

REVISTA TÓPICOS

TOXICIDADE DOS QUIMIOTERÁPICOS NO DESENVOLVIMENTO DA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA E DA SÍNDROME MIELODISPLÁSICA

DOI: 10.5281/zenodo.10476248

Giovanna Rodrigues de Melo¹

Maria Fernanda Salateo Baldi¹

Regiane Priscila Ratti²

Amanda Martins Viel³

Larissa Teodoro Rabi⁴

RESUMO

A quimioterapia é um tratamento amplamente utilizado para o combate de células cancerígenas, entretanto sua toxicidade é facilmente reconhecida também em células saudáveis, com sintomas que causam desde mal-estar, até efeitos hematológicos, como o desenvolvimento de síndromes mielodisplásicas e leucemias. Sendo assim, analisar os efeitos tóxicos que a quimioterapia pode desencadear nas células sanguíneas, como a síndrome mielodisplásica e leucemias é de suma importância. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, em artigos de bibliotecas virtuais como Pubmed e Science Direct, publicados entre os anos 2018 e 2023, nos idiomas português e inglês. Os descritores utilizados foram leucemia, quimioterápicos, neoplasias associadas a terapia, neoplasias hematológicas,

REVISTA TÓPICOS - ISSN: 2965-6672

REVISTA TÓPICOS

síndromes mielodisplásicas, compostos de platina, antraciclinas. Estudos demonstraram que altas doses de quimioterápicos como antraciclinas e a base de platina podem desencadear a longo prazo, doenças hematológicas como leucemia mieloide aguda (LMA) e síndromes mielodisplásicas (SMD). Mesmo esses quimioterápicos sendo as principais classes de antineoplásicos, também possuem efeitos tóxicos no organismo. Além disso, a literatura reporta que a LMA secundária está associada ao tipo de terapia usada, em que uma análise realizada pelo Children's Oncology Group demonstrou que 1,3% de seus pacientes curados por linfoma de Hodgkin, após 7 anos desenvolveram LMA/SMD como neoplasias secundárias. É possível concluir que o tratamento com quimioterápicos pode causar toxicidade hematológica e interferir na hematopoiese, como o aparecimento de neoplasias secundárias como LMA e SMD, além de causar toxicidade cardíaca e mutações no DNA.

Palavras-chave: Leucemia. Quimioterápicos. Tóxicos. Neoplasias hematológicas. Síndromes Mielodisplásicas.

INTRODUÇÃO

A quimioterapia é um dos tratamentos para o câncer mais utilizados, tendo como finalidade inibir o crescimento de células tumorais e sua proliferação, evitando processos metastáticos (AMJAD, CHIDHARLA & KASI, 2023). Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), o tratamento para essas neoplasias pode ocorrer por via oral, intravenosa, intramuscular, subcutânea, intratecal ou tópica (INCA, 2023). Apesar de sua considerável eficiência, efeitos tóxicos são facilmente detectados, causando impactos

REVISTA TÓPICOS

que podem resultar na descontinuação do tratamento e consequências tardias mais graves (DE JONG et al, 2022). Sua toxicidade está relacionada a dose do medicamento, fatores de saúde do paciente e ao câncer específico (NATIONAL ACADEMIES OF SCIENCES, 2020).

O tratamento quimioterápico pode desencadear Neoplasias secundárias e um dos agentes quimioterápicos responsáveis por essa complicação são as antraciclinas, cuja taxa de leucemia aguda em 5 anos após terapia adjuvante para câncer de mama pode variar de 0% a 1,4% e com doses mais altas, essa taxa obtém um aumento significativo (SHAH & GRADISHAR, 2017). Apesar de sua toxicidade, as antraciclinas estão entre os agentes quimioterápicos mais utilizados no tratamento de várias neoplasias, como leucemia linfóide aguda (LLA), leucemia mieloide aguda (LMA), linfoma, câncer de bexiga, câncer de mama, entre outros (AMJAD, CHIDHARLA & KASI, 2023).

Outro quimioterápico amplamente utilizado são os compostos a base de platina, na qual é eficaz no tratamento de câncer de pulmão, porém sua toxicidade hematológica pode levar até mesmo a hospitalização (DE JONG et al, 2022). Esses quimioterápicos também estão associados ao aumento de leucemias secundárias, mesmo sendo um dos principais no combate as neoplasias. Com destaque para a cisplatina, aprovada para uso nos EUA em 1978, é atualmente indicada para câncer de testículo, ovário e bexiga, podendo ser utilizada isolada ou em combinação com outros quimioterápicos em casos como câncer de mama, pulmão, pescoço, cabeça

REVISTA TÓPICOS

e cólon (LIVERTOX: CLINICAL AND RESEARCH INFORMATION ON DRUG-INDUCED LIVER INJURY, 2012).

Contudo, câncer de mama, linfomas de Hodgkin e linfomas não-Hodgkin são as três principais malignidades primárias mais frequentes relacionadas com o surgimento de leucemias secundárias, desenvolvidos em decorrência do tratamento à base de quimioterápicos (CAPELLI et al, 2022). Outro distúrbio que pode ocorrer decorrente da quimioterapia é a Síndrome Mielodisplásica, na qual ocorre uma alteração na produção de células hematopoiéticas que podem evoluir para um quadro de leucemia mieloide aguda (BAEK et al, 2019).

Está presente revisão tem como objetivo analisar os potenciais efeitos tóxicos hematológicos dos quimioterápicos a longo prazo e em como eles podem desenvolver leucemias e síndromes mielodisplásicas.

METODOLOGIA

Refere-se a uma revisão integrativa da literatura sobre a toxicidade dos quimioterápicos no desenvolvimento de leucemias e síndromes mielodisplásicas. A pesquisa foi realizada por meio das bases da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Pubmed e Science Direct entre os anos 2018 e 2023. Para o levantamento bibliográfico foram utilizados os seguintes descritores: leucemia, quimioterápicos, toxicidade hematológica, neoplasias associadas a terapia, neoplasias hematológicas, síndromes mielodisplásicas, compostos de platina, antraciclinas. Foram excluídos os

REVISTA TÓPICOS

artigos científicos que não estiverem relacionados com a temática proposta, fora do corte temporal e com metodologia de revisão da literatura

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Na análise dos resultados verificou-se que a maioria dos pacientes com leucemia mieloide aguda recém diagnosticada alcança remissão completa, porém, aproximadamente dois terços dos pacientes recaem nos primeiros 18 meses após terapia quimioterápica. Após 5 anos de remissão da doença, pesquisas demonstraram que 1-3% dos pacientes desenvolvem LMA (YILMAZ et al, 2019), sendo que, a leucemia mieloide aguda secundária está associada a distúrbios hematológicos antecedentes ou posteriores a terapia quimioterápica (WANG, DING & LIU, 2022).

No entanto, crianças que foram diagnosticadas com LLA, há relatos que a LMA decorrente da quimioterapia surgiu, após um intervalo de 3 anos (1,6% dos casos) e 6 anos (4,7% dos casos). Um exemplo, foi um caso raro de uma menina de 6 anos com LMA, constatada enquanto estava recebendo terapia de manutenção para LLA aproximadamente 17 meses após o diagnóstico primário (WANG, DING & LIU, 2022).

Pacientes diagnosticados com câncer testicular na Noruega, segundo registro, aumentaram de 5627 entre 1980 e 2009. Sendo que o risco de segunda malignidade após quimioterapia é de 2 a 3,7 vezes maior para câncer de intestino delgado, bexiga, rim e pulmão, além de risco aumentado de 1,6 a 2,1 vezes para um segundo câncer após 2 ou mais ciclos

REVISTA TÓPICOS

de quimioterapia a base de compostos de platina (HELLESNES et al, 2020).

Os pacientes curados por Linfoma de Hodgkin apresentam um risco maior de neoplasias malignas secundárias. Um estudo realizado pelo Children's Oncology Group avaliou que 1711 crianças e adolescentes possuem neoplasias secundárias, após tratamento com 4 ciclos com quimioterápicos, entre eles a doxorrubicina. Porém, pacientes com resposta lenta a quimioterapia foi adicionada mais 2 ciclos com quimioterápico, utilizando a cisplatina associada a outros medicamentos (GIULINO-ROTH et al, 2021).

Com isso, um seguimento médio de 7,3 anos demonstrou que 1,3% apresentaram neoplasias secundárias, incluindo, 3 pacientes com Leucemia Mieloide Aguda/ Síndrome Mielodisplásica (GIULINO-ROTH et al, 2021). Vale destacar que pacientes com Síndrome Mielodisplásica secundária apresentam maior chance de óbito quando comparado a pacientes que desenvolvem Síndrome Mielodisplásica primária (BAEK et al, 2019).

A classe das antraciclinas apresentam toxicidade cardíaca, como um dos principais efeitos decorrentes da sua administração e, com isso, as doenças cardiovasculares são as principais causas de morte entre mulheres com câncer de mama em estágio inicial. A taxa de mortalidade para doenças cardiovasculares na paciente com câncer de mama varia de 1,6% a 10,4% (DÍAZ- BALBOA et al, 2021). Pacientes do sexo masculino com idade superior a 60 anos e com leucemia linfoblástica aguda e que receberam tratamento quimioterápico com antraciclinas, apresentaram em torno de

REVISTA TÓPICOS

seis dias após a quimioterapia, esofagite erosiva, gastrite, duodenite e úlceras (GARCÍA MARTÍNEZ et al, 2022).

Sendo utilizado para o tratamento de neoplasias, os quimioterápicos são eficientes e aplicados para a destruição de células que provocam o câncer (LIU et al, 2023). Uma ampla gama de medicamentos pode ser inserida no tratamento, como por exemplo as antraciclinas e medicação a base de platina, além dos quais podem ser administradas como terapia única ou combinada (LIU et al, 2023; CHANG et al, 2022; GONG et al, 2022). Apesar de apresentarem um resultado satisfatório quando se refere ao tratamento de diferentes tipos de câncer os efeitos colaterais acontecem em cerca de 90% dos pacientes que apresentam algum tipo de sofrimento (GIBBONS & GROARKE, 2018). Os efeitos tóxicos são preocupantes, principalmente quando envolve toxicidade hematológica, ocasionando leucemias secundárias e síndromes mielodisplásicas (TAKASHI et al, 2023).

As antraciclinas representam o uma das principais classes de antineoplásicos, com mecanismo de ação por inibição da topoisomerase II (MARINELLO, DELCURATOLO & CAPRANICO, 2018). Porém, sua toxicidade depende da dose, visto que com dosagens altas pode desencadear cardiomiopatia em cerca de 10% dos pacientes e até 20% em pacientes idosos, com doenças cardiovasculares preexistente ou submetidos a tratamento concomitante com outros medicamentos cardiotoxicos (LIU et al, 2022). Com isso, pode gerar a diminuição da função cardíaca, causando

REVISTA TÓPICOS

insuficiência cardíaca, doença arterial coronariana, hipertensão arterial ou tromboembolismo (DÍAZ- BALBOA et al, 2021).

As antraciclina promovem a clivagem de DNA mediada pela topoisomerase II, o que pode levar a uma translocação cromossômica e ocasionar cânceres secundários. Dado que sobreviventes de câncer infantil têm um risco de duas vezes maior de leucemia aguda ou mielodisplasia e tumores sólidos, incluindo câncer de mama e sarcoma, após os 40 anos de idade. Por isso, as antraciclina são usadas principalmente em quimioterapias combinadas, para melhorar a eficácia e diminuir a toxicidade (MARINELLO, DELCURATOLO & CAPRANICO, 2018).

Já a cisplatina é um quimioterápico presente no grupo dos compostos de platina, utilizados no tratamento de várias malignidades e mesmo possuindo uma alta eficiência contra o câncer também possui efeitos colaterais, como, toxicidade da medula óssea, ototoxicidade, gastrotoxicidade, nefrotoxicidade e hepatotoxicidade (HAN et al, 2021). Esse quimioterápico irá interagir com o DNA, em específico, nas bases nitrogenadas guanina e adenina, interferindo na replicação e transcrição do DNA (PARK et al, 2020). Os quimioterápico a base de platina após 10 anos de tratamento para o câncer testicular possuiu um risco alto de segunda malignidade; e dois ou mais ciclos de quimioterapia à base de cisplatina foram associados ao um aumento do risco de um segundo câncer (HELLESNES et al, 2020).

A síndrome mielodisplásica é uma patologia que acomete as células sanguíneas e ocasiona um distúrbio clonal de células tronco no sangue,

REVISTA TÓPICOS

causando uma ineficiência na hematopoiese e uma citopenia, ou seja, a medula óssea apresenta um problema na produção das células sanguíneas e em seu amadurecimento, liberando uma grande quantidade de células imaturas, além de apontar uma significativa queda no número de glóbulos vermelhos, brancos e plaquetas, estudos demonstram que cerca de 30% das pessoas que possuem essa síndrome progridem para uma leucemia mieloide aguda (PETERLIN et al, 2023; POGGETTO et al, 2022).

As causas para o aparecimento dessa síndrome podem ser diversas, porém uma das mais preocupantes é quando ela é proveniente de um tratamento à base de quimioterápicos. Muitos tipos de câncer e até mesmo a síndrome mielodisplásica precisam de uma alta dose de quimioterápicos, o que aumenta a taxa de comorbidades e reações tóxicas, resultando até mesmo na evolução para uma leucemia mieloide aguda (POGGETTO et al, 2022).

Já leucemia mieloide aguda pode ser oriunda de uma síndrome mielodisplásica que evoluiu devido uma alteração nos genes, ou por exposição a altas doses de radiação, quimioterapia e produtos químicos, causando um distúrbio na medula óssea e células imaturas são produzidas em excesso e impedem a formação de células saudáveis (CÂNCER.NET, 2021). No Brasil essa é a décima neoplasia mais prevalente, com 249.000 novos casos por ano e acomete cerca de 10% de pessoas com mais de 65 anos de idade (ALBUQUERQUE et al, 2022).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

REVISTA TÓPICOS

Dados obtidos na literatura demonstram que o surgimento da leucemia mieloide aguda e síndromes mielodisplásicas podem estar associadas ao tratamento quimioterápico empregado. Medicamentos à base de platina ou antraciclinas isolados ou combinados, quando utilizados em altas concentrações podem ser prejudiciais para a saúde do paciente, e possivelmente irão desencadear a longo prazo patologias relacionadas a essa alta dosagem medicamentosa. Estudos indicaram que a alta concentração desses quimioterápicos podem causar uma mutação no DNA das células saudáveis, além de desencadear outros problemas de saúde, como uma segunda malignidade, com destaque para a leucemia mieloide aguda.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALBUQUERQUE, Kaira, *et al.* Clinical outcome and prognosis of patients with acute myeloid leukemia submitted to chemotherapy with 5 years of follow-up. **Hematol Transfus Cell Ther. Published online** December 5, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36564332/> . Acessado dia 18 de setembro de 2023.

AMJAD, Muhammad, *et al.* Cancer Chemotherapy. In StatPearls. **StatPearls Publishing**, 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564367/>. Acessado dia 20 de agosto de 2023.

BAEK, Dong, *et al.* Clinical Effects of Hypomethylating Agents in Patients with Newly Diagnosed Myelodysplastic Syndrome Who Received DNA-

REVISTA TÓPICOS

Damaging Chemotherapy for Metastatic Breast Cancer. **J Breast Cancer**. 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6933035/> . Acessado dia 20 de agosto de 2023.

Câncer.net. Leukemia- Acute Myeloid- AML: Starisrics., 2021. Disponível em: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/amyl.html> . Acessado dia 18 de setembro de 2023.

CAPELLI, Debora, *et al.* Secondary Acute Myeloid Leukemia: Pathogenesis and Treatment. In: Li W, ed. Leukemia. Brisbane (AU): **Exon Publications**; October 16, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36395317/> . Acessado dia 20 de agosto de 2023.

CHANG Runsheng, *et al.* Predicting chemotherapy response in non-small-cell lung cancer via computed tomography radiomic features: Peritumoral, intratumoral, or combined?. **Front Oncol**. 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9393703/> . Acessado dia 18 de setembro de 2023.

DE JONG Corine, *et al.* The association between skeletal muscle measures and chemotherapy-induced toxicity in non-small cell lung cancer patients. **J Cachexia Sarcopenia Muscle**. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35301821/> . Acessado dia 20 de agosto de 2023.

REVISTA TÓPICOS - ISSN: 2965-6672

REVISTA TÓPICOS

DÍAZ- BALBOA, Estíbaliz, *et al.* A randomized trial to evaluate the impact of exercise-based cardiac rehabilitation for the prevention of chemotherapy-induced cardiotoxicity in patients with breast cancer: ONCORE study protocol. **BMC Cardiovasc Disord.** 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33827450/> . Acessado dia 14 de setembro de 2023.

GARCÍA MARTÍNEZ, Alejandro, *et al.* Upper gastrointestinal bleeding secondary to toxicity by anthracyclines, cytarabine and methotrexate in a patient with acute lymphoblastic leukemia. **Rev Esp Enferm Dig.** 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35100805/> . Acessado dia 15 de setembro de 2023.

GIBBONS, Andrea; Groarke, AnnMarie. Coping with chemotherapy for breast cancer: Asking women what works. **Eur J Oncol Nurs.** 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30057089/> . Acessado dia 18 de setembro de 2023.

GIULINO-ROTH, Lisa, *et al.* Subsequent malignant neoplasms among children with Hodgkin lymphoma: a report from the Children's Oncology Group. **Blood.** 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33512412/> . Acessado dia 15 de setembro de 2023.

GONG Wei-Jing, *et al.* Prediction of response and adverse drug reaction of pemetrexed plus platinum-based chemotherapy in lung adenocarcinoma by serum metabolomic profiling. **Transl Oncol.** 2022. Disponível em:

REVISTA TÓPICOS - ISSN: 2965-6672

REVISTA TÓPICOS

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35290920/> . Acessado dia 18 de setembro de 2023.

HAN, Yong, *et al.* Cisplatin induces lung cell cilia disruption and lung damage via oxidative stress. **Free radical biology & medicine**, 2021.

Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0891584921007826> .

Acessado dia 18 de setembro de 2023.

HELLESNES, Ragnhild, *et al.* Continuing increased risk of second cancer in long-term testicular cancer survivors after treatment in the cisplatin era. **Int J Cancer**. 2020. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31597192/> . Acessado dia 15 de setembro de 2023.

INCA- Instituto Nacional do Câncer. Disponível em:

<https://www.gov.br/inca/pt-br> Acessado dia 20 de agosto de 2023.

LIU, Jing, *et al.* Circulating hemopexin modulates anthracycline cardiac toxicity in patients and in mice. **Sci Adv**. 2022. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36563141/> . Acessado dia 18 de setembro de 2023.

LIU, Ping, *et al.* Optimization of drug scheduling for cancer chemotherapy with considering reducing cumulative drug toxicity. **Heliyon**. 2023.

Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37484317/> . Acessado dia 18 de setembro de 2023.

REVISTA TÓPICOS - ISSN: 2965-6672

REVISTA TÓPICOS

LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Bethesda (MD): **National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases**; 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31643176/> . Acessado dia 20 de agosto de 2023.

MARINELLO, Jessica; Delcuratolo, Maria; Capranico, Giovanni. Anthracyclines as Topoisomerase II Poisons: From Early Studies to New Perspectives. **Int J Mol Sci**. 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6275052/> . Acessado dia 18 de setembro de 2023.

NATIONAL ACADEMIES OF SCIENCES, Engineering, and Medicine; Health and Medicine Division; Board on Health Care Services; Committee on Childhood Cancers and Disability, Aiuppa L, Cartaxo T, Spicer CM, Volberding PA, eds. **Childhood Cancer and Functional Impacts Across the Care Continuum**. Washington (DC): National Academies Press (US); December 9, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33822562/> Acessado dia 20 de agosto de 2023.

PARK, Hae-Ran, *et al.* Synergistic Anti-cancer Activity of MH-30 in a Murine Melanoma Model Treated With Cisplatin and its Alleviated Effects Against Cisplatin-induced Toxicity in Mice. **In Vivo**. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32606154/> . Acessado dia 18 de setembro de 2023.

REVISTA TÓPICOS - ISSN: 2965-6672

REVISTA TÓPICOS

PETERLIN, Pierre, *et al.* CPX-351 in higher risk myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study [**published correction appears in Lancet Haematol.** 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37245522/> . Acessado dia 18 de setembro de 2023.

POGGETTO VD, *et al.* Tratamento de leucemia mieloide aguda secundária à síndrome mielodisplásica com azacitidina combinada com venetoclax seguido de transplante de medula óssea haploidêntico, na rede pública, **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, 2022. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2531137922003868> . Acessado dia 18 de setembro de 2023.

SHAH, Ami; Gradishar, William. Adjuvant Anthracyclines in Breast Cancer: What Is Their Role?. **The Oncologist**. 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30120159/> . Acessado dia 20 de agosto de 2023.

TAKASHI, Niiyama, *et al.* A case of squamous cell carcinoma of mandibular gingiva with treatment-related myelodysplastic syndrome after paclitaxel, carboplatin and cetuximab therapy, **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology**, 2023. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2212555823001916?dgcid=rss_sd_all . Acessado dia 18 de setembro de 2023.

WANG, Xiaoning; Ding, Ding; Liu, Yalin. Acute myeloid leukemia secondary to acute B lymphoblastic leukemia treated with maintenance

REVISTA TÓPICOS

therapy in a child: A case report. *Cancer Rep (Hoboken)*. 2022.

Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36164709/> . Acessado dia 15 de setembro de 2023.

YILMAZ, Musa, *et al.* Late relapse in acute myeloid leukemia (AML): clonal evolution or therapy-related leukemia?. *Blood Cancer J*. 2019.

Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30651532/> . Acessado dia 15 de setembro de 2023.

¹ Departamento de Biomedicina, Centro Universitário Nossa Senhora do Patrocínio (CEUNSP), Itu, SP, Brasil. Os dois primeiros autores contribuíram igualmente na confecção desse trabalho

² Departamento de Biomedicina, Centro Universitário Nossa Senhora do Patrocínio (CEUNSP), Itu, SP, Brasil. Doutora em Biotecnologia.

³ Departamento de Farmácia, Centro Universitário Nossa Senhora do Patrocínio (CEUNSP), Itu, SP, Brasil. Doutora em Biotecnologia

⁴ Departamento de Biomedicina, Centro Universitário Nossa Senhora do Patrocínio (CEUNSP), Itu, SP, Brasil. Mestre em Ciências. E-mail: larissa.rabi@ceunsp.edu.br