup>1</sup>Graduanda em Farmácia da Universidade Estadual da Paraíba  
gabriella-castro@hotmail.com

## **ABSTRACT**

In the attempts to establish early diagnosis and better treatment of cancer, the tumor markers stand out. They are able to indicate presence, extent, response to treatment and recurrence of neoplasia. Hematologic complications are common in oncologic conditions, either by therapeutic myelosuppression or by manifestation of the underlying disease; and may develop cytopenias, such as anemia, leukopenia and thrombocytopenia, for example. This study aimed to identify and evaluate the hematological alterations that occurred in patients who measured tumor markers CEA, CA 125, CA 15-3 and CA19-9. This is a cross-sectional, quantitative and descriptive study, developed with patients from the Hematology Center and Laboratory of Clinical Analyzes Ltda - Hemoclin in the city of Campina Grande - PB, from September 2015 to August 2016, through Data collection made from the worksheets of the biochemistry sector that contained the results of these tumor markers. The research was approved by the Research Ethics Committee (CAAE: 64997317.2.0000.5187) and followed the norms proposed by resolution 466/12 of the National Health Council. 298 patients were evaluated, with a total of 472 examinations of tumor markers, with predominance of alterations in women (88.61%) and elderly (54.43%). Based on hematological alterations on patients with altered tumor markers, it was observed that 46.94%, 50% and 60% of the patients with alterations in CEA, CA 125 and CA 15-3, respectively, showed values indicative of anemia; Thrombocytopenia in 42.86%, 66.67% and 60% of patients with alterations in CEA, CA 19-9 and CA 15-3 markers; and 14.29% of the alterations in the CEA and 33.33% in the CA 19-9 presented leucopenia. These cytopenias may be directly related to cancer through bone marrow damage by neoplastic cells, cell destruction by immunological mechanisms, blood loss, or induced by chemotherapy, among others. It was concluded that there was a correlation between the occurrences of hematological alterations in patients with significant results of tumor markers.

**KEYWORDS:** Neoplasm; tumor markers; hematological disorders.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

|                                                                                        |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>GRÁFICO 1.</b> PERFIL DE ALTERAÇÃO DOS MARCADORES TUMORAIS<br>POR SEXO.....         | 24 |
| <b>GRÁFICO 2.</b> PERFIL DE ALTERAÇÃO DOS MARCADORES TUMORAIS<br>POR FAIXA ETÁRIA..... | 25 |
| <b>GRÁFICO 3.</b> FREQUÊNCIA DE ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS.....                          | 26 |
| <b>GRÁFICO 4.</b> FREQUÊNCIA DE ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS POR IDADE.....                | 27 |

## LISTA DE TABELAS

|                                                                                                                |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>TABELA 1.</b> VALORES DE REFERÊNCIA DOS MARCADORES TUMORAIS.....                                            | 22 |
| <b>TABELA 2.</b> VALORES DE REFERÊNCIA DE HEMOGRAMA.....                                                       | 22 |
| <b>TABELA 3.</b> DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DAS VARIÁVEIS SEXO E<br>FAIXA ETÁRIA.....                             | 23 |
| <b>TABELA 4.</b> DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DOS MARCADORES TUMORAIS E<br>SUAS RESPECTIVAS ALTERAÇÕES.....         | 23 |
| <b>TABELA 5.</b> DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DAS VARIÁVEIS HEMATOLÓGICAS<br>RELACIONADAS AO SEXO.....              | 27 |
| <b>TABELA 6.</b> DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DE VARIÁVEIS HEMATOLÓGICAS<br>EM RELAÇÃO AOS MARCADORES TUMORAIS..... | 29 |

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

|          |                                                          |
|----------|----------------------------------------------------------|
| ACT      | Anemia of Cancer Therapy                                 |
| CA 125   | Cancer Antigen 125                                       |
| CA 15-3  | Cancer Antigen 15-3                                      |
| CA 19-9  | Cancer Antigen 19-9                                      |
| CEA      | Antígeno Carcinoembriogênico                             |
| CNS      | Conselho Nacional de Saúde                               |
| ECAS     | European Cancer Anemia Survey                            |
| EP       | Embolismo pulmonar                                       |
| Hemoclin | Centro de Hematologia e Laboratório de Análises Clínicas |
| IARC     | International Agency for Research on Cancer              |
| IL-6     | Interleucina 6                                           |
| INCA     | Instituto Nacional do Câncer                             |
| OMS      | Organização Mundial de Saúde                             |
| TEV      | Tromboembolismo venoso                                   |
| TVP      | Trombose venosa profunda                                 |

## SUMÁRIO

|                                                                     |    |
|---------------------------------------------------------------------|----|
| <b>1. INTRODUÇÃO</b> .....                                          | 10 |
| <b>2. OBJETIVOS</b> .....                                           | 12 |
| 2.1. <b>Objetivo Geral</b> .....                                    | 12 |
| 2.2. <b>Objetivos Específicos</b> .....                             | 12 |
| <b>3. REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....                                 | 13 |
| 3.1. <b>CA 125</b> .....                                            | 13 |
| 3.2. <b>CA 15-3</b> .....                                           | 14 |
| 3.3. <b>CA 19-9</b> .....                                           | 15 |
| 3.4. <b>CEA</b> .....                                               | 16 |
| 3.5. <b>ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS EM PACIENTES ONCOLÓGICOS</b> ..... | 17 |
| <b>4. PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS</b> .....                         | 21 |
| 4.1. <b>Tipo de Pesquisa e Local do estudo</b> .....                | 21 |
| 4.2. <b>População</b> .....                                         | 21 |
| 4.3. <b>Critérios de Inclusão e Exclusão</b> .....                  | 21 |
| 4.4. <b>Instrumento de Coleta de Dados</b> .....                    | 21 |
| 4.5. <b>Procedimento de Coleta de Dados</b> .....                   | 21 |
| 4.6. <b>Processamento e Análise dos Dados</b> .....                 | 22 |
| 4.7. <b>Aspectos Éticos</b> .....                                   | 22 |
| <b>5. RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....                              | 23 |
| <b>6. CONCLUSÃO</b> .....                                           | 33 |
| <b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....                             | 34 |

## 1 INTRODUÇÃO

Com base no documento World Cancer Report 2014 da International Agency for Research on Cancer (IARC), da Organização Mundial da Saúde (OMS), é inquestionável que o câncer é um problema de saúde pública, especialmente entre os países em desenvolvimento, onde é esperado que, nas próximas décadas, o impacto do câncer na população corresponda a 80% dos mais de 20 milhões de casos novos estimados para 2025. Conforme o Instituto Nacional do Câncer (INCA), para 2016, estimava-se 596.070 novos casos de câncer no Brasil, sendo desses, 8.250 casos no estado da Paraíba (MINISTÉRIO DA SAÚDE - INCA, 2015).

Diante desta realidade, o monitoramento da morbimortalidade do câncer tem se mostrado vital, sendo necessário sua incorporação na rotina da gestão da saúde, visando estabelecer ações preventivas e de controle do câncer, bem como seus fatores de risco. Além disso, medidas para diagnóstico precoce, monitoramento terapêutico e detecção de possível recorrência da doença podem possibilitar uma melhor qualidade e expectativa de vida para o paciente oncológico.

Nas tentativas de estabelecimento de diagnóstico precoce e melhor tratamento, destacam-se os marcadores tumorais, produtos moleculares secretados por tecido neoplásico, detectáveis em células e fluidos orgânicos. São capazes de indicar presença, extensão, resposta ao tratamento e presença de recorrência da neoplasia. Podem ser hormônios, ácidos nucleicos, poliaminas, antígenos, enzimas, proteínas e lipídios específicos da membrana celular (FERNANDES; MATOS, 2002).

Pacientes portadores de doenças neoplásicas apresentam alta frequência de anormalidades das células sanguíneas. Além dos fatores fisiopatológicos da neoplasia, durante o tratamento por radio ou quimioterapia, o paciente pode desenvolver citopenias, como anemia, leucopenia e trombocitopenia. Neutropenia (contagem absoluta de neutrófilos  $< 1.000/\mu\text{L}$ ) é a citopenia mais relevante em termos clínicos, uma vez que ocorrem febre neutropênica e risco aumentado de infecção.

Alterações hematológicas, como a anemia, resultam em uma série de sintomas que podem influenciar o estado físico e funcional dos pacientes, interferindo negativamente no tratamento e qualidade de vida dos mesmos. As manifestações clínicas da anemia são variadas como a redução na capacidade de exercícios, fadiga, dor de cabeça, dispneia, perda de libido, tonturas, palpitação, náusea, depressão, disfunção cognitiva. A redução subjetiva do bem-estar também interfere em outros aspectos sociais do paciente, como habilidade para o trabalho, interação social e participação em atividades de entretenimento (CALABRICH; KATZ,

2010). Sendo assim, o precoce diagnóstico e tratamento da neoplasia, bem como suas patologias associadas, mostram-se de fundamental importância, para que complicações secundárias não agravem o quadro clínico do paciente, e o tratamento adequado consiga proporcionar bem-estar e uma melhor expectativa de vida.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Geral**

- Identificar e avaliar as alterações hematológicas ocorrentes em pacientes com os marcadores tumorais CEA, CA 125, CA 15-3 e CA 19-9, atendidos no Centro de Hematologia e Laboratório de Análises Clínicas Ltda - Hemoclin.

### **2.2 Objetivos Específicos**

- Avaliar a prevalência de marcadores tumorais CEA, CA 125, CA 15-3 e Ca 19-9;
- Determinar a ocorrência de alterações hematológicas, bem como sua prevalência;
- Estudar a ocorrência de alterações hematológicas concomitantes a alterações nos valores dos marcadores tumorais e sua relação com variáveis como idade e sexo.

### 3 REFERENCIAL TEÓRICO

Os marcadores tumorais (ou marcadores biológicos) são macromoléculas presentes no tumor, no sangue ou em outros líquidos biológicos, cujo aparecimento e/ou alterações em suas concentrações estão relacionados com a gênese e o crescimento de células neoplásicas. Tais substâncias funcionam como indicadores da presença de câncer, e podem ser produzidas diretamente pelo tumor ou pelo organismo, em resposta à presença do tumor. Os marcadores tumorais, em sua maioria, são proteínas ou pedaços de proteínas, incluindo antígenos de superfície celular, proteínas citoplasmáticas, enzimas e hormônios (ALMEIDA et al., 2007).

As características necessárias para que um marcador tumoral seja considerado ideal são: ser específico para um respectivo tumor, não sendo detectado em doenças benignas ou indivíduos saudáveis; possuir alta sensibilidade, sendo detectado precocemente, na presença apenas de algumas células cancerosas; ser liberado proporcionalmente ao volume do tecido tumoral; e ser doseável com fiabilidade. Infelizmente, tal marcador ideal ainda não foi descoberto, e os marcadores atuais, em sua maioria, pecam por falta de especificidade e sensibilidade (GAMA, 2012).

Os marcadores tumorais podem ser utilizados com a finalidade de triagem populacional; diagnóstico diferencial em pacientes sintomáticos; estadiamento clínico; estabelecimento do diagnóstico; monitorização da eficiência terapêutica; localização de metástases; tratamento (imunorradioterapia); e tem também grande utilidade na detecção precoce da recorrência (ALMEIDA, 2004).

#### 3.1 CA 125

A CA 125 é uma glicoproteína de 220 kDa produzida por células derivadas do epitélio celômico, o epitélio do trato genital feminino, as células das membranas serosas. O seu determinante antigénico é identificado por um anticorpo denominado OC 125 que é produzido por uma linha celular de epitélio ovariano carcinogênico OVCA433. Este marcador tumoral é normalmente utilizado para acompanhar o curso clínico de doentes com câncer do ovário. Em 80% dos casos, ele aumenta e tem sido associado com a progressão da doença ou recorrência (BARCELÓ et al., 2008).

O CA125 é um teste não específico e pode ser elevado tanto na doença ovariana como não ovariana, nas doenças malignas e não malignas. Surpreendentemente, parece que esta não especificidade é definida para ser aproveitado na área específica de insuficiência cardíaca. A coloração de CA125 não é específica para células de câncer do ovário e também é encontrada

com tumores de endométrio e de falópio, ou qualquer tecido maligno de origem celômica. O celoma extra-embriônico dá origem ao epitélio amniótico e à cavidade, enquanto o epitélio intra-embriônico dá origem ao revestimento peritoneal, pleural e pericárdico. O epitélio derivado do celômico inclui, portanto, não só os tecidos do trato geniturinário feminino (tubo de Mullerian), mas também todo o sistema gastrointestinal e sistema respiratório. Como consequência, a coloração de CA125 não é específica para o câncer ovariano e pode ser encontrada nos cânceres do estômago, cólon, pâncreas, vesícula biliar, fígado, pulmão, mama e rim (SIKARIS, 2011).

A liberação de CA 125 é regulada pela fosforilação e a sua concentração está correlacionada com a fase da doença. Alteração nos níveis de concentração de CA 125 é um indicador para a progressão ou regressão da doença. Portanto, a determinação da concentração de CA 125 é importante para identificar o estágio da doença. O nível de concentração normal de CA 125 é geralmente inferior a 35 U/mL (definido por Bast et al.) (BÜYÜKTIRYAKI et al., 2017).

Os parâmetros de sensibilidade e especificidade do CA 125 na detecção do câncer de ovário variam na dependência de diversos fatores. A sensibilidade varia entre 24 e 97% e depende principalmente do estágio e do tipo histológico do tumor. Para o estágio I a sensibilidade está entre 27 e 66%, para o estágio II entre 65 e 100%, para o estágio III entre 87 e 90% e para o estágio IV em torno de 94%. Entre os tipos histológicos o desempenho é melhor para os tumores serosos e endometrióides quando se compara com tumores mucinosos e de células claras. Para os tumores serosos a sensibilidade está entre 68 e 94%, para os tumores mucinosos entre 52 e 68%, para os tumores endometrióides em torno de 92% e, para os tumores de células claras em torno de 61%. A especificidade varia entre 71 e 100%, podendo ser comprometida por uma série de eventos fisiológicos (ex. menstruação), por diversas condições benignas (ex. endometriose), e por outras neoplasias. Em estudos utilizando pessoas saudáveis como controle, a especificidade é de cerca de 96%, quando são incluídas pessoas com doença benigna a especificidade cai para 71 a 86% e quando entre os controles existem portadores de outras neoplasias cai para cerca de 62% (REIS, 2005).

### **3.2 CA 15-3**

O antígeno do câncer 15.3 é uma glicoproteína de 300-400Kd produzida pelas células epiteliais glandulares. Seu valor normal de referência é 25 U/mL. Apenas 1,3% da população sadia tem CA 15.3 elevado. O CA 15.3 é o marcador tumoral, por excelência, do câncer de

mama, pois é o mais sensível e específico, sendo superior ao CEA. A grande utilização do CA 15.3 é para diagnóstico precoce de recidiva, precedendo os sinais clínicos em até 13 meses. Recomenda-se a realização de dosagens seriadas de CA 15.3 no pré-tratamento, 2-4 semanas após tratamento cirúrgico e/ou início da quimioterapia e repetição a cada 3-6 meses (ALMEIDA et al., 2007).

O "alvo" detectado nos ensaios de CA 15-3 é uma glicoproteína, produto do gene MUC1. Normalmente pode ser encontrada na maioria das células epiteliais glandulares e no soro, estando elevada em muitas neoplasias, incluindo adenocarcinomas e carcinomas escamosos (HERMES PARDINI Lab., 2013).

Numerosos estudos confirmaram que a CA 15-3 está entre os melhores marcadores de soro disponíveis para o câncer da mama. No entanto, o uso de CA 15-3 para rastreamento e diagnóstico é limitado pela baixa sensibilidade na doença em estágio inicial (15 a 35%), falta de especificidade e controvérsia sobre se os resultados dos benefícios de medição. Para uso em estadiamento de câncer de mama, dados insuficientes estão disponíveis para incorporação de medidas CA 15-3 juntamente com outras variáveis. É consenso que o CA 15-3 não deve ser usado para triagem ou diagnóstico do câncer de mama. Desta forma, seu uso fica restrito a monitorização do tratamento e detecção de recidivas. Não é recomendado mudanças terapêuticas com base apenas nos títulos de CA 15-3 de forma isolada. Aumentos transitórios nos níveis de CA 15-3, imediatamente após o tratamento (quimioterapia), podem ocorrer, sendo as determinações seriadas mais significativas do que uma medida única (CHRISTENSON et al., 2011).

No seguimento de pacientes com câncer de mama tratado e assintomáticas, o CA 15-3 está elevado em 73% daquelas com recidiva e em 6% das sem recidiva. Elevações nos títulos do CA 15-3, acima do valor de corte, podem ocorrer em doenças benignas da mama e em até 30% das hepatopatias benignas. Cerca de 63% dos pacientes com câncer de pulmão e 80% dos casos de câncer de ovário apresentam níveis elevados de CA 15-3 (HERMES PARDINI Lab., 2013).

### **3.3 CA 19-9**

O CA 19.9 é um antígeno carboidrato de superfície celular, com peso molecular variando de 200Kd a 1000Kd, sendo também conhecido como antígeno de Lewis. É liberado na superfície da célula cancerosa e penetra na corrente sanguínea, onde pode ser detectado. Este marcador tumoral é indicado no auxílio ao estadiamento e à monitoração de tratamento

em primeira escolha de câncer de pâncreas e trato biliar e, em segunda escolha, no câncer colorretal. Seu valor normal de referência é 37 U/mL. Entretanto, a elevação desta glicoproteína não se restringe às doenças malignas. Valores superiores a 1.000 U/mL são raros em doenças benignas (ALMEIDA et al., 2007).

De acordo com as recomendações da American Society for Clinical Oncology's para o uso de marcadores tumorais, CA 19-9 pode ser medida no início do tratamento para o câncer de pâncreas metastático localmente avançado e cada 1-3 meses, posteriormente, durante o tratamento ativo. Se houver um aumento nas determinações seriadas da CA 19-9, esta pode ser uma indicação de doença progressiva e a confirmação com outros estudos deve ser procurada. CA 19-9 como um marcador para o câncer de pâncreas não é recomendado para rastreio, como um único indicador de operabilidade, ou por si só como evidência definitiva de recorrência da doença. Além disso, os dados são insuficientes para recomendar o uso rotineiro de soro CA 19-9 sozinho para monitorar a resposta ao tratamento (CHRISTENSON et al., 2011).

O CA 19.9 possui sensibilidade variável com a localização do tumor: pâncreas 70% a 94%, vesícula biliar 60% a 79%, hepatocelular 30% a 50%, gástrico 40% a 60% e colorretal 30% a 40%. Em menor frequência, positiva-se também no câncer de mama, de pulmão e de cabeça e pescoço. Algumas doenças como cirrose hepática, pancreatite, doença inflamatória intestinal e doenças auto-imunes podem elevar o CA 19.9, sem ultrapassar 120U/mL. No câncer de pâncreas, o CA 19.9 tem especificidade de 81% a 94%, sendo utilizado no diagnóstico diferencial de câncer de pâncreas e de pancreatite. Há um aumento de CA 19.9 em cerca de 99% dos casos de câncer de pâncreas, enquanto nas pancreatites crônicas é 4% a 10% e nas pancreatites agudas, 23%. Atualmente, parece ser um dos marcadores mais sensíveis e específicos usados para o diagnóstico diferencial do câncer de pâncreas e de vesícula, apresentando 79,4% de sensibilidade e 79,2% de especificidade quando maior do que 20 U/mL (ALMEIDA et al., 2007).

### **3.4 CEA**

O antígeno carcinoembriogênico (CEA) foi detectado pela primeira vez em 1965, por Goldman e Freedman, e é considerado o marcador mais específico. Atualmente, sabe-se que o CEA é produzido pelas células da mucosa gastrintestinal, tem peso molecular de aproximadamente 200Kd e faz parte da família das imunoglobulinas. Seu valor de referência é 3,5 ng/mL em não-fumantes e 7 ng/mL em fumantes (ALMEIDA et al., 2007).

Trata-se de uma glicoproteína complexa, elaborada por muitas neoplasias. Dependendo do nível sérico adotado como elevação significativa, é considerado variavelmente positivo em 60% a 90% dos carcinomas colorretais, em 50% a 80% dos carcinomas pancreáticos e em 25% a 50% dos carcinomas gástricos e de mama. Elevações do CEA também foram relatadas em distúrbios benignos como cirrose alcoólica e doença de Crohn. Em certas ocasiões, os níveis desse antígeno estão elevados em fumantes aparentemente saudáveis. Os níveis pré-operatórios de CEA possuem algum significado para o prognóstico, visto que o nível de elevação está relacionado com a carga corporal do tumor. Em paciente com câncer de cólon CEA-positivos, a presença de níveis elevados de CEA dentro de seis semanas após a terapia indica a existência de doenças residuais. A ocorrência de recidiva é indicada por um nível crescente de CEA, sendo a doença clinicamente detectável quase sempre precedida de um aumento do marcador tumoral (MATOS et al., 2005).

O CEA é uma imunoglobulina cuja principal função é promover a adesão molecular intercelular. Pesquisas que utilizam técnicas imunoistoquímicas revelaram que o CEA é um antígeno habitualmente presente nas células da mucosa cólica normal e nas do carcinoma colorretal. A principal diferença entre o conteúdo de CEA nas células normais e neoplásicas aparenta ser muito mais quantitativa do que qualitativa. Contudo, estudos ultra estruturais demonstraram que existem diferenças no padrão de distribuição celular do CEA quando se compara o tecido normal com o neoplásico (MARTINEZ et al., 2006).

### **3.5 ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS EM PACIENTES ONCOLÓGICOS**

O hemograma completo é um pré-requisito para todos os pacientes de câncer antes de cirurgias, quimio ou radioterapias e pode identificar a severidade e o risco de morte em pacientes humanos (AKINBAMI et al., 2013).

Alterações hematológicas como anemia e trombocitopenia são relatadas em pacientes com câncer. Anemia e coagulopatias são causas de morbidade e mortalidade em seres humanos com câncer, com impacto negativo sobre a progressão da doença e a terapia antineoplásica. Dentre os seres humanos portadores de neoplasias em grau avançado, 50 a 70% apresentam anemia. Quanto ao leucograma, a leucocitose é alteração importante em pacientes com neoplasia e ocorre devido à complexa interação entre as células neoplásicas com o sistema imunológico e com a inflamação peritumoral. A leucocitose neutrofílica está fortemente associada ao pior prognóstico e mortalidade em seres humanos com neoplasia, sobretudo naqueles em tratamento quimioterápico (SILVA et al., 2014).

Anemia (redução do número ou conteúdo de hemoglobina das hemácias devido a sangramento, eritropoiese deficiente, hemólise excessiva ou uma combinação dessas alterações) é uma complicação frequente no paciente com câncer. Até 70% destes pacientes apresentam anemia em algum momento da sua doença ou tratamento. A incidência e severidade da anemia depende do tipo de tumor, idade do paciente, estágio da doença, do tipo e intensidade do tratamento. A anemia pode ser um dos sinais iniciais de uma doença neoplásica, porém mais comumente relaciona-se ao tratamento antineoplásico ou à progressão de doença. O desenvolvimento de anemia em pacientes com câncer é multifatorial. Mecanismos diferentes, como perdas sanguíneas, aumento da destruição dos glóbulos vermelhos ou diminuição na sua produção, podem coexistir em um mesmo paciente. A deficiência de ferro absoluta ou relativa contribui de forma importante para a ocorrência de anemia nesta população (CALABRICH; KATZ, 2010).

A diminuição do ferro sérico é comum na neoplasia, pois esse mineral é extremamente necessário para o crescimento adequado da célula tumoral e para sua multiplicação. Ademais, em estados inflamatórios, ocorre a retenção desse mineral nos macrófagos e redução da disponibilidade dele para eritropoiese, mesmo na presença de estoque de ferro satisfatório no sistema reticuloendotelial, devido ao aumento da produção de citocinas como a IL-6 que induzem a produção de proteínas de fase aguda, como a hepcidina e lactoferrina, as quais promovem diminuição da absorção intestinal de ferro e da liberação desse micronutriente pelos macrófagos, gerando, assim, uma deficiência funcional de ferro associada ao tratamento antineoplásico e/ou à progressão da doença (BRITO et al., 2012).

Distúrbios hemorrágicos e trombooses são complicações frequentes em pacientes com câncer. Os sangramentos são mais frequentes nas leucemias, sendo menos comuns nos tumores sólidos. Fenômenos trombóticos podem ser encontrados em até 50% dos pacientes em exames de autópsia. Ocorrem alterações em quase todas as etapas da coagulação, como alterações quantitativas (plaquetopenia) e qualitativas (von willebrand, uremia) das plaquetas; aumento dos fatores de coagulação V, VII, IX, XI e fibrinogênio; aumento dos produtos de degradação da fibrina devido à coagulopatia de consumo; diminuição dos fatores dependentes de vitamina K; aumento do complexo trombinaantitrombina; alteração da fibrinólise; e diminuição da produção hepática de anticoagulantes (antitrombina III, proteína C e S) (SAPOLNIK, 2003).

Os fenômenos trombóticos podem manifestar-se como trombose venosa profunda, tromboembolismo pulmonar, púrpura trombótica e síndrome hemolítico-urêmica, e coagulação intravascular disseminada. Além da produção de substâncias trombogênicas pela

neoplasia, e da deficiência de fatores trombolíticos, várias drogas quimioterápicas, como a ciclofosfamida, a cisplatina, o 5-fluorouracil e a metotrexate aumentam o risco de tromboembolismo (SAPOLNIK, 2003).

Pacientes com câncer têm uma condição trombofílica adquirida e estão em risco elevado de tromboembolismo venoso (TEV). O estado protrombótico destes doentes é devido à complexidade e o incompleto reconhecimento das interações entre o câncer e o sistema hemostático que promovem uma mudança de equilíbrio das atividades pró-coagulantes em relação as atividades anticoagulantes. Os principais mecanismos protrombóticos associados às células cancerígenas são: a expressão de proteínas hemostáticas, incluindo procoagulantes, e atividade antifibrinolítica; a produção de citocinas inflamatórias por células tumorais e/ou hospedeiras com subsequente ativação de células vasculares e a adesão direta de células tumorais a células normais, incluindo plaquetas, células endoteliais e monócitos (FALANGA; NOEVA; RUSSO, 2009).

Os tipos de câncer associados com uma taxa de incidência de trombose significativamente elevada são leucemia mieloide aguda, linfoma não Hodgkin, e câncer das células renais, ovariano, pancreático, gástrico e do pulmão. Pacientes com câncer colorretal e gástrico são propensos a desenvolver TEV, principalmente trombose venosa profunda (TVP) e embolismo pulmonar (EP). Os fatores de risco para TEV são a presença de cateter venoso central, idade avançada e número de comorbidades crônicas. Em todos os pacientes o desenvolvimento de TEV está associado com um aumento de 40% no risco de morrer no prazo de um ano. Os pacientes com trombocitemia essencial têm risco associado de doença cerebrovascular, síndrome coronariana aguda, trombose arterial ou venosa periférica e complicações hemorrágicas (KVOLIC et al., 2010).

Quanto as alterações encontradas no leucograma de pacientes com câncer, acredita-se que estas tenham relação com a complexa associação do desenvolvimento neoplásico com o processo inflamatório, através da ativação de células do sistema imunológico e de células acessórias, como mastócitos e eosinófilos, tendo importante interação de mediadores inflamatórios e citocinas (SILVA, 2012).

A leucocitose por neutrofilia geralmente é atribuída à inflamação aguda ou crônica, comumente relacionada a tecidos tumorais com áreas de necrose, podendo ainda estar associada ao estresse. A leucocitose neutrofílica provavelmente reflete uma condição inflamatória decorrente da neoplasia e sua correlação com o avanço do estágio da doença e sugere que a cronicidade da neoplasia desenvolve uma resposta inflamatória sistêmica e

acarreta em pior prognóstico. A monocitose é característica de processos inflamatórios crônicos e o aumento moderado no número de monócitos pode ser visto em neoplasia, sobretudo em pacientes com neoformações com áreas de necrose, podendo ou não estar associada a quadros de neutrofilia (CHILDRESS, 2012; SILVA, 2012).

## **4 PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS**

### **4.1 Tipo de Pesquisa e Local do estudo**

Tratou-se de um estudo transversal, de abordagem quantitativa e descritiva dos dados, desenvolvida com pacientes do Centro de Hematologia e Laboratório de Análises Clínicas Ltda – Hemoclin na cidade de Campina Grande – PB.

### **4.2 População**

Participaram do estudo 298 pacientes, de ambos os sexos que realizaram os exames de marcadores tumorais no laboratório.

### **4.3 Critérios de Inclusão e Exclusão**

Foram incluídos na pesquisa pacientes que realizaram os exames de marcadores tumorais CEA, CA 125, CA 15-3 e/ou CA 19-9, no período de setembro de 2015 a agosto de 2016. O estudo não teve restrição de idade ou sexo, sendo excluído apenas os pacientes que não realizaram os referidos exames.

### **4.4 Instrumento de Coleta de Dados**

A coleta de dados foi feita a partir das planilhas de trabalho do setor de bioquímica que continham os resultados dos marcadores tumorais CEA, CA 125, CA 19-9 e CA 15-3, bem como registrados também os resultados de hemograma.

### **4.5 Procedimento de Coleta de Dados**

Os dados coletados dos pacientes que realizaram o(s) exame(s) dos marcadores tumorais CEA, CA 125, CA 15-3 e CA19-9 foram além desses resultados, dados como: sexo, idade, data de realização do exame, médico solicitante, e as variáveis hematológicas: eritrócitos, hemoglobinas, hematócrito, plaquetas e leucócitos.

Os exames de CEA, CA 19-9, CA 15-3 e CA 125 foram realizados pelo método de quimioluminescência (Beckman Coulter) e eletroquimioluminescência (ECLIA). Sendo adotado como padrão de referência os valores expostos na tabela abaixo.

**Tabela 1.** Valores de referência dos marcadores tumorais

|                |              |                    |
|----------------|--------------|--------------------|
| <b>CEA</b>     | Fumantes     | Até 5,0 ng/mL      |
|                | Não fumantes | Até 3,0 ng/mL      |
| <b>CA 19-9</b> |              | Menor que 35 UI/mL |
| <b>CA 15-3</b> |              | Até 35,0 UI/mL     |
| <b>CA 125</b>  |              | Até 31,0 UI/mL     |

(Fonte: H. PARDINI, 2017)

Para os parâmetros hematológicos, sua realização foi feita através do equipamento Pentra 60 C+, sendo considerados os valores de referência segundo a tabela 2.

**Tabela 2.** Valores de referência de hemograma

|                    | <b>Homens</b>                       | <b>Mulheres</b>                     |
|--------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| <b>Eritrócitos</b> | 4,50 – 5,90 milhões/mm <sup>3</sup> | 4,00 – 5,20 milhões/mm <sup>3</sup> |
| <b>Hemoglobina</b> | 13,5 – 18,0 g/dL                    | 12,0 – 16,0 g/dL                    |
| <b>Hematócrito</b> | 39 – 54%                            | 36 – 50%                            |
| <b>Leucócitos</b>  | 3200 – 11000/mm <sup>3</sup>        |                                     |
| <b>Plaquetas</b>   | 140000 – 450000/mm <sup>3</sup>     |                                     |

(Fonte: HEMOCLIN, 2017)

#### 4.6 Processamento e Análise dos Dados

Os resultados coletados foram digitalizados em banco de dados eletrônico através de planilha Excel (Microsoft Office 2013). Em seguida foi feita análise estatística dos dados pelo programa EPI INFO 7.1.2, e estudo descritivo para a caracterização da população estudada. Os dados foram descritos através de médias e desvios padrão, frequência absoluta e frequência relativa (proporções de percentual).

#### 4.7 Aspectos Éticos

O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Estadual da Paraíba (CAAE: 64997317.2.0000.5187). Do ponto de vista normativo, a pesquisa seguiu as normas propostas pela resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) envolvendo pesquisa em seres humanos.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste estudo foram avaliados 298 pacientes, sendo a maioria idoso (61,74%) e do gênero feminino (77,52%) (Tabela 3). Foram realizados um total de 472 exames dos marcadores tumorais CEA (58,47%), CA 125 (16,74%), CA19-9 (13,56%) e CA 15-3 (11,23%); e dentre estes observou-se alteração em apenas 79 (16,74%) marcadores avaliados (Tabela 4).

**Tabela 3.** Distribuição percentual das variáveis sexo e faixa etária

| Variável                   | n          | Percentual (%) |
|----------------------------|------------|----------------|
| <b>Sexo</b>                |            |                |
| Feminino                   | 231        | 77,52%         |
| Masculino                  | 67         | 22,48%         |
| <b>Faixa etária</b>        |            |                |
| Criança (<10 anos)         | 2          | 0,67%          |
| Adolescente (10 – 18 anos) | 2          | 0,67%          |
| Adulto (19 – 59 anos)      | 110        | 36,91%         |
| Idoso (≥ 60 anos)          | 184        | 61,74%         |
| <b>Total</b>               | <b>298</b> | <b>100%</b>    |

Fonte: Dados da pesquisa

**Tabela 4.** Distribuição percentual dos marcadores tumorais e suas respectivas alterações

| Marcador Tumoral | n          | Percentual (%) |
|------------------|------------|----------------|
| <b>CEA</b>       |            |                |
| Alterado         | 56         | 20,29%         |
| Normal           | 220        | 79,71%         |
| <b>CA 125</b>    |            |                |
| Alterado         | 6          | 7,59%          |
| Normal           | 73         | 92,41%         |
| <b>CA 19-9</b>   |            |                |
| Alterado         | 10         | 15,63%         |
| Normal           | 54         | 84,37%         |
| <b>CA 15-3</b>   |            |                |
| Alterado         | 7          | 13,21%         |
| Normal           | 46         | 86,79%         |
| <b>Total</b>     | <b>472</b> | <b>100%</b>    |

Fonte: Dados da pesquisa

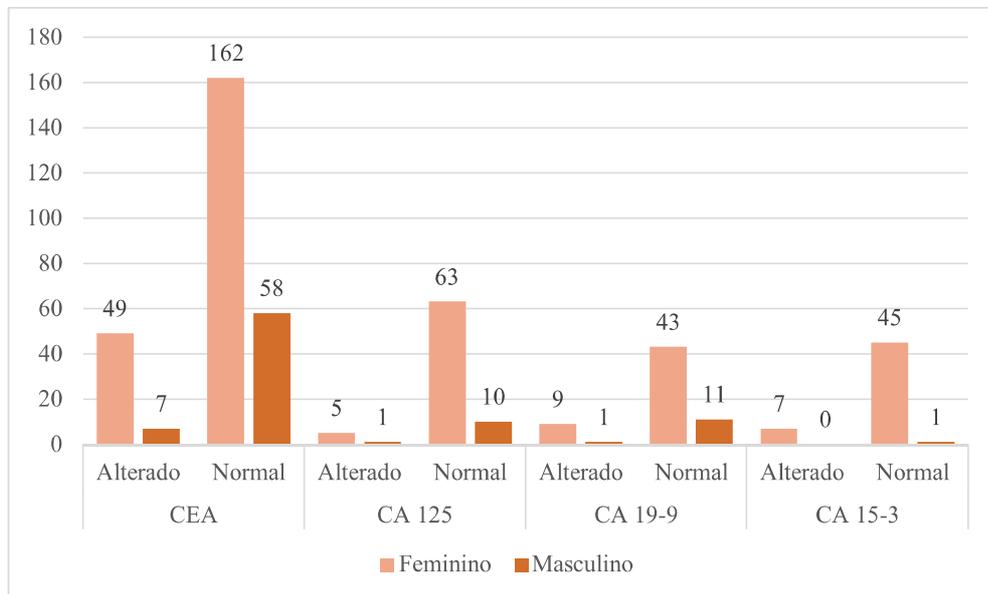
Quando relacionado o número de ocorrência de alterações nos marcadores com sexo e idade, pôde-se observar um maior número de alterações de todos os marcadores no sexo feminino, representando 88,61% do total de alterações (Gráfico 1). Dentre as alterações

ocorridas de acordo com a faixa etária, os idosos prevaleceram também com o maior índice de incidências (54,43%). Entre os infantes do estudo, observou-se apenas uma criança com alteração no CEA (Gráfico 2). Segundo o INCA, o câncer representa a segunda causa de mortalidade entre crianças e adolescentes de 1 a 19 anos, sendo a primeira causa de morte por doença após 1 ano de vida.

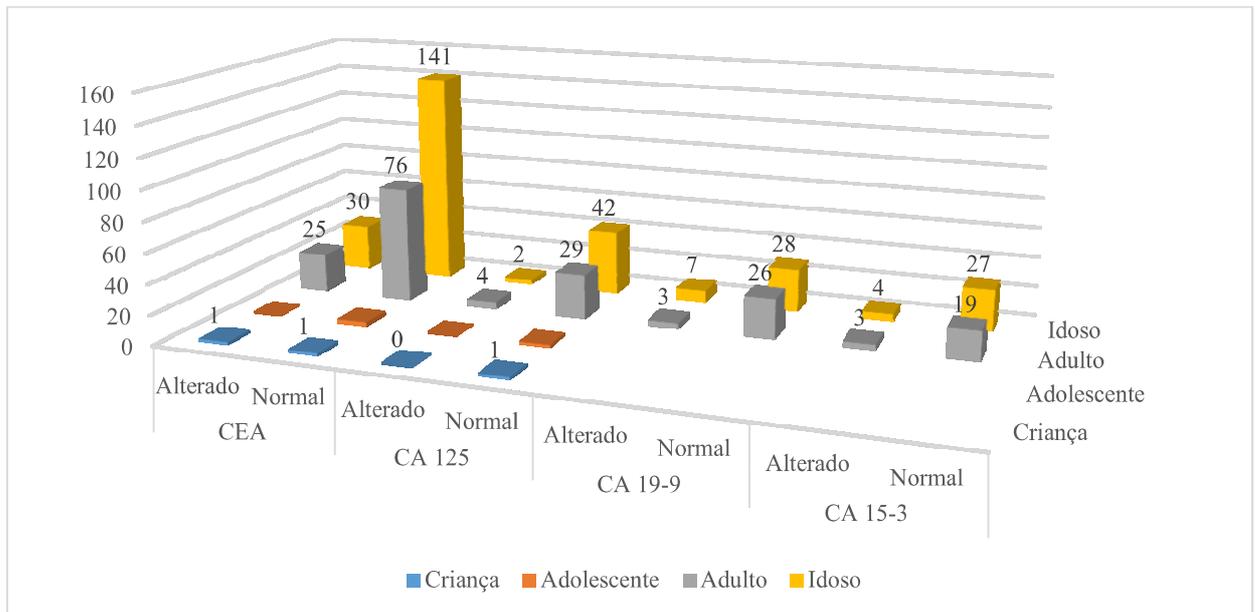
Ainda de acordo com dados do INCA, sobre as estimativas de câncer no ano de 2016, as mulheres vêm, de fato, liderando os números de casos no Brasil. Como observado nesse estudo, 77,52% da população estudada foi feminina. Este fato também está diretamente relacionado aos cuidados com saúde que são menos negligenciados dentre esse grupo, havendo uma maior preocupação, consequentemente maiores índices de diagnósticos e melhor adesão ao tratamento.

Uma das principais causas de câncer em todo o mundo é o envelhecimento da população, o aumento do número de casos está relacionado a longevidade das pessoas. Sendo a própria idade um fator de risco, quanto mais velho, maior a probabilidade de ocorrência (INCA, 2015)

**Gráfico 1.** Perfil de alteração dos marcadores tumorais por sexo



Fonte: Dados da pesquisa

**Gráfico 2.** Perfil de alteração dos marcadores tumorais por faixa etária

Fonte: Dados da pesquisa

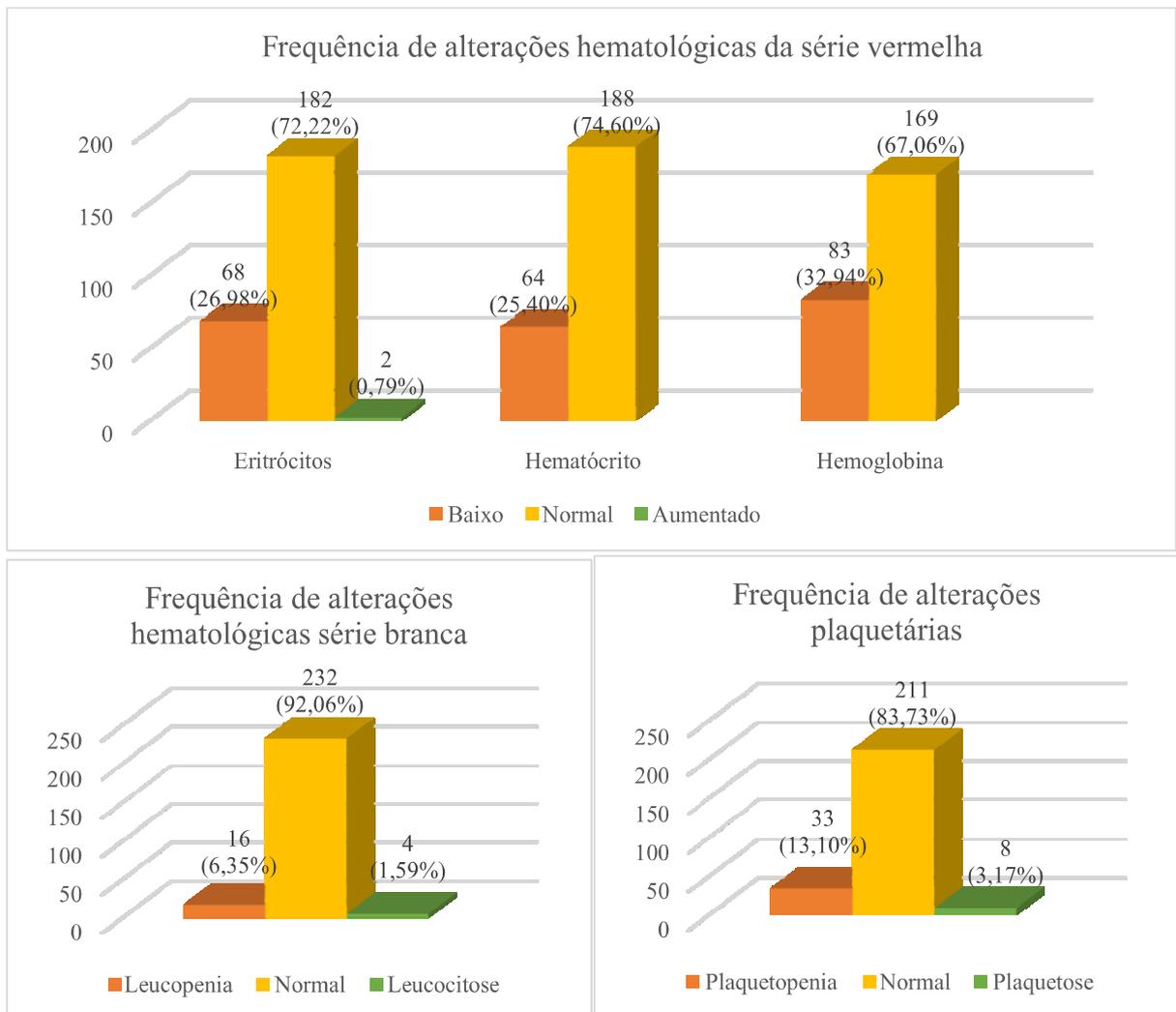
Conforme Christenson et al. (2011), a monitorização de doentes com medições de marcadores tumorais em série ao longo do tempo pode proporcionar uma visão clínica importante sobre a recorrência, a remissão ou a estabilidade da doença. A sensibilidade para diagnóstico dos marcadores atuais tem se revelado inferior a 50%, inviabilizando tais métodos para finalidades diagnósticas. Os dados dessa pesquisa demonstraram um índice de 16,74% de alterações dos marcadores quantificados, sendo a maioria deles entre os 67 (22,48%) dos pacientes que tiveram o diagnóstico de neoplasia confirmados.

O critério de inclusão desse estudo foi a captação de dados de pacientes que realizaram exames os exames de marcadores tumorais CEA, CA 125, CA 19-9 e CA 15-3, e dentre o total de pacientes do estudo, 252 (84,56%) fizeram o hemograma juntamente com os exames supracitados. O número de alterações hematológicas em pacientes oncológicos é significativo, e sua ocorrência é relevante no acompanhamento do paciente. No gráfico 3, observa-se que 25,40% dos pacientes apresentaram uma diminuição da série vermelha do sangue (considerando anemia os pacientes com hematócrito, hemoglobina e total de hemácias diminuídos), 6,35% e 13,10% exibiram um quadro de leucopenia e plaquetopenia, respectivamente.

Pacientes portadores de doenças neoplásicas apresentam alta frequência de anormalidades das células sanguíneas. Os mecanismos estão relacionados com a eliminação

das células-tronco pluripotentes, dano provocado ao microambiente da medula óssea, inibição de produção de fatores de crescimento hematopoético e/ou produção de citocinas inibidoras da hematopoese. Tais efeitos adversos sobre a hematopoese são frequentemente agravados pelo tratamento da neoplasia (radiação ionizante, drogas antiláblicas) (COSTA; SOUSA, 1999).

**Gráfico 3.** Frequência de alterações hematológicas



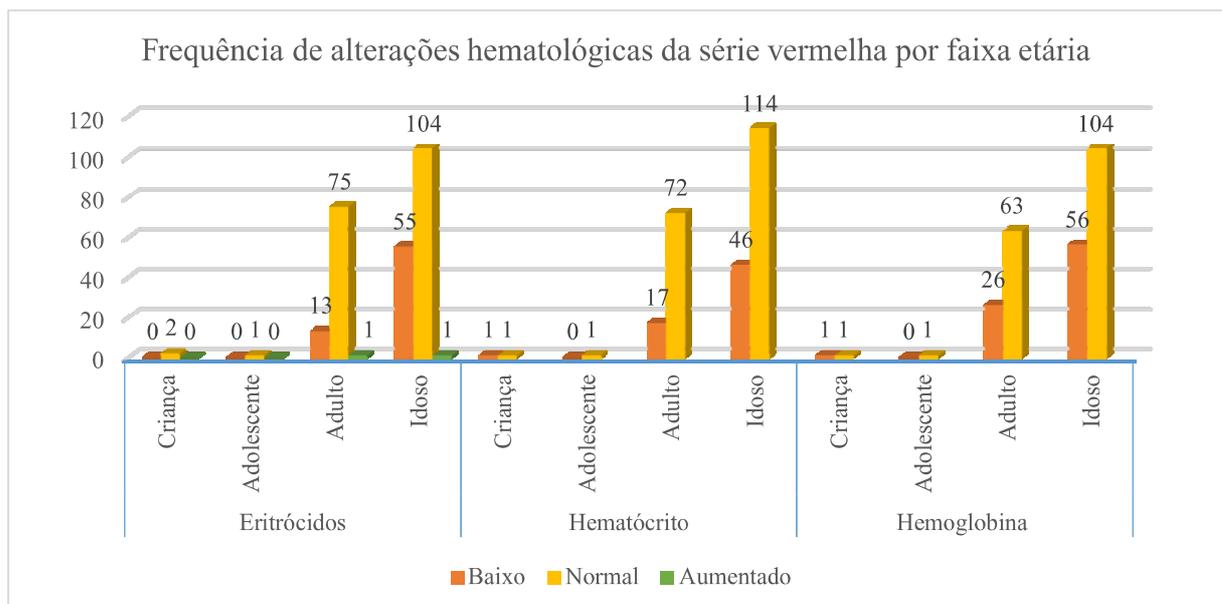
Fonte: Dados da pesquisa

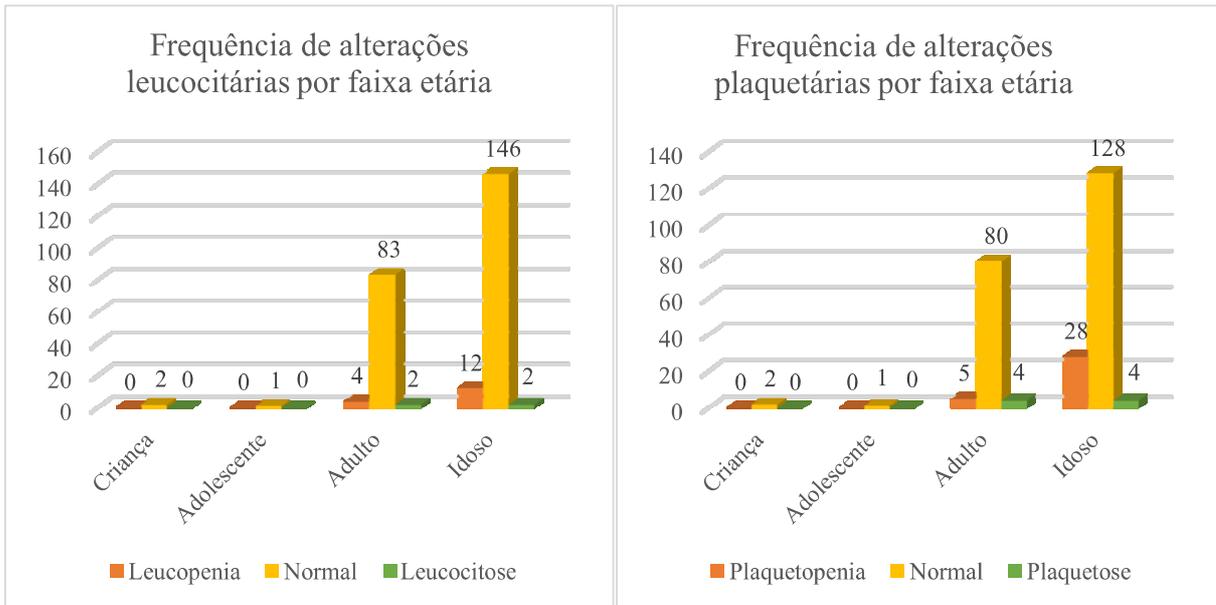
Semelhante ao padrão ocorrido nas alterações dos marcadores tumorais, a prevalência de índices fora da faixa de normalidade no hemograma foi em mulheres e idosos. Das alterações encontradas nos hemogramas ressalta-se uma prevalência de alterações por diminuição dos índices aferidos (anemia, leucopenia e plaquetopenia), não descartando a importância da ocorrência de leucocitose e trombocitose em um número menor de pacientes (Tabela 5) (Gráfico 4).

**Tabela 5.** Distribuição percentual das variáveis hematológicas relacionadas ao sexo

| Variável Hematológica | n Sexo     |           | Percentual (%) |             | n Total    |
|-----------------------|------------|-----------|----------------|-------------|------------|
|                       | Feminino   | Masculino | Feminino       | Masculino   |            |
| <b>Eritrócitos</b>    |            |           |                |             |            |
| Baixo                 | 52         | 16        | 26,80%         | 27,59%      | <b>68</b>  |
| Normal                | 140        | 42        | 72,16%         | 72,41%      | <b>182</b> |
| Aumentado             | 2          | 0         | 1,04%          | 0,00%       | <b>2</b>   |
| <b>Hematócrito</b>    |            |           |                |             |            |
| Baixo                 | 53         | 11        | 27,32%         | 18,97%      | <b>64</b>  |
| Normal                | 141        | 47        | 72,68%         | 81,03%      | <b>188</b> |
| <b>Hemoglobina</b>    |            |           |                |             |            |
| Baixo                 | 67         | 16        | 34,54%         | 27,59%      | <b>83</b>  |
| Normal                | 127        | 42        | 65,46%         | 72,41%      | <b>169</b> |
| <b>Leucócitos</b>     |            |           |                |             |            |
| Leucopenia            | 12         | 4         | 6,19%          | 6,90%       | <b>16</b>  |
| Normal                | 180        | 52        | 92,78%         | 89,65%      | <b>232</b> |
| Leucocitose           | 2          | 2         | 1,03%          | 3,45%       | <b>4</b>   |
| <b>Plaquetas</b>      |            |           |                |             |            |
| Plaquetopenia         | 28         | 5         | 14,44%         | 8,62%       | <b>33</b>  |
| Normal                | 158        | 53        | 81,44%         | 91,38%      | <b>211</b> |
| Trombocitose          | 8          | 0         | 4,12%          | 0,00%       | <b>8</b>   |
| <b>Total</b>          | <b>194</b> | <b>58</b> | <b>100%</b>    | <b>100%</b> | <b>252</b> |

Fonte: Dados da pesquisa

**Gráfico 4.** Frequência de alterações hematológicas por idade



Fonte: Dados da pesquisa

O estudo apresentou 67 (22,48%) pacientes com diagnóstico oncológico confirmado. Relacionando a ocorrência de alterações hematológicas com os resultados obtidos nos marcadores tumorais, observa-se que 46,94%, 50% e 60% dos pacientes com alteração no CEA, CA 125 e CA 15-3, respectivamente, demonstram valores indicativos de anemia. Os resultados obtidos quanto a avaliação plaquetária também demonstrou resultados significantes, mostrando uma incidência de plaquetopenia em 42,86%, 66,67% e 60% dos pacientes com alteração nos marcadores CEA, CA 19-9 e CA 15-3, respectivamente. Referente as alterações leucocitárias, 14,29% dos pacientes com alterações no CEA e 33,33% das alterações no CA 19-9 apresentaram uma leucopenia, enquanto que 25% e 20% das alterações no CA 125 e CA 15-3, respectivamente, exibiram leucocitose (Tabela 6).

Quando avaliado a ocorrência de alterações na série vermelha concomitantes a alterações dos marcadores tumorais, pode-se observar uma concordância dos resultados obtidos com diversos estudos realizados sobre o assunto. Campos et al. (2011) afirmam que muitos pacientes com câncer desenvolvem anemia como consequência de sua doença maligna, tratamento ou até mesmo pelas comorbidades que esses pacientes já apresentavam. Numericamente, até 70% destes pacientes apresentam anemia em algum momento da sua doença ou tratamento.

Tabela 6. Distribuição percentual de variáveis hematológicas em relação aos marcadores tumorais

| Variável           | CEA              |                   | CA 125          |                  | CA 19-9         |                  | CA 15-3         |                  |
|--------------------|------------------|-------------------|-----------------|------------------|-----------------|------------------|-----------------|------------------|
|                    | Alterado         | Normal            | Alterado        | Normal           | Alterado        | Normal           | Alterado        | Normal           |
| <b>Eritrócitos</b> |                  |                   |                 |                  |                 |                  |                 |                  |
| Baixo              | 21 (42,86%)      | 44 (23,16%)       | 2 (50,00%)      | 14 (25,00%)      | 2 (22,22%)      | 11 (28,21%)      | 3 (60,00%)      | 12 (28,57%)      |
| Normal             | 28 (57,14%)      | 144 (75,79%)      | 2 (50,00%)      | 42 (75,00%)      | 7 (77,78%)      | 28 (71,79%)      | 2 (40,00%)      | 29 (69,05%)      |
| Aumentado          | 0 (0,00%)        | 2 (1,05%)         | 0 (0,00%)       | 0 (0,00%)        | 0 (0,00%)       | 0 (0,00%)        | 0 (0,00%)       | 1 (2,38%)        |
| <b>Hematócrito</b> |                  |                   |                 |                  |                 |                  |                 |                  |
| Baixo              | 23 (46,94%)      | 38 (20,00%)       | 2 (50,00%)      | 14 (25,00%)      | 1 (11,11%)      | 11 (28,21%)      | 3 (60,00%)      | 14 (33,33%)      |
| Normal             | 26 (53,06%)      | 152 (80,00%)      | 2 (50,00%)      | 42 (75,00%)      | 8 (88,89%)      | 28 (71,79%)      | 2 (40,00%)      | 28 (66,67%)      |
| <b>Hemoglobina</b> |                  |                   |                 |                  |                 |                  |                 |                  |
| Baixo              | 26 (53,06%)      | 53 (27,89%)       | 4 (100%)        | 18 (32,14%)      | 3 (33,33%)      | 15 (38,46%)      | 3 (60,00%)      | 16 (38,10%)      |
| Normal             | 23 (46,94%)      | 137 (72,11%)      | 0 (0,00%)       | 38 (67,86%)      | 6 (66,67%)      | 24 (61,54%)      | 2 (40,00%)      | 26 (61,90%)      |
| <b>Leucócitos</b>  |                  |                   |                 |                  |                 |                  |                 |                  |
| Leucopenia         | 7 (14,29%)       | 9 (4,74%)         | 0 (0,00%)       | 1 (1,79%)        | 3 (33,33%)      | 1 (2,56%)        | 0 (0,00%)       | 3 (7,14%)        |
| Normal             | 40 (81,63%)      | 179 (94,21%)      | 3 (75,00%)      | 54 (96,42%)      | 5 (55,56%)      | 39 (97,44%)      | 4 (80,00%)      | 39 (92,86%)      |
| Leucocitose        | 2 (4,08%)        | 2 (1,05%)         | 1 (25,00%)      | 1 (1,79%)        | 1 (11,11%)      | 0 (0,00%)        | 1 (20,00%)      | 0 (0,00%)        |
| <b>Plaquetas</b>   |                  |                   |                 |                  |                 |                  |                 |                  |
| Plaquetopenia      | 21 (42,86%)      | 12 (6,32%)        | 0 (0,00%)       | 7 (12,50%)       | 6 (66,67%)      | 8 (20,51%)       | 3 (60,00%)      | 6 (14,29%)       |
| Normal             | 26 (53,06%)      | 172 (90,53%)      | 3 (75,00%)      | 49 (87,50%)      | 3 (33,33%)      | 31 (79,49%)      | 1 (20,00%)      | 35 (83,33%)      |
| Trombocitose       | 2 (4,08%)        | 6 (3,16%)         | 1 (25,00%)      | 0 (0,00%)        | 0 (0,00%)       | 0 (0,00%)        | 1 (20,00%)      | 1 (2,38%)        |
| <b>Total</b>       | <b>49 (100%)</b> | <b>190 (100%)</b> | <b>4 (100%)</b> | <b>56 (100%)</b> | <b>9 (100%)</b> | <b>39 (100%)</b> | <b>5 (100%)</b> | <b>42 (100%)</b> |

Fonte: Dados da pesquisa

Dois grandes estudos avaliaram a epidemiologia da anemia em pacientes com câncer. O ECAS (European Cancer Anemia Survey) é um grande estudo prospectivo com 15.367 portadores de câncer em qualquer estágio e tratamento, conduzido entre 2001-2002. Aproximadamente 40% dos pacientes apresentavam níveis de Hb menores do que 12 g/dL e até 75% dos pacientes em tratamento quimioterápico desenvolveram anemia em um intervalo de seis meses. Os fatores que mais se relacionaram ao desenvolvimento de anemia foram os níveis basais de hemoglobina, sítio do tumor primário, esquemas contendo platinas, sexo feminino, idade avançada e baixo *performance status*. Um dado interessante é que apenas 40% dos pacientes receberam tratamento para anemia, sendo 17,4% tratados com eritropoetina, 15% receberam transfusão e apenas 6,5% foram tratados com ferro. O ACT (Anemia of Cancer Therapy) é um estudo retrospectivo observacional, com 2.192 pacientes com câncer e Hb < 11 g/dL, conduzido entre 2005 e 2007. Avaliou os padrões de tratamento para anemia na população e sua eficácia. Foi detectado um maior número de pacientes tratados para anemia (68,3%). Transfusões sanguíneas foram efetuadas em 19,4%, os agentes estimuladores da eritropoese foram utilizados em 62,2% e 32,8% receberam suplementação de ferro (CALABRICH; KATZ, 2010).

Segundo Saba (1998), a forma mais comum de anemia em pacientes portadores de câncer é a "anemia da doença crônica". A utilização defeituosa de ferro é a base da anemia da doença crônica, que se manifesta no primeiro ou segundo mês de evolução da doença, sendo geralmente do tipo hipo ou normocrômica. É caracterizada por uma diminuição do ferro sérico, porém com níveis normais ou aumentados de ferritina e ferro armazenado. A medula óssea pode apresentar-se morfológicamente normal ou com reduzido percentual de reticulócitos.

A incidência de plaquetopenia em 42,86%, 66,67% e 60% dos pacientes com alteração nos marcadores CEA, CA 19-9 e CA 15-3, respectivamente, e a leucopenia apresentada por 14,29% dos pacientes com alterações no CEA e 33,33% das alterações no CA 19-9 concordam com os efeitos tóxicos sistêmicos mais observados em vários protocolos de quimioterapia que são leucopenia e trombocitopenia, manifestações clínicas de mielossupressão. A ocorrência de leucopenia em pacientes neoplásicos é preocupante, uma vez que estes já são pacientes debilitados e a diminuição de células de defesas torna-os mais susceptíveis a infecções e condições que podem agravar seu quadro.

A trombocitopenia é comum em pacientes não tratados e é uma complicação frequente durante o curso do tratamento. A substituição da medula óssea por células malignas,

quimioterapia citorrédutiva e terapia de radiação são causas comuns de trombocitopenia. Além disso, a trombocitopenia pode complicar a infecção bacteriana, fúngica, viral e protozoária e ocorre com ou sem coagulação intravascular disseminada associada. A trombocitopenia associada à infecção normalmente não resulta em hemorragia clinicamente significativa (GOAD; GRALNICK, 1996).

Dos muitos fármacos que têm sido implicados na trombocitopenia induzida por fármacos, os antibióticos sulfa, cefalosporinas (cefalofina) e penicilinas têm a maior relevância para os pacientes com câncer, cujo curso é frequentemente complicado por infecções. Uma vez suspeitado, o fármaco deve ser interrompido, e um aumento na contagem de plaquetas é geralmente aparente dentro de 2 a 3 dias. A heparina é comumente usada em pacientes com câncer como tratamento para distúrbios tromboembólicos e para manter a patência de dispositivos de acesso vascular. A trombocitopenia induzida por heparina ocorre 5 a 10 dias após o início do tratamento e é definida pela presença de anticorpos IgG dependentes de heparina. Vários estudos têm relatado a incidência desse tipo de trombocitopenia a ser de aproximadamente 3% a 5% dos pacientes tratados (GOAD; GRALNICK, 1996).

Numericamente, a ocorrência de trombocitose não foi tão acentuada quanto os casos de trombocitopenia, observou-se que 4,08%, 25,00% e 20,00% dos pacientes com alterações no CEA, CA 125 e CA 15-3 apresentavam trombocitose, respectivamente. Entretanto, a frequência inferior de casos não diminui a significância desse achado. De acordo com Goad e Gralnick (1996), aproximadamente 90% dos pacientes com câncer com doença metastática, e metade de todos os pacientes com câncer, têm parâmetros de coagulação anormais. A trombocitose e os níveis aumentados de fibrinogênio plasmático foram as anormalidades mais comuns encontradas em pacientes com câncer na apresentação inicial em um estudo que acompanhou mais de 200 desses pacientes com testes laboratoriais em série desde o momento do diagnóstico até a morte. As complicações tromboembólicas mais comuns em pacientes com câncer são trombose venosa profunda e embolia pulmonar. Outras síndromes tromboembólicas incluem trombose arterial, endocardite não bacteriana com embolização arterial e trombose das veias hepática e portal. A endocardite não bacteriana é uma característica de pacientes com tumores sólidos, particularmente carcinoma produtor de mucina.

As manifestações trombóticas ocorrem mais comumente em pacientes com adenocarcinomas de secreção de mucina do pâncreas (especialmente o corpo e a cauda do

pâncreas), do trato gastrointestinal, do pulmão e do ovário. Uma incidência aumentada de eventos trombóticos é também uma característica da leucemia promielocítica aguda, dos distúrbios mieloproliferativos subaracnóides e tumores primários do cérebro. Em contraste, relatos de trombose nos cânceres não tratados da próstata e da pele são extremamente raros. A causa da maior incidência de tromboembolismo em pacientes que recebem quimioterapia pode ser mediada por danos relacionados ao fármaco ao endotélio (GOAD; GRALNICK, 1996).

Costa e Sousa (1999) relacionam as causas para essas citopenias por duas origens principais: citopenia relacionada a própria fisiopatologia no câncer e citopenias induzidas pela quimioterapia. Quando relacionadas diretamente ao câncer essas citopenias podem ser por metástases para a medula óssea, necrose ou fibrose da medula óssea, inibidores humorais da hematopoese, redução dos níveis de fatores de crescimento hematopoiéticos; ou por complicações secundárias da doença, como deficiências nutricionais, perda sanguínea, doença crônica ou inflamação, destruição celular mediada por mecanismos imunológicos, hipersplenismo ou microangiopatia. As citopenias induzidas pela quimioterapia podem ser justificadas pela morte das células-tronco hematopoiéticas (mielossupressão de longa duração), morte das células progenitoras comprometidas (mielossupressão de curta duração), bloqueio ou atraso do ciclo celular dos precursores hematopoiéticos, redução dos níveis dos fatores de crescimento hematopoiéticos, dano oxidante às células hematopoiéticas maduras, mielodisplasia de longa duração, destruição das células hematopoiéticas mediada por mecanismo imunológico, microangiopatia ou anemia dilucional (retenção fluídica ou expansão do volume plasmático).

## 6 CONCLUSÃO

A utilização de marcadores tumorais para fins de diagnóstico do câncer não tem se mostrado a melhor opção. Entretanto, a sua dosagem no acompanhamento do paciente neoplásico proporciona um monitoramento clínico importante sobre a recorrência, remissão ou estabilidade da doença, bem como eficácia do tratamento, justificando a importância do seu doseamento. Em conjunto com outros exames, como hemograma, sua dosagem permite ao profissional uma melhor visão clínica do paciente, podendo diagnosticar precocemente a ocorrência de alterações e tomar medidas terapêuticas a fim de melhorar a qualidade de vida do paciente.

Diante da importância dos resultados significantes dos marcadores tumorais no estudo, conclui-se que houve correlação entre a ocorrência de alterações hematológicas em pacientes com resultados de marcadores tumorais alterados. O CEA foi o marcador mais prevalente e com maior ocorrência de alterações. As alterações hematológicas mais frequentes no estudo foram anemia e plaquetopenia, sabendo também que a ocorrência de plaquetopenia pode acarretar em uma anemia, devido ao risco de sangramentos inesperados. Os pacientes que exibiram os marcadores CA 125 e CA 19-9 fora da faixa de normalidade apresentaram simultaneamente alterações hematológicas (anemia e plaquetopenia, respectivamente) mais frequentes. Estas alterações debilitam bastante o paciente, que passa a sentir sintomas como: fadiga, tonturas, vertigem, fraqueza, sonolência, dores, entre outros, que não estão diretamente ligados ao quadro oncológico, mas a essas patologias secundárias, e acabam por diminuir a satisfação pessoal e prejudicar a qualidade de vida do paciente.

Sendo assim, constata-se a importância do trabalho nesta área, e a necessidade de estudos mais aprofundados e específicos sobre o tema – diferenciando os grupos mais atingidos (como mulheres e idosos), para que todas as possíveis causas sejam confirmadas e novas pesquisas possam desenvolver meios de amenizar o problema, e até mesmo, tratamentos quimioterápicos menos nocivos a cadeia hematopoiética.

## REFERÊNCIAS

ALMEIDA, J. R. C. **Farmacêuticos em oncologia: uma nova realidade**. São Paulo: Atheneu; 61-72, 2004.

ALMEIDA, J. R. C. et. al. Marcadores tumorais: revisão de literatura. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v.53, n. 3, p. 305-316, 2007.

AKINBAMI, A. et. al. Full blood count pattern of pre-chemotherapy breast cancer patients in Lagos, Nigeria. **Caspian Journal Internal Medicine**, v. 1, p. 574-79, 2013.

BARCELÓ, B. et. al. Proposed reference value of the CA 125 tumour marker in men. Potential applications in clinical practice. **Clinical Biochemistry**, v. 48, p. 717-722, 2008.

BRASIL, Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). **Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2015.

BRITO L. F. et. al. Perfil Nutricional de Pacientes com Câncer Assistidos pela Casa de Acolhimento ao Paciente Oncológico do Sudoeste da Bahia. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v.58, p. 163-171, 2012.

BÜYÜKTIRYAKI S., SAY R., DENIZLI A., ERSÖZ A. Phosphoserine imprinted nanosensor for detection of Cancer Antigen 125. **Elsevier**, 2017. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0039914017302035>. Acessado: 05/02/2017

CALABRICH A. F. C.; KATZ A. Deficiência de ferro no paciente com câncer. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v.32, p.95-98, 2010.

CAMPOS, M. P. O. et. al. Fadiga relacionada ao câncer: uma revisão. **Rev Assoc Med Bras**, v. 57, n. 2, p. 211-219, 2011.

CHILDRESS, M.O. Hematologic Abnormalities in the Small Animal Cancer Patient. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v.42, n.1, p.123-155, 2012.

CHRISTENSON, R. H. et. al. Analytical performance and clinical concordance of the cancer biomarkers CA 15-3, CA19-9, CA 125 II, Carcinoembryonic Antigen, and Alpha-Fetoprotein on the Dimension Vista System. **Clinical Biochemistry**, v. 44, p. 1128-1136, 2011.

COSTA, R. N.; SOUSA, C. C. Anemia no paciente oncológico. **Revista Brasileira de Medicina**, Grupo Editorial Moreira JR, 1999.

FALANGA, A.; NOEVA, M. P.; RUSSO, L. Procoagulant mechanisms in tumour cells. **Best practice & Research Clinical Haematology**, v. 22, p.49-60, 2009.

FERNANDES, L. C.; MATOS, D. Marcadores tumorais no câncer colorretal. **Rev. Col. Bras. Cir**, v. 29, n.2, p. 106-111, 2002.

GAMA, A. P. Marcadores tumorais, 2012. Disponível em:  
<http://adamogama.blogspot.com.br/2012/07/marcadores-tumorais.html>. Acesso em 05/12/2016

GOAD, K. E.; GRALNICK H. R. Coagulation disorders in cancer. **Hematologic complications of cancer**, v. 10, n. 2, p. 457-484, 1996.

HEMOCLIN LABORATÓRIO. Hemog - hemograma com contagem de plaquetas ou frações (eritograma, leucograma, plaquetas). Disponível em:  
<http://www.hemoclinpb.com.br/#informacoes>. Acesso em: 05/02/2017.

HERMES PARDINI LABORATÓRIO. Help de exames: CA15-3. Disponível em:  
<http://www.labhpardini.com.br/scripts/mgwms32.dll?MGWLPN=HPHOSTBS&App=HELPE&EXAME=S%7C%7CCA15>. Acesso em: 05/02/2017.

KVOLIK, S. et. al. An overviewm of coagulation disorders in cancer. **Surgical oncology**, v. 19, p. 33-46, 2010.

MARTINEZ, C. A. R. et. al. Correlação entre O Padrão de Expressão Tecidual e os Valores Séricos Do Antígeno Carcinoembrionário Em Doentes Com Câncer Colorretal. **Rev bras Coloproct**, v.26, n.1, 2006.

MATOS L. L. et. al. Tecnologia aplicada na detecção de marcadores tumorais. **Arq. Med. ABC**, v. 30, n. 1, 2005.

REIS F. J. C., Rastreamento e diagnóstico das neoplasias de ovário - papel dos marcadores tumorais. **Revista Brasileira Ginecologia Obstétrica**, v.27, n.4, 2005.

SABA, H.I. Anemia in Cancer Patients. Introduction an Overviews. **Cancer Control**, v. 5, n. 2, p. 3-5, 1998.

SAPOLNIK, R. Suporte de terapia intensive no paciente oncológico. **Jornal de Pediatria**, v. 79, p.231-242, 2003.

SIKARIS, K. A., FRCPA, FAACB. CA 125 – A test with a change of heart. **Heart, lung and circulation**, v. 20, p. 634 – 640, 2011.

SILVA A. H. C. et. al. Alterações no hemograma de cadelas com neoplasia mamária. **Cienc. anim. bras.**, v.15, n.1, p. 87-92, 2014.

SILVA, D. M. Aspectos clínicos e hematológicos de cadelas com neoplasias mamárias. **Universidade Federal do Paraná**, 2012.