



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

DANIEL PAIXÃO PEQUENO

SINTOMAS DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO EM PACIENTES COM CÂNCER DE
CABEÇA E PESCOÇO: O IMPACTO DA PANDEMIA DE COVID-19 E A INTERAÇÃO
GENE-AMBIENTE

CAMPINAS
2023

DANIEL PAIXÃO PEQUENO

SINTOMAS DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO EM PACIENTES COM CÂNCER DE
CABEÇA E PESCOÇO: O IMPACTO DA PANDEMIA DE COVID-19 E A INTERAÇÃO
GENE-AMBIENTE

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-graduação em
Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade
Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a
obtenção do título de Doutor em Ciências, na área de concentração em
Clínica Médica.

ORIENTADOR: PROFESSOR DOUTOR GUSTAVO JACOB LOURENÇO

COORIENTADORA: PROFESSORA DOUTORA CLARISSA DE ROSALMEIDA DANTAS

ESTE TRABALHO CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA TESE DEFENDIDA PELO ALUNO
DANIEL PAIXÃO PEQUENO, ORIENTADO PELO
PROF. DR. GUSTAVO JACOB LOURENÇO E
COORIENTADO PELA PROFA. DRA. CLARISSA
DE ROSALMEIDA DANTAS

CAMPINAS

2023

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Ana Paula de Moraes e Oliveira - CRB 8/8985

P399s Pequeno, Daniel Paixão, 1992-
Sintomas de estresse pós-traumático em pacientes com câncer de cabeça e pescoço : o impacto da pandemia de COVID-19 e a interação gene-ambiente / Daniel Paixão Pequeno. – Campinas, SP : [s.n.], 2023.

Orientador: Gustavo Jacob Lourenço.

Coorientador: Clarissa de Rosalmeida Dantas.

Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Estresse pós-traumático. 2. Câncer de cabeça e pescoço. 3. Interação gene-ambiente. I. Lourenço, Gustavo Jacob, 1978-. II. Dantas, Clarissa de Rosalmeida, 1976-. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Informações Complementares

Título em outro idioma: Post-traumatic stress symptoms in head and neck cancer patients : the impact of the COVID-19 pandemic and gene-environment interaction

Palavras-chave em inglês:

Stress disorders, post-traumatic

Head and neck neoplasms

Genotype-environment interaction

Área de concentração: Clínica Médica

Titulação: Doutor em Ciências

Banca examinadora:

Gustavo Jacob Lounreço

Karina Diniz Oliveira

Alex Moreira Carvalho

Manoela Marques Ortega

Amanda Muglia Wechsler

Data de defesa: 15-12-2023

Programa de Pós-Graduação: Clínica Médica

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0003-0770-5866>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/7257713785436432>

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE DOUTORADO

DANIEL PAIXÃO PEQUENO

ORIENTADOR: PROF. DR. GUSTAVO JACOB LOURENÇO

MEMBROS:

- 1. Prof. Dr. Gustavo Jacob Lourenço**
- 2. Prof^a. Dr^a. Karina Diniz Oliveira**
- 3. Prof. Dr. Alex Moreira Carvalho**
- 4. Prof^a. Dr^a. Manoela Marques Ortega**
- 5. Prof^a. Dr^a. Amanda Muglia Wechsler**

Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros da banca examinadora encontra-se no processo de vida acadêmica do aluno.

Data: 15/12/2023

Dedicatória

A Deus.

Epígrafe

“Queira me bem que não lhe custa nada”.

(David Pequeno)

Agradecimentos

Ao meu orientador, Prof. Dr. Gustavo Jacob Lourenço, pelos anos de parceria e confiança nas pesquisas e na vida, por me apoiar em todos os momentos e se preocupar genuinamente com o meu bem-estar, e a minha coorientadora Clarissa de Rosalmeida Dantas, pela dedicação em todos nossos trabalhos, eu os agradeço imensamente.

O presente trabalho foi realizado com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoa de Nível Superior – Brasil (CAPES), Código de Financiamento nº 001.

A todos os colegas de laboratório, Gabriela, Renato, e em especial a Ana Maria e a Dra. Juliana Carron.

À minha mãe, que sempre apoiou todos os caminhos que percorri, minha segunda família, Sogrita, Caião e Fófó, e em especial a minha avó, que está me ensinando o que nada na vida acadêmica consegue.

À minha colega, supervisora, orientadora e muitas outras funções que já exerceu, mas a mais importante de amiga e fonte de suporte ininterrupto, Karla Cristina Gaspar.

Aos meus amigos que estão me ouvindo só falar de doutorado nos últimos 5 anos, em especial ao Rodrigo, Diego, Manolo, Todd, Rick, Luis, Gabi, Will, Ana, Jordan e Ray.

À minha esposa Camila, que esteve presente nos surtos das provas de mestrado, aprimoramento e doutorado e todas as bancas, e espero que pela vida toda, obrigado por tudo é muito pouco pelo todo que você faz por mim.

A todos os profissionais do ambulatório pela paciência e colaboração com nossa pesquisa nos últimos anos, em especial a Gina Colombo, Carmen Silvia Passos Lima, Jailde Souza, Cristina Rufino, Rosangela Rezende, Renata Furlani, Glaucia Amaral, e Kleiton Vieira (*in memoriam*).

Um agradecimento especial a todos pacientes e seus familiares atendidos no Ambulatório de Oncologia no Hospital de Clínicas da Unicamp.

RESUMO

Introdução: Pacientes com câncer de cabeça e pescoço (CCP) apresentam maior risco de desenvolver transtornos mentais, incluindo sintomas de estresse pós-traumático (SEPT). Esse risco pode estar associado com fatores ambientais, como adversidades na infância (ACEs), e fatores biológicos e genéticos. A pandemia de COVID-19 impactou os serviços de saúde, afetando a sobrevivência dos pacientes com CCP. Nossa pesquisa avaliou os SEPT em pacientes com CCP antes e durante a pandemia de COVID-19. Avaliamos as associações entre os SEPT e características sociodemográficas, psicológicas, bem como variantes de nucleotídeo único (SNVs) em genes relacionados ao eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (*CRHR1* rs110402, *FKBP5* rs1360780 e *NR3C1* rs41423247), citocinas inflamatórias (*IL1B* rs16944 e *IL6* rs1800795), e síntese de serotonina (*TPH1* rs1800532 e *HTR1A* rs6295). Também avaliamos os fatores mediadores entre as ACEs e os fatores genéticos nos SEPT. **Métodos:** Avaliamos 155 pacientes com CCP, divididos em grupos pré-pandemia (n= 76) e pandemia (n= 79). As ACEs foram avaliadas por meio de perguntas específicas sobre abusos físicos, sexuais, emocionais e disfunções ambientais. Utilizamos o SEPT *Checklist (Civilian Version)* para avaliar os SEPT. Os genótipos das SNVs foram identificados pela RT-PCR. Os testes de Mann-Whitney e regressão linear foram utilizadas para comparar a diferença entre os grupos. A análise de mediação foi realizada com o *script PROCESS*. **Resultados:** Após a análise multivariada, no grupo total, pacientes do grupo pré-pandemia (β : 4,21, $p= 0,02$), com renda mensal abaixo de um salário-mínimo (β : 4,83, $p= 0,01$), histórico de depressão (β : 8,27, $p= 0,003$) e ACEs (β : 5,83, $p= 0,008$) apresentaram maiores níveis de SEPT. Para o grupo pré-pandemia, pacientes mais jovens (β : 6,62, $p= 0,02$) e com ACEs (β : 10,02, $p= 0,001$) apresentaram maiores níveis de SEPT. Para o grupo pandemia, pacientes com histórico de depressão (β : 11,42, $p= 0,001$), com impacto negativo na experiência do câncer devido a pandemia (β : 6,61, $p= 0,007$) e em tratamento paliativo (β : 6,53, $p= 0,02$) apresentaram maiores níveis de SEPT. Na análise de mediação, os pacientes com histórico de abusos físico e emocional tiveram um impacto direto nos maiores níveis de SEPT ($p= 0,01$). Pacientes com o genótipo *FKBP5* CC (rs1360780, C>T) mediarão a associação entre ACEs e SEPT em 29% ($p= 0,03$). **Conclusão:** Observamos SEPT em pacientes com CCP antes e durante a pandemia de COVID-19. Fatores sociodemográficos e psicológicos influenciaram esses sintomas. Além disso, a relação entre o abuso na infância e maiores níveis de SEPT foi mediada pela SNV *FKBP5* rs1360780.

Palavras-chave: estresse pós-traumático, câncer de cabeça e pescoço, interação gene-ambiente

Abstract

Background: Patients with head and neck cancer (HNC) are at a higher risk of developing mental disorders, including post-traumatic stress symptoms (PTSS). This risk may be influenced by environmental factors, such as adverse childhood experiences (ACEs), as well as biological and genetic factors. The COVID-19 pandemic has impacted cancer services, potentially affecting patient's mental health and survival. Our study aimed to evaluate PTSS in HNC patients before and during the COVID-19 pandemic. We also assessed the associations between PTSS and demographic and psychological characteristics and the following single nucleotide variants (SNVs) on genes related to the HPA-axis (*CRHR1* rs110402, *FKBP5* rs1360780, and *NR3C1* rs41423247), inflammatory cytokines (*IL1B* rs16944 and *IL6* rs1800795), and serotonin synthesis (*TPH1* rs1800532 and *HTR1A* rs6295). In addition, we sought to understand the potential mediating factors of ACEs and genetic factors on PTSS.

Methods: 155 HNC patients were recruited for this study and categorized into pre-pandemic (n= 76) and pandemic (n= 79) groups. ACEs were measured by related questions on physical, sexual, and emotional abuse and household dysfunction. PTSS was evaluated using the PTSS Checklist (civilian version). The studied SNV genotypes of patients in the pre-pandemic group were identified by RT-PCR. The Mann-Whitney test and linear multivariate regression were used to compare differences between groups. The mediation analysis was conducted using the PROCESS script. **Results:** After multivariate analysis, for the total group, patients in the pre-pandemic group (β : 4.21, $p= 0.02$), with lower income (β : 4.83, $p= 0.01$), history of depression (β : 8.27, $p= 0.003$), and cumulative ACEs (β : 5.83, $p= 0.008$) showed higher PTSS scores. For the pre- pandemic group, patients with younger age (β : 6.62, $p= 0.02$) and with cumulative ACEs (β : 10.02, $p= 0.001$) showed higher PTSS scores. For the pandemic group, patients with history of depression (β : 11.42, $p= 0.001$), with a negative impact on the cancer experience due to the pandemic (β : 6.61, $p= 0.007$), and in palliative treatment (β : 6.53, $p= 0.02$) showed higher PTSS scores. In the pre-pandemic group, for the mediation analysis, childhood abuse (physical and emotional) directly impacted PTSS scores of patients ($p= 0.01$). Moreover, having CC genotype for the *FKBP5* gene (rs1360780, C>T) mediated this association by about 29% ($p= 0.03$). **Conclusion:** We observed PTSS in HNC patients before and during the COVID-19 pandemic. Sociodemographic and psychological factors influenced these symptoms. Additionally, the association between childhood abuse and higher levels of PTSS was mediated by SNV *FKBP5* rs1360780.

Keywords: stress disorders, post traumatic, head and neck neoplasms, genotype-environment interaction

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figuras	Título	Página
Figura 1.	Representação esquemática do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) e a produção de cortisol após estresse físico ou psicológico. No hipotálamo há a liberação do hormônio de liberação de corticotropina (CRH), que ao interagir com seus receptores na adrenal (hipófise), é liberado o hormônio adrenocorticotrópico (ACTH), que por sua vez é liberado na corrente sanguínea. Nos rins, na adrenal (glândula suprarrenal), é realizada a conversão e liberação do hormônio cortisol na corrente sanguínea, que interage com seus receptores por todo corpo, principalmente no cérebro, para moderação do próprio funcionamento do eixo HPA pelo sistema de feedback negativo	35
Figura 2.	Representação esquemática do modelo de mediação proposto por Hayes utilizando a variável adversidades na infância no eixo X, variantes genéticas no eixo M e sintomas de estresse pós-traumático no eixo Y	42
Figura 3.	Fluxograma das atividades de pesquisa realizadas no Ambulatório de Oncologia do Hospital de Clínicas da Universidade de Campinas. Apresentação dos grupos, datas de início e término da coleta de dados e sangue, número de pacientes, questionários aplicados, e coleta de sangue para genotipagem em pacientes com câncer de cabeça e pescoço	46
Figura 4	Representação esquemática de um gráfico de pontos com as distribuições dos genótipos de um dos polimorfismos estudados em cuidadores informais de pacientes com carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço em cuidados paliativos analisados pelo programa <i>TaqMan® Genotyper</i> (Applied Biosystems®) após a reação em cadeia da polimerase. O alelo 1 (eixo X) e o alelo 2 (eixo Y) representam o alelo variante e ancestral do polimorfismo, respectivamente. Os círculos azuis, verdes e vermelhos representam, respectivamente, genótipos homozigotos selvagens, heterozigotos e	52

homozigotos variantes. O quadrado em preto representa o controle negativo (água estéril) da reação

LISTA DE TABELAS

Tabela	Título	Página
Tabela 1.	Sintomas de estresse pós-traumático: intrusão, evitação, alterações na cognição e humor e reatividade. Descrição das alterações nas esferas biopsicossociais dos indivíduos com sintomas de estresse pós-traumático	25
Tabela 2.	Apresentação das pesquisas com pacientes com diferentes tipos de câncer avaliados pelo Checklist de Transtorno de Estresse Pós-traumático – Versão para população civil (PCL-C), a média de pontuação do questionário, a média de pacientes que apresentaram sintomas de estresse pós-traumático (SEPT) e as variáveis físicas, sociais e psicológicas associadas aos SEPT	30
Tabela 3.	Apresentação dos domínios de abuso psicológico, físico, sexual e de disfunção ambiental das adversidades na infância e uma breve descrição das formas que as adversidades podem ser vivenciadas pelos indivíduos	33
Tabela 4.	Apresentação da frequência dos genótipos no Arquivo Brasileiro Online de Mutações (ABraOM) e no International HapMap Consortium das SNVs <i>CRHR1</i> rs110402 (G>A), <i>FKBP5</i> rs1360780 (C>T), <i>NR3C1</i> rs41423247 (G>C), <i>IL1B</i> rs16944 (T>C), <i>IL6</i> rs1800795 (G>C), <i>TPH1</i> rs1800532 (G>T) e <i>HTR1A</i> rs6295 (C>G)	40

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CCE	Carcinoma de células escamosas
CP	Cabeça e pescoço
SUS	Sistema Único de Saúde
QT	Quimioterapia
RT	Radioterapia
CDDP	Tratamento baseado em QT com cisplatina
HPV	Papilomavírus humano
DNA	Ácido desoxirribonucleico
T	Tamanho do tumor
N	Metástase em linfonodos cervicais
M	Metástase a distância
QdV	Qualidade de vida
COVID-19	Novo coronavírus
OMS	Organização Mundial da Saúde
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
SBOC	Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica
SBIM	Sociedade Brasileira de Imunizações
INCA	Instituto Nacional do Câncer
SNVs	Variantes genéticas de base única
HPA	Hipotálamo-pituitária-adrenal
DSM-V	Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais - quinta edição
TEPT	Transtorno de estresse pós-traumático
SEPT	Sintomas de estresse pós-traumático
CAPS-5	Escala de TEPT Clinicamente Administrada
PSS-I	Entrevista de SEPT em Escala
SCID PTSD	Entrevista Clinicamente Estruturada – Módulo TEPT
DTS	Escala de Trauma de Davidson
IES-R	Escala de Impacto de Evento – Revisado

PSS-SR	Versão de autoaplicação da escala de SEPT
SPRINT	Entrevista curta de avaliação de SEPT
PCL-C	Checklist de Transtorno de Estresse Pós-traumático – Versão para população civil
SEPT-RC	Sintomas de estresse pós-traumático relacionados ao câncer
TCC	Terapia Cognitiva-Comportamental
EMRD	Dessensibilização e reprocessamento por movimentos oculares
MDMA	3,4metilenodioximetanfetamina
ACEs	Experiências de Adversidades na Infância
CRH	Hormônio de liberação de corticotropina
ACTH	Hormônio adrenocorticotrópico
CRHR1	CRH tipo I
FKBP5	FKBP prolil isomerase 5
RGs	Receptores de glicocorticoide
NR3C1	Receptor nuclear da subfamília 3 grupo C membro 3
IL1B	Interleucina 1B
IL6	interleucina 6
5-HT	5-hidroxitriptamina
TPH1	Triptofano hidroxilase
5HTR1A	Receptor 5-hidroxitriptamina 1A
GXA	Interação Gene-Ambiente
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
UNICAMP	Universidade de Campinas
APA	Associação Americana de Psiquiatria
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
PCR	Reação em cadeia da polimerase
RT	Tempo real
PCR-RT	reação em cadeia da polimerase em tempo real

dNTPs

Desoxiribonucleotídeos

HW

Equilíbrio de Hardy-Weinberg

SUMÁRIO

	Página
INTRODUÇÃO	17
JUSTIFICATIVA	42
OBJETIVOS	43
CASUÍSTICA E MÉTODOS	44
RESULTADOS	54
DISCUSSÃO	54
CONCLUSÕES	55
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	56
APÊNDICES	66
ANEXOS	101

INTRODUÇÃO

Considerações gerais

O termo carcinoma de células escamosas (CCE) de cabeça e pescoço (CP) é utilizado para descrever tumores do tipo histológico identificados na cavidade oral, faringe, laringe, fossa nasal e seios paranasais (1). A ocorrência aproximada é de 44% para CCE de cavidade oral, 25% para CCE de faringe e 31% para CCE de laringe (1).

O CCECP representa um grave problema de saúde no mundo, sendo o sexto tipo mais comum de câncer (1). Cerca de 890 mil novos casos do tumor são identificados a cada ano em todo o mundo (2) e dois terços deles apresentam a doença em estágios avançados (1). Além disso, são registradas aproximadamente 450 mil mortes ao ano decorrentes do CCECP (2).

Estimam-se, para o Brasil, no triênio 2023 a 2025, 15.100 casos novos de CCE de cavidade oral e 7.790 de CCE de laringe (3). Tais valores correspondem a um risco estimado para CCE de cavidade oral de 10,30 novos casos a cada 100 mil homens e 3,83 para cada 100 mil mulheres, e o risco para CCE de laringe de 6,21 casos novos a cada 100 mil homens e 1,09 casos a cada 100 mil mulheres (3).

Os valores cumulativos globais estimados para os anos de 2018 a 2030 no mundo em ações para pacientes com CCECP em tratamento e cirurgias é cerca de dois trilhões e meio de reais (4). No Brasil, de 2008 a 2016, foram gastos um bilhão de reais em tratamentos e cirurgias para pacientes com CCECP no Sistema Único de Saúde (SUS) (5), nos quais cerca de 75% dos pacientes eram homens acima dos 50 anos (5), e os maiores gastos foram associados a quimioterapia (QT) e radioterapia (RT) para tumores nas regiões de língua e orofaringe (5). Em comparação com outros tipos de câncer, o CCECP apresenta o custo mais baixo para tratamento baseado em QT com cisplatina (CDDP) e RT (6). Foi observado que cerca de 70% da população brasileira faz uso dos serviços em saúde do SUS (5). Desta forma, uma compreensão global sobre o impacto econômico, psicossocial e físico dos pacientes atendidos em centros de saúde públicos se faz necessário.

Fatores predisponentes

Os fatores principais associados a origem do CCECP são o tabagismo e o etilismo crônicos (1). O consumo de álcool e tabaco, atuando em conjunto, aumentam o risco de desenvolvimento de CCECP quando comparados aos indivíduos que não referem tais hábitos (1). O benzopireno do tabaco e o acetaldeído do metabolismo do álcool determinam mutações em células do epitélio e, por consequência, o desenvolvimento do tumor (1).

Um fator envolvido na origem do CCECP, principalmente no CCE de orofaringe, é a presença do papilomavírus humano (HPV), que é encontrado em cerca de 60% desses pacientes, e parece constituir um fator prognóstico favorável aos seus portadores (7). A inserção do ácido desoxirribonucleico (DNA) viral no DNA das células epiteliais determina a inativação das proteínas supressoras de tumor p53 e retinoblastoma e, possivelmente, o surgimento do tumor (8).

Além disso, vale mencionar que a infecção pelo vírus Epstein-Barr, má higiene oral, presença de lesão pré-maligna, exposição ocupacional à radiação, má alimentação, depressão imunológica e os eventos genéticos têm sido associados com a ocorrência do CCECP (8).

Aspectos clínicos e do tumor

As queixas físicas mais frequentes reveladas por pacientes com o CCECP são a odinofagia, a disfagia, o aumento de volume na região, a dificuldade na ingestão de alimentos, a dor e o sangramento local (1).

A média de idade de apresentação da doença é de 64 anos e em sua maioria, os pacientes são homens (1). O planejamento terapêutico e do prognóstico do CCECP baseiam-se principalmente em parâmetros clínicos, radiológicos e histopatológicos (9) e no sistema de estadiamento TNM de acordo com os critérios definidos pelo Comitê Americano de Câncer (10). O sistema TNM considera o tamanho do tumor (T), a presença de metástase em linfonodos cervicais (N) e de metástase à distância (M) (10). É bastante aceito que a presença de metástase em linfonodos cervicais é o principal fator prognóstico adverso independente (11).

Terapêutica

O tratamento dos pacientes com CCECP tem como principal objetivo a cura com a máxima preservação de estruturas anatômicas e suas respectivas funções (1). No caso de tumores em estágio inicial, o tratamento fundamenta-se na RT ou cirurgia (1). Entretanto, a maioria dos pacientes apresenta ao diagnóstico um tumor de estágio avançado, sendo preconizada a terapêutica multimodal, com RT, QT e cirurgia (12).

O índice de sobrevivência em cinco anos permanece inalterado nos últimos 40 anos, mesmo com abordagens de tratamento agressivas e multidisciplinares, apenas 40 a 50% dos pacientes atingem tal índice (13). Além disso, para pacientes com CCECP em estágio avançado, o tratamento paliativo exclusivo é indicado (12).

O tratamento de cuidados paliativos é uma abordagem multiprofissional que pode ter início em qualquer etapa do diagnóstico ou tratamento (14, 15), com o objetivo de manter a qualidade de vida (QdV) de pacientes e seus familiares (16). As intervenções em cuidados paliativos para pacientes com CCECP incluem cirurgia, QT e RT paliativa e terapias farmacológicas com foco em melhorar a nutrição, a respiração, o controle da dor e o manejo de sintomas do CCECP (16). Seus maiores desafios abrangem a necessidade de informações claras sobre o objetivo dos cuidados paliativos que colaboram nas escolhas de intervenções pelos pacientes e familiares (17), integração entre a equipe de saúde com o plano terapêutico e o foco em encaminhamentos apropriados (17).

Pandemia de COVID-19

Além das imposições físicas, psicológicas e sociais sofridas pelos pacientes com CCECP (18), em 2020 se deu início uma pandemia a nível global devido ao coronavírus SARS-COV-2, que causa infecção respiratória aguda com alta transmissibilidade denominada de novo coronavírus (COVID-19) (19). A pandemia de COVID-19 impactou os serviços de saúde em câncer por todo mundo (20), resultando em redução no diagnóstico, tratamento e programas de prevenção ao câncer devido as restrições de isolamento social (20) potencialmente afetando também a sobrevida dos pacientes com CCECP (21).

No Brasil, até o momento, foram relatados que 38.303.320 pessoas haviam sido diagnosticadas com COVID-19, com uma letalidade que variou nos diversos estados do país de 2,51% a 6,64% (22). o que levou muitos serviços de saúde próximos ao limite na capacidade de atendimento (23). O Brasil se juntou ao COVAX *Facility*, um grupo liderado pela Organização Mundial da Saúde (OMS), que tinha como objetivo o acesso igualitário a vacinas contra COVID-19 para todos os países (24), e assim que a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) aprovou o uso de vacinas contra COVID-19 no Brasil. O programa nacional de vacinação foi iniciado em janeiro de 2021, sendo aplicado nos serviços de saúde pública através do SUS (25).

O governo da época, liderado pelo ex-presidente Jair Bolsonaro, apesar da compra das vacinas (25) e investimento de 540 bilhões de reais no enfrentamento à pandemia (26), manteve um discurso sobre a liberdade individual na escolha da vacinação, mantendo a não obrigatoriedade da vacinação contra COVID-19 (27), apoio ao uso de medicamentos sem comprovação científica de sua eficácia (27) e contra as indicações de distanciamento social e uso de máscaras (27).

Estudos têm demonstrado a eficácia da vacina contra casos graves de COVID-19 (28), mesmo com diminuição durante o tempo de sua efetividade contra a infecção e sintomatologia (28), sendo um indicativo da importância das doses de reforço (28). As vacinas também apresentaram alta eficácia contra casos de COVID longa, que resultavam em sintomas de fadiga e problemas pulmonares (29).

Entretanto, uma parcela da população mundial se negou em tomar a vacina contra COVID-19 (30). Tal hesitação perpassou pela baixa percepção dos benefícios, preocupação e falta de comunicação dos efeitos colaterais, desconfiança sistêmica na política e a indústria farmacêutica e crenças espirituais e religiosas (30). O mesmo ocorreu no Brasil, com a hesitação alcançando de 10,5% a 18,6% da população brasileira (31-34).

Neste sentido, uma parcela da população mundial com câncer (41%) hesitou em ser vacinada contra o COVID-19 (35), e o mesmo ocorreu na população brasileira (34). Essa hesitação incluiu o desconhecimento sobre os efeitos colaterais da vacina, a incerteza sobre a segurança e eficácia, o curto tempo para o desenvolvimento da vacina e a segurança em relação ao tratamento de câncer (35), sendo mais relevante em mulheres durante o tratamento oncológico (35).

Mesmo com imposições aos direitos e a liberdade individual, utilizando de retórica moralista, como obrigatoriedade da vacinação e o passaporte vacinal para viagens a determinados países, uma parte da população ainda se recusou a tomar a vacina contra COVID-19, mesmo em países com alta disponibilidade de doses (36). Tal decisão permeou opiniões políticas divergentes (36), levando à expressão de atitudes negativas como antipatia, criação de estereótipos, exclusão de relações interpessoais, desrespeito às ideias contrárias e preconceito (36).

Neste sentido, a OMS indicou que a aplicação de repetidas doses de reforço em países subdesenvolvidos não seria uma forma sustentável de controlar a pandemia (37), indicando uma mudança de rumo para a produção de novas vacinas contra variantes do vírus (37), uma vez que a população não vacinada era a maioria nas unidades de terapia intensiva (37). Da mesma forma, para indivíduos que ainda hesitam em tomar as vacinas, o comportamento adequado seria a indicação de remédios antivirais para controle de sintomas, redução do agravamento da doença e morte (37), em uma abordagem com tolerância e respeito ao próximo (37).

Além disso, o apoio do presidente brasileiro a medicamentos sem comprovação científica robusta contra a COVID-19, como a hidroxicloroquina e ivermectina, replicou a atuação do presidente americano da época, Donald Trump (38). Tal comportamento populista

teve como objetivo a afirmação da narrativa de desobediência às indicações das agências de saúde e ao sucesso de um medicamento endossado por eles (38).

Entretanto, tal apoio levou a falsa esperança e confusão entre a população (38) e até o presente momento não existem estudos que comprovem a eficácia destes medicamentos (38), somente colaborando com a polarização de assuntos que envolviam a ciência e a saúde pública (38). Tal endosso ao uso destes medicamentos teve impacto na opinião pública, em órgãos governamentais de controle sanitário e na relação entre médico e paciente (38). Os benefícios da opinião e influência sobre questões médicas complexas em um momento de crise global, caso tivessem sido confirmadas, trariam ganho somente aos autores políticos, e não à população em geral (38).

No Brasil, a população idosa (mais de 80 anos), população indígena e os profissionais da saúde foram os primeiros a ser vacinados (23), e em abril de 2021 pacientes oncológicos que haviam realizado QT ou RT nos últimos seis meses e pacientes com tumores hematológicos foram incluídos no plano nacional de operacionalização para vacinação contra COVID-19 (23). Até o momento, cerca de 80% da população brasileira foi vacinada com a primeira dose e a dose de reforço (23). Como os pacientes com CCECP estavam em maior risco de infecção, levando a piores desfechos devido ao COVID-19 (21), ações como vacinação, isolamento social e uso de máscara para essa população (21) tiveram divulgação e apoio das mais importantes instituições da oncologia brasileira como a Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC), Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIM) e o Instituto Nacional do Câncer (INCA) (39).

Aspectos psicossociais do CCECP

O diagnóstico do CCECP se apresenta como um evento traumático para os pacientes com a doença e os seus familiares (40) que enfrentam o medo da doença, a possibilidade de tratamentos invasivos e cirurgias mutiladoras (41). Além disso, os pacientes com CCECP enfrentam desafios físicos específicos como a perda temporária ou permanente da voz e a disfagia, que é a dificuldade ou impossibilidade de engolir, devido a cirurgias como a laringectomia (retirada da laringe) ou RT (41). Esses procedimentos podem levar a xerostomia (ausência ou diminuição da saliva), a alteração na dentição, a perda de audição e a fibrose (41, 42). A cirurgia de dissecação do pescoço aumenta o risco de dano nos nervos espinhais que apoiam o músculo do trapézio (42), levando a disfunção física na região do pescoço e ombro (42). Outros estressores incluem alimentação por sondas nasogástricas, desfiguramento e dor (42).

Os estressores psicológicos específicos ao CCECP incluem histórico de transtornos mentais, função cognitiva, estresse social, medo da recidiva do tumor, tabagismo e etilismo e o mais recorrente sendo alteração na imagem corporal devido ao tumor ou em consequência de sequelas da cirurgia (42).

Indivíduos com histórico de transtornos mentais estão em maior risco de desenvolver sintomas de ansiedade, depressão e piora na QdV após o diagnóstico de CCECP (43). Tal risco elevado está relacionado a qualidade do cuidado a sua saúde mental realizados anteriormente (44), e os mecanismos de enfrentamento ao estresse psicológico anterior, podendo indicar um padrão de comportamento que se estenda ao impacto psicológico de um diagnóstico de CCECP e suas implicações psicossociais (43).

O tratamento para CCECP também está relacionado a disfunções neurocognitivas nos pacientes (42), afetando suas funções executivas (memória, atenção, autorregulação) (42).

Devido ao adoecimento e as restrições físicas e sociais em consequência dos tratamentos e cirurgias, o estresse social relacionado a mudanças na rotina dos pacientes com CCECP abrangem a impossibilidade da realização de atividades físicas (18), afastamento do trabalho que em última instância leva a dificuldades financeiras (45), isolamento social devido a limitação de funções físicas e vergonha (46) e baixo suporte social que afeta acompanhamento em consultas, tratamento, e auxílio com medicamentos, alimentação e transporte (42).

O medo da recidiva do tumor está associado com a piora na QdV e função psicossocial dos pacientes com CCECP (18, 42). Essa resposta emocional pode ter um caráter global (medos excessivos frente a experiência do câncer), e um específico, sendo o medo relacionado a própria doença e sua progressão ou recidiva, exacerbando sintomas de ansiedade nos pacientes (47), sendo o medo da recidiva um os mais relevantes estressores psicológicos para pacientes com CCECP (48).

Aproximadamente metade dos pacientes continua o hábito do tabagismo, e um quinto deles mantém o hábito do etilismo após o diagnóstico de CCECP (49). O hábito do tabagismo já é estabelecido como o maior fator de risco para o desenvolvimento do CCECP (1). Além disso, o tabagismo também foi relacionado com a recidiva tumoral, menor sobrevida, e problemas psicossociais como depressão e pior QdV (49, 50). Além disso, o hábito do etilismo está associado com menor sobrevida em pacientes com CCECP independente de características demográficas e do tumor, como idade, hábito do tabagismo, e localização do tumor (50). O uso do álcool traz como comorbidades efeitos imunossupressores, má nutrição, além do risco aumentado para o CCECP (50).

A imagem corporal é definida como o conceito subjetivo da aparência física baseada na própria observação e a na reação de outros indivíduos (18). Para pacientes com CCECP, devido ao visível desfiguramento como resultado do próprio câncer e de seu tratamento, existe um grande potencial de alterações na imagem corporal dos pacientes (18). O desfiguramento leva os pacientes com CCECP a participarem menos de intervenções em saúde mental e diminuição de engajamento em diminuição de hábitos de tabagismo e etilismo (49). Tais mudanças na imagem corporal dos pacientes podem levar a alterações físicas e um trauma psicológico relevantes (18), levando a dificuldades ou impossibilidade de fala e alimentação (51), perda da autoestima, alterações na sexualidade, aumento no isolamento social e sentimentos de ansiedade e depressão (18).

Além disso, um terço dos pacientes com CCECP apresenta algum transtorno mental após o diagnóstico de câncer (50), sendo mulheres e tabagistas o grupo em maior risco (50). A depressão tem sido o transtorno mental mais estudado e consolidado sobre o efeito negativo na QdV dos pacientes com CCECP (50).

A depressão é um transtorno de humor que causa sentimentos de tristeza e perda de interesse persistentes (52) com causas multifatoriais, sendo ambientais (por exemplo: morte de parentes próximos, falta de apoio social, problemas financeiros, conflitos interpessoais) (52) e genéticas, como variantes genéticas de base única (SNVs) em genes relacionados a receptação de serotonina, citocinas e o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) (53).

Segundo o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, em sua quinta edição (DSM-V), os transtornos de depressão englobam transtorno disruptivo de desregulação de humor, transtorno depressivo maior, distímia, transtorno disfórico pré-menstrual e transtorno depressivo por condição médicas (52). Os principais sintomas são tristeza, irritabilidade, distúrbios do sono, sentimento de culpa, falta de interesse e prazer, ideação suicida, distúrbios psicomotores, fadiga e falta de apetite (52).

A depressão em pacientes com CCECP tem sido associado também com maior uso dos serviços de saúde (54), como mais visitas ao ambulatório com demandas físicas e psicológicas (54), resultando também em um impacto financeiro nos pacientes e seus familiares (54). Além disso, a frequência de histórico de transtornos mentais em pacientes com câncer é de 20,6% (50), e o histórico de depressão para pacientes com CCECP por si só está associado com menor sobrevida dos pacientes (55), com mortes associadas ao câncer ou não (55). Igualmente, os pacientes com CCECP durante a pandemia de COVID-19 apresentaram a maior prevalência de sintomas de depressão (74,6%) e ansiedade (92,3%) (56).

Desta forma, a prevenção da depressão deve ser uma prioridade na saúde pública (55), uma vez que os pacientes com CCECP estão em alto risco de depressão e suicídio (55). Concomitantemente, metade dos pacientes com depressão apresentam comorbidade com outros transtornos mentais como transtornos de ansiedade e transtornos relacionados ao trauma, como o transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) (57).

Transtorno de estresse pós-traumático

O TEPT é um transtorno psiquiátrico que decorre de um evento traumático, abrangendo a ameaça ou agravo físico e emocional (58). Os principais sintomas de estresse pós-traumático (SEPT) são pensamentos intrusivos, evitação, alterações negativas em cognição e humor e reatividade referentes ao evento traumático (58) (**Tabela 1**).

Tabela 1. Sintomas de estresse pós-traumático

SEPT	Descrição dos sintomas
Intrusão	Memórias indesejadas e involuntárias ou pesadelos recorrentes referentes ao evento traumático. Sensação de estar revivendo o evento. Gatilhos emocionais retomam a sensação do evento traumático
Evitação	Esquiva de atividades, situações ou de pessoas que possam a recordar do evento traumático. Evitação de pensamentos, sentimentos ou conversas sobre o evento
Cognição e humor	Esquecimento de partes significativas do evento. Entorpecimento dos sentimentos de afeto e de atividades de interesse. Sentimento de culpa, medo, horror ou raiva referentes ao evento traumático
Reatividade	Dificuldade de se concentrar. Distúrbios do sono. Excessivamente vigilante e com excitabilidade exagerada. Comportamento imprudente e ataques de raiva

SEPT: sintomas de estresse pós-traumático

Os SEPT podem ocorrer após eventos como guerra, abusos físicos ou sexuais, sequestro, tortura, eventos naturais (incêndio, inundação, terremoto, etc.), e o diagnóstico de doenças crônicas (59). Durante algum tempo após esses eventos, sintomas agudos como ansiedade, dificuldade em concentração e distúrbios do sono são comuns (59). Entretanto, alguns

indivíduos apresentam tais sintomas de forma prolongada e contínua (59), e uma vez que eles se mantêm por mais de um mês após o evento traumático, eles são considerados SEPT (59).

Desta forma, três formas do início dos SEPT podem ocorrer: apresentação aguda de SEPT, quando os sintomas iniciam nos primeiros três meses após o evento traumático (60); início crônico, quando os sintomas ocorrem após três meses do evento (60); e o início tardio (60), renomeado de expressão tardia no último DSM-V, no qual os sintomas ocorrem após 6 meses (52), podendo ter início até anos após o evento traumático (60). Além disso, existe os SEPT complexos, caracterizados pelos sintomas de intrusão, evitação, alterações na cognição e humor e reatividade, com acréscimo de desregulação afetiva, autopercepção negativa e distúrbios em relações interpessoais (61).

Mesmo não sendo claro o motivo de indivíduos desenvolverem os SEPT, a duração, e a intensidade do trauma, questões demográficas e psicossociais como gênero, sendo mais comum em mulheres, histórico de transtornos mentais e indivíduos com baixo suporte social estão associados com maior risco de desenvolver os SEPT (59).

Pela inevitabilidade da exposição a eventos traumáticos, um grande número da população é exposta a pelo menos um evento durante a vida (59), sendo 60,7% de homens e 51,2% de mulheres (59). No Brasil, o TEPT é observado em 10,2% da população adulta geral (62). Aproximadamente 84,0% dos pacientes com TEPT apresentam condições como abuso de álcool e drogas, sentimento de culpa, desespero e falta de esperança, problemas financeiros e divórcio (59). O TEPT está associado com o desenvolvimento de transtornos mentais como transtorno de pânico, fobia social e abuso ou dependências de drogas (59). Além disso, a depressão é o transtorno mental com maior comorbidade com os SEPT (59), contando com 48,0% de casos de ambos transtornos (59).

O padrão ouro para o diagnóstico de TEPT são as entrevistas clínicas diagnósticas estruturadas (63). Estas são utilizadas para realizar a avaliação do diagnóstico, determinação de sua duração e compreensão dos SEPT nas últimas semanas (63). As entrevistas são conduzidas por psiquiatras com conhecimento em SEPT e podem durar entre 20 e 60 minutos (63). As principais escalas utilizadas nas entrevistas são a Escala de TEPT Clinicamente Administrada (CAPS-5), Entrevista de SEPT em escala (PSS-I) e Entrevista Clinicamente Estruturada – Módulo TEPT (SCID PTSD Module) (63).

Os questionários de autoaplicação têm demonstrado funcionalidade aceitável como ferramenta de avaliação de SEPT (64). Diferentemente das entrevistas clínicas, os questionários mensuram a sintomatologia do estresse pós-traumático e o estresse causado pela experiência do

câncer (64). Os principais questionários para avaliação de SEPT são a Escala de Trauma de Davidson (DTS), Escala de Impacto de Evento – Revisado (IES-R), Versão de autoaplicação da escala de SEPT (PSS-SR), Entrevista curta de avaliação de SEPT (SPRINT) e o Checklist de Transtorno de Estresse Pós-traumático – Versão para população civil (PCL-C) (64).

Câncer e SEPT

O diagnóstico de câncer e seu tratamento é uma experiência altamente estressante e potencialmente traumática (65), na qual engloba uma série de estressores (65). Para os pacientes com CCECP, a experiência do câncer se inicia com a detecção de uma anormalidade na região da cabeça e pescoço, que o leva a uma avaliação clínica, procedimentos de análise laboratorial e de imagem, e biópsia (65). Esse processo de aguardo no resultado de exames e diversos encaminhamentos é altamente ansiogênico (65), e receber um diagnóstico de câncer pode levar a sentimento de perda do controle e previsibilidade e alta vulnerabilidade psicossocial (65). Após confirmado o diagnóstico de CCECP, o tratamento pode produzir uma série de desafios agudos e duradouros, incluindo a RT, a QT e os efeitos específicos das cirurgias para esse tipo de tumor, como o desfiguramento e impossibilidade de alimentação e fala (65). Para os indivíduos que completam o tratamento, pode ocorrer também o medo da recidiva do tumor e sequelas físicas e emocionais (65), demonstrando a cascata de demandas e desafios psicossociais do diagnóstico de CCECP (65). Com isso, durante o trajeto da experiência do câncer, pacientes com CCECP podem apresentar SEPT devido à natureza de ameaça a vida advinda do diagnóstico (66). Os pacientes com CCECP e SEPT podem também apresentar consequências em sua saúde, como aumento a sensibilidade a dor e diminuição da sobrevida (66). Além disso, maior prevalência de SEPT em pacientes com câncer estão relacionadas aos mais jovens, de sexo feminino, histórico de transtornos mentais, baixo status educacional, socioeconômico e de suporte social, doença mais avançada e tratamento invasivo (65, 67, 68).

Entretanto, existe um questionamento sobre a propriedade, a conceitualização e o ajustamento dos SEPT relacionados ao câncer (SEPT-RC) devido ao caráter complexo, ambíguo e múltiplo de estressores durante a experiência do câncer (65). Tal dualidade é observada primeiramente no momento que o paciente recebe o diagnóstico, uma vez que a condição que ameaça sua vida pode estar ou não causando sintomas físicos limitantes a sua vida (65), sendo uma das características para caracterizar um SEPT (65). Da mesma maneira, mesmo após o tratamento e seguimento clínico, o monitoramento e medo de recidiva são estressores

contínuos (65). Assim, a linha crítica ao SEPT-RC aponta que o diagnóstico de câncer engloba um caráter contínuo e multidimensional e não um evento específico e singular (68).

A avaliação do SEPT pode ser complexa devido à natureza múltipla e indeterminada de tais eventos estressores (68), não havendo apropriada avaliação dos sintomas específicos para população com câncer (68), sendo os SEPT uma atribuição não específica a outros transtornos como ansiedade, depressão ou de ajustamento (68).

Entretanto, existe vasta literatura compondo base sólida para a avaliação de SEPT em pacientes com câncer (65, 67, 68). O câncer apresenta uma ameaça para a integridade física e a própria vida dos pacientes (68), no qual o diagnóstico pode evocar sentimentos de medo e perda de controle (68). A partir de uma análise de fator confirmatório, a estrutura de sintomas em cluster (sintomas significativos de intrusão, evitação e reatividade) para SEPT tem validade para avaliação do SEPT-RC (68). Também, mesmo que para a maioria dos pacientes com outros tipos de câncer (mama, próstata, etc.), a ameaça seja interna, especialmente para pacientes com CCECP a lesão muitas vezes é aparente e o diagnóstico está atrelado ao agravo físico (65), aumentando exponencialmente o risco em apresentar SEPT (69).

Outra discussão recorrente sobre a adequação do SEPT-RC está associada ao critério diagnóstico do transtorno (65). O diagnóstico de doenças crônicas que ameaçam a vida, como o câncer, foi inserido no DSM-IV em 1994 como um evento que se qualifica como traumático, podendo estar relacionado ao diagnóstico de TEPT (66), sendo classificado como um transtorno de ansiedade (66). A classificação, quando em relação ao diagnóstico de câncer, é dividida em critérios diagnósticos (**Anexo 1**).

Na atualização do DSM-V, o SEPT-RC não é mais considerado necessariamente um evento traumático (70), não sendo mais um transtorno de ansiedade, agora sendo classificado como um transtorno relacionado a trauma e a estressores (70), apresentando uma atualização nos SEPT (**Anexo 1**). Entretanto, nos últimos anos os SEPT-RC tem sido extensivamente estudado, demonstrando a importância da atenção para os SEPT em pacientes com câncer (64). Desta forma, mesmo com tais mudanças, o esperado é somente uma frequência menor de TEPT com os novos critérios (65), uma vez que as escalas de avaliação continuam sendo comparáveis entre si (71).

Em uma meta-análise com 4.189 pacientes com tumores diversos, em sua maioria mulheres com tumores em mama, ovário e ginecológicos, 9,8% deles apresentaram SEPT (67). Resultados similares foram encontrados em uma meta-análise avaliando SEPT em pacientes com câncer de mama (72).

Em outra meta-análise com 16.755 pacientes com tumores diversos, 1.812 foram diagnosticados com SEPT, em uma frequência de 10,8% (64). Dentre os estudos, a frequência de SEPT variou de 0% a 52% (64). Tumores em mama, próstata, colorretal, hematológicos, ginecológicos e cérebro foram amplamente representados, enquanto somente um estudo com pacientes com CCECP foi avaliado (64).

Em uma meta-análise com 27.590 pacientes com tumores em mama, pele, ginecológico, colorretal, tireoide, hematológico e CCECP durante a pandemia de COVID-19, a frequência de SEPT foi de 28,2%, sendo mais frequente em mulheres e pacientes empregados (56).

Em uma meta-análise sobre SEPT-RC com 7.505 pacientes com câncer de mama em comparação a outros tipos de câncer, foi evidenciado uma tendência em que mulheres estariam em maior risco para SEPT-RC (73), e uma relação robusta entre depressão e SEPT-RC (73). Os principais resultados observados nos estudos utilizando o questionário PCL-C em pacientes com tipos diversos de câncer (74-92) que não incluíram os CCECP estão apresentados na **Tabela 2**.

Tabela 2. Sintomas de estresse pós-traumático observados em pacientes com câncer de mama, hematológico, ovário, próstata e do sistema nervoso por meio do *Checklist* de Transtorno de Estresse Pós-traumático – Versão para população civil (PCL-C)

Autores (ano)	Tipos de câncer	Média de pontos	Média de pacientes com SEPT (%)	Variáveis associadas aos SEPT
Cordova et al., (2000); Kornblith et al. (2003), Shelby et al., (2005); Mehnert et al., (2008); Roth et al. (2013); Hahn et al. (2015); Alkan et al., (2016); Simunovic et al. (2020); Vazquez et al. (2020)	Mama	30,3	10,0	Pacientes casadas, mais jovens, com menor escolaridade, menor condição social e adversidades na infância
Black et al. (2005); Liu et al. (2015), Camille et al. (2020); Fenech et al. (2021); Dhawale et al. (2022)	Hematológico	32,2	18,8	Pacientes mulheres, mais jovens, solteiros, com mecanismos de enfrentamento negativos e maior medo de recidiva
Liu et al. (2017); Pang et al. (2022)	Ovário	33,9	17,3	Suporte social insatisfatório, evitação cognitiva e menor resiliência Suporte social insatisfatório
Mehnert et al. (2010)	Próstata	23,6	4,3	Suporte social insatisfatório
Wang et al. (2015)	Sistema Nervoso	29,5	Não reportado	Suporte social insatisfatório

SEPT: sintomas de estresse pós-traumático

CCECP e SEPT

Em nossa revisão da literatura para identificar estudos com pacientes com CCECP, seis artigos foram encontrados (58, 66, 69, 93-95). Foram avaliados 740 pacientes, idade média de 59 anos, contando com 73,6% de homens e 26,4% de mulheres (58, 66, 69, 93-95) (**Anexo 2**). A avaliação foi realizada desde o momento do diagnóstico até 165 meses após o diagnóstico de CCECP (58, 66, 69, 93-95) (**Anexo 2**), nos Estados Unidos (66), Europa (69, 95), Oceania (58) e Ásia (93, 94).

Os SEPT foram avaliados por escalas como C-DTS (23), PSS-SR (21), PCL-C (10 12 22), e CAPS (95). Frequência de SEPT em estudos pós cirurgia foi de 6,0% (94) 11,0% (95), e 11,9% (66), após 3 meses da alta hospitalar de 5,3% (93), após 6 meses do diagnóstico de 19,0% (66), e com média de 6 anos após o diagnóstico de 11,8% (69) (**Anexo 2**). Assim, a média de SEPT-RC foi de 10,8%, variando entre 5,3% e 19,0% (58, 66, 69, 93-95).

Os principais transtornos mentais avaliados foram a ansiedade, variando de 2,0% a 15,2%, e depressão, variando de 0,0% a 11,0% (69, 95). Outros transtornos avaliados foram fobia social, transtorno de ajustamento e dependência de álcool (58, 66, 69, 93-95). Dentre os estudos, nenhuma característica clínica foi associada com SEPT em pacientes com CCECP (58, 66, 69, 93-95).

Pacientes com CCECP do sexo feminino, mais jovens, com medo da recidiva do tumor, com mecanismos de enfrentamento como negação, desengajamento comportamental, e culpa, e baixo suporte social apresentaram mais SEPT-RC (58, 66, 69, 93-95).

Vale comentar que não há estudos que avaliaram SEPT-RC em pacientes com CCECP em população brasileira.

Tratamento para SEPT

A principal forma de intervenção psicológica de tratamento para os SEPT é a terapia cognitiva comportamental (TCC) (96). Ela abrange práticas de psicoeducação, que permite trazer a consciência dos sentimentos, relaxamento, exposição ao trauma na imaginação e reestruturação cognitiva do imaginário relacionado aos medos (96). Ela tem se mostrado eficaz em curto e longo prazo em pacientes com SEPT-RC (96). Após participarem do programa de TCC, quase 70% dos pacientes com CCECP não apresentaram mais SEPT (96).

Igualmente, o acompanhamento psicológico não diretivo, no qual encoraja os pacientes a expressarem suas preocupações atuais de forma livre (96), e o programa de suporte em

cuidado, que inclui estratégias de cuidado pessoal e de interações sociais pela escuta ativa e associação livre (93) também diminuiram os SEPT em pacientes com CCECP (93, 96).

Outra forma de intervenção frequente é a técnica de atenção plena (*mindfulness*), uma prática baseada em conceitos orientais e adaptada às populações ocidentais, tendo como foco o momento presente, incentivando pensamentos de encorajamento e não julgamento (97). Seus protocolos mais comuns são a “redução do estresse e ansiedade baseada na atenção plena” e a “atenção plena baseada na TCC”, que são aplicados a diversos transtornos psiquiátricos, incluindo os SEPT, obtendo resultados imediatos e duradouros (97). Intervenções baseadas na técnica de atenção plena apresentam eficácia em redução do estresse psicológico em pacientes com câncer (98).

Também tem sido realizada a dessensibilização e reprocessamento por movimentos oculares (EMDR) (99). Essa técnica foi criada especificamente para indivíduos com SEPT e é baseada na reestruturação cognitiva através da exposição à memória do trauma, com o objetivo de ressignificar a experiência traumática (99). Ela é dividida em 7 etapas: triagem, criação de vínculo terapêutico, identificação da memória a ser trabalhada, dessensibilização baseada nos movimentos oculares enquanto o paciente relata o acontecimento traumático, ressignificação das memórias negativas, sondagem do corpo para identificar os pontos de tensão e a reavaliação do tratamento (99). Tal tratamento tem apresentado eficácia em diversos estudos com pacientes com SEPT (99). Em uma meta-análise, o EMDR apresentou eficácia na redução de SEPT em pacientes com câncer (100).

Tratamento com medicamentos para SEPT são comuns para população geral e para pacientes com câncer (65). Os principais medicamentos para tratamento de SEPT incluem betabloqueadores, benzodiazepínicos, inibidores seletivos de recaptação de serotonina, risperidona e antidepressivos tricíclicos que atuam na redução de pensamentos intrusivos, insônia e humor rebaixado (65).

Atualmente, a utilização de drogas recreativas administradas em terapias psicológicas em ambiente clínico supervisionado, como a 3,4metilenodioximetanfetamina (MDMA), foi associada com benefícios no tratamento de SEPT, com baixos riscos físicos e neurocognitivos (101). Tais benefícios estão associados aos efeitos do MDMA de aumento na concentração na circulação de oxitocina, responsável por sentimentos de bem-estar, empatia, extroversão e a receptividade a novas experiências e ideias (101).

Adversidades na infância

Há um crescente interesse no histórico de experiências de adversidades na infância (ACEs) (102) devido aos comportamentos de risco em saúde na vida adulta decorrentes destas experiências (103). Os ACEs são caracterizados como a exposição ao abuso psicológico, físico, sexual e disfunções ambientais, em indivíduos com 18 anos de idade ou menos (103). As características das ACEs estão apresentadas na **Tabela 3**.

Tabela 3. Adversidades na infância e os domínios de abuso psicológico, físico, sexual e de disfunção ambiental

Adversidades na infância	Descrição das adversidades
Abuso psicológico	Exposição a insultos ou atos que fizessem a criança ou adolescente sentir medo de ser fisicamente ferido
Abuso físico	Exposição a ameaças ou agressões constantes
Abuso sexual	Exposição a toques inapropriados, tentativa ou prática sexual praticada pelos pais ou adultos em sua casa
Disfunção ambiental	Presenciar violência doméstica. Pais divorciados. Morar com: usuários de drogas; adultos com doenças mentais; adultos que haviam sido presos; adultos com problemas com a bebida

Os ACEs foram associados com doenças no coração, pulmão e fígado, assim como câncer (103) Em relação ao CCECP, os ACEs foram associados com comportamentos e estilo de vida de risco para este tipo de câncer, como o tabagismo, etilismo e uso de drogas (104). Tais hábitos são observados em indivíduos expostos a ACEs como um mecanismo de enfrentamento ao estresse e as memórias dos abusos (105). Desta forma, experiências traumáticas na infância apresentam um potencial nocivo no desenvolvimento destes fatores de risco (103), assim como foram associados a morbidade e mortalidade na vida adulta (103).

Além disso, os ACEs foram associados a transtornos mentais, como os SEPT (106). Essa relação ocorre devido a desregulação emocional, que é responsável por modular e manter

comportamentos e respostas fisiológicas que produzem as emoções (106). Em resposta aos ACEs, o indivíduo apresenta dificuldades em regular os estados emocionais, levando a SEPT (106), que pode persistir ou emergir na vida adulta (106). Desta forma, avaliação dos ACEs é indicada tanto na infância como na vida adulta (104), demonstrando uma melhora na compreensão dos problemas de saúde e nas oportunidades de tratamento (104).

O trauma na infância também foi associado como um gatilho emocional durante e experiência do câncer (107), levando a pensamentos e emoções associados ao abuso na infância e uma avaliação negativa de si mesmos, do mundo e de seu futuro (107). ACEs foram associados a sintomas psicológicos em pacientes com câncer como culpa, mudança na imagem corporal, estresse (108) e para pacientes com CCECP, o histórico de ACEs foi associado com maior incidência de sintomas de depressão e ansiedade (108).

Além da questão psicológica, os ACEs também foram associados a questões biológicas, nos quais o funcionamento do mecanismo de resposta ao estresse, e aspectos individuais como a carga genética e epigenética, podem modular a vulnerabilidade aos transtornos mentais, como os SEPT (53).

Neurobiologia e SEPT

A base psicológica dos SEPT se relaciona ao medo, significado subjetivo do evento traumático, e aos mecanismos de enfrentamento que o indivíduo dispõe (109). A base biológica dos SEPT se relacionam a alterações neuroanatômicas da amígdala e do hipocampo, mudanças no funcionamento do eixo HPA, alterando os níveis de cortisol, hormônio envolvido na resposta ao estresse, e mudanças na sensibilidade de seus receptores (109).

Eixo HPA

Frente a situações de estresse, nosso corpo dispõe de mecanismos que auxiliam na resposta e manutenção da homeostase, como o eixo HPA (110). Frente ao estresse, o eixo HPA é ativado, e consequentemente o hipotálamo secreta o hormônio de liberação de corticotropina (CRH) por influência da serotonina da amígdala, que irá estimular a pituitária a liberar o hormônio adrenocorticotrópico (ACTH), resultando na produção de glicocorticoides, também conhecido como cortisol, no córtex adrenal (110). O cortisol gera energia que pode ser utilizada para o enfrentamento das situações estressoras (110) (**Figura 1**).

Dos genes relacionados ao eixo HPA, se destacam o receptor CRH tipo I (*CRHR1*), um gene que codifica o receptor do CRH com papel vital em resposta ao estresse através do eixo

HPA e mediação dos efeitos da CRH em locais extrahipotalâmicos (111). O FKBP prolin isomerase 5 (*FKBP5*), um gene que codifica uma co-chaperona acoplada aos receptores de glicocorticoides (RGs) que está relacionado com alterações na sensibilidade dos RGs com papel fundamental na regulação do eixo HPA (111). O receptor nuclear da subfamília 3 grupo C membro 3 (*NR3C1*), um gene que codifica os RGs pelo qual o cortisol se liga modulando as respostas ao estresse agudo e crônico (112-115).

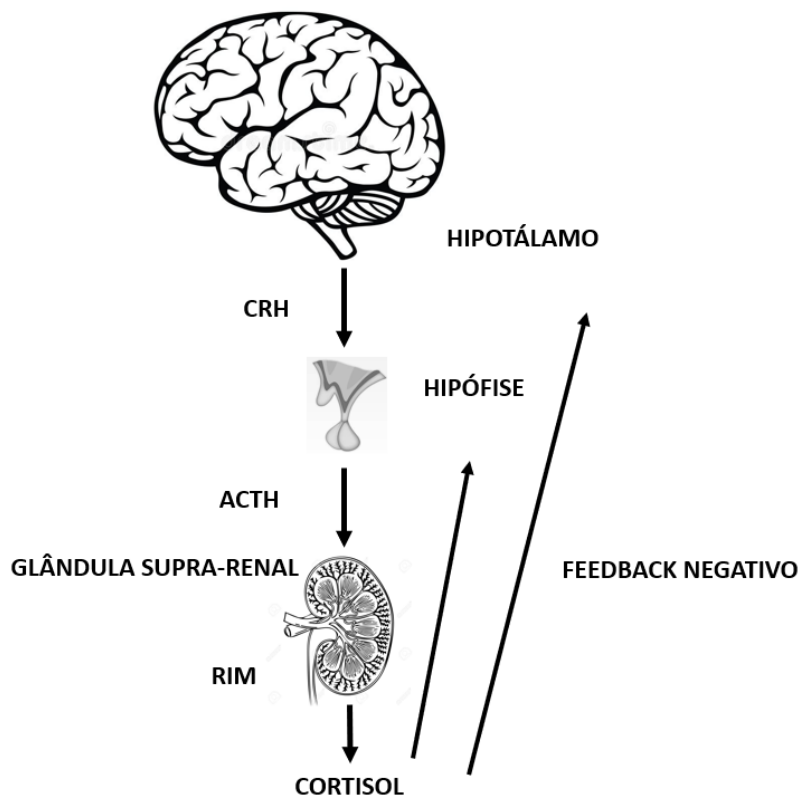


Figura 1. Representação esquemática do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) e a produção de cortisol após estresse físico ou psicológico. No hipotálamo há a liberação do hormônio de liberação de corticotropina (CRH), que ao interagir com seus receptores na adrenal (hipófise), é liberado o hormônio adrenocorticotrópico (ACTH), que por sua vez é liberado na corrente sanguínea. Nos rins, na adrenal (glândula suprarrenal), é realizada a conversão e liberação do hormônio cortisol na corrente sanguínea, que interage com seus receptores por todo corpo, principalmente no cérebro, para moderação do próprio funcionamento do eixo HPA pelo sistema de feedback negativo

Eixo HPA e SNVs

Localizado no cromossomo 17q21.31, o gene *CRHR1* codifica o receptor CRHR1 acoplado a proteína G, que liga os neuropeptídeos aos seus receptores (111). Este receptor tem um importante papel na ativação do eixo HPA em resposta ao estresse pela ação de liberação de CRH e ACTH para estímulo da produção de cortisol. (111). A SNV *CRHR1* rs110402 (G>A) caracterizada pela presença das bases guanina (G) e adenina (A) na região intrônica do alelo ancestral e variante respectivamente foi associada a alterações no funcionamento do eixo HPA pelo aumento da afinidade do cortisol ao receptor de CRH (111). As frequências dos genótipos nas diferentes populações étnicas no Brasil e no mundo estão apresentadas na **Tabela 4**. O alelo G proporciona maior expressão do gene em comparação ao alelo ancestral, codificado pelo alelo A, acentuando comportamentos aversivos na resposta ao estresse (116). O alelo G foi associado com mais SEPT em pacientes com dor crônica não oncológica (117). A influência da *CRHR1* rs110402 (G>A) no SEPT de pacientes com CCECP ainda é desconhecida.

Localizado no cromossomo 6p21.31, o gene *FKBP5* codifica o FK506 (118), uma co-chaperona acoplada aos RGs que modulam seu funcionamento pela diminuição da sensibilidade dos RGs ao cortisol (118). Com a ligação do cortisol aos RGs, a proteína FKBP5 é trocada pela FKBP4, qual permite a translocação nuclear dos RGs, levando a regulação normal do feedback negativo (118). A SNV *FKBP5* rs1360780 (C>T) é caracterizada pela presença das bases citosina (C) e timina (T), na região intrônica de DNA do alelo ancestral e variante, respectivamente (118). As frequências dos genótipos nas diferentes populações étnicas no Brasil e no mundo estão apresentadas na **Tabela 4**. A SNV *FKBP5* rs1360780 está localizada em uma região acentuadora, a, próximo a elementos funcionais de resposta ao glicocorticoides no íntron 2 do gene (118). O alelo variante T proporciona maior expressão do gene em comparação ao ancestral codificado pelo alelo C, diminuindo a sensibilidade dos RGs ao cortisol, aumentando o tempo de exposição do indivíduo ao cortisol pela alteração do feedback negativo devido a resistência aos RGs, aumentando os comportamentos aversivos na resposta ao estresse (119). Essas alterações ocorrem devido a diferente conformação do DNA pelo alelo variante, no qual o início da transcrição é aumentado em indivíduos com este alelo (118). Em uma meta-análise, indivíduos com alelo T expostos a ACEs apresentaram maior risco de SEPT e depressão (120) A influência da SNV *FKBP5* rs1360780 (C>T) no SEPT de pacientes com CCECP ainda é desconhecida.

Localizado no cromossomo 5q31–32, o gene *NR3C1* codifica os RGs, denominado de NR3C1 (121). O NR3C1 é um fator de transcrição de genes relacionados a resposta ao cortisol,

modulando sua atividade, a homeostase e resposta ao estresse (122). A SNV rs41423247 (C>G) é caracterizada pela presença das bases citosina (C) e guanina (G) na região intrônica de DNA do alelo ancestral e variante, respectivamente (122). As frequências dos genótipos nas diferentes populações étnicas no Brasil e no mundo estão apresentadas na **Tabela 4**. O alelo variante G proporciona maior expressão do gene em comparação ao ancestral codificada pelo alelo C, aumentando a sensibilidade aos RGs, por sua vez levando a menores níveis de cortisol (122). A SNV rs41423247 (C>G) está localizada no íntron 2 e modula o funcionamento do feedback negativo (123), no qual indivíduos com alelo C apresentam maior sensibilidade ao cortisol e feedback negativo mais curto, levando a menores quantidades de cortisol em menor tempo após resposta ao estresse (123). O alelo ancestral foi associado com diminuição na abundância da isoforma RG alfa que leva a mudança na expressão dos RGs (123). Em pacientes psiquiátricos com SEPT, os indivíduos com o alelo G foram associados a maior risco de SEPT quando associados ao histórico de ACEs e menor suporte social (124). A influência da SNV rs41423247 (C>G) no SEPT de pacientes com CCECP ainda é desconhecida.

Processos inflamatórios e TEPT

Um outro fator que pode contribuir aos SEPT em pacientes com câncer são as citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina 1B (IL1B) e a interleucina 6 (IL6) (68). Citocinas são proteínas multifuncionais envolvidas na ativação ou supressão do sistema imunológico (125). Elas são produzidas pelos leucócitos, células de defesa do organismo, incluindo principalmente os linfócitos T e os macrófagos (125). Sua liberação ocorre durante a ativação imune e o estímulo contínuo devido a fatores como estresse psicológico relacionado a experiência do câncer podem levar a uma condição crônica (68).

O estresse crônico e a liberação de citocinas de forma ininterrupta podem resultar em sintomas caracterizados como “comportamento de doença”, na forma de disfunções cognitivas e físicas como fadiga, distúrbios do sono e depressão em pacientes com câncer (68).

As citocinas inflamatórias interagem com o eixo HPA e com os neurotransmissores (68). No primeiro, sua ação pode alterar a regulação do *feedback* negativo, além de causar resistência ao cortisol. (68). Desta forma, a elevação de níveis de cortisol pode contribuir com a resistência às citocinas, que por sua vez teriam uma elevação em sua própria produção e liberação, aumentando os sintomas de “comportamento de doença” (68). Há evidências que as vias de sinalização de citocinas inflamatórias influenciam a ocorrência e a severidade de dores, fadiga, distúrbio de sono e depressão em pacientes com CCECP (126-128).

Além disso, alterações genéticas, como as SNVs, determinam diferenças individuais na ativação ou supressão de citocinas inflamatórias e indicam que a constituição genética também pode influenciar os SEPT de indivíduos (129).

O gene *IL1B* está localizado no cromossomo 2q14 e codifica a citocina pró-inflamatória IL1B (130). A IL1B é uma proteína produzida pelas células de defesa do sangue, como os macrófagos e os linfócitos T, e está associada à infecção aguda (130). A IL1B pode modular e ser regulada pelo cortisol, que está associado com a indução dos sintomas de estresse derivados de respostas físicas e/ou mentais determinadas por estímulos externos do meio ambiente (131). A SNV *IL1B* rs16944 (T>C) é caracterizado pela presença das bases nitrogenadas timina (T) e citosina (C) na região promotora da cadeia de DNA do alelo ancestral e do alelo variante, respectivamente. O alelo T proporciona uma maior expressão de IL1B em comparação à interleucina codificada pelo alelo C, e assim, favorece a produção de citocinas pró-inflamatórias (130). As frequências dos genótipos nas diferentes populações étnicas no Brasil e no mundo estão apresentadas na **Tabela 4**. A SNV *IL1B* rs16944 (T>C), pode alterar a expressão do gene por meio da alteração da ligação de fatores de transcrição, como a proteína de ligação TATA, e o fator de transcrição PU.1 (130). O alelo C da SNV *IL1B* rs16944 (T>C) do gene foi associado como um fator de maior vulnerabilidade a maiores SEPT (132). A influência da SNV *IL1B* rs16944 (T>C) no SEPT de pacientes com CCECP ainda é desconhecida.

A IL6 é uma proteína codificada pelo gene *IL6* que está localizado no cromossomo 7p15-p21 (133). A IL6 é produzida em resposta a feridas em tecidos e ao estresse, contribuindo a resposta aguda a tais situações (133). Sua desregulação e produção exacerbada tem sido associadas a efeitos patológicos no efeito de inflamação crônica (133). A variante *IL6* rs1800795 (G>C) está localizada na região promotora do gene (133). O alelo G foi associado a um aumento de produção de *IL6* em comparação ao alelo C, aumentando os processos de inflamação (134, 135). As frequências dos genótipos nas diferentes populações étnicas no Brasil e no mundo são apresentadas na **Tabela 4**. No entanto, o alelo G foi associado a resiliência a potenciais eventos traumáticos (136) e o alelo C com SEPT em pacientes psiquiátricos expostas a trauma de guerra (137). A influência da SNV *IL6* rs1800795 (G>C) no SEPT de pacientes com CCECP ainda é desconhecida.

Serotonina e TEPT

Em relação aos neurotransmissores, as citocinas podem influenciar negativamente sua síntese, liberação e recaptação de dopamina, norepinefrina e 5-hidroxitriptamina (5-HT), a

serotonina (68) pela ativação de enzimas que quebram o triptofano, não permitindo a metabolização de triptofano em serotonina (68). A 5-HT é um neurotransmissor relacionado ao controle do humor (68) e a modulação negativa em 5-HT devido a alterações nos níveis de citocinas podem levar a sintomas de hostilidade, impulsividade, reatividade, depressão, ideação suicida e podem causar ou exacerbar os SEPT em pacientes com câncer (68).

O gene triptofano hidroxilase (*TPH1*) está localizado no cromossomo 11 e codifica a enzima TPH1 (138). O *TPH1* catalisa o processo da biossíntese da serotonina (139), codifica a enzima triptofano hidroxilase 1 relacionado a síntese de serotonina (140), e é responsável pela síntese e ação da serotonina em órgãos periféricos (139), sendo relacionado a comportamentos agressivos, esquizofrenia, alcoolismo, abuso de drogas, e depressão (141). A SNV *TPH1* rs1800532 (G>T) do gene *TPH1* é caracterizado pela presença das bases nitrogenadas guanina (G) e timina (T) no íntron 7 da cadeia de DNA do alelo ancestral e do alelo variante, respectivamente (138). O genótipo variante T proporciona uma menor expressão de *TPH1* em comparação à enzima codificada pelo alelo ancestral G, e assim, favorece a menor produção de 5-HT (138). As frequências dos genótipos nas diferentes populações étnicas no Brasil e no mundo estão apresentadas na **Tabela 4**. O alelo T foi associado ao desenvolvimento de depressão em pacientes com tentativa de suicídio (141), fazendo parte do processo de patogênese da depressão (141), podendo estar relacionada aos SEPT. A influência da SNV *TPH1* rs1800532 (G>T) nos SEPT de pacientes com CCECP ainda é desconhecida.

O gene receptor 5-hidroxitriptamina 1A (*HTR1A*) está localizado no cromossomo 5 e codifica o receptor 1A da 5-HT (142). O *HTR1A* é um receptor de proteína-G acoplada e é expressa no autorreceptor pré-sináptico e em outras estruturas do cérebro como o hipocampo, córtex frontal e hipotálamo (143), áreas envolvidas no humor, emoção e resposta ao estresse (143). A SNV *HTR1A* rs6295 (C>G) é caracterizada pela presença das bases nitrogenadas citosina (C) e guanina (G) na região 3'-não traduzida da cadeia de DNA do alelo ancestral e do alelo variante, respectivamente. O alelo variante G proporciona uma maior expressão do receptor em comparação ao receptor codificado pelo alelo ancestral C, e assim, favorece a ligação da 5-HT nos microRNAs (142). As frequências dos genótipos nas diferentes populações étnicas no Brasil e no mundo estão apresentadas na **Tabela 4**. observada uma relação entre a SNV e maior incidência de abuso de álcool, hospitalização psiquiátrica, tentativa de suicídio e transtornos mentais, como a depressão e SEPT em pacientes com histórico de ACEs (144). A influência da SNV *HTR1A* rs6295 (C>G) nos SEPT de pacientes com CCECP ainda é desconhecida.

Tabela 4. Frequência do alelo variante das variantes de base única *CRHR1* rs110402 (G>A), *FKBP5* rs1360780 (C>T), *NR3C1* rs41423247 (G>C), *IL1B* rs16944 (T>C), *IL6* rs1800795 (G>C), *TPH1* rs1800532 (G>T) e *HTR1A* rs6295 (C>G) descritas no Arquivo Brasileiro Online de Mutações (ABraOM) e no International HapMap Consortium

Genes	Referência da SNV	MAF (%)	MAF (%)
		ABraOM	HapMap
<i>CRHR1</i>	rs110402	40,5	40,1
<i>FKBP5</i>	rs1360780	65,1	39,9
<i>NR3C1</i>	rs41423247	29,2	44,2
<i>IL1B</i>	rs16944	58,9	49,7
<i>IL6</i>	rs1800795	74,8	35,2
<i>TPH1</i>	rs1800532	34,5	48,0
<i>HTR1A</i>	rs6295	50,2	49,6

SNV: Variante genética de nucleotídeo único. MAF: minor allele frequency. ABraOM: Arquivo Brasileiro Online de Mutações. HapMap: International HapMap Consortium

Interação gene-ambiente

O risco de desenvolvimento do câncer abrange fatores de risco como tabagismo, etilismo, alimentação, poluição e exposição a substâncias químicas e radiação (8), e também por fatores genéticos como SNVs em genes associados ao silenciamento ou alteração do funcionamento de supressores tumorais e por consequência aumento na expressão de oncogenes (145). Da mesma forma, a vulnerabilidade para transtornos mentais, como os SEPT, está relacionada a fatores demográficos como status socioeconômico e ACEs, e fatores genéticos como SNVs em genes associados ao funcionamento do eixo HPA (146), e de vias de citocinas (132) e serotonina (143).

Assim, é necessário compreender o efeito da interação entre efeitos ambientais e genéticos no desenvolvimento de transtornos mentais (108). A expressão “a genética carrega a arma, mas o ambiente que a dispara” (145), indica que existe uma interpolação entre os fatores de vulnerabilidade biológica que interagem com aspectos ambientais para aumentar o risco da apresentação de transtornos mentais (108).

A integração de ferramentas da epidemiologia e genética é conhecida como interação gene-ambiente (GxA) (147). A interação GxA pode ser definida como um efeito diferente de um genótipo no risco a uma doença em pessoas com exposições ambientais diferentes (147). Esse estudo pode levar a maior precisão na avaliação das influências genéticas e ambientais (147).

Sabemos que indivíduos com histórico de ACEs apresentam alterações no eixo HPA na infância e na vida adulta, como a acentuação do feedback negativo levando a menores níveis de cortisol (120). As SNVs também estão relacionadas com o impacto no funcionamento do eixo HPA (120). Alterações no eixo, como menores níveis de cortisol por sua vez aumentam a vulnerabilidade a transtornos mentais, como os SEPT (120). Logo, análise estatística de mediação entre variáveis é o ponto chave na compreensão de tais interações (148).

A mediação é um modelo de análise de interação que denomina o impacto de um antecedente causal nas variáveis de interesse (148). Em um exemplo de modelo de mediação apresentado na **Figura 2**, observamos as ACEs e as variantes genéticas como variáveis antecedentes, e as variantes genéticas e os SEPT como variáveis de consequência (148). Desta forma, é esperado que as ACEs podem afetar os SEPT com a intervenção das variantes genéticas (148). O caminho dos ACEs aos SEPT sem passar pelas variantes genéticas é chamado de Efeito Direto (148). O caminho dos ACEs aos SEPT passando pelas variantes genéticas é chamado de Efeito Indireto, que representa a influência significativa entre todas as variáveis (148).

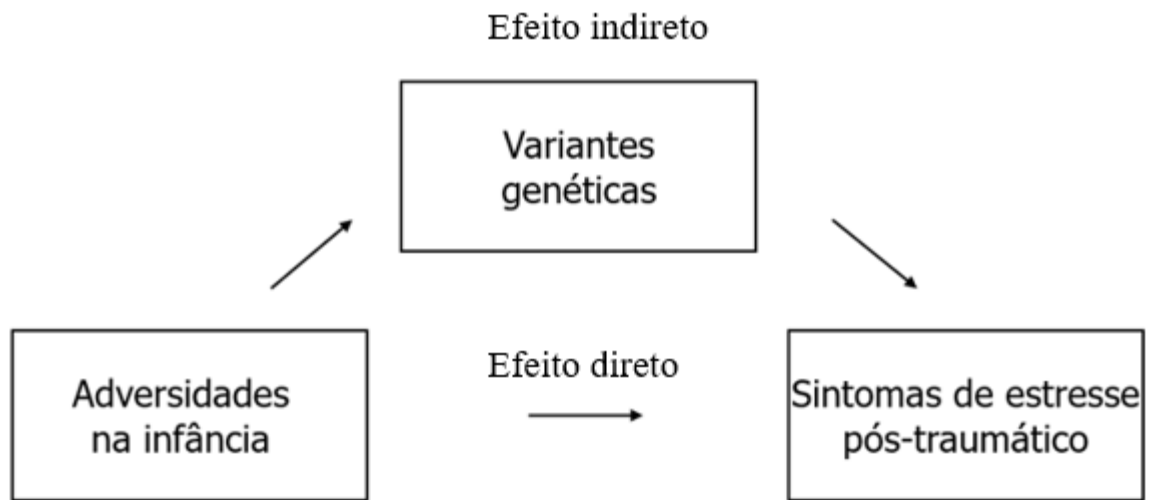


Figura 2. Representação esquemática do modelo de mediação proposto por Hayes utilizando a variável adversidades na infância no eixo X, variantes genéticas no eixo M e sintomas de estresse pós-traumático no eixo Y

Justificativa

No mundo, o CCECP atingiu 715 mil pessoas, e no Brasil foi responsável pela morte de mais de 10 mil pessoas em 2020 (2). Além disso, a presença de SEPT, ansiedade e depressão nessa população produzem grande demanda dos serviços e dos profissionais da saúde, desta forma a identificação e cuidados especializados poderão atenuar o sofrimento psíquico dos pacientes com CCECP. Além disso, a pandemia de COVID-19 impactou os serviços de saúde, resultando em atrasos em diagnósticos, tratamentos e programas de prevenção em câncer, possivelmente afetando a sobrevivência e a saúde mental dos pacientes com CCECP.

Até onde atinge nosso conhecimento, não há estudos que avaliem características demográficas, psicossociais e os SEPT em pacientes com CCECP e que relacionem as referidas SNVs ao SEPT em pacientes com CCECP. Sendo a compreensão e avaliação da saúde mental de pacientes com CCECP de extrema importância durante a experiência do câncer, e com intuito de ampliar o conhecimento do impacto de SNVs na trajetória de transtornos mentais em pacientes com CCECP, nos pareceu interessante avaliar as diferenças entre os grupos, o impacto das SNVs nos SEPT e a mediação entre ACEs, SNVs e os SEPT.

OBJETIVOS

Objetivo geral

Avaliar os SEPT de pacientes com CCECP antes e durante a pandemia de COVID-19.

Objetivos específicos

- Verificar se há diferença nas características sociodemográficas (idade, sexo, estado civil, religião, renda mensal, hábitos do tabagismo e do etilismo) psicológicas (histórico de depressão e adversidades na infância) para pacientes com CCECP nos grupos pré-pandemia e pandemia;
- Verificar se as características sociodemográficas influenciam os SEPT dos pacientes com CCECP;
- Verificar se as características psicológicas influenciam os SEPT dos pacientes com CCECP;
- Verificar se os genótipos das SNVs *CRHR1* rs110402 (G>A), *FKBP5* rs1360780 (C>T), *NR3C1* rs41423247 (G>C), *IL1B* rs16944 (T>C), *IL6* rs1800795 (G>C), *TPH1* rs1800532 (G>T) e *HTR1A* rs6295 (C>G) influenciam os SEPT dos pacientes com CCECP;
- Verificar o impacto da mediação entre o histórico de ACEs e as SNVs *CRHR1* rs110402 (G>A), *FKBP5* rs1360780 (C>T), *NR3C1* rs41423247 (G>C), *IL1B* rs16944 (T>C), *IL6* rs1800795 (G>C), *TPH1* rs1800532 (G>T) e *HTR1A* rs6295 (C>G) nos SEPT dos pacientes com CCECP.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Aspectos éticos

Todos os procedimentos inerentes ao estudo foram realizados após a assinatura dos pacientes com CCECP do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (**Anexo 3**) que aceitaram participar do estudo proposto. O nosso estudo teve início após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Pró-Reitoria de Pesquisa da Universidade de Campinas (UNICAMP), pelo nº do CAAE: 11592918.7.0000.5404 (**Anexo 4**).

População do estudo

De forma prospectiva, foram avaliados 155 pacientes com CCECP e atendidos no Ambulatório de Oncologia Clínica do Hospital de Clínicas da UNICAMP, durante o período de 3 de julho de 2019 a 5 de setembro de 2022. Devido a pandemia de COVID-19, houve uma paralisação nas atividades de pesquisa de março de 2020 a janeiro de 2022 (**Figura 3**).

Devido as restrições da pandemia de COVID-19, as atividades em pesquisa no Hospital de Clínicas da UNICAMP ficaram suspensas de março de 2020, havendo a retomada das atividades de pesquisa em fevereiro de 2022. Tal retorno foi possível após autorização pelo programa de Pós-Graduação, no qual o pesquisador seguiu as obrigações devidas de vacinas e cuidados no Hospital.

Para a avaliação do impacto da pandemia de COVID-19 como um efeito estressor, nós categorizamos os pacientes em dois grupos: pré-pandemia (n= 76) e pandemia (n= 79). O fluxograma das atividades do projeto está apresentado na **Figura 3**.

Foram incluídos no estudo os pacientes com CCECP localizado na cavidade oral, orofaringe, hipofaringe, nasofaringe ou laringe; com tumores classificados em todos os estágios (estágios TNM I, II, III ou IV) e aqueles com idade superior a 18 anos.

Além disso, foram incluídos no estudo os pacientes que haviam sido diagnosticados com CCECP há mais de um mês e menos de dois anos, de acordo com as normas da Associação Americana de Psiquiatria (APA) para avaliação dos SEPT-RC (69).

Os pacientes com alterações cognitivas, iletrados ou aqueles não fluentes em português, não foram inseridos neste estudo.

Os pacientes que apresentaram quaisquer reações emocionais frente aos questionamentos advindos da pesquisa, foram encaminhados para a equipe de psicologia, sendo o pesquisador responsável de realizar os devidos esclarecimentos ao profissional de psicologia.

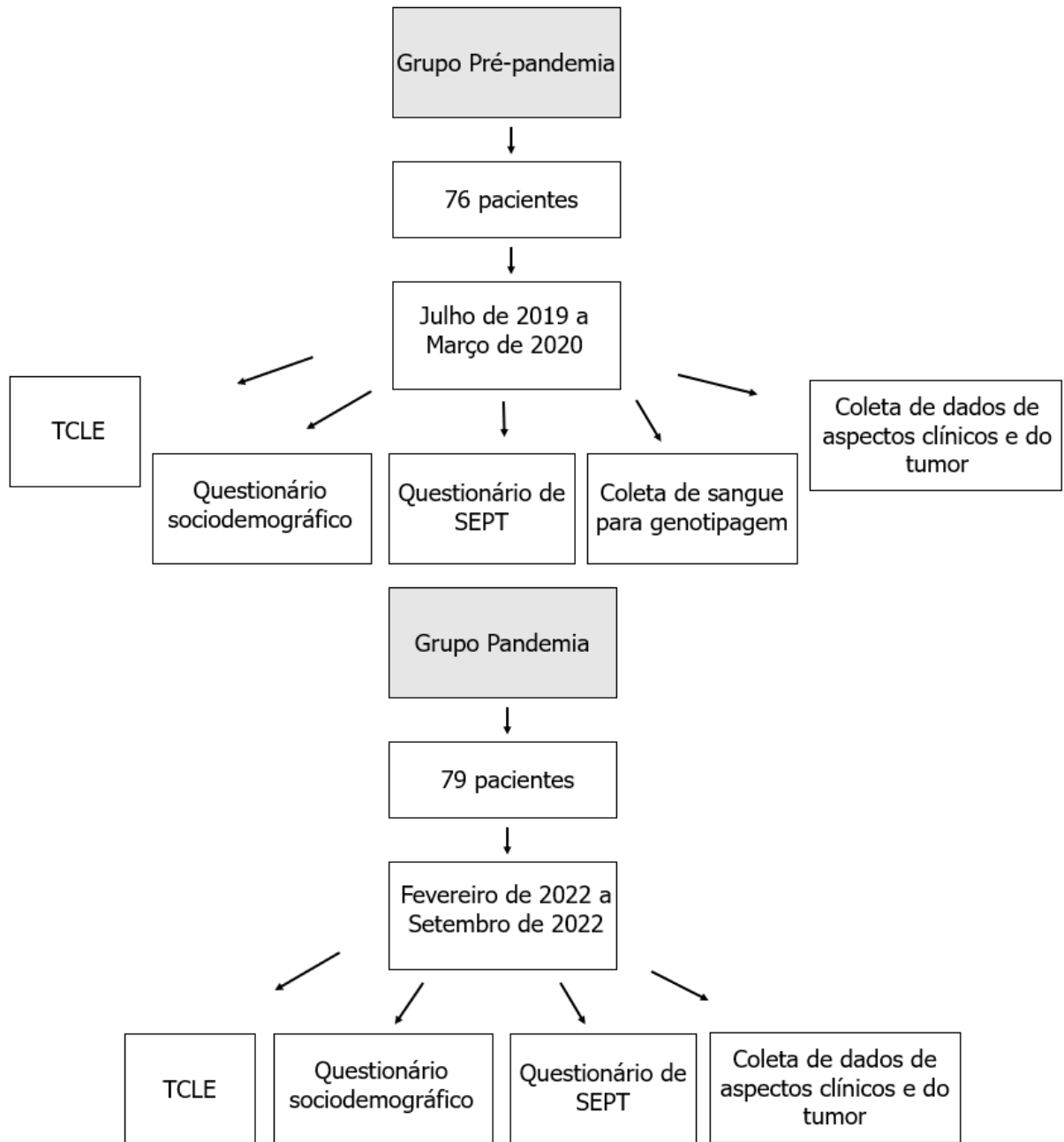


Figura 3. Fluxograma das atividades de pesquisa realizadas no Ambulatório de Oncologia do Hospital de Clínicas da Universidade de Campinas. Apresentação dos grupos, datas de início e término da coleta de dados e sangue, número de pacientes, questionários aplicados, e coleta de sangue para genotipagem em pacientes com câncer de cabeça e pescoço

Características sociodemográficas dos pacientes

Os dados relacionados as características sociodemográficas: idade, sexo, estado civil, orientação religiosa, ganho mensal, tabagismo, etilismo, histórico de depressão e impacto da pandemia foram obtidos por meio de questionário específico (**Anexo 5**). Para os dados de pacientes colhidos durante a pandemia, houve acréscimo de: diagnóstico de COVID-19 (sim ou não), vacinação para COVID-19 (sim ou não e número de doses), necessidade de internação ambulatorial ou em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) devido a COVID-19 (sim ou não) e a descrição de atrasos durante a experiência do câncer devido a pandemia de COVID-19 (sim ou não e descrição dos atrasos) (**Anexo 5**).

A idade dos pacientes foi calculada no momento do preenchimento do questionário. O sexo foi classificado como masculino e feminino. O estado civil foi classificado como solteiro, divorciado, viúvo e casado (casamento civil ou união estável). A orientação religiosa foi classificada como praticante de qualquer religião e não praticante (**Anexo 5**).

Para categorização de pacientes com hábitos do tabagismo e etilismo, utilizamos os conceitos propostos por Freedman et al. (1996) (149) e Huang et al. (2003) (150), respectivamente. Foram considerados fumantes aqueles que relataram o hábito frequente de tabagismo, ex-fumantes aqueles que cessaram o hábito de tabagismo a pelo menos cinco anos e não fumantes os que nunca possuíram tal hábito (149). Os que nunca ingeriram bebida alcoólica ou ingeriram menos de 20 drinques em toda a vida foram considerados não etilistas, e aqueles que ingeriram um ou mais drinques pelo menos uma vez por semana de forma regular foram considerados etilistas (150). A definição de drink foi a de uma lata de cerveja (355 mL), uma taça de vinho (148 mL) ou uma dose de bebida destilada (44 mL), de acordo com o padrão estabelecido pelo Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos (151). Para categorização do histórico de depressão, foi classificado como sim os pacientes com histórico de depressão diagnosticado por profissional da saúde mental, uso de medicamentos psiquiátricos e acompanhamento psicológico, ou não (**Anexo 5**).

As informações referentes a pandemia foram coletadas através do autorrelato dos pacientes, sendo o diagnóstico de COVID-19 classificado em sim ou não, para vacinação para COVID-19 foi classificado com nenhuma, uma, duas, três, ou quatro doses, necessidade de internação ambulatorial ou em UTI foi classificado como sim ou não, e atrasos durante a experiência do câncer que abrangia início de sintomas do câncer, procura de serviços médicos em seu município, realização de exames de imagem e biópsia, encaminhamento ao Hospital

para acompanhamento e tratamento, foi formulada uma questão aberta que foi categorizada a partir das respostas dos pacientes (**Anexo 5**).

Aspectos clínicos e do tumor dos pacientes com CCECP

Os dados relativos à identificação de dados clínicos como localização, diferenciação e estágio do tumor e tratamento foram obtidos dos prontuários de cada paciente pelo pesquisador responsável pelo estudo.

Para os pacientes com CCECP, foram descritos tumores na cavidade oral, orofaringe, nasofaringe, hipofaringe ou laringe. Os graus de diferenciação do tumor foram bem, moderadamente, pouco diferenciados e indiferenciados.

Avaliação do diagnóstico de CCECP foi conduzido de acordo com o sistema TNM do Comitê Americano de Estágio do Câncer, assim como a OMS (10).

Como tratamentos foram considerados a cirurgia, quimioterapia, radioterapia, em caráter curativo ou paliativo (12). Os exames de imagem e anatomopatológicos foram realizados no Hospital de Clínicas da UNICAMP.

Avaliação dos sintomas de TEPT dos pacientes

Os SEPT foram identificados por meio do questionário PCL-C inclui 17 questões relacionadas a recordações aflitivas, comportamento de evitação e reatividade. A resposta de cada pergunta utilizou uma escala de números que varia de um (nada) a cinco (muito), com resultados variando de 17 a 85 pontos (**Anexo 6**). Vale comentar que o PCL-C foi adaptado e validado para a língua portuguesa (152).

Ao aplicar a escala, o pesquisador solicitou aos pacientes que respondessem todas as questões com referência ao momento do diagnóstico de câncer, de forma que as “situações estressantes do passado”, assim como os outros sintomas do questionário retomassem este ponto no tempo.

Os critérios propostos pela APA através do DSM-IV para o diagnóstico de TEPT que podem ser avaliados por este questionário são: sintomas de intrusão, caracterizados pela presença de um sintoma significativo nas questões 1 à 5; sintomas de evitação pela presença de três sintomas nas questões de 6 à 12; e de reatividade pela presença de dois sintomas significativos nas questões 13 à 17 (152).

Os SEPT significativos foram definidos por pelo menos um sintoma de intrusão (com pontuação de 3 ou mais em pelo menos uma das cinco questões), pelo menos três sintomas de

evitação (com pontuação de 3 ou mais em pelo menos três das sete questões), e pelo menos dois sintomas de reatividade (com pontuação de 3 ou mais em pelo menos duas das cinco questões). Apresentar os 3 sintomas significativos por essa pontuação (cluster) foi um indicativo de SEPT-RC, enquanto apresentar 2 sintomas significativos foram considerados SEPT-RC parcial (69). Pacientes de ambos os grupos (pré-pandemia e pandemia) responderam o PCL-C.

Avaliação das adversidades na infância dos pacientes

As questões referentes ao questionário das ACEs se encontram no questionário sociodemográfico (**Anexo 3**) e foram baseadas no modelo de Felitti et al., 1998 (103), de adversidades anteriores aos 18 anos dos pacientes. A pontuação de ACEs foi dividida em três domínios baseadas em nove questões: abuso sexual (uma questão), que avaliou se um adulto tocou ou tentou tocar o indivíduo sexualmente ou o forçou a realizar atividades sexuais; abuso físico/emocional (duas questões), que avaliaram se os pais ou adultos que moravam com o indivíduo haviam os batido ou insultado; e disfunções ambientais (seis questões); que avaliaram se o indivíduo havia morado com um adulto com depressão ou com doenças mentais, problemas com bebida, que usavam drogas ilícitas, que haviam sido presas, se os pais haviam se divorciado, ou presenciaram violência doméstica entre os pais ou adultos que moravam na sua casa. A cada resposta afirmativa foi somado um ponto, sendo categorizado entre dois pontos ou mais como proposto por Kelly-Irving 2013 (153) para ACEs cumulativos.

Seleção das SNVs

Uma abordagem de gene candidato foi aplicada para identificar as SNVs associadas com a resposta ao estresse psicológico e saúde mental. Entre os genes selecionados estão o *CRHR1*, *FKBP5* e *NR3C1* do eixo HPA, que apresentam um papel vital na liberação de cortisol e o mecanismo de feedback negativo (14, 16, 17, 24). Adicionalmente, o *IL1B* e *IL6* foram escolhidos devido seu envolvimento na resposta inflamatória e sua associação com a neurotoxicidade e estresse psicológico (20,21,25,26). Por último, o *TPH1* e *HTR1A* foram incluídos devido seu papel crucial nas vias de neurotransmissão e sua associação com o bem-estar psicológico (22,23). Subsequentemente, sete SNVs nesses genes, com uma frequência do alelo ancestral maior que 10% no 1000 *Genomes Dataset*, e com associações com estresse psicológico foram identificados. Foram incluídas três SNVs em genes no eixo HPA *CRHR1* rs110402 (G>A), *FKBP5* rs1360780 (C>T), e rs41423247 (G>C), duas nas vias inflamatórias

IL1B rs16944 (T>C) e *IL6* rs1800795 (G>C), e duas nas vias de neurotransmissão *TPH1* rs1800532 (G>T) e *HTR1A* rs6295 (C>G).

Determinação dos genótipos das SNVs

O estudo molecular foi realizado em amostras de DNA de leucócitos do sangue periférico que foram obtidas por meio da punção venosa que foi realizada no Ambulatório de Oncologia Clínica do Hospital de Clínicas da UNICAMP, somente no primeiro encontro, não se fazendo necessário obtenção de amostras de DNA no seguimento da pesquisa. Nenhum material adicional foi coletado.

A coleta de sangue foi realizada somente nos pacientes do grupo pré-pandemia (n= 76). Devido as restrições de espaço e pessoal no ambulatório de Oncologia referentes a pandemia de COVID-19, não foi realizada a coleta de sangue do grupo pandemia.

Extração do DNA

O DNA genômico dos indivíduos inseridos no estudo foi obtido das amostras de leucócitos do sangue periférico por meio da técnica de extração de DNA com cloreto de lítio e proteinase K (154). Em cada amostra, a concentração do DNA foi determinada por meio do espectrofotômetro NanoDrop ND-1000 (NanoDrop Technologies). Até o momento da genotipagem, o DNA foi armazenado a -20 °C.

Genotipagem das SNVs

Os genótipos das SNVs *CRHR1* rs110402 (G>A), *FKBP5* rs1360780 (C>T), *NR3C1* rs41423247 (G>C), *IL1B* rs16944 (T>C), *IL6* rs1800795 (G>C), *TPH1* rs1800532 (G>T), e *HTR1A* rs6295 (C>G) foram identificados por meio da reação em cadeia da polimerase (PCR) em tempo real (RT) utilizando os ensaios com sondas TaqMan® (Applied Biosystems®) (ensaios n°: C_2544843_10, C_8852038_10, C_86507873_10, C_1839943_10, C_1839697_20, C_8940793_10 e C_11904666_10 respectivamente).

A PCR-RT foi realizada com a utilização de cerca de 20 ng de DNA, de acordo com o método recomendado pelo fabricante das sondas TaqMan®. De forma sucinta, foram adicionados 0,5 µl de *SNV Genotyping Assay Mix* 1X (que contém dois pares de sondas e dois fluorocromos detectores: FAM® e VIC®), 5 µl de *TaqMan® Universal PCR Master Mix* 1X, que contém a AmpliTaqGold® DNA polimerase, desoxiribonucleotídeos (dNTPs) e o tampão com componentes otimizadores da reação e H₂O para um volume final de 10 µl. As condições

de amplificação consistiram na ativação inicial da AmpliTaq Gold® a 95 °C por 10 minutos, seguidos de 40 ciclos de incubação a 92 °C por 15 segundos e a 60 °C por 1 minuto. Os resultados foram visualizados por meio do programa *TaqMan® Genotyper* (Applied Biosystems®) e a identificação dos três possíveis genótipos (homozigoto ancestral, heterozigoto e homozigoto variante) de cada SNV foi realizada (**Figura 4**).

Vale comentar que controles positivos (amostras genotipadas anteriormente com os genótipos homozigoto ancestral, heterozigoto e homozigoto variante) e um controle negativo (substituição da amostra de DNA por água estéril) foram utilizados em todas as reações. Além disso, 15% das amostras foram genotipadas em duplicata, como controle de qualidade do procedimento.

Todos os procedimentos técnicos descritos foram realizados pela pesquisadora Dra. Juliana Carron no Laboratório de Genética do Câncer da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP.

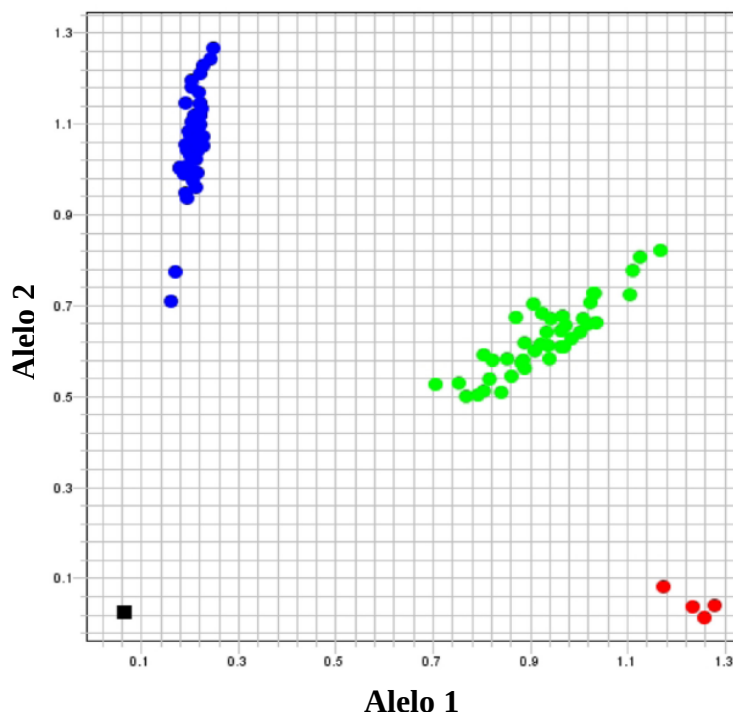


Figura 4. Representação esquemática de um gráfico de pontos com as distribuições dos genótipos de um dos polimorfismos estudados em cuidadores informais de pacientes com carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço em cuidados paliativos analisados pelo programa *TaqMan® Genotyper* (Applied Biosystems®) após a reação em cadeia da polimerase. O alelo 1 (eixo X) e o alelo 2 (eixo Y) representam o alelo variante e ancestral do polimorfismo, respectivamente. Os círculos azuis, verdes e vermelhos representam, respectivamente, genótipos homozigotos selvagens, heterozigotos e homozigotos variantes. O quadrado em preto representa o controle negativo (água estéril) da reação

Interação GxA

A interação GxA foi examinada com objetivo de compreender a relação entre os SEPT, as ACEs e as variantes genéticas. A variável SEPT foi o resultado da relação entre ACEs (preditor) e as SNVs dos genes supracitados (mediador) (148). Os modelos de regressão foram realizados, com resultados dos efeitos direto (ACEs nas SNVs) e efeitos indiretos (SEPT como resultado entre ACEs e SNVs) (148). O efeito mediador foi quantificado por uma regressão, estimando SEPT através dos ACEs, sendo controladas pelas SNVs (148).

Análise estatística

O banco de dados foi gerenciado por meio da plataforma on-line denominada REDCapTM (redcap.fcm.unicamp.br), no qual todas as informações obtidas foram armazenadas.

O tamanho amostral e poder estatístico foi calculado utilizando G*Power tool (gpower.hhu.de). Para a avaliação dos SEPT com um tamanho de efeito médio (155), ($\alpha=0,05$, poder= 0,80, e cinco preditores), com um tamanho amostral esperado de 92 pacientes. Entretanto, devido a pandemia de COVID-19, a equipe de pesquisa foi impossibilitada de coletar amostras de sangue dos pacientes durante este período. Desta forma, os resultados referentes a genética são somente preliminares e alertam para avaliação com cuidado.

A homogeneidade das questões dos questionários de SEPT e depressão foram avaliados pelo cálculo de coeficiente alfa de Cronbach, no qual coeficientes acima de 0.70 foram considerados aceitáveis.

O teste de verificação do equilíbrio de Hardy-Weinberg (HW) foi realizado com o intuito de verificar se ocorreu distribuição preferencial de algum dos genótipos das referidas SNVs nos indivíduos do nosso estudo (156).

Inicialmente, a significância estatística das diferenças entre os três grupos analisados foi calculada por meio do teste qui-quadrado (χ^2) ou teste exato de Fisher e o teste de Mann-Whitney, devido a não normalidade dos dados. Variáveis significativas com valor de $p < 0,10$ da análise bivariada foram incluídas na regressão multivariada linear utilizando o método *backward*.

Para realizar a análise de mediação proposta por Hayes (2013) (148) para interação G x A, foi utilizada o macro PROCESS. O modelo 4 para efeito de mediação foi calculado com 5.000 amostras de *bootstrapping*. Um intervalo de confiança de 95%, corrigido por viés nos produtos das relações foram utilizadas para avaliar a evidência da mediação.

Todas as análises foram realizadas por meio do programa estatístico SPSS 21.0 (SPSS Incorporation), e valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados e a discussão dos estudos foram submetidos para publicação na revista científica internacional *Head & Neck* com número de identificação ID number HED-23-1158, no momento em processo de revisão, e os dados podem ser consultados no artigo “Post-traumatic stress symptoms in head and neck cancer patients: the impact of the COVID-19 pandemic and gene-environment interaction” (**Apêndice 1**).

CONCLUSÕES

No grupo total, pacientes com CCECP do grupo pré-pandemia, com renda mensal abaixo de um salário-mínimo, com histórico de depressão e com ACEs apresentaram mais SEPT.

No grupo pré-pandemia, pacientes com CCECP mais jovens e com ACEs apresentaram mais SEPT.

No grupo pandemia, pacientes com CCECP com histórico de depressão, que declararam um impacto negativo na experiência do câncer devido a pandemia de COVID-19 e em tratamento paliativo apresentaram mais SEPT.

O genótipo CC do gene *FKBP5* (rs1360780, C>T) mediou em 30% a relação entre ACEs e mais SEPT.

REFERÊNCIAS

1. Mendenhall WM WJ, Pfister DG. In: De Vita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. Treatment of head and neck cancers. . Cancer: Principles & Practice of Oncology. 729-80. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
2. Barsouk A, Aluru JS, Rawla P, Saginala K. Epidemiology, Risk Factors, and Prevention of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Med Sci (Basel)*. 2023;11(2).
3. de Oliveira Santos M, de Lima FCdS, Martins LFL, Oliveira JFP, de Almeida LM, de Camargo Cancela M. Estimativa de incidência de câncer no Brasil, 2023-2025. *Revista Brasileira de Cancerologia*. 2023;69(1).
4. Patterson RH, Fischman VG, Wasserman I, Siu J, Shrime MG, Fagan JJ, et al. Global Burden of Head and Neck Cancer: Economic Consequences, Health, and the Role of Surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020;162(3):296-303.
5. Milani V, Zara ALSA, da Silva EN, Cardoso LB, Curado MP, Ribeiro-Rotta RF. Direct healthcare costs of lip, oral cavity and oropharyngeal cancer in Brazil. *PLoS One*. 2021;16(2):e0246475.
6. Campolina AG, Yuba TY, Decimoni TC, Leandro R, Diz MDPE, Novaes HMD, et al. Health Economic Evaluations of Cancer in Brazil: A Systematic Review. *Front Public Health*. 2018;6:205.
7. Dayyani F, Etzel CJ, Liu M, Ho CH, Lippman SM, Tsao AS. Meta-analysis of the impact of human papillomavirus (HPV) on cancer risk and overall survival in head and neck squamous cell carcinomas (HNSCC). *Head Neck Oncol*. 2010;2:15.
8. Psyrri A, Cohen E. Oropharyngeal cancer: clinical implications of the HPV connection. *Ann Oncol*. 2011;22(5):997-9.
9. Barnes L, Eveson J, Reichart P, Sidransky D. World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics of head and neck tumours. 2005.
10. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(6):1471-4.
11. Licitra L, Felip E. Squamous cell carcinoma of the head and neck: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2009;20:iv121-iv2.
12. Belcher R, Hayes K, Fedewa S, Chen AY. Current treatment of head and neck squamous cell cancer. *Journal of surgical oncology*. 2014;110(5):551-74.
13. Amar A, Chedid HM, Rapoport A, Dedivitis RA, Cernea CR, Brandao LG, et al. Update of assessment of survival in head and neck cancer after regional recurrence. *Journal of oncology*. 2012;2012.
14. Hermes HR, Lamarca ICA. Cuidados paliativos: uma abordagem a partir das categorias profissionais de saúde. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2013;18:2577-88.
15. Silva RCFd, Hortale VA. Cuidados paliativos oncológicos: elementos para o debate de diretrizes nesta área. *Cadernos de saúde pública*. 2006;22:2055-66.
16. Civantos AM, Prasad A, Carey RM, Bur AM, Mady LJ, Brody RM, et al. Palliative care in metastatic head and neck cancer. *Head Neck*. 2021;43(9):2764-77.
17. Mayland CR, Ho QM, Doughty HC, Rogers SN, Peddinti P, Chada P, et al. The palliative care needs and experiences of people with advanced head and neck cancer: A scoping review. *Palliat Med*. 2021;35(1):27-44.
18. Kar A, M R A, Bhaumik U, Rao VUS. Psychological issues in head and neck cancer survivors: Need for addressal in rehabilitation. *Oral Oncol*. 2020;110:104859.
19. Dermody SM, Shuman AG. Psychosocial Implications of COVID-19 on Head and Neck Cancer. *Curr Oncol*. 2022;29(2):1062-8.

20. Yusuf A, Sarfati D, Booth CM, Pramesh CS, Lombe D, Aggarwal A, et al. Cancer and COVID-19 vaccines: a complex global picture. *Lancet Oncol.* 2021;22(6):749-51.
21. Chone CT. Increased mortality from head and neck cancer due to SARS-CoV-2 pandemic. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2021;87(1):1-2.
22. Marinho PRD, Cordeiro GM, Coelho HFC, Brandão SCS. Covid-19 in Brazil: A sad scenario. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2021;58:51-4.
23. Ministry of Health B. Understand the COVID-19 vaccination priority groups Brazilian's Government Website2021 [updated 11-01-2022. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2021-1/janeiro/entenda-a-ordem-de-vacinacao-contr-a-covid-19-entre-os-grupos-prioritarios>.
24. Domingues CMAS. Challenges for implementation of the COVID-19 vaccination campaign in Brazil. *Cad Saude Publica.* 2021;37(1):e00344620.
25. Moura EC, Cortez-Escalante J, Cavalcante FV, Barreto ICHC, Sanchez MN, Santos LMP. Covid-19: temporal evolution and immunization in the three epidemiological waves, Brazil, 2020-2022. *Rev Saude Publica.* 2022;56:105.
26. Governo Federal investiu mais de R\$540 bilhões para o enfrentamento da pandemia no Brasil [Internet]. 2022 [cited 01-10-2024]. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2022/dezembro/governo-federal-investiu-mais-de-r-540-bilhoes-para-o-enfrentamento-da-pandemia-no-brasil>.
27. Seara-Morais GJ, Avelino-Silva TJ, Couto M, Avelino-Silva VI. The pervasive association between political ideology and COVID-19 vaccine uptake in Brazil: an ecologic study. *BMC Public Health.* 2023;23(1):1606.
28. Ssentongo P, Ssentongo AE, Voleti N, Groff D, Sun A, Ba DM, et al. SARS-CoV-2 vaccine effectiveness against infection, symptomatic and severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2022;22(1):439.
29. Watanabe A, Iwagami M, Yasuhara J, Takagi H, Kuno T. Protective effect of COVID-19 vaccination against long COVID syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine.* 2023;41(11):1783-90.
30. Fieselmann J, Annac K, Erdsiek F, Yilmaz-Aslan Y, Brzoska P. What are the reasons for refusing a COVID-19 vaccine? A qualitative analysis of social media in Germany. *BMC Public Health.* 2022;22(1):846.
31. Nery N, Ticona JPA, Cardoso CW, Prates APPB, Vieira HCA, Salvador de Almeida A, et al. COVID-19 vaccine hesitancy and associated factors according to sex: A population-based survey in Salvador, Brazil. *PLoS One.* 2022;17(1):e0262649.
32. Moore DCBC, Nehab MF, Camacho KG, Reis AT, Junqueira-Marinho MF, Abramov DM, et al. Low COVID-19 vaccine hesitancy in Brazil. *Vaccine.* 2021;39(42):6262-8.
33. Oliveira BLCA, Campos MAG, Queiroz RCS, Alves MTSS, Souza BF, Santos AMD, et al. Prevalence and factors associated with covid-19 vaccine hesitancy in Maranhão, Brazil. *Rev Saude Publica.* 2021;55:12.
34. Vieira Rezende RP, Braz AS, Guimarães MFB, Ribeiro SLE, Abreu Vieira RMR, Bica BE, et al. Characteristics associated with COVID-19 vaccine hesitancy: A nationwide survey of 1000 patients with immune-mediated inflammatory diseases. *Vaccine.* 2021;39(44):6454-9.
35. Prabani KIP, Weerasekara I, Damayanthi HDWT. COVID-19 vaccine acceptance and hesitancy among patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Public Health.* 2022;212:66-75.
36. Bor A, Jørgensen F, Petersen MB. Discriminatory attitudes against unvaccinated people during the pandemic. *Nature.* 2023;613(7945):704-11.
37. The Lancet Regional Health-Europe. The Vaccinated and unvaccinated need to coexist with tolerance and respect. *Lancet Reg Health Eur.* 2022;13:100326.

38. Madanay F, McDevitt RC, Ubel PA. Hydroxychloroquine for COVID-19: Variation in Regional Political Preferences Predicted New Prescriptions after President Trump's Endorsement. *J Health Polit Policy Law*. 2022;47(4):429-51.
39. Câncer RR. Revista Rede Câncer Edição 48 - PUBLICAÇÃO TRIMESTRAL DO INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. *Revista Rede Câncer*. 2021:25-7.
40. De Padova S, Grassi L, Vagheggini A, Belvederi Murri M, Folesani F, Rossi L, et al. Post-traumatic stress symptoms in long-term disease-free cancer survivors and their family caregivers. *Cancer Med*. 2021;10(12):3974-85.
41. Gibson C, O'Connor M, White R, Jackson M, Baxi S, Halkett GK. Silenced: Patients' experiences of voicelessness in head and neck cancer. *Patient Educ Couns*. 2022;105(7):2410-6.
42. Ringash J, Bernstein LJ, Devins G, Dunphy C, Giuliani M, Martino R, et al. Head and Neck Cancer Survivorship: Learning the Needs, Meeting the Needs. *Semin Radiat Oncol*. 2018;28(1):64-74.
43. Lee Y, Lin PY, Chien CY, Fang FM. Prevalence and risk factors of depressive disorder in caregivers of patients with head and neck cancer. *Psychooncology*. 2015;24(2):155-61.
44. Ion RM, Beer MD. Valuing the past: The importance of an understanding of the history of psychiatry for healthcare professionals, service users and carers. *Int J Ment Health Nurs*. 2003;12(4):237-42.
45. Zhang Y, Wang Y, Wu A, Tao X, Li M, Yan D, et al. The Prevalence and Determinants of Return to Work in Head and Neck Cancer Survivors: A Scoping Review. *J Occup Rehabil*. 2023.
46. Frampton M. Psychological distress in patients with head and neck cancer: review. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2001;39(1):67-70.
47. Vehling S, Mehnert-Theuerkauf A, Philipp R, Härter M, Kraywinkel K, Kuhnert R, et al. Prevalence of mental disorders in patients with cancer compared to matched controls - secondary analysis of two nationally representative surveys. *Acta Oncol*. 2022;61(1):7-13.
48. Papadakos J, McQuestion M, Gokhale A, Damji A, Trang A, Abdelmutti N, et al. Informational Needs of Head and Neck Cancer Patients. *J Cancer Educ*. 2018;33(4):847-56.
49. Duffy SA, Ronis DL, Valenstein M, Lambert MT, Fowler KE, Gregory L, et al. A tailored smoking, alcohol, and depression intervention for head and neck cancer patients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15(11):2203-8.
50. Lee JH, Ba D, Liu G, Leslie D, Zacharia BE, Goyal N. Association of Head and Neck Cancer With Mental Health Disorders in a Large Insurance Claims Database. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019;145(4):339-44.
51. Van der Elst S, Bardash Y, Wotman M, Kraus D, Tham T. The prognostic impact of depression or depressive symptoms on patients with head and neck cancer: A systematic review and meta-analysis. *Head Neck*. 2021;43(11):3608-17.
52. StatPearls. 2023.
53. Blacker CJ, Frye MA, Morava E, Kozicz T, Veldic M. A Review of Epigenetics of PTSD in Comorbid Psychiatric Conditions. *Genes (Basel)*. 2019;10(2).
54. van Beek FE, Jansen F, Baatenburg de Jong RJ, Langendijk JA, Leemans CR, Smit JH, et al. Psychological Problems among Head and Neck Cancer Patients in Relation to Utilization of Healthcare and Informal Care and Costs in the First Two Years after Diagnosis. *Curr Oncol*. 2022;29(5):3200-14.
55. Arif R, Marzouki HZ, Silver JA, Al Thomali R, Merdad M, Sadeghi N. Primary prevention of depression in head and neck cancer patients: a scoping review. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2023;280(4):1547-54.

56. Zhang L, Liu X, Tong F, Zhou R, Peng W, Yang H, et al. The prevalence of psychological disorders among cancer patients during the COVID-19 pandemic: A meta-analysis. *Psychooncology*. 2022.
57. Flory JD, Yehuda R. Comorbidity between post-traumatic stress disorder and major depressive disorder: alternative explanations and treatment considerations. *Dialogues Clin Neurosci*. 2015;17(2):141-50.
58. Richardson AE, Morton RP, Broadbent E. Coping strategies predict post-traumatic stress in patients with head and neck cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016;273(10):3385-91.
59. Javidi H, Yadollahie M. Post-traumatic Stress Disorder. *Int J Occup Environ Med*. 2012;3(1):2-9.
60. Oliveira LHD, Santos CSSd. As diferentes manifestações do transtorno de estresse pós traumático (TEPT) em crianças vítimas de abuso sexual. *Revista da SBPH Belo Horizonte* Vol 9, n 1 (jun 2006), p 31-53. 2006.
61. Cloitre M, Hyland P, Bisson JI, Brewin CR, Roberts NP, Karatzias T, et al. ICD-11 Posttraumatic Stress Disorder and Complex Posttraumatic Stress Disorder in the United States: A Population-Based Study. *J Trauma Stress*. 2019;32(6):833-42.
62. Ribeiro WS, Mari JeJ, Quintana MI, Dewey ME, Evans-Lacko S, Vilete LM, et al. The impact of epidemic violence on the prevalence of psychiatric disorders in Sao Paulo and Rio de Janeiro, Brazil. *PLoS One*. 2013;8(5):e63545.
63. Kangas M. DSM-5 Trauma and Stress-Related Disorders: Implications for Screening for Cancer-Related Stress. *Front Psychiatry*. 2013;4:122.
64. Swartzman S, Booth JN, Munro A, Sani F. Posttraumatic stress disorder after cancer diagnosis in adults: A meta-analysis. *Depress Anxiety*. 2017;34(4):327-39.
65. Cordova MJ, Riba MB, Spiegel D. Post-traumatic stress disorder and cancer. *Lancet Psychiatry*. 2017;4(4):330-8.
66. Posluszny DM, Dougall AL, Johnson JT, Argiris A, Ferris RL, Baum A, et al. Posttraumatic stress disorder symptoms in newly diagnosed patients with head and neck cancer and their partners. *Head Neck*. 2015;37(9):1282-9.
67. Abbey G, Thompson SB, Hickish T, Heathcote D. A meta-analysis of prevalence rates and moderating factors for cancer-related post-traumatic stress disorder. *Psychooncology*. 2015;24(4):371-81.
68. Rustad J. Cancer and post-traumatic stress disorder: Diagnosis, pathogenesis and treatment considerations. In: David D, editor. *Palliative & Supportive Care*: Cambridge University Press; 2012. p. 213-23.
69. Moschopoulou E, Hutchison I, Bhui K, Korszun A. Post-traumatic stress in head and neck cancer survivors and their partners. *Support Care Cancer*. 2018;26(9):3003-11.
70. Association AP. *The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th ed., DSM-5)*. Washington, DC.2013.
71. LeardMann CA, McMaster HS, Warner S, Esquivel AP, Porter B, Powell TM, et al. Comparison of Posttraumatic Stress Disorder Checklist Instruments From Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition vs Fifth Edition in a Large Cohort of US Military Service Members and Veterans. *JAMA Netw Open*. 2021;4(4):e218072.
72. Wu X, Wang J, Cofie R, Kaminga AC, Liu A. Prevalence of Posttraumatic Stress Disorder among Breast Cancer Patients: A Meta-analysis. *Iran J Public Health*. 2016;45(12):1533-44.
73. Shand LK, Cowlshaw S, Brooker JE, Burney S, Ricciardelli LA. Correlates of post-traumatic stress symptoms and growth in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Psychooncology*. 2015;24(6):624-34.

74. Shelby RA, Golden-Kreutz DM, Andersen BL. Mismatch of posttraumatic stress disorder (PTSD) symptoms and DSM-IV symptom clusters in a cancer sample: exploratory factor analysis of the PTSD Checklist-Civilian Version. *J Trauma Stress*. 2005;18(4):347-57.
75. Šimunović M, Ljubotina D. Prevalence, Structure and Predictors of Posttraumatic Stress Disorder Symptoms in Croatian Patients Following Breast Cancer. *Psychiatr Danub*. 2020;32(2):187-96.
76. Alkan A, Guc ZG, Senler FC, Yavuzsen T, Onur H, Dogan M, et al. Breast cancer survivors suffer from persistent postmastectomy pain syndrome and posttraumatic stress disorder (ORTHUS study): a study of the palliative care working committee of the Turkish Oncology Group (TOG). *Support Care Cancer*. 2016;24(9):3747-55.
77. Cordova MJ, Studts JL, Hann DM, Jacobsen PB, Andrykowski MA. Symptom structure of PTSD following breast cancer. *J Trauma Stress*. 2000;13(2):301-19.
78. Roth ML, St Cyr K, Harle I, Katz JD. Relationship between pain and post-traumatic stress symptoms in palliative care. *J Pain Symptom Manage*. 2013;46(2):182-91.
79. Hahn EE, Hays RD, Kahn KL, Litwin MS, Ganz PA. Post-traumatic stress symptoms in cancer survivors: relationship to the impact of cancer scale and other associated risk factors. *Psychooncology*. 2015;24(6):643-52.
80. Vazquez D, Rosenberg S, Gelber S, Ruddy KJ, Morgan E, Recklitis C, et al. Posttraumatic stress in breast cancer survivors diagnosed at a young age. *Psychooncology*. 2020;29(8):1312-20.
81. Mehnert A, Koch U. Psychological comorbidity and health-related quality of life and its association with awareness, utilization, and need for psychosocial support in a cancer register-based sample of long-term breast cancer survivors. *J Psychosom Res*. 2008;64(4):383-91.
82. Kornblith AB, Herndon JE, Weiss RB, Zhang C, Zuckerman EL, Rosenberg S, et al. Long-term adjustment of survivors of early-stage breast carcinoma, 20 years after adjuvant chemotherapy. *Cancer*. 2003;98(4):679-89.
83. Camille C, Dimeglio C, Yroni A, Compaci G, Delmas E, Gauché M, et al. Posttraumatic Stress Disorder Symptoms in Lymphoma Patients: A Prospective Study. *Front Psychiatry*. 2020;11:201.
84. Liu L, Yang YL, Wang ZY, Wu H, Wang Y, Wang L. Prevalence and Positive Correlates of Posttraumatic Stress Disorder Symptoms among Chinese Patients with Hematological Malignancies: A Cross-Sectional Study. *PLoS One*. 2015;10(12):e0145103.
85. Black EK, White CA. Fear of recurrence, sense of coherence and posttraumatic stress disorder in haematological cancer survivors. *Psychooncology*. 2005;14(6):510-5.
86. Fenech AL, Van Benschoten O, Jagielo AD, Ufere NN, Topping CEW, Clay M, et al. Post-Traumatic Stress Symptoms in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Transplant Cell Ther*. 2021;27(4):341.e1-.e6.
87. Dhawale TM, Johnson PC, Gaballa MR, Nelson AM, Lavoie MW, Boateng KY, et al. Perception of prognosis, quality of life, and distress in patients receiving chimeric antigen receptor T-cell therapy. *Cancer*. 2022.
88. Amonoo HL, LeBlanc TW, Kavanaugh AR, Webb JA, Traeger LN, Jagielo AD, et al. Posttraumatic stress disorder symptoms in patients with acute myeloid leukemia. *Cancer*. 2021;127(14):2500-6.
89. Liu C, Zhang Y, Jiang H, Wu H. Association between social support and posttraumatic stress disorder symptoms among Chinese patients with ovarian cancer: A multiple mediation model. *PLoS ONE*. 2017;12(5).
90. Pang X, Li F, Zhang Y. The Role of Mental Adjustment in Mediating Post-Traumatic Stress Disorder Symptoms and Social Support in Chinese Ovarian Cancer Patients: A Cross-Sectional Study. *Psychol Res Behav Manag*. 2022;15:2183-91.

91. Mehnert A, Lehmann C, Graefen M, Huland H, Koch U. Depression, anxiety, post-traumatic stress disorder and health-related quality of life and its association with social support in ambulatory prostate cancer patients. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2010;19(6):736-45.
92. Wang Y, Bao Y, Liu L, Ramos A, Wang L. The mediating effect of self-efficacy in the relationship between social support and post-traumatic stress disorder symptoms among patients with central system tumors in China: a cross-sectional study. *Psychooncology*. 2015;24(12):1701-7.
93. Hwang TZ, Lin YH, Liu CY, Kao CC, Huang PC. The Effects of a Supportive Care Program on the Posttraumatic Stress Symptoms of Patients With Oral Cancer After Surgery. *Clin Nurs Res*. 2020;29(8):598-606.
94. Zhang Y, Cui CY, Wang L, Yu XS, Wang Y, Wang XX. The Mediating Role of Hope in the Relationship Between Perceived Stress and Post-Traumatic Stress Disorder Among Chinese Patients with Oral Cancer: A Cross-Sectional Study. *Cancer Management and Research*. 2021;13:393-401.
95. Keszte J, Danker H, Dietz A, Meister E, Pabst F, Vogel HJ, et al. Mental disorders and psychosocial support during the first year after total laryngectomy: a prospective cohort study. *Clin Otolaryngol*. 2013;38(6):494-501.
96. Kangas M, Milross C, Taylor A, Bryant RA. A pilot randomized controlled trial of a brief early intervention for reducing posttraumatic stress disorder, anxiety and depressive symptoms in newly diagnosed head and neck cancer patients. *Psychooncology*. 2013;22(7):1665-73.
97. Boyd JE, Lanius RA, McKinnon MC. Mindfulness-based treatments for posttraumatic stress disorder: a review of the treatment literature and neurobiological evidence. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*. 2018;43(1):7-25.
98. Cillessen L, Johannsen M, Speckens AEM, Zachariae R. Mindfulness-based interventions for psychological and physical health outcomes in cancer patients and survivors: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychooncology*. 2019;28(12):2257-69.
99. Brunnet AE, Silva TL, Soares T, Guimarães ER, Pizzinato A. Dessensibilização e reprocessamento por movimentos oculares (EMDR) para transtorno de estresse pós-traumático: uma revisão sistemática. *Gerais: Revista Interinstitucional de Psicologia*. 2014;7(1):119-31.
100. Portigliatti Pomeri A, La Salvia A, Carletto S, Oliva F, Ostacoli L. EMDR in Cancer Patients: A Systematic Review. *Front Psychol*. 2020;11:590204.
101. Illingworth BJG, Lewis DJ, Lambarth AT, Stocking K, Duffy JMN, Jelen LA, et al. A comparison of MDMA-assisted psychotherapy to non-assisted psychotherapy in treatment-resistant PTSD: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Psychopharmacology*. 2021;35(5):501-11.
102. Hu Z, Kaminga AC, Yang J, Liu J, Xu H. Adverse childhood experiences and risk of cancer during adulthood: A systematic review and meta-analysis. *Child Abuse Negl*. 2021;117:105088.
103. Felitti VJ, Anda RF, Nordenberg D, Williamson DF, Spitz AM, Edwards V, et al. Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the leading causes of death in adults. The Adverse Childhood Experiences (ACE) Study. *Am J Prev Med*. 1998;14(4):245-58.
104. Hughes K, Bellis MA, Hardcastle KA, Sethi D, Butchart A, Mikton C, et al. The effect of multiple adverse childhood experiences on health: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Public Health*. 2017;2(8):e356-e66.

105. Spratt EG, Back SE, Yeatts SD, Simpson AN, McRae-Clark A, Moran-Santa Maria MM, et al. Relationship between child abuse and adult smoking. *Int J Psychiatry Med*. 2009;39(4):417-26.
106. Powers A, Etkin A, Gyurak A, Bradley B, Jovanovic T. Associations Between Childhood Abuse, Posttraumatic Stress Disorder, and Implicit Emotion Regulation Deficits: Evidence From a Low-Income, Inner-City Population. *Psychiatry*. 2015;78(3):251-64.
107. Schnur JB, Dillon MJ, Goldsmith RE, Montgomery GH. Cancer treatment experiences among survivors of childhood sexual abuse: A qualitative investigation of triggers and reactions to cumulative trauma. *Palliat Support Care*. 2018;16(6):767-76.
108. Sarafim-Silva BAM, Duarte GD, Sundefeld MLMM, Biasoli É, Miyahara GI, Bernabé DG. Childhood trauma is predictive for clinical staging, alcohol consumption, and emotional symptoms in patients with head and neck cancer. *Cancer*. 2018;124(18):3684-92.
109. Yehuda R. Hypothalamic-pituitary-adrenal alterations in PTSD: are they relevant to understanding cortisol alterations in cancer? *Brain Behav Immun*. 2003;17 Suppl 1:S73-83.
110. Meewisse M-L, Reitsma JB, De Vries G-J, Gersons BP, Olff M. Cortisol and post-traumatic stress disorder in adults: systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*. 2007;191(5):387-92.
111. De la Cruz-Cano E. Association between FKBP5 and CRHR1 genes with suicidal behavior: A systematic review. *Behav Brain Res*. 2017;317:46-61.
112. Smoller JW. The genetics of stress-related disorders: PTSD, depression, and anxiety disorders. *Neuropsychopharmacology*. 2016;41(1):297-319.
113. Banerjee SB, Morrison FG, Ressler KJ. Genetic approaches for the study of PTSD: Advances and challenges. *Neuroscience letters*. 2017;649:139-46.
114. Efstathiopoulos P, Andersson F, Melas PA, Yang LL, Villaescusa JC, Rüegg J, et al. NR3C1 hypermethylation in depressed and bullied adolescents. *Translational psychiatry*. 2018;8(1):121.
115. Guillén-Burgos HF, Gutiérrez-Ruiz K. Genetic advances in post-traumatic stress disorder. *Revista Colombiana de Psiquiatría (English ed)*. 2018;47(2):108-18.
116. Pape JC, Carrillo-Roa T, Rothbaum BO, Nemeroff CB, Czamara D, Zannas AS, et al. DNA methylation levels are associated with CRF. *Clin Epigenetics*. 2018;10(1):136.
117. Boscarino JA, Erlich PM, Hoffman SN, Zhang X. Higher FKBP5, COMT, CHRNA5, and CRHR1 allele burdens are associated with PTSD and interact with trauma exposure: implications for neuropsychiatric research and treatment. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2012;8:131-9.
118. Szczepankiewicz A, Leszczyńska-Rodziewicz A, Pawlak J, Narozna B, Rajewska-Rager A, Wilkosc M, et al. FKBP5 polymorphism is associated with major depression but not with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2014;164:33-7.
119. Binder EB, Bradley RG, Liu W, Epstein MP, Deveau TC, Mercer KB, et al. Association of FKBP5 polymorphisms and childhood abuse with risk of posttraumatic stress disorder symptoms in adults. *JAMA*. 2008;299(11):1291-305.
120. Wang Q, Shelton RC, Dwivedi Y. Interaction between early-life stress and FKBP5 gene variants in major depressive disorder and post-traumatic stress disorder: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2018;225:422-8.
121. Srivastava N, Prakash J, Lakhan R, Agarwal CG, Pant DC, Mittal B. Influence of Bcl-1 Gene Polymorphism of Glucocorticoid Receptor Gene (NR3C1, rs41423247) on Blood Pressure, Glucose in Northern Indians. *Indian J Clin Biochem*. 2011;26(2):125-30.
122. Peng Q, Yan H, Wen Y, Lai C, Shi L. Association between NR3C1 rs41423247 polymorphism and depression: A PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(39):e12541.

123. Velders FP, Dieleman G, Cents RA, Bakermans-Kranenburg MJ, Jaddoe VW, Hofman A, et al. Variation in the glucocorticoid receptor gene at rs41423247 moderates the effect of prenatal maternal psychological symptoms on child cortisol reactivity and behavior. *Neuropsychopharmacology*. 2012;37(11):2541-9.
124. Lian Y, Xiao J, Wang Q, Ning L, Guan S, Ge H, et al. The relationship between glucocorticoid receptor polymorphisms, stressful life events, social support, and post-traumatic stress disorder. *BMC Psychiatry*. 2014;14:232.
125. Goshen I, Yirmiya R. Interleukin-1 (IL-1): a central regulator of stress responses. *Frontiers in neuroendocrinology*. 2009;30(1):30-45.
126. Dunn LB, Aouizerat BE, Langford DJ, Cooper BA, Dhruva A, Cataldo JK, et al. Cytokine gene variation is associated with depressive symptom trajectories in oncology patients and family caregivers. *Eur J Oncol Nurs*. 2013;17(3):346-53.
127. Alexander K, Cooper B, Paul SM, West C, Yates P, Kober KM, et al. Evidence of associations between cytokine gene polymorphisms and quality of life in patients with cancer and their family caregivers. *Oncol Nurs Forum*. 2014;41(5):E267-81.
128. Pequeno DP, Viaro EG, Carron J, Silva DR, Gaspar KC, Lima CSP, et al. Influence of Sociodemographic Characteristics and Inflammation-Related Gene Variants on the Comfort Level of Caregivers of Patients With Head and Neck Cancer. *J Holist Nurs*. 2021;8980101211046738.
129. Passos IC, Vasconcelos-Moreno MP, Costa LG, Kunz M, Brietzke E, Quevedo J, et al. Inflammatory markers in post-traumatic stress disorder: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *The Lancet Psychiatry*. 2015;2(11):1002-12.
130. Chen H, Wilkins LM, Aziz N, Cannings C, Wyllie DH, Bingle C, et al. Single nucleotide polymorphisms in the human interleukin-1B gene affect transcription according to haplotype context. *Hum Mol Genet*. 2006;15(4):519-29.
131. Nightingale CL, Curbow BA, Wingard JR, Pereira DB, Carnaby GD. Burden, quality of life, and social support in caregivers of patients undergoing radiotherapy for head and neck cancer: A pilot study. *Chronic Illn*. 2016;12(3):236-45.
132. Hovhannisyan L, Stepanyan A, Arakelyan A. Genetic variability of interleukin-1 beta as prospective factor from developing post-traumatic stress disorder. *Immunogenetics*. 2017;69(10):703-8.
133. Ataie-Kachoie P, Pourgholami MH, Morris DL. Inhibition of the IL-6 signaling pathway: a strategy to combat chronic inflammatory diseases and cancer. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2013;24(2):163-73.
134. Tartter M, Hammen C, Bower JE, Brennan PA, Cole S. Effects of chronic interpersonal stress exposure on depressive symptoms are moderated by genetic variation at IL6 and IL1 β in youth. *Brain Behav Immun*. 2015;46:104-11.
135. Ferrari S, Ahn-Luong L, Garnerio P, Humphries S, Greenspan S. Two promoter polymorphisms regulating interleukin-6 gene expression are associated with circulating levels of C-reactive protein and markers of bone resorption in postmenopausal women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003;88(1):255-9.
136. Niitsu K, Houfek JF, Rice MJ, Stoltenberg SF, Kupzyk K, Barron C. Genetic associations with resilience to potentially traumatic events and vantage sensitivity to social support. *Arch Psychiatr Nurs*. 2022;40:147-57.
137. Haxhibeqiri V, Haxhibeqiri S, Topciu-Shufta V, Agani F, Goci Uka A, Hoxha B, et al. The Association of Catechol-O-Methyl-Transferase and Interleukin 6 Gene Polymorphisms with Posttraumatic Stress Disorder. *Psychiatr Danub*. 2019;31(2):241-8.
138. Ono H, Shirakawa O, Kitamura N, Hashimoto T, Nishiguchi N, Nishimura A, et al. Tryptophan hydroxylase immunoreactivity is altered by the genetic variation in postmortem brain samples of both suicide victims and controls. *Molecular Psychiatry*. 2002;7(10):1127-32.

139. Illi A, Setälä-Soikkeli E, Viikki M, Poutanen O, Huhtala H, Mononen N, et al. 5-HTR1A, 5-HTR2A, 5-HTR6, TPH1 and TPH2 polymorphisms and major depression. *Neuroreport*. 2009;20(12):1125-8.
140. Lee SM, Lee S, Kang WS, Jahng GH, Park HJ, Kim SK, et al. Gray Matter Volume Reductions Were Associated with TPH1 Polymorphisms in Depressive Disorder Patients with Suicidal Attempts. *Psychiatry Investig*. 2018;15(12):1174-80.
141. Wigner P, Czarny P, Synowiec E, Bijak M, Białek K, Talarowska M, et al. Association between single nucleotide polymorphisms of TPH1 and TPH2 genes, and depressive disorders. *J Cell Mol Med*. 2018;22(3):1778-91.
142. Wasserman D, Geijer T, Sokolowski M, Rozanov V, Wasserman J. The serotonin 1A receptor C(-1019)G polymorphism in relation to suicide attempt. *Behav Brain Funct*. 2006;2:14.
143. Goçi Uka A, Agani F, Blyta A, Hoxha B, Haxhibeqiri S, Haxhibeqiri V, et al. Role of the Allelic Variation in the 5-Hydroxytryptamine Receptor 1A (HTR1A) and the Tryptophan Hydroxylase 2 (TPH2) Genes in the Development of PTSD. *Psychiatr Danub*. 2019;31(2):256-62.
144. Donaldson ZR, le Francois B, Santos TL, Almli LM, Boldrini M, Champagne FA, et al. The functional serotonin 1a receptor promoter polymorphism, rs6295, is associated with psychiatric illness and differences in transcription. *Transl Psychiatry*. 2016;6(3):e746.
145. Mbemi A, Khanna S, Njiki S, Yedjou CG, Tchounwou PB. Impact of Gene-Environment Interactions on Cancer Development. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(21).
146. Normann C, Buttenschøn HN. Gene-environment interactions between HPA-axis genes and childhood maltreatment in depression: a systematic review. *Acta Neuropsychiatr*. 2020:1-11.
147. Ottman R. Gene-environment interaction: definitions and study designs. *Prev Med*. 1996;25(6):764-70.
148. Hayes AF. *Introduction to mediation, moderation, and conditional process analysis: A regression-based approach*. : Guilford publications; 2013.
149. Freedman A, Michalek A, Marshall J, Mettlin C, Petrelli N, Zhang Z, et al. The relationship between smoking exposure and p53 overexpression in colorectal cancer. *British journal of cancer*. 1996;73(8):902-8.
150. Huang W-Y, Winn DM, Brown LM, Gridley G, Bravo-Otero E, Diehl SR, et al. Alcohol concentration and risk of oral cancer in Puerto Rico. *American journal of epidemiology*. 2003;157(10):881-7.
151. Courtney R. The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General, 2014 Us Department of Health and Human Services Atlanta, GA: Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2014 1081 pp. Online (grey literature): <http://www.surgeongeneral.gov/library/reports/50-years-of-progress>. Wiley Online Library; 2015.
152. Berger W, Mendlowicz MV, Souza WF, Figueira I. Semantic equivalence of the Portuguese version of the Post-Traumatic Stress Disorder Checklist - Civilian Version (PCL-C) for the screening of post-traumatic stress. *Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul*. 2004;26:167-75.
153. Kelly-Irving M, Lepage B, Dedieu D, Lacey R, Cable N, Bartley M, et al. Childhood adversity as a risk for cancer: findings from the 1958 British birth cohort study. *BMC public health*. 2013;13(1):1-13.

154. Woodhead J, Fallon R, Figuered H, Longdale J, Malcom A. Alternative methodology of gene diagnosis. Human genetic diseases-a practical approach Oxford: IRL Press Limited. 1986:51-64.
155. Cohen J. A power primer. Psychol Bull. 1992;112(1):155-9.
156. Beiguelman B. Dinâmica dos Genes nas Populações e nas Famílias: Edart-São Paulo; 1968.

APÊNDICE 1

ORIGINAL ARTICLE

Title: Post-traumatic stress symptoms in head and neck cancer patients: the impact of the COVID-19 pandemic and gene-environment interaction

Running title: Post-traumatic stress symptoms in head and neck cancer patients

Key words: head and neck cancer, COVID-19 pandemic, post-traumatic symptom, adverse childhood experience, gene-environment interaction

Ms. Daniel Paixão Pequeno^{1,2}, PhD Juliana Carron¹, PhD. Karla Cristina Gaspar², PhD Carmen Silvia Passos Lima^{1,2}, PhD Clarissa de Rosalmeida Dantas³, PhD Gustavo Jacob Lourenço¹

¹Laboratory of Cancer Genetics, School of Medical Sciences, University of Campinas, Campinas, São Paulo, Brazil

²Department of Anesthesiology, Oncology, and Radiology, School of Medical Sciences, University of Campinas, Campinas, São Paulo, Brazil

³Department of Psychiatry, School of Medical Sciences, University of Campinas, Campinas, São Paulo, Brazil

E-mails:

Daniel Paixão Pequeno: daniel.pequenoo@gmail.com;

Juliana Carron: julianacarron@outlook.com.br

Karla Cristina Gaspar: karlacg@hc.unicamp.br

Carmen Silvia Passos Lima: carmenl@unicamp.br

Clarissa de Rosalmeida Dantas: dantascr@gmail.com

Correspondence

Gustavo Jacob Lourenço, Laboratory of Cancer Genetics, School of Medical Sciences, University of Campinas, 50 Vital Brasil Street, Barão Geraldo, Campinas, São Paulo, Brazil.

E-mail: guslour@unicamp.br

Funding information

This study was supported by CAPES (grant number 88882.434925/2019-01)

Abstract

Background: This study aimed to assess the occurrence of post-traumatic stress symptoms (PTSS) in head and neck cancer (HNC) patients, before and during the COVID-19 pandemic.

Methods: 155 HNC patients were assessed for PTSS, adverse childhood experiences (ACEs), genetic variants, and the mediation analysis examined gene-environment interactions. **Results:** Higher PTSS scores were associated with younger age, history of depression, cumulative ACEs, and the negative impact of the pandemic. Mediation analysis revealed that ACEs had a direct impact on PTSS scores, with the CC genotype of the *FKBP5* gene (rs1360780, C>T) mediating this association by approximately 29%. **Conclusions:** Our findings provide insights into the psychosocial and genetic factors contributing to PTSS in HNC patients, considering the additional stressors introduced by the COVID-19 pandemic. Further validation through larger studies could identify high-risk individuals and guide tailored psychological interventions for this vulnerable group.

KEYWORDS

head and neck cancer, COVID-19 pandemic, post-traumatic symptom, adverse childhood experience, gene-environment interaction

1 | Introduction

The diagnosis of head and neck cancer (HNC) continues to present significant physical and psychosocial challenges, imposing a substantial psychosocial burden on both patients and their family caregivers.¹ This experience also increases patients' vulnerability to mental disorders,¹ with up to 40% of HNC patients experiencing symptoms of sadness, hopelessness, and sleep and eating disturbances.²

Post-traumatic stress symptoms (PTSS) can develop after experiencing a traumatic event, such as a cancer diagnosis.¹ Its most common symptoms include intrusion, avoidance, and hyperarousal,¹ which can affect patients' mood and cognition.¹ However, only a subset of cancer patients develop PTSS.¹ Studies have shown that among HNC patients, PTSS occurs in approximately 11%, with rates ranging from 5% to 19%.³⁻⁸ Therefore, variations in susceptibility to mental disorders among cancer patients could be influenced by a combination of environmental factors such as prior life stressors or trauma,⁹ biological events,¹ and genetic factors.¹⁰

Adverse childhood experiences (ACEs), which can include physical, sexual, and emotional abuse, as well as a distressing family environment, have been linked to an increased susceptibility to PTSS following stressful life events such as a cancer diagnosis.⁹

PTSS has been linked to disruptions in the functioning of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis,¹¹ a complex system that involves key proteins such as the receptor of corticotropin-releasing hormone type 1 (CRHR1), FKBP prolyl isomerase 5 (FKBP5), and nuclear receptor subfamily 3 group c member 1 (NR3C1).¹¹ Dysregulation of the HPA axis appears to increase inflammation,¹² potentially lead to sickness behaviors such as cognitive dysfunction, fatigue, and depression in HNC patients under chronic stress.¹² Inflammatory cytokines, including interleukin 1 β (IL1B)¹² and 6 (IL6),¹³ can disrupt the negative feedback loop of the HPA axis, leading to resistance to cortisol and influencing the synthesis, release, and reuptake of neurotransmitters such as serotonin (5-HT).¹⁴ These changes can lead to impulsivity, depression, and exacerbation of PTSS in cancer patients.^{14,15}

Single nucleotide variants (SNVs) can impact the expression of genes and proteins linked to the HPA axis and its receptors,¹¹ suggesting that genetic factors may have a role in regulating inflammatory^{12,13} and neurobiological pathways.^{14,15}

The COVID-19 pandemic has recently impacted cancer services, resulting in reduced diagnoses, treatments, and prevention programs due to pandemic restrictions, potentially affecting the survival of cancer patients.¹⁶ In addition, for some patients, COVID-19 has been

a more pressing concern than their cancer diagnosis,¹⁷ increasing the rates for mental disorders.¹⁷

Our research aimed to evaluate the prevalence of PTSS in patients with HNC both before and during the COVID-19 pandemic. We also assessed the associations between PTSS and demographic and psychological characteristics and the following SNVs: *CRHR1* rs110402, *FKBP5* rs1360780, *NR3C1* rs41423247, *IL1B* rs16944, *IL6* rs1800795, *TPH1* rs1800532, and *HTR1A* rs6295. Additionally, we sought to understand the potential mediating factors of ACEs and genetic factors on PTSS.

2 | METHODS

2.1 | Study population

This is prospective research that evaluated 155 HNC patients at the Clinical Oncology Service of the University Hospital between June 2019 and September 2022.

Due to the COVID-19 pandemic, the research was suspended from March 2020 to January 2022. To account for the impact of the COVID-19 pandemic as a significant stressor for the patients, we categorized them into two groups: pre-pandemic (n= 76) and pandemic (n= 79) groups.

2.2 | Sociodemographic questionnaire

The sociodemographic questionnaire used in this study obtained individual information such as age, sex (male or female), marital status (married, common-law marriage, divorced, widowed, or single), religious belief (yes or no), monthly income (equal to or less than one minimum wage, or more), smoking and drinking habits (yes, former or no), and previous history of depression that encompass prior use of psychiatric medication and psychological assistance (yes or no) for both pre-pandemic and pandemic groups.

For the pandemic group, additional information regarding COVID-19 vaccines (yes or no, and number of doses), COVID-19 diagnosis (yes or no), and whether the pandemic affected their cancer experience (yes or no) was also collected using a questionnaire designed by the researchers.

2.3 | Tumor and treatment information

Assessment of HNC diagnosis and stage was conducted according to the TNM system of the American Joint Committee of Cancer Staging, as well as the World Health Organization,¹⁸ using data collected from patients' medical records. The study included tumors located in the

oral cavity, oropharynx, hypopharynx, nasopharynx, and larynx. To analyze PTSS, the inclusion criteria for this study were patients diagnosed with HNC within a time range of two months to two years after the diagnosis.⁶ The information on treatment and tumor recurrence was obtained from medical records.

2.4 | PTSS questionnaire

The PTSS Checklist Civilian Version (PCL-C) was translated and validated for the Brazilian population by Berger et al. (2004).¹⁹ This questionnaire evaluated distressing memories, avoidance, and hypervigilance behaviors that impacted the individual's well-being in the last month. The PCL-C consisted of 17 questions, with a score ranging from 17 to 85 points. Each question was rated on a scale from 0 (not at all) to 5 (extremely). The questionnaire was divided into three criteria: intrusion (questions 1-5), avoidance (questions 6-12), and hypervigilance (questions 13-17). A cut-off score of more than 44 points indicates the presence of PTSS in the adult population.⁶

2.5 | ACE questionnaire

Childhood trauma was assessed by an adapted version of the ACE questionnaire,²⁰ through nine dichotomous "yes" or "no" questions, and the trauma must have occurred before the age of 18.²¹ The ACE score was divided into three domains based on the nine questions: sexual abuse (one question), physical/emotional abuse (two questions), and household dysfunction (six questions).²¹ The cut-off point for presence of cumulative ACEs was considered positive responses for two or more questions.²⁰

2.6 | Selection of SNVs

A candidate gene approach was used to identify SNVs linked to psychological stress and mental health. Selected genes included *CRHR1*, *FKBP5*, and *NR3C1* in the HPA axis,¹¹ *IL1B* and *IL6* in the inflammatory response,^{12,13} and *TPH1* and *HTR1A* in neurotransmission.^{14,15} Seven SNVs were identified from these genes, with a minor allele frequency above 10% in the 1000 Genomes dataset and known or hypothesized associations with mental distress outcomes. These SNVs encompassed three in HPA axis genes: *CRHR1* rs110402 (G>A), *FKBP5* rs1360780 (C>T), and *NR3C1* rs41423247 (G>C); two in inflammatory pathway genes: *IL1B* rs16944 (T>C) and *IL6* rs1800795 (G>C); and two in neurotransmission pathway genes: *TPH1* rs1800532 (G>T) and *HTR1A* rs6295 (C>G).

2.7 | Genotyping

Due to pandemic-related health restrictions in the Clinical Oncology Service, blood samples for genetic analysis were exclusively collected from the pre-pandemic group. The leukocytes of participants were used to isolate DNA, and the genotypes of the studied SNVs were obtained via polymerase chain reaction using TaqMan® assays (*CRHR1* rs110402 (G>A): C_2544843_10, *FKBP5* rs1360780 (C>T): C_8852038_10, *NR3C1* rs41423247 (G>C): C_86507873_10, *IL1B* rs16944 (T>C): C_1839943_10, *IL6* rs1800795 (G>C): C_1839697_20, *TPH1* rs1800532 (G>T): C_8940793_10, and *HTR1A* rs6295 (C>G): C_11904666_10, Applied Biosystems®) following the manufacturer's instructions. Quality control involved genotyping 10% of the samples twice in two independent reactions, and no discordant genotypes were observed.

2.8 | Gene by environment (G × E) interaction

G × E interaction was investigated to enhance comprehension of the connection between genetic background, ACEs, and PTSS. In this analysis, SNVs on the examined genes acted as mediators in the relationship between ACEs (independent variable) and PTSS (dependent variable).²² Regression models were executed by using the PROCESS script, yielding direct effects (ACEs on PTSS) and indirect effects (ACEs through SNVs to PTSS).²²

2.9 | Statistical analysis

Sample size and statistical power were calculated using the G*Power tool (gpower.hhu.de). For PTSS evaluation with a medium effect size,²³ (alpha= 0.05, power= 0.80, and five predictors), an expected sample size of 92 patients was determined. However, due to the COVID-19 pandemic, blood samples from pandemic group patients couldn't be collected, making genetic results preliminary and requiring careful evaluation.

Homogeneity of PTSS questionnaire items was assessed via Cronbach's alpha coefficient, with coefficients above 0.70 considered acceptable.

Hardy-Weinberg (HW) equilibrium was tested using the chi-square (χ^2) statistics for the goodness-of-fit test.

Group comparisons employed χ^2 or Fisher's exact test and Mann-Whitney test due to non-normality assumptions. Significant variables with $p < 0.10$ from bivariate analysis entered a linear multivariable regression using the backward method.

To perform the mediation analysis proposed by Hayes (2013)²² for the G × E interaction, the PROCESS macro was used. Model 4 for mediation effect was calculated with

5,000 bootstrapping resamples. A 95% bootstrap confidence interval (CI), bias-corrected for the product of these relations, was used to evaluate the evidence of mediation. The mediating effect was quantified through a regression coefficient, standard error (SE), 95% CI, and *p*-value.²²

All statistical tests were two-sided, and significance was considered when *p* values were < 0.05. SPSS 21.0 software (SPSS Incorporation) was used to conduct all analyses.

3 | RESULTS

3.1 | Sociodemographic characteristics

The median age of all patients was 60 years (range: 30-87 years). Most HNC patients were male (83.9%), and were current or former smokers (86.5%), or drinkers (83.2%). Approximately half of them were married (48.4%) and earned equal to or less than one minimum wage (51.0%). Only a small proportion of the HNC patients had a history of depression (14.2%) (Supplementary Table S1).

There were no differences in age, sex, marital status, monthly income, smoking and drinking status, and history of depression between the pre-pandemic and pandemic groups. However, the percentage of patients who declared no religious belief was higher in the pandemic group than in the pre-pandemic group (19.0% vs. 6.6%, *p* = 0.03, *post hoc* power analysis = 0.60) (Supplementary Table S1).

Among the patients in the pandemic group (*n* = 79), the majority (93.6%) received two or more doses of the COVID-19 vaccine. Ten patients (12.7%) were diagnosed with COVID-19, and one of them (1.0%) required intensive care. Most patients (64.6%) reported that the pandemic did not have any impact on their cancer experience (Supplementary Table S2).

3.2 | Tumor and treatment characteristics

The median time diagnosis was nine months. Around half of the 155 patients with HNC had tumors located in the pharynx (53.6%). The majority of the tumors were in the advanced TNM stage (III or IV) (95.4%). Most of the patients received treatment with radiotherapy and chemotherapy (67.1%) and did not experience tumor recurrence (76.8%) or require palliative care (68.4%) (Supplementary Table S3).

There were no differences in time diagnosis, tumor location, TNM stage, and type of treatment between the pre-pandemic and pandemic groups (Supplementary Table S3). However, patients treated during the pre-pandemic period had a higher incidence of tumor recurrence (35.5% vs. 11.4%, *p* = 0.001, *post hoc* power analysis = 0.94) and received more

palliative treatment (43.4% vs. 20.3%, $p=0.002$, *post hoc* power analysis= 0.85) than those treated during COVID-19 pandemic (Supplementary Table S3).

3.3 | PTSS assessment

Cronbach's alpha coefficient showed homogeneity of the individual questions on PCL-C questionnaire and its domains (intrusion, avoidance, and hypervigilance). The coefficients ranged from 0.72 to 0.91 (Supplementary Table S4).

The median PCL-C score was 27.0. Patients assessed during the pre-pandemic period had a higher PCL-C score compared to those in the pandemic group (30.0 vs. 24.0, $p=0.03$, *post hoc* power analysis= 0.60, Table 1). The categorized PTSS (more than 44 points as a cutoff) were more frequent in patients diagnosed with HNC in the pre-pandemic period compared to those diagnosed during the pandemic period (22.4 vs. 10.1, $p=0.04$, *post hoc* power analysis= 0.60, Table 1). The COVID-19 pandemic period was included in the multivariate analysis.

3.4 | ACEs assessment

Around one-quarter (26.5%) of the patients reported experiencing two or more traumas during childhood. While most patients (96.8%) reported no sexual abuse, nearly 30% reported experiencing some form of physical or emotional abuse, and approximately half of the patients (54.8%) experienced household dysfunction. There were no differences in the frequencies of abuses between the pre-pandemic and pandemic groups (Table 1).

3.5 | Genotyping

The frequencies of the genotypes for the studied SNVs are presented in the Supplementary Table S5. The HW equilibrium was confirmed for this group at *CRHR1* rs110402 ($\chi^2=0.23$, $p=0.63$), *FKBP5* rs1360780 ($\chi^2=0.78$, $p=0.37$), *NR3C1* rs41423247 ($\chi^2=1.14$, $p=0.28$), *IL1B* rs16944 ($\chi^2=0.07$, $p=0.79$), *IL6* rs1800795 ($\chi^2=1.14$, $p=0.28$), *TPH1* rs1800532 ($\chi^2=0.12$, $p=0.72$), and *HTR1A* rs6295 ($\chi^2=0.001$, $p=0.97$).

3.6 | PTSS and sociodemographic and tumor characteristics

Patients who received less than or equal to one minimum wage (30.0 vs. 24.0, $p=0.008$), with history of depression (39.0 vs. 25.0, $p=0.001$), with tumor recurrence (32.5 vs. 25.0, $p=0.03$) and those who received palliative treatment (33.0 vs. 25.0, $p=0.01$) had higher PTSS scores than others (Table 2).

Considering the pre-pandemic group, patients aged less than or equal to 60 years (33.5 vs. 27.0, $p=0.01$) and those with history of depression (39.0 vs. 29.0, $p=0.04$) presented more PTSS than others (Table 2).

Considering the pandemic group, patients who were female (33.0 vs. 23.0, $p=0.03$), received less than or equal to one minimum wage (28.0 vs. 23.0, $p=0.05$), and those with history of depression (39.0 vs. 23.0, $p=0.01$) presented higher levels of PTSS than the others (Table 2).

3.7 | PTSS and ACEs

Patients who reported experiencing two or more ACEs had higher PTSS scores than others in both the total patient group (31.0 vs. 24.0, $p=0.001$) and the pre-pandemic group (39.0 vs. 27.0, $p=0.004$) (Table 2).

Moreover, HNC patients who reported experiencing sexual abuse (total group: 55.0 vs. 26.0, $p=0.03$, pre-pandemic group: 57.0 vs. 29.5, $p=0.03$) and physical or emotional abuse (total group: 30.0 vs. 25.0, $p=0.01$, pandemic group: 29.5 vs. 23.0, $p=0.04$) had significantly higher PTSS scores (Table 2).

3.8 | PTSS and SNVs

The genetic variants of *CRHR1* rs110402 (G>A), *FKBP5* rs1360780 (C>T), *NR3C1* rs41423247 (G>C), *IL1B* rs16944 (T>C), *IL6* rs1800795 (G>C), and *TPH1* rs1800532 (G>T) did not appear to influence PTSS in our sample of the pre-pandemic group (Table 2).

However, patients with the *HTR1A* CC or CG genotypes (rs6295) had a higher PTSS score compared to others (CC or CG: 32.0 vs. GG: 21.0, $p=0.04$) (Table 2).

3.9 | Multivariate analysis

The previous significant variables and those having $p<0.10$ were included in the multivariate analysis. The analysis showed a significant association between higher PTSS scores with HNC patients in the pre-pandemic group ($\beta=4.21$, $p=0.02$), those with lower income ($\beta=4.83$, $p=0.01$), history of depression ($\beta=8.27$, $p=0.003$), and ACEs ($\beta=5.83$, $p=0.008$) (Table 3).

In the analysis of HNC patients from the pre-pandemic period, we verified that patients with younger age ($\beta=6.62$, $p=0.02$) and those who experienced ACEs ($\beta=10.02$, $p=0.001$) exhibited higher PTSS scores compared to other patients (Table 3).

Among the patients assessed during the pandemic period, those with history of depression ($\beta=11.42$, $p=0.001$), who reported an impact of the pandemic on cancer treatment

($\beta = 6.61$, $p = 0.007$), and those receiving palliative treatment ($\beta = 6.53$, $p = 0.02$) had significantly higher PTSS scores compared to other patients (Table 3).

3.10 | G $\times$ E interaction

The mediation model indicated an association between physical and/or emotional childhood trauma and PTSS (coefficient 7.64, SE: 3.50, $p = 0.03$), as well as with *FKBP5* rs1360780 SNV (coefficient -0.42, SE: 0.16, $p = 0.01$). This SNV was also found to have a connection with PTSS (coefficient 5.15, SE: 2.35, $p = 0.03$) (Figure 1). In addition, the mediation analysis demonstrated that childhood abuse (physical and/or emotional) directly influenced patients' PTSS score (coefficient: 9.81, SE: 3.56, CI 95%: 2.72 to 16.91, $p = 0.007$), with an added indirect effect of *FKBP5* rs1360780 SNV (coefficient: -2.16, SE: 1.52, CI: -5.82 to -0.04) (Supplementary Table S6). The *FKBP5* SNV variable mediated around -22.0% of the relationship between childhood abuse and PCL-C score (Figure 1).

We identified no interactions between ACEs, PTSS, and the genotypes of the other studied SNVs (Supplementary Table S6).

4. | DISCUSSION

The present study evaluated the differences on sociodemographic, psychosocial, and genetic characteristics of HNC patients prior and during the COVID-19 pandemic, and its association with levels of PTSS.

We observed a higher frequency of religious belief in the pre-pandemic group compared to the pandemic group. Among HNC patients, active spiritual well-being and religiosity have been linked to lower levels of appearance concerns and higher quality of life following HNC surgeries.²⁴ However, during the pandemic, religious institutions have been closed, which could have had an impact on patients' spiritual health during this period.²⁵

In the pre-pandemic group, tumor recurrence and palliative treatment were more frequent compared to the pandemic group. Although a task force was established in our outpatient clinic to mitigate the pandemic's impact on treatment initiation and medical appointments,¹⁶ a decrease in procedures like surgeries and imaging tests at our institution may have affected the identification of cancer recurrence during the pandemic, leading to fewer patients experiencing tumor recurrence and receiving palliative treatment.

Similar to the Brazilian population, most HNC patients were vaccinated for COVID-19.²⁶ Furthermore, in accordance with a previous report,²⁷ approximately one third of our patients indicated a negative impact of the pandemic on their cancer experience.

We observed that 73.5% of HNC patients exhibited at least one ACE, which is consistent with a report in an adult Brazilian population²⁸ and a lower proportion than in a study involving other HNC patients (95.5%).²⁹ This discrepancy might be attributed to differences in evaluation methods.²⁹ However, our results align with their findings regarding the prevalence of ACEs in the sexual (1.9%) and emotional (15.2%) domains.²⁹

For the all patients, the prevalence of experiencing three or more symptoms (cluster) of PTSS was 24.5%. In addition, 16.1% of our patients presented PTSS when considering the cut-off score (more than 44 points). Similar to the literature, the use of the cut-off score method yields a lower rate of PTSS in comparison to the symptom cluster method.³⁰ Our PTSS results for HNC patients are higher than on studies with HNC patients such as 11.9%⁴ and 12.9%.⁶ Most of our patients presented with advanced tumor stage (81.9%), whereas other studies reported prevalence rates of 62.0% and 14.9%, respectively.^{4,6} We also identified higher rates of tumor recurrence (23.2%) compared to another study involving HNC patients (16.7%).⁶ Additionally, our research spanned patients from one month after diagnosis to 24 months, in contrast to the other studies, which examined patients from diagnosis to four months,⁴ or with a mean follow-up of six years post-diagnosis.⁶

We explored factors in HNC patients that could potentially influence PTSS. Surprisingly, we observed higher PTSS levels in pre-pandemic patients compared to those during the pandemic. This difference may be due to pandemic-related secondary gains, including reduced social isolation (less stigma and shame) and mask use (addressing aesthetic concerns), potentially enhancing psychosocial well-being.³¹ For the total group, as seen on the literature, lower income has been linked to PTSS in cancer patients¹ due to financial constraints on patients' health care. History of mental disorders prior to trauma is also known to be associated with higher PTSS in the cancer population,¹ including during the pandemic,³² and among HNC patients.⁶ This result suggests that preexisting psychiatric diagnosis and treatment exacerbate comorbid depression symptomatology due to cancer-related distress, leading to PTSS.¹ Moreover, patients with a history of maltreatment and exposure to dysfunctional environments exhibit higher risk factor behaviors, such as smoking, drinking, and engaging in unprotected sex (HPV infection), increasing the risk of HNC.³³

For the pre-pandemic group, younger cancer patients have reported elevated PTSS levels,^{1,30} as older patients tend to handle the diagnosis, intimacy concerns, and fear of recurrence more effectively.³⁴ It has been suggested that younger cancer patients also face fewer medical crises and life-threatening situations, but encounter more insurance and employment issues, leading to higher distress compared to older patients.³⁵ Furthermore, ACEs

were also linked to higher PTSS scores in the pre-pandemic group. This emphasizes the significance of evaluating the history of mental disorders, their treatment, and outcomes for HNC patients,³⁶ as they could potentially coexist as comorbidities with PTSS.

For the pandemic group, history of mental disorders in cancer patients during the pandemic also increases the risk of several mental disorders, including PTSS, psychological distress, and traumatization,¹⁷ and it appears to impact PTSS levels in the pandemic group. During the pandemic, most challenges faced by cancer patients were associated with fears of the pandemic, delays in diagnosis and treatment, and concerns about cancer recurrence.¹⁷ In addition, only a few cancer patients sought psychological assistance,¹⁷ resulting in a 87% decrease in attendance of cancer patients at our institution during the pandemic.³⁷ This reduction resulted in fewer screenings and evaluations for mental health disorders,³⁷ and reduced the number of patients receiving palliative care as a potential treatment option. Consistent with our findings, patients who reported a negative impact of the pandemic on their cancer experience were more susceptible to presenting PTSS.³²

In the $G \times E$ analysis for the pre-pandemic group, having CC genotype for the *FKBP5* gene (rs1360780, C>T) seems to mediate the relationship between childhood physical and emotional abuse and lower PTSS in our HNC patients. This is the first study to observe this association on HNC patients. Due to the smaller number of individuals included in the $G \times E$ analysis, these results are preliminary and require confirmation in a larger sample. The FKBP5 protein plays a crucial role in the stress response system by forming the GR complex.³⁸ Elevated FKBP5 levels decrease the binding affinity of GR to GC, functioning as a regulator for the negative feedback system, leading to higher GR resistance.³⁸ Among *FKBP5* SNVs, rs1360780 is the sole functional variant, located in intron 2 within an enhancer region.³⁸ The T allele variant is associated with higher protein expression due to its strong interaction with intronic glucocorticoid receptor elements and transcription elements, unlike the ancestral C allele.³⁸ In two meta-analyses, non-cancer individuals carrying the T variant allele of SNV rs1360780, who were exposed to childhood abuse, exhibited an elevated risk for PTSS.^{39,40} Therefore, the C allele could be regarded as a protective allele,¹⁰ offering defense against mental disorders such as PTSS, particularly in individuals with history of ACEs.¹⁰

4.1 | Clinical implications

A comprehensive psychological assessment that encompasses the evaluation of childhood maltreatment history, history of mental illness, the subjective dimensions of the emotional impact of a cancer diagnosis, and the utilization of screening methods that address PTSS could

contribute to identify patients in early distress. Furthermore, patients with cancer recurrence and initiating palliative treatment should be reevaluated, as these factors seem to enhance psychological distress and PTSS. The outcomes of our study have the potential to enhance the comprehension of patients' cancer experience and to identify individuals at an increased risk for PTSS.

4.2 | Study limitations

In this study, there are certain limitations that must be considered. Firstly, the assessment of PTSS was based on the DSM-IV criteria, while the criteria for PTSS in DSM-V underwent several changes. As the relevance of DSM-V evaluation for HNC patients is unknown, our findings provide valuable data concerning PTSS in HNC patients within the first two years after the cancer diagnosis. Secondly, due to the pandemic's constraints on space and staff in our outpatient clinic, blood samples for genetic analysis were only collected from patients in the pre-pandemic group, and restraints on surgery and imaging tests during this period were reduced, which could lead to fewer cancer recurrence identification and referral to palliative treatment. Lastly, our data were gathered from a single cancer center, potentially limiting the generalization of results. The assessment of patients during the pandemic was a strength, considering the scarcity of studies investigating the emotional impact of cancer diagnosis during the pandemic for HNC patients. However, the small sample size demands careful consideration when interpreting the outcomes.

5 | CONCLUSIONS

The results of this study highlight the presence of PTSS among our HNC patients, both prior to and during the COVID-19 pandemic. We observed that younger age, having a lower income, history of depression, cumulative ACEs and being negatively impacted by the pandemic collectively contribute to alterations in PTSS levels. Furthermore, the interaction between genetic background and history of childhood abuse appears to mediate PTSS levels.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Daniel Paixão Pequeno: Conceptualization, Data Curation, Formal Analysis, Investigation, Methodology, and Writing - Original Draft Preparation. **Juliana Carron:** Data Curation and Methodology. **Karla Cristina Gaspar:** Data Curation and Methodology. **Carmen Silvia Passos Lima:** Resources and Writing – Original Draft Preparation. **Clarissa de Rosalmeida Dantas:** Formal Analysis, Investigation, and Supervision. **Gustavo Jacob Lourenço:**

Conceptualization, Formal Analysis, Funding Acquisition, Investigation, Methodology, Validation, and Writing - Review & Editing.

ACKNOWLEDGEMENT

The authors would like to thank Camila Cristina Paixão Pequeno for reviewing this manuscript for the English language.

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

The authors declare no conflicts of interest.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The data that support the findings of this study are available on request from the corresponding author. The data are not publicly available due to privacy or ethical restrictions.

ETHICS STATEMENT

Our University Institutional Research Committee approved the study (reference number: 11592918.7.0000.5404). All procedures were conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. Informed consent was obtained from all patients.

REFERENCES

1. Cordova MJ, Riba MB, Spiegel D. Post-traumatic stress disorder and cancer. *Lancet Psychiatry*. 2017;4(4):330-338.
2. Van der Elst S, Bardash Y, Wotman M, Kraus D, Tham T. The prognostic impact of depression or depressive symptoms on patients with head and neck cancer: A systematic review and meta-analysis. *Head Neck*. 2021;43(11):3608-3617.
3. Keszte J, Danker H, Dietz A, et al. Mental disorders and psychosocial support during the first year after total laryngectomy: a prospective cohort study. *Clin Otolaryngol*. 2013;38(6):494-501.
4. Posluszny DM, Dougall AL, Johnson JT, et al. Posttraumatic stress disorder symptoms in newly diagnosed patients with head and neck cancer and their partners. *Head Neck*. 2015;37(9):1282-1289.
5. Richardson AE, Morton RP, Broadbent E. Coping strategies predict post-traumatic stress in patients with head and neck cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016;273(10):3385-3391.
6. Moschopoulou E, Hutchison I, Bhui K, Korszun A. Post-traumatic stress in head and neck cancer survivors and their partners. *Support Care Cancer*. 2018;26(9):3003-3011.
7. Hwang TZ, Lin YH, Liu CY, Kao CC, Huang PC. The Effects of a Supportive Care Program on the Posttraumatic Stress Symptoms of Patients With Oral Cancer After Surgery. *Clin Nurs Res*. 2020;29(8):598-606.

8. Zhang Y, Cui C, Wang L, Yu X, Wang Y, Wang X. The Mediating Role of Hope in the Relationship Between Perceived Stress and Post-Traumatic Stress Disorder Among Chinese Patients with Oral Cancer: A Cross-Sectional Study. *Cancer Manag Res.* 2021;13:393-401.
9. McLaughlin KA, Conron KJ, Koenen KC, Gilman SE. Childhood adversity, adult stressful life events, and risk of past-year psychiatric disorder: a test of the stress sensitization hypothesis in a population-based sample of adults. *Psychol Med.* 2010;40(10):1647-1658.
10. Binder EB, Bradley RG, Liu W, et al. Association of FKBP5 polymorphisms and childhood abuse with risk of posttraumatic stress disorder symptoms in adults. *JAMA.* 2008;299(11):1291-1305.
11. Sheerin CM, Lind MJ, Bountress KE, et al. Meta-Analysis of Associations Between Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Genes and Risk of Posttraumatic Stress Disorder. *J Trauma Stress.* 2020;33(5):688-698.
12. Chen H, Wilkins LM, Aziz N, et al. Single nucleotide polymorphisms in the human interleukin-1B gene affect transcription according to haplotype context. *Hum Mol Genet.* 2006;15(4):519-529.
13. Ataie-Kachoei P, Pourgholami MH, Morris DL. Inhibition of the IL-6 signaling pathway: a strategy to combat chronic inflammatory diseases and cancer. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2013;24(2):163-173.
14. Wasserman D, Geijer T, Sokolowski M, Rozanov V, Wasserman J. The serotonin 1A receptor C(-1019)G polymorphism in relation to suicide attempt. *Behav Brain Funct.* 2006;2:14.
15. Wigner P, Czarny P, Synowiec E, et al. Association between single nucleotide polymorphisms of TPH1 and TPH2 genes, and depressive disorders. *J Cell Mol Med.* 2018;22(3):1778-1791.
16. Pequeno DP, Souza GCF, Lima CSP, Lourenço GJ. Reflections on the COVID-19 Pandemic: Experiences of a Brazilian Cancer Center. *J Soc Work End Life Palliat Care.* 2022;18(1):12-16.
17. Zhang L, Liu X, Tong F, et al. The prevalence of psychological disorders among cancer patients during the COVID-19 pandemic: A meta-analysis. *Psychooncology.* 2022.
18. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(6):1471-1474.
19. Berger W, Mendlowicz MV, Souza WF, Figueira I. Semantic equivalence of the Portuguese version of the Post-Traumatic Stress Disorder Checklist - Civilian Version (PCL-C) for the screening of post-traumatic stress. *Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul.* 2004;26:167-175.
20. Felitti VJ, Anda RF, Nordenberg D, et al. Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the leading causes of death in adults. The Adverse Childhood Experiences (ACE) Study. *Am J Prev Med.* 1998;14(4):245-258.
21. Ford DC, Merrick MT, Parks SE, et al. Examination of the Factorial Structure of Adverse Childhood Experiences and Recommendations for Three Subscale Scores. *Psychol Violence.* 2014;4(4):432-444.
22. Hayes AF. *Introduction to mediation, moderation, and conditional process analysis: A regression-based approach*. . Guilford publications; 2013.
23. Cohen J. A power primer. *Psychol Bull.* 1992;112(1):155-159.
24. Dos Reis LBM, Leles CR, Freire MDCM. Religiosity, spirituality, and the quality of life of patients with sequelae of head and neck cancer. *Oral Dis.* 2020;26(4):838-842.

25. Mendonça AB, Pereira ER, Magnago C, et al. Distress and Spiritual Well-Being in Brazilian Patients Initiating Chemotherapy during the COVID-19 Pandemic-A Cross-Sectional Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(24).
26. Brazil MoH-. Immunization National Program - PNI. 2023; <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/vacinas/pni>. Accessed 07-05-2023, 2023.
27. Pietruszewska W, Burduk P, Rosiak O, et al. Impact of COVID-19 on Head and Neck Cancer Advancement Measured by Increasing Numbers of Urgent Dyspnea Cases-What Could Be Improved in the Event of Subsequent Pandemics? *J Clin Med*. 2022;11(21).
28. Ribeiro WS, Mari JeJ, Quintana MI, et al. The impact of epidemic violence on the prevalence of psychiatric disorders in Sao Paulo and Rio de Janeiro, Brazil. *PLoS One*. 2013;8(5):e63545.
29. Sarafim-Silva BAM, Duarte GD, Sundefeld MLMM, Biasoli É, Miyahara GI, Bernabé DG. Childhood trauma is predictive for clinical staging, alcohol consumption, and emotional symptoms in patients with head and neck cancer. *Cancer*. 2018;124(18):3684-3692.
30. Abbey G, Thompson SB, Hickish T, Heathcote D. A meta-analysis of prevalence rates and moderating factors for cancer-related post-traumatic stress disorder. *Psychooncology*. 2015;24(4):371-381.
31. Obermeier KT. Impact of Mandatory Masking during COVID Pandemic in Head and Neck Cancer Patients. *Clinical Oncology Journal*. 2023;4(1):6. <https://clinicaloncologyjournal.com/download-article-pdf/1000249>.
32. Yahi F, Lequesne J, Rigal O, et al. Post-traumatic stress disorder symptoms and associated factors in breast cancer patients during the first COVID-19 lockdown in France. *Front Psychol*. 2022;13:768043.
33. Ports KA, Holman DM, Guinn AS, et al. Adverse Childhood Experiences and the Presence of Cancer Risk Factors in Adulthood: A Scoping Review of the Literature From 2005 to 2015. *J Pediatr Nurs*. 2019;44:81-96.
34. Rogers SN, Audisio RA, Lowe D. Do the elderly raise different issues when using the Patient Concerns Inventory in routine head and neck cancer follow-up clinics? *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2015;24(2):189-197.
35. Smith SK, Zimmerman S, Williams CS, Preisser JS, Clipp EC. Post-traumatic stress outcomes in non-Hodgkin's lymphoma survivors. *J Clin Oncol*. 2008;26(6):934-941.
36. Swartzman S, Booth JN, Munro A, Sani F. Posttraumatic stress disorder after cancer diagnosis in adults: A meta-analysis. *Depression and Anxiety*. 2017;34(4):327-339.
37. Pequeno DP, Gaspar KC, Lima CSP, Lourenço GJ. Implementation of a Psycho-oncology Service in a public hospital of Southeast Brazil: between politics and the COVID-19 pandemic. *Brazilian Journal of Oncology*. 2023;19:1-6. https://cdn.publisher.gn1.link/brazilianjournalofoncology.com.br/pdf/v19_aop411.pdf.
38. Boscarino JA, Erlich PM, Hoffman SN, Zhang X. Higher FKBP5, COMT, CHRNA5, and CRHR1 allele burdens are associated with PTSD and interact with trauma exposure: implications for neuropsychiatric research and treatment. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2012;8:131-139.
39. Hawn SE, Sheerin CM, Lind MJ, et al. GxE effects of FKBP5 and traumatic life events on PTSD: A meta-analysis. *J Affect Disord*. 2019;243:455-462.
40. Wang Q, Shelton RC, Dwivedi Y. Interaction between early-life stress and FKBP5 gene variants in major depressive disorder and post-traumatic stress disorder: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2018;225:422-428.

TABLE 1 Assessments of post-traumatic stress symptoms and adverse childhood experiences in 155 patients with head and neck cancer in the pre-pandemic and pandemic groups

Variable	Groups		
	Median or N (Interquartile range or %)		
	Total N= 155	Pre-pandemic N= 76	Pandemic ^a N= 79
PCL-C^b questionnaire score	27.0 (18.0)	30.0 (20.0)	24.0 (14.0)
<i>p</i> -value		0.03 ^e	
PTSS^c			
< 3 symptoms	117 (75.5)	57 (75.0)	60 (75.9)
≥ 3 symptoms	38 (24.5)	19 (25.0)	19 (24.1)
<i>p</i> -value		0.89	
≤ 44 points	130 (83.9)	59 (77.6)	71 (89.9)
> 44 points	25 (16.1)	17 (22.4)	8 (10.1)
<i>p</i> -value		0.04 ^f	
Cumulative ACEs^d			
< 2 ACEs	114 (73.5)	52 (68.4)	62 (78.5)
≥ 2 ACEs	41 (26.5)	24 (31.6)	17 (21.5)
<i>p</i> -value		0.15	
Sexual abuse domain			
Yes	5 (3.2)	4 (5.3)	1 (1.3)
No	150 (96.8)	72 (94.7)	78 (98.7)
<i>p</i> -value		0.20	
Physical/emotional abuse domain			
Yes	43 (27.7)	19 (25.0)	24 (30.4)
No	112 (72.3)	57 (75.0)	55 (69.6)
<i>p</i> -value		0.45	
Household dysfunction domain			
Yes	85 (54.8)	47 (61.8)	38 (48.1)
No	70 (45.2)	29 (38.2)	41 (51.9)
<i>p</i> -value		0.08	

^aPandemic: COVID-19 pandemic. ^bPCL-C: post-traumatic stress disorder checklist civilian version. ^cPTSS: post-traumatic stress symptoms. ^dACEs: adverse childhood experiences. *Post hoc* power analysis: ^e0.60, ^f0.60

TABLE 2 Associations between the median score of post-traumatic stress symptoms and sociodemographic factors, tumor characteristics, adverse childhood experiences, and genotypes of single nucleotide variants in genes related to the hypothalamus-pituitary-adrenal axis, inflammatory pathways, and serotonin pathways in head and neck cancer patients, stratified by pre-pandemic and pandemic groups

Variable	Post-traumatic stress symptoms score					
	Median (Interquartile range)					
	N	Total N= 155	N	Pre-pandemic N= 76	N	Pandemic ^a N= 79
Mean age						
≤ 60 years	83	29.0 (16.0)	46	33.5 (20.0)	37	23.0 (16.0)
> 60 years	72	24.0 (15.0)	30	27.0 (17.0)	42	24.0 (15.0)
<i>p</i> -value		0.16		0.01		0.30
Sex						
Male	130	25.0 (12.0)	62	30.0 (20.0)	68	23.0 (12.0)
Female	25	30.0 (12.0)	14	28.0 (22.0)	11	33.0 (12.0)
<i>p</i> -value		0.20		0.78		0.03
Marital status						
Married	81	25.0 (10.0)	34	29.5 (21.0)	47	23.0 (10.0)
Others ^b	74	29.0 (18.0)	42	30.0 (19.0)	32	24.0 (18.0)
<i>p</i> -value		0.32		0.81		0.54
Religious belief						
Yes	135	26.0 (13.0)	71	30.0 (20.0)	64	23.5 (13.0)
No	20	29.5 (20.0)	5	29.0 (16.0)	15	31.0 (20.0)
<i>p</i> -value		0.88		0.29		0.21
Monthly income						
≤ 1 minimum wage	79	30.0 (19.0)	36	32.0 (18.0)	43	28.0 (19.0)
> 1 minimum wage	76	24.0 (10.0)	40	25.5 (20.0)	36	23.0 (10.0)
<i>p</i> -value		0.008		0.06		0.05
Smoking habit						
Yes or former	134	26.0 (14.0)	64	29.0 (19.0)	70	23.5 (14.0)
No	21	30.0 (18.0)	12	32.5 (32.0)	9	28.0 (18.0)
<i>p</i> -value		0.53		0.38		0.95

Drinking habit						
Yes or former	129	26.0 (16.0)	60	30.0 (20.0)	69	23.0 (16.0)
No	26	29.0 (14.0)	16	29.5 (19.0)	10	28.0 (14.0)
<i>p</i> -value		0.76		0.44		0.75
History of depression						
Yes	22	39.0 (28.0)	11	39.0 (29.0)	11	39.0 (28.0)
No	133	25.0 (11.0)	65	29.0 (20.0)	68	23.0 (11.0)
<i>p</i> -value		0.001		0.04		0.01
Pandemic impact						
Yes		NA		NA	28	32.5 (23.0)
No					51	23.0 (8.0)
<i>p</i> -value						0.08
Tumor location						
Pharynx	83	27.0 (16.0)	43	30.0 (23.0)	40	24.0 (16.0)
Others ^c	72	26.0 (12.0)	33	29.0 (18.0)	39	23.0 (12.0)
<i>p</i> -value		0.32		0.57		0.39
TNM stage system						
I or II	7	34.0 (NA) ^f	4	47.0 (34.0)	3	22.0 (NA)
III or IV	148	26.5 (16.0)	72	29.5 (19.0)	76	24.0 (16.0)
<i>p</i> -value		0.29		0.13		0.95
Type of treatment						
With surgery	43	24.0 (15.0)	23	25.0 (18.0)	20	23.5 (15.0)
Others ^d	112	28.5 (13.0)	53	30.0 (19.0)	59	24.0 (13.0)
<i>p</i> -value		0.38		0.37		0.74
Tumor recurrence						
Yes	36	32.5 (18.0)	27	33.0 (16.0)	9	29.0 (18.0)
No	119	25.0 (13.0)	49	29.0 (23.0)	70	23.0 (13.0)
<i>p</i> -value		0.03		0.24		0.28
Palliative treatment						
Yes	49	33.0 (19.0)	33	33.0 (18.0)	16	31.5 (19.0)
No	106	25.0 (12.0)	43	29.0 (21.0)	63	23.0 (12.0)
<i>p</i> value		0.01		0.36		0.02
Cumulative ACEs^e						
< 2 ACEs	114	24.0 (16.0)	52	27.0 (27.0)	62	23.0 (13.0)

≥ 2 ACEs	41	31.0 (22.0)	24	39.0 (18.0)	17	30.0 (15.0)
<i>p</i> -value		0.001		0.004		0.07
Sexual abuse						
Yes	5	55.0 (37.0)	4	57.0 (33.0)	1	NA
No	150	26.0 (18.0)	72	29.5 (19.0)	78	24.0 (15.0)
<i>p</i> -value		0.03		0.03		0.70
Physical/emotional abuse						
Yes	43	30.0 (23.0)	19	36.0 (29.0)	24	29.5 (18.0)
No	112	25.0 (17.0)	57	29.0 (19.0)	55	23.0 (13.0)
<i>p</i> -value		0.01		0.10		0.04
Household dysfunction						
Yes	85	29.0 (19.0)	47	33.0 (20.0)	38	25.0 (14.0)
No	70	24.0 (17.0)	29	25.0 (18.0)	41	24.0 (17.0)
<i>p</i> -value		0.21		0.07		0.72
<i>CRHR1</i> rs110402 (G>A)						
GG		NA	20	28.0 (15.0)		NA
GA or AA			56	30.0 (22.0)		
<i>p</i> -value				0.51		
GG or GA		NA	60	30.0 (19.0)		NA
AA			16	29.0 (38.0)		
<i>p</i> -value				0.54		
G allele		NA	80	30.0 (18.0)		NA
A allele			72	29.5 (28.0)		
<i>p</i> -value				0.44		
<i>FKBP5</i> rs1360780 (C>T)						
CC		NA	26	25.5 (19.0)		NA
CT or TT			50	32.5 (18.0)		
<i>p</i> -value				0.16		
CC or CT		NA	66	29.5 (20.0)		NA
TT			10	32.5 (23.0)		
<i>p</i> -value				0.21		
C allele		NA	92	29.0 (20.0)		NA
T allele			60	32.5 (18.0)		
<i>p</i> -value				0.11		

NR3C1 rs41423247 (G>C)					
GG	NA	45	29.0 (20.0)	NA	
GC or CC		31	30.0 (25.0)		
p-value			0.94		
GG or GC	NA	74	29.5 (19.0)	NA	
CC		2	41.5 (NA)		
p-value			0.37		
G allele	NA	119	29.0 (19.0)	NA	
C allele		33	30.0 (27.0)		
p-value			0.75		
IL1B rs16944 (T>C)					
TT	NA	29	30.0 (21.0)	NA	
TC or CC		47	26.5 (19.0)		
p-value			0.83		
TT or TC	NA	64	30.0 (21.0)	NA	
CC		12	30.0 (19.0)		
p-value			0.25		
T allele	NA	93	30.0 (20.0)	NA	
C allele		59	29.0 (19.0)		
p-value			0.45		
IL6 rs1800795 (G>C)					
GG	NA	41	29.0 (18.0)	NA	
GC or CC		35	33.0 (26.0)		
p-value			0.11		
GG or GC	NA	73	30.0 (20.0)	NA	
CC		3	20.0 (NA)		
p-value			0.15		
G allele	NA	114	30.0 (19.0)	NA	
C allele		38	30.0 (24.0)		
p-value			0.40		
TPH1 rs1800532 (G>T)					
GG	NA	39	28.0 (20.0)	NA	
GT or TT		37	32.0 (22.0)		
p-value			0.19		

GG or GT	NA	69	30.0 (20.0)	NA
TT		7	29.0 (9.0)	
<i>p</i> -value			0.74	
G allele	NA	108	29.5 (20.0)	NA
T allele		44	30.0 (22.0)	
<i>p</i> -value			0.38	
<i>HTR1A</i> rs6295 (C>G)				
CC	NA	21	30.0 (24.0)	NA
CG or GG		55	30.0 (15.0)	
<i>p</i> -value			0.99	
CC or CG	NA	59	32.0 (15.0)	NA
GG		17	21.0 (24.0)	
<i>p</i> -value			0.04	
C allele	NA	80	30.0 (15.0)	NA
G allele		72	29.0 (23.0)	
<i>p</i> -value			0.23	

^aPandemic: COVID-19 pandemic. ^bMarital status: married: married or common-law marriage, others: single, widowed, or divorced. ^cTumor location: pharynx: oropharynx, hypopharynx, or nasopharynx, others: oral cavity or larynx. ^dType of treatment: others: none, chemotherapy, or radiotherapy. ^eACE: adverse childhood experience. ^fNA: not available

TABLE 3 Multivariate linear regression analysis investigating the association between score values of post-traumatic stress symptoms and sociodemographic, tumor characteristics, and psychological aspects of head and neck cancer patients

Group	Characteristic	Post-traumatic stress symptoms score		
		β^b	95% CI ^c	<i>p</i> -value ^d
Total (n= 155)	Pre-pandemic group	4.21	0.46-17.71	0.02
	Lower income	4.83	1.07-8.59	0.01
	History of depression	8.27	2.81-13.72	0.003
	Tumor recurrence	0.28	5.06-5.63	0.91
	Palliative treatment	2.63	1.52-6.78	0.21
	Adverse childhood experience	5.83	1.53-10.13	0.008
Pre-pandemic (n= 76)	Younger age	6.62	0.84-12.39	0.02
	Lower income	5.65	0.003-11.30	0.05
	History of depression	3.54	5.02-12.11	0.41
	Adverse childhood experience	10.02	3.97-16.07	0.001
	<i>HTR1A</i> CC or CG	3.32	3.51-10.15	0.33
Pandemic^a (n= 79)	Female	6.32	0.27-12.92	0.06
	Lower income	2.42	2.46-7.30	0.32
	History of depression	11.42	4.83-18.02	0.001
	Pandemic impact	6.61	1.82-11.40	0.007
	Palliative treatment	6.53	0.87-12.19	0.02
	Adverse childhood experience	1.36	4.38-7.10	0.63

^aPandemic: COVID-19 pandemic. ^b β : beta coefficient. ^cCI: confidence interval. ^d*p*-value < 0.05 are presented in bold letters

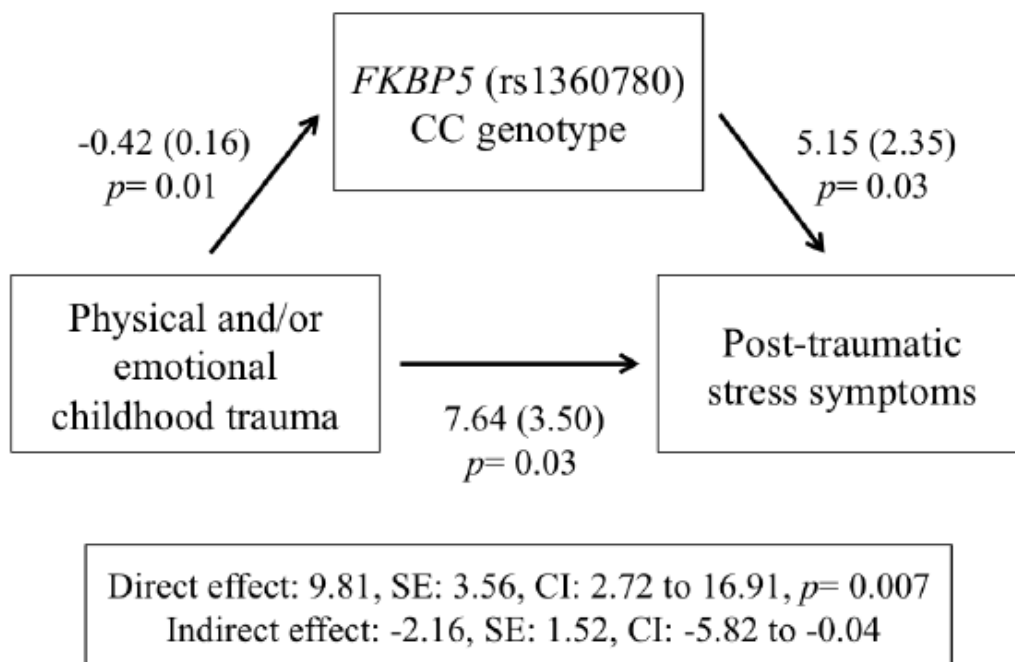


FIGURE 1 Path diagram illustrating the mediation model. Independent variable: physical and emotional childhood trauma; dependent variable: post-traumatic stress symptoms; *FKBP5* rs1360780 as a mediator. The observed indirect effect is -2.16, indicating that the *FKBP5* CC genotype (rs1360780) is linked to a decrease in the impact of physical and/or emotional childhood trauma on the post-traumatic stress symptoms of the 76 patients with head and neck cancer from the pre-pandemic period. Each association presents coefficients (standard error) and p -value. SE: standard error. CI: 95% confidence interval

SUPPORTING INFORMATION

Post-traumatic stress symptoms in head and neck cancer patients: the impact of the COVID-19 pandemic and gene-environment interaction

Daniel Paixão Pequeno^{1,2}, Juliana Carron¹, Karla Cristina Gaspar², Carmen Silvia Passos Lima^{1,2}, Clarissa de Rosalmeida Dantas³, Gustavo Jacob Lourenço¹

¹Laboratory of Cancer Genetics, School of Medical Sciences, University of Campinas, Campinas, São Paulo, Brazil

²Department of Anesthesiology, Oncology, and Radiology, School of Medical Sciences, University of Campinas, Campinas, São Paulo, Brazil

³Department of Psychiatry, School of Medical Sciences, University of Campinas, Campinas, São Paulo, Brazil

Correspondence

Gustavo Jacob Lourenço, Laboratory of Cancer Genetics, School of Medical Sciences, University of Campinas, 50 Vital Brasil Street, Barão Geraldo, Campinas, São Paulo, Brazil. E-mail: guslour@unicamp.br

SUPPLEMENTARY TABLE S1 Sociodemographic characteristics of 155 patients with head and neck cancer in pre-pandemic and COVID-19 pandemic groups

Variable	Groups		
	Median or N (Interquartile range or %)		
	Total N= 155	Pre-pandemic N= 76	Pandemic N= 79
Age (in years)	60.0 (10.0)	59.5 (13.0)	61.0 (8.0)
<i>p</i> -value		0.39	
Sex			
Male	130 (83.9)	62 (81.6)	68 (86.1)
Female	25 (16.1)	14 (18.4)	11 (13.9)
<i>p</i> -value		0.44	
Marital status			
Married	75 (48.4)	33 (43.4)	42 (53.5)
Stable union	6 (3.9)	1 (1.3)	5 (6.3)
Divorced	22 (14.2)	11 (14.5)	11 (13.9)
Widowed	19 (12.3)	11 (14.5)	8 (10.1)
Single	33 (21.3)	20 (26.3)	13 (16.5)
<i>p</i> -value		0.22	
Religious belief			
Yes	135 (87.1)	71 (93.4)	64 (81.0)
No	20 (12.9)	5 (6.6)	15 (19.0)
<i>p</i> -value		0.03 [†]	
Monthly income			
≤ 1 minimum wage	79 (51.0)	40 (52.6)	43 (54.4)
> 1 minimum wage	76 (49.0)	36 (47.4)	36 (45.6)
<i>p</i> -value		0.37	
Smoking habit			
Yes or former	134 (86.5)	64 (84.2)	70 (88.6)
No	21 (13.5)	12 (15.8)	9 (11.4)
<i>p</i> -value		0.48	
Drinking habit			
Yes or former	129 (83.2)	60 (78.9)	69 (87.3)

No	26 (16.8)	16 (21.1)	10 (12.7)
<i>p</i> -value		0.16	
History of depression			
Yes	22 (14.2)	11 (14.5)	11 (13.9)
No	133 (85.8)	65 (85.5)	68 (86.1)
<i>p</i> -value		0.92	
Pandemic: COVID-19 pandemic. <i>Post hoc</i> power analysis: [†] 0.60			

SUPPLEMENTARY TABLE S2 Characteristics of COVID-19 vaccination, diagnosis, and pandemic-related impact on diagnosis and treatment in 79 head and neck cancer patients assessed during the COVID-19 pandemic

Variable	N (%)
COVID-19 vaccination	
None	4 (5.1)
One dose	1 (1.3)
Two doses	22 (27.8)
Three doses	41 (51.9)
Four doses	11 (13.9)
COVID-19 diagnosis	10 (12.7)
Intensive care treatment	1 (0.6)
Pandemic impact on diagnosis or treatment	
None	51 (64.6)
Some impact on diagnosis or treatment	28 (35.4)

SUPPLEMENTARY TABLE S3 Tumor and treatment characteristics of 155 patients with head and neck cancer in pre-pandemic and COVID-19 pandemic groups

Variable	Groups		
	Median or N (Interquartile range or %)		
	Total N= 155	Pre-pandemic N= 76	Pandemic N= 79
Time diagnosis (in months)	9.0 (9.0)	10.0 (11.0)	8.0 (9.0)
<i>p</i> -value	0.64		
Tumor location			
Oral cavity	33 (21.3)	16 (21.1)	17 (21.5)
Oropharynx	57 (36.8)	27 (35.5)	30 (38.0)
Hypopharynx	19 (12.3)	14 (18.4)	5 (6.3)
Nasopharynx	7 (4.5)	2 (2.6)	5 (6.3)
Larynx	39 (25.2)	17 (22.4)	22 (27.8)
<i>p</i> -value	0.17		
TNM system			
I	2 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.3)
II	5 (3.2)	3 (3.9)	2 (2.5)
III	21 (13.5)	10 (13.2)	11 (13.9)
IV	127 (81.9)	62 (81.6)	65 (82.3)
<i>p</i> -value	0.96		
Type of treatment			
Surgery	2 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.3)
Radiotherapy	4 (2.6)	2 (2.6)	2 (2.5)
Chemotherapy	3 (1.9)	3 (3.9)	0 (0.0)
Surgery and radiotherapy	4 (2.6)	2 (2.6)	2 (2.5)
Surgery and chemotherapy	2 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.3)
Radiotherapy and chemotherapy	104 (67.1)	48 (63.2)	56 (70.9)
Surgery, radio and chemotherapy	36 (23.2)	19 (25.0)	17 (21.5)
<i>p</i> -value	0.72		
Tumor recurrence			
Yes	36 (23.2)	27 (35.5)	9 (11.4)
No	119 (76.8)	49 (64.5)	70 (88.6)

<i>p</i> -value			0.001 [†]
Palliative treatment			
Yes	49 (31.6)	33 (43.4)	16 (20.3)
No	106 (68.4)	43 (56.6)	63 (79.7)
<i>p</i> -value			0.002 ^{††}
Pandemic: COVID-19 pandemic. Post hoc power analysis: [†] 0.94, ^{††} 0.85			

SUPPLEMENTARY TABLE S4 Cronbach's reliability measures of the post-traumatic stress disorder checklist civilian version instrument of 155 head and neck cancer patients in pre-pandemic and COVID-19 pandemic groups

PCL-C	Cronbach's alpha	N of items	Mean (Range)	Variance
Total (n= 155)	0.90	17	1.82 (0.91)	0.07
Intrusion symptoms	0.80	5	1.62 (0.68)	0.08
Avoidance symptoms	0.83	7	1.75 (0.34)	0.02
Hypervigilance symptoms	0.77	5	2.11 (0.35)	0.01
Pre-pandemic group (n= 76)	0.90	17	1.95 (1.03)	0.08
Intrusion symptoms	0.82	5	1.73 (0.73)	0.09
Avoidance symptoms	0.82	7	1.89 (0.39)	0.02
Hypervigilance symptoms	0.72	5	2.26 (0.47)	0.03
Pandemic group (n= 79)	0.91	17	1.69 (0.92)	0.07
Intrusion symptoms	0.75	5	1.52 (0.63)	0.08
Avoidance symptoms	0.82	7	1.62 (0.49)	0.04
Hypervigilance symptoms	0.82	5	1.96 (0.38)	0.02

PCL-C: Post-traumatic Stress Disorder Checklist Civilian Version. Pandemic: COVID-19 pandemic

SUPPLEMENTARY TABLE S5 Frequencies of genotypes and alleles determined by single nucleotide variants of genes on the hypothalamus-pituitary-adrenal axis, inflammatory, and serotonin pathways in 76 patients with head and neck cancer

Genotype or allele	N (%)
<i>CRHR1</i> rs110402	
GG	20 (26.3)
GA	40 (52.6)
AA	16 (21.1)
G allele	80 (52.6)
A allele	72 (47.4)
<i>FKBP5</i> rs1360780	
CC	26 (34.2)
CT	40 (52.6)
TT	10 (13.2)
C allele	92 (60.5)
T allele	60 (39.5)
<i>NR3C1</i> rs41423247	
GG	45 (59.2)
GC	29 (38.2)
CC	2 (2.6)
G allele	119 (78.3)
C allele	33 (21.7)
<i>IL1B</i> rs16944	
TT	29 (38.1)
TC	35 (46.1)
CC	12 (15.8)
T allele	93 (61.2)
C allele	59 (38.8)
<i>IL6</i> rs1800795	
GG	41 (53.9)
GC	32 (42.2)
CC	3 (3.9)
G allele	114 (75.0)

C allele	38 (25.0)
<i>TPH1</i> rs1800532	
GG	39 (51.3)
GT	30 (39.5)
TT	7 (9.2)
G allele	108 (71.0)
T allele	44 (29.0)
<i>HTR1A</i> rs6295	
CC	21 (27.6)
CG	38 (50.0)
GG	17 (22.4)
C allele	80 (52.6)
G allele	72 (47.4)

SUPPLEMENTARY TABLE S6 Mediation effects of single nucleotide variants in genes of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis, inflammatory and serotonin pathways on the association between adverse childhood experiences and post-traumatic stress symptoms in 76 patients with head and neck cancer

Variable	Mediation analysis			Conclusion
	Total effect	Direct effect	Indirect effect	
	Coefficient (<i>p</i> -value)		Coefficient (95% CI)	
CRHR1 rs110402				
ACEs → CRHR1 → PTSS	4.40 (< 0.0001)	4.21 (0.0001)	0.18 (-0.02 to 0.09)	No mediation
Sexual abuse → CRHR1 → PTSS	19.5 (0.004)	18.5 (0.06)	0.97 (-0.04 to 0.28)	No mediation
Physical/emotional abuse → CRHR1 → PTSS	7.64 (0.03)	6.82 (0.05)	0.82 (-0.55 to 3.21)	No mediation
Household dysfunction → CRHR1 → PTSS	5.94 (0.06)	6.05 (0.05)	-0.11 (-1.42 to 1.66)	No mediation
FKBP5 rs1360780				
ACEs → FKBP5 → PTSS	4.40 (< 0.0001)	4.76 (< 0.0001)	-0.35 (-1.05 to 0.16)	No mediation
Sexual abuse → FKBP5 → PTSS	19.5 (0.004)	20.7 (0.002)	-1.24 (-4.87 to 1.11)	No mediation
Physical/emotional abuse → FKBP5 → PTSS	7.64 (0.03)	9.81 (0.007)	-2.16 (-5.82 to -0.04)	Partial mediation
Household dysfunction → FKBP5 → PTSS	5.94 (0.06)	5.96 (0.06)	-0.01 (-1.07 to 1.72)	No mediation
NR3C1 rs41423247				
ACEs → NR3C1 → PTSS	4.40 (< 0.0001)	4.40 (< 0.0001)	0.04 (-0.29 to 0.44)	No mediation
Sexual abuse domain → NR3C1 → PTSS	19.5 (0.004)	19.4 (0.004)	0.08 (-2.15 to 2.50)	No mediation
Physical/emotional abuse → NR3C1 → PTSS	7.55 (0.03)	7.55 (0.03)	0.09 (-1.07 to 1.58)	No mediation
Household dysfunction → NR3C1 → PTSS	5.94 (0.06)	5.84 (0.07)	0.10 (-0.90 to 1.34)	No mediation
IL1B (rs16944)				
ACEs → IL1B → PTSS	4.40 (0.0000)	4.46 (0.0000)	-0.06 (-0.53 to 0.20)	No mediation
Sexual abuse domain → IL1B → PTSS	19.5 (0.04)	22.06 (0.001)	-2.55 (-6.55 to 0.46)	No mediation
Physical/emotional abuse → IL1B → PTSS	7.64 (0.03)	7.81 (0.02)	-0.16 (-1.76 to 7.36)	No mediation
Household dysfunction → IL1B → PTSS	5.94 (0.06)	5.90 (0.06)	0.04 (-0.94 to 1.01)	No mediation
IL6 (rs1800795)				
ACEs → IL6 → PTSS	4.40 (0.0000)	4.33 (0.0000)	0.07 (-0.02 to 0.05)	No mediation
Sexual abuse domain → IL6 → PTSS	19.5 (0.004)	18.7 (0.007)	0.72 (-1.69 to 4.16)	No mediation
Physical/emotional abuse → IL6 → PTSS	7.64 (0.03)	7.27 (0.04)	0.37 (0.54 to 2.25)	No mediation
Household dysfunction → IL6 → PTSS	5.94 (0.06)	5.73 (0.07)	0.21 (-0.05 to 1.67)	No mediation
TPH1 (rs1800532)				
ACEs → TPH1 → PTSS	4.40 (0.0000)	4.38 (0.0000)	0.02 (-0.21 to 0.41)	No mediation
Sexual abuse domain → TPH1 → PTSS	19.51 (0.004)	19.32 (0.005)	0.20 (-1.87 to 3.31)	No mediation
Physical/emotional abuse → TPH1 → PTSS	7.64 (0.03)	7.55 (0.03)	0.09 (-0.72 to 1.41)	No mediation
Household dysfunction → TPH1 → PTSS	5.94 (0.06)	5.82 (0.07)	0.12 (0.67 to 1.38)	No mediation
HTR1A (rs6295)				
ACEs → HTR1A → PTSS	4.40 (0.0000)	4.43 (0.0000)	-0.03 (-0.23 to 0.31)	No mediation
Sexual abuse domain → HTR1A → PTSS	19.51 (0.004)	19.57 (0.004)	-0.06 (-2.25 to 2.22)	No mediation
Physical/emotional abuse → HTR1A → PTSS	7.64 (0.03)	7.99 (0.02)	-0.35 (-1.99 to 0.75)	No mediation
Household dysfunction → HTR1A → PTSS	5.94 (0.06)	5.85 (0.07)	0.09 (-1.10 to 1.33)	No mediation

CI: confidence interval. ACE: adverse childhood experiences, including sexual or physical or household dysfunction abuses. PTSS: post-traumatic stress symptoms

Anexo 1

Critério de diagnóstico do transtorno de estresse pós-traumático de acordo com as versões IV e V do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais

DSM-IV	DSM-V
Critério A	Critério A
Indivíduo foi exposto a um evento traumático no qual os dois próximos estiveram presentes:	Exposição a morte ou ameaça de morte, ferimento sério ou violência sexual em um ou mais das seguintes maneiras:
1. O indivíduo experienciou, testemunhou, ou foi confrontado com um evento ou eventos factuais ou de ameaça de morte ou ferimento sério, ou a ameaça da integridade física própria ou de outros.	1. Diretamente experienciando evento (s) traumático (s).
2. A resposta do indivíduo envolveu intenso medo, desamparo ou horror.	2. Testemunhar pessoalmente um evento que ocorreu a outros.
	3. Ser comunicado que um evento traumático ocorreu com um membro da família ou amigo próximo.
	4. Experienciar exposição repetida ou extrema a detalhes aversivos de eventos traumáticos (ex: policiais expostos repetidamente a detalhes de abuso infantil).
Critério B	Critério B
O evento traumático é persistentemente revivido em uma ou mais das seguintes maneiras:	Presença de um ou mais sintomas de intrusão associados com um evento traumático, após o evento traumático tenha ocorrido:
1. Memórias estressantes e recorrentes e intrusivas do evento, incluindo pensamentos e percepções	1. Memórias estressantes, recorrentes, involuntárias e intrusivas do evento traumático
2. Sonhos estressantes e recorrentes do evento	2. Sonhos estressantes recorrentes no qual o conteúdo ou efeito do sonho está relacionado ao evento traumático
3. Agindo ou sentindo como se o evento estivesse ocorrendo novamente (inclui o sentido de reviver a experiência, ilusões, alucinações, e flashbacks episódicos e dissociativos, incluindo os que ocorrem acordados ou sob a influência de drogas ou álcool)	3. Reações dissociativas (<i>flashbacks</i>) no qual o indivíduo sente ou age como se o evento traumático estivesse ocorrendo novamente.
	4. Estresse psicológico intenso ou prolongado quando exposto a gatilhos internos ou externos que simbolizam ou recordam um aspecto do evento traumático

4. Intenso estresse psicológico a gatilho interno ou externo que simbolize ou lembre um aspecto do evento traumático	5. Reações psicológicas específicas a gatilhos internos ou externos que simbolizam ou recordam o evento traumático.
5. Reatividade fisiológica a gatilho interno ou externo que simbolize ou lembre um aspecto do evento traumático	
Critério C	Critério C
Evitação persistente de um estímulo associado ao trauma e um entorpecimento de resposta geral (não presente anteriormente ao trauma), indicado por três ou mais dos sintomas seguintes: 1. Esforço para evitar pensamentos, sentimentos ou conversas associadas com o trauma 2. Esforço para evitar atividades, lugares ou pessoas que tragam lembrança do trauma 3. Inabilidade de se lembrar de aspectos importantes do trauma 4. Interesse diminuído em participação em atividades significativas 5. Sentimentos de desligamento ou estranhamento de outras pessoas 6. Efeito restringido de afeto para com outros 7. Baixas expectativas do futuro (carreira, relacionamentos ou expectativa de vida) 8.	Evitação persistente de um estímulo associado ao trauma, com início após o evento traumático, evidenciado por um ou os dois sintomas seguintes: 1. Evitação ou esforço para evitar memórias, pensamentos ou sentimentos estressores sobre ou altamente associados com o evento traumático 2. Evitação ou esforço para evitar gatilhos externos (pessoas, lugares, conversas, atividades, objetos, situações) que despertem memórias, pensamentos ou sentimentos estressoras sobre ou altamente associados com o evento traumático
Critério D	Critério D: Alterações negativas no humor ou
Sintomas persistentes de agitação (não presentes antes do trauma), indicado por dois ou mais dos sintomas seguintes: 1. Distúrbios do sono 2. Irritabilidade ou explosões de raiva 3. Dificuldades em se concentrar 4. Hipervigilância 5. Resposta emocional exagerada	cognição associados com o evento traumático, com início ou piora após o evento traumático, evidenciado por dois ou mais dos seguintes: 1. Inabilidade de se lembrar de aspectos importantes do evento traumático (tipicamente devido a amnésia dissociativa e não outros fatores como ferimento na cabeça, álcool e drogas) 2. Crenças ou expectativas persistentemente ou exageradamente negativas sobre si mesmo, outros ou do mundo

	3. Cognição persistentemente distorcida sobre a causa ou as consequências do evento traumático que levam o indivíduo a culpar a si mesmo ou outros 4. Estado emocional persistentemente negativo (medo, horror, raiva, culpa, vergonha) 5. Interesse marcadamente diminuído em atividades significativas 6. Sentimentos de desligamento ou estranhamento dos outros 7. Inabilidade persistente de experienciar emoções positivas (felicidade, satisfação ou sentimentos amorosos)
Critério E Duração dos sintomas (Critério B, C e D) por mais de 1 mês	Critério E Alterações na agitação ou reatividade associadas ao evento traumático, com início ou piora após o evento traumático, evidenciado por dois ou mais dos sintomas seguintes: 1. Comportamento irritável ou explosões de raiva (com nenhuma ou pouca provocação) tipicamente expressada por agressão verbal ou física a pessoas ou objetos 2. Comportamento autodestrutivo ou inconsequente 3. Hipervigilância 4. Resposta emocional exagerada 5. Dificuldades em se concentrar 6. Distúrbios do sono
Critério F Os sintomas causam estresse clinicamente significativo ou prejuízo social, ocupacional ou em outras áreas de funcionamento	Critério F Duração dos sintomas (Critérios B, C, D e E)
Especificar se: Duração dos sintomas de menos de 3 meses Especificar se os sintomas são crônicos: duração de 3 meses ou mais	Critério G Os sintomas causam estresse clinicamente significativo ou prejuízo social, ocupacional ou em outras áreas de funcionamento
Especificar se:	Critério H

com início tardio: se os sintomas aparecem após 6 meses do trauma	Os sintomas não podem ser atribuídos a efeitos fisiológicos de substâncias (medicação ou álcool) ou outras condições médicas
	Critério de especificação de duração de sintomas retirado da versão do DSM-V
	Especificar se: Com sintomas dissociativos: o indivíduo com sintomas que se encaixam no critério de transtorno de estresse pós-traumático, além disso, em resposta ao estressor, o indivíduo experiencia sintomas persistentes e recorrentes de algum dos seguintes: 1. Despersonalização: experienciar persistente e recorrente sentimento de desligamento de processos mentais ou do próprio corpo (sentimentos de estar em um sonho, senso de não realidade de si mesmo ou do corpo) 2. Desrealização: experienciar persistente e recorrente sentimento de não realidade de seu entorno (sentimentos que o mundo que vive não é real, está distante ou distorcido, ou em forma de sonho).
	Especificar se: com expressão tardia: se não alcança todos os critérios diagnósticos até pelo menos 6 meses após o trauma (mesmo a expressão de alguns sintomas podendo ocorrer imediatamente)

Anexo 2

Revisão da literatura sobre transtorno de estresse pós-traumático em pacientes com câncer de cabeça e pescoço

Autores (ano)	Tamanho amostral	Idade média	Sexo	Tempo desde diagnóstico	Tipo de estudo	Instrumento de análise	Resultado TEPT (%)
Keszte et al. (2013)	171	65,0	152 homens 19 mulheres	3 meses e 1 ano pós cirurgia	Longitudinal, prospectivo multicentro	Escala-Formulário Clínico Administrado (CAPS)	11,0%
Posluszny (2015)	42	55,0	32 homens 10 mulheres	9 semanas (média)	Observacional transversal	Checklist de Transtorno de Estresse Pós-traumático – Versão para população civil (PCL-C)	11,9%
Richardson (2016)	91	Não reportado	70 homens 21 mulheres	No diagnóstico e 6 meses depois	Prospectivo	Escala de sintomas de transtorno de estresse pós-traumático (PSS-SR)	19,0%
Moschopoulou (2018)	93	66,0	54 homens 39 mulheres	De 24 a 165 meses	Observacional transversal	Checklist de Transtorno de Estresse Pós-traumático – Versão para população civil (PCL-C)	11,8%
Hwang (2020)	113	53,7	101 homens 12 mulheres	1 semana, 1 e 3 meses pós alta hospitalar	Delineamento quase-experimental	Escala de trauma de Davidson (C-DTS)	5,3%
Zhang (2021)	230	56,1	135 homens 95 mulheres	Após cirurgia	Observacional transversal	Checklist de Transtorno de Estresse Pós-traumático –	6,0%

						Versão para população civil (PCL-C)	
--	--	--	--	--	--	--	--

ANEXO 3

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título da pesquisa: TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO EM PACIENTES COM CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO E VARIANTES EM GENES RELACIONADOS À NEUROBIOLOGIA

Nomes dos responsáveis: Daniel Paixão Pequeno e Prof. Dr. Gustavo Jacob Lourenço

Número do CAAE: 11592918.7.0000.5404

Você está sendo convidado a participar como voluntário de um estudo. Este documento, chamado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, visa assegurar seus direitos como participante e é elaborado em duas vias, uma que deverá ficar com você e outra com o pesquisador.

Por favor, leia com atenção e calma, aproveitando para esclarecer suas dúvidas. Se houver perguntas antes ou mesmo depois de assiná-lo, você poderá esclarecê-las com o pesquisador. Se preferir, pode levar para casa e consultar seus familiares ou outras pessoas antes de decidir participar. Se você não quiser participar ou retirar sua autorização, a qualquer momento, não haverá nenhum tipo de penalização ou prejuízo.

O diagnóstico de câncer pode gerar reações emocionais aos pacientes, podendo levar a quadros de transtorno do estresse pós-traumático e depressão. Nosso corpo produz formas de lidar com situações estressoras no viés físico, a partir da liberação de cortisol e psicológico, a partir da forma da aquisição e manutenção da memória e aprendizagem. Variações genéticas determinam diferenças individuais e indicam que a genética também pode influenciar a prevalência de distúrbios mentais dos pacientes. Até o momento, pouco é conhecido sobre o papel dessas variações nos genes *CRHR1*, *FKBP5* E *NR3C1* na prevalência de transtorno pós-traumático e depressão dos pacientes com câncer. Assim, os objetivos desse estudo são os de avaliar a prevalência do transtorno do estresse pós-traumático e a predisposição genética pessoal na alteração destes transtornos mentais dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço por meio da análise de segmentos de DNA dos genes *CRHR1*, *FKBP5* E *NR3C1*.

Participando do estudo você está sendo convidado a responder dois questionários: 1) o PCL-C, com 17 questões, sobre os sintomas do transtorno do estresse pós-traumático e; 2) o BDI, com 21 questões, referentes aos sintomas de depressão. E para a análise genética, você está sendo convidado a fornecer, apenas uma vez, uma amostra de sangue a ser coletada em veia de um dos braços (4 ml) durante sua consulta médica no Ambulatório de Oncologia Clínica do Hospital de Clínicas da UNICAMP. Nenhum material adicional será coletado.

Você não deve participar deste estudo se existir impossibilidade de seguir as orientações do pesquisador. Os questionários serão aplicados no tempo máximo de 15 (quinze) minutos. Algum desconforto poderá ocorrer devido ao fator emocional que as questões podem suscitar. Todos os pacientes em seu primeiro dia no ambulatório, passam por consultas com médicos, psicóloga, nutricionista, assistente social e enfermeira, e para os participantes que apresentarem quadros de transtorno do estresse pós-traumático ou depressão, somente esse dado será repassado a equipe de Psicologia, a qual está pronta para atender tais demandas no momento e pelo tempo que for necessário após a primeira consulta. A coleta de sangue não constitui um procedimento de risco à sua saúde, mas, você poderá sentir dor de pequena intensidade e de curta duração no local de punção da veia e, eventualmente, poderá aparecer mancha roxa que vai desaparecer em alguns dias.

O estudo não indica benefício aos participantes. Entretanto, acreditamos que os resultados deste estudo poderão contribuir para o melhor entendimento sobre a relação da genética e os transtornos mentais de pacientes com câncer.

Rubrica do pesquisador:_____ Rubrica do participante:_____

Você tem a garantia de que sua identidade será mantida em sigilo e nenhuma informação será dada a outras pessoas que não façam parte da equipe de pesquisadores. Na divulgação dos resultados desse estudo, seu nome não será citado. Você poderá sair do estudo a qualquer momento e isso não prejudicará o seu atendimento na UNICAMP. Você tem direito à assistência integral e gratuita devido a danos diretos e indiretos, imediatos e tardios, que a participação na pesquisa possa causar, pelo tempo que for necessário. Você tem o direito por indenização por danos decorrentes desta pesquisa, e mesmo a pesquisa sendo realizada durante a sua rotina no hospital, caso ocorram gastos para participação na pesquisa fora desta rotina, você será ressarcido integralmente de todas suas despesas.

Caso tenha interesse, você terá o direito de saber o resultado do seu exame. Esse resultado será sobre as variações dos genes *CRHR1*, *FKBP5* E *NR3C1*. O resultado não trará nenhuma implicação no tratamento médico atual e não irá ao prontuário do paciente. Neste caso, você poderá marcar uma consulta no ambulatório do Hospital de Clínicas da UNICAMP, pelo telefone (19) 3521-9120, com o pesquisador Daniel Paixão Pequeno ou com Prof. Dr. Gustavo Jacob Lourenço que darão esclarecimentos necessários para o seu caso.

Outros estudos de predisposição genética só poderão ser realizados com o seu sangue após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) e, quando for o caso, da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) e, caso você concorde com o armazenamento do seu sangue que será realizado por 10 (dez) anos, após essa data, ele será descartado:

() concordo em participar do presente estudo, porém NÃO AUTORIZO o armazenamento do meu material biológico, devendo o mesmo ser descartado ao final desta pesquisa.

() concordo em participar do presente estudo e AUTORIZO o armazenamento do meu material biológico, sendo necessário meu consentimento a cada nova pesquisa, que deverá ser aprovada pelo CEP institucional e, se for o caso, pela CONEP.

Em caso de falecimento ou condição incapacitante, os direitos sobre o material armazenado deverão ser dados a: _____.

O CEP é responsável pela avaliação e acompanhamento dos aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos, visando a salvaguardar a dignidade, os direitos, a segurança e o bem-estar dos participantes da pesquisa. Em caso de denúncias ou reclamações sobre sua participação e sobre questões éticas do estudo, você pode entrar em contato com a secretaria do CEP da UNICAMP: Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126; CEP 13083-887, Campinas, São Paulo; telefone (19) 3521-8936; fax (19) 3521-7187; e-mail: CEP@fcm.unicamp.br, horário de atendimento: 8:30 às 11:30h e 13:00 às 17:00h.

Em caso de dúvidas sobre o estudo, você poderá entrar em contato com o pesquisadores Daniel Paixão Pequeno ou Prof. Dr. Gustavo Jacob Lourenço no Laboratório de Genética do Câncer da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, localizado no prédio FCM08, Rua: Vital Brasil, 50; CEP 13083-888, Barão Geraldo, Campinas, São Paulo; e pelos telefones (19) 3521-9120 e (19) 3521-8695; e-mails: daniel.pequenoo@gmail.com e gutolour@fcm.unicamp.br, horário de atendimento: 8:30 às 17:30h. Caso haja informações relevantes sobre os resultados obtidos, em estudos futuros, o participante será comunicado.

Após ter sido esclarecimento sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e o incômodo que esta possa acarretar, aceito participar:

Rubrica do pesquisador: _____

Rubrica do participante: _____

Nome do(a) participante: _____

Data: ____/____/____.

(Assinatura do participante ou nome e assinatura do seu responsável LEGAL)

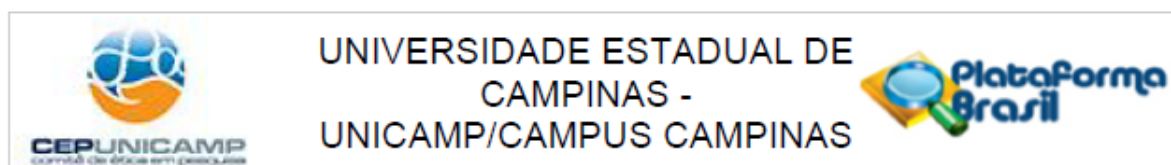
Responsabilidade do Pesquisador

Asseguro ter cumprido as exigências da resolução 466/2012 CNS/MS e complementares na elaboração do protocolo e na obtenção deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Asseguo, também, ter explicado e fornecido uma via deste documento ao participante da pesquisa. Informo que o estudo foi aprovado pelo CEP perante o qual o projeto foi apresentado. Comprometo-me a utilizar o material e os dados obtidos nesta pesquisa exclusivamente para as finalidades previstas neste documento ou conforme o consentimento dado pelo participante da pesquisa.

_____ Data: ____/____/____

(Assinatura do pesquisador)

ANEXO 4



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Transtorno de estresse pós-traumático em pacientes com câncer de cabeça e pescoço e variantes em genes relacionados à neurobiologia

Pesquisador: Gustavo Jacob Lourenço

Área Temática: Genética Humana:

(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP;);

Versão: 5

CAAE: 11592918.7.0000.5404

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da UNICAMP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.903.476

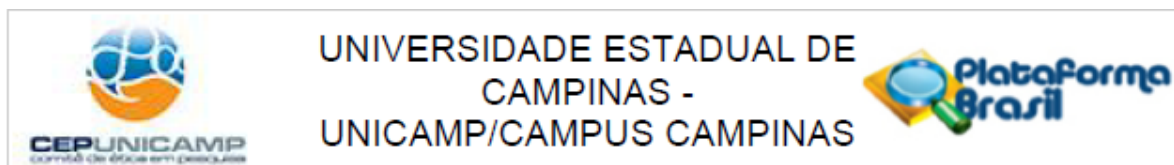
Apresentação do Projeto:

O parecer inicial é elaborado com base na transcrição editada do conteúdo do registro do protocolo na Plataforma Brasil e dos arquivos anexados à Plataforma Brasil. Os pareceres de retorno, emendas e notificações são elaborados a partir do último parecer e dos dados e arquivos da última versão apresentada.

Trata-se de SOLICITAÇÃO DE EMENDA (E1) AO PROTOCOLO originalmente aprovado em 30/05/2022 para modificações nos objetivos específicos, na metodologia (avaliação de novos genótipos) e para estender o cronograma de realização da pesquisa. O texto do parecer foi atualizado conforme a documentação apresentada. A solicitação está detalhadamente descrita ao final do parecer.

Introdução: Considerações gerais O termo carcinoma de células escamosas (CCE) de cabeça e pescoço (CP) é utilizado para descrever tumores do tipo histológico identificados na cavidade oral, faringe, laringe, fossa nasal e seios paranasais (Mendenhall et al., 2011). A ocorrência aproximada é de 44% para CCE de cavidade oral, 25% para CCE de faringe e 31% para CCE de laringe (Mendenhall et al., 2011). O CCECP representa um grave problema de saúde no mundo e é o sexto

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br

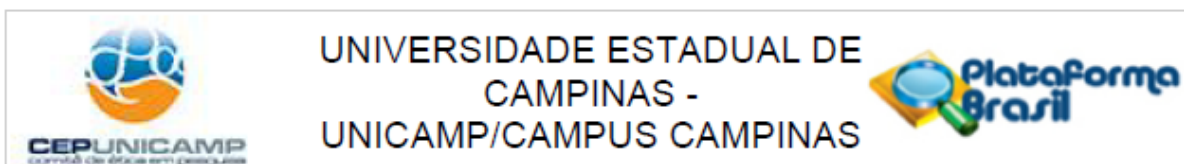


Continuação do Parecer: 5.903.476

tipo de câncer mais comum (Mendenhall et al., 2011). Cerca de 600 mil novos casos do tumor são identificados a cada ano em todo o mundo (Ferlay et al., 2010) e, dois terços deles apresentam a doença em estágios avançados (Pan et al., 2009). Além disso, são registradas aproximadamente 300 mil mortes ao ano decorrentes do CCECP (Ferlay et al., 2010). Estimam-se, para o Brasil, nos anos de 2018 e 2019, 14.700 casos novos de CCE de cavidade oral e 7.670 de CCE de laringe (Instituto Nacional do Câncer, 2018). Tais valores correspondem a um risco estimado para CCE de cavidade oral de 10,86 novos casos a cada 100 mil homens e 3,28 para cada 100 mil mulheres, e o risco para CCE de laringe de 6,17 casos novos a cada 100 mil homens e 1,20 casos a cada 100 mil mulheres (Instituto Nacional do Câncer, 2018). Os principais fatores envolvidos com a origem do CCECP são o tabagismo e o etilismo crônicos (Mendenhall et al., 2011). O consumo de álcool e tabaco, atuando sinergicamente, aumenta o risco de desenvolvimento de CCECP quando comparados aos indivíduos sem os referidos hábitos (Mendenhall et al., 2011). O benzopireno do tabaco e o acetaldeído do metabolismo do álcool determinam mutações em células do epitélio e, conseqüentemente, o desenvolvimento do tumor (Mendenhall et al., 2011). Outro fator envolvido na origem do CCECP, principalmente no CCE de orofaringe, é a presença do papilomavírus humano (HPV), que é encontrado em cerca de 60% desses pacientes, e parece constituir um fator prognóstico favorável aos seus portadores (Dayyani et al., 2010). A inserção do DNA viral no DNA das células epiteliais determina a inativação das proteínas supressoras de tumor p53 e retinoblastoma e, possivelmente, o surgimento do tumor (Psyrry & Cohen, 2011).

Aspectos clínicos e do tumor As queixas mais frequentes referidas por pacientes com o CCECP são a odinofagia, a disfagia, o aumento de volume na região, a dificuldade na ingestão de alimentos, a dor e o sangramento local (Mendenhall et al., 2011). A idade média de apresentação da doença é de 64 anos e cerca de dois terços dos pacientes são homens (Mendenhall et al., 2011). O estabelecimento do planejamento terapêutico e do prognóstico do CCECP baseiam-se principalmente em parâmetros clínicos, radiológicos e histopatológicos (Barnes et al., 2005), e no sistema de estadiamento TNM de acordo com os critérios definidos pela União Internacional Contra o Câncer e pelo Comitê Americano de Câncer. O sistema TNM considera o tamanho do tumor (T), a presença de metástase em linfonodos cervicais (N) e de metástase a distância (M) (Edge et al., 2010). É bastante aceito que a presença de metástase em linfonodos cervicais é o principal fator prognóstico adverso independente (Licitra & Felip, 2009). O objetivo do tratamento dos pacientes com CCECP é a cura com a máxima preservação de estruturas anatômicas e suas respectivas funções. No caso de tumores em estágio inicial, o tratamento fundamenta-se na cirurgia ou radioterapia (Mendenhall et al., 2011). Entretanto, a maioria dos pacientes apresenta ao

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br

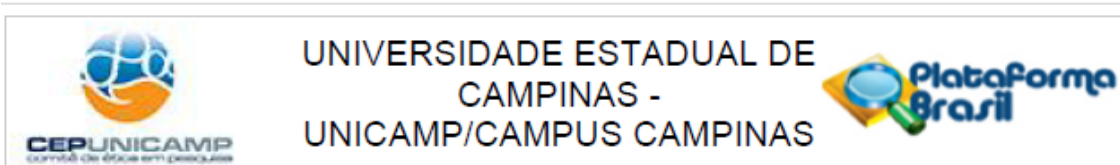


Continuação do Parecer: 5.903.476

reestruturação cognitiva do imaginário relacionado aos medos, e tem se mostrado eficaz em curto e longo prazo em pacientes com TEPT (Birur, Moore & Davis, 2016; Shalev et al., 2016). Outra forma de intervenção frequente é a de Mindfulness, uma prática baseada em conceitos orientais e adaptada as populações ocidentais, tendo como foco o momento presente, incentivando pensamentos de encorajamento e não julgamento, e tem seus protocolos mais comuns (Redução do estresse e ansiedade baseado no Mindfulness e Mindfulness baseado na Terapia cognitiva-comportamental) aplicados a transtornos psiquiátricos, assim como o TEPT, obtendo resultados imediatos e duradouros (Boyd, Lanius & McKinnon, 2017). Também tem sido realizada a dessensibilização e reprocessamento por movimentos oculares (EMRD), uma técnica criada especificamente para indivíduos com TEPT, e é baseada na reestruturação cognitiva através da exposição à memória do trauma, com o objetivo de ressignificar a experiência traumática (Brunnet et al., 2014). Essa técnica é dividida em 8 fases, que abrangem uma triagem, criação de vínculo terapêutico, identificar a memória a ser trabalhada, dessensibilização baseada nos movimentos oculares enquanto o paciente relata o acontecimento traumático, ressignificação das memórias negativas, body scan sendo uma sondagem do corpo para identificar os pontos de tensão e a reavaliação do tratamento (Brunnet et al., 2014). Tal tratamento tem apresentado eficácia em diversos estudos com pacientes com TEPT (Brunnet et al., 2014).

Depressão Depressão é um transtorno que afeta a vida dos indivíduos em aspectos psicológicos e sociais, com grande incidência no Brasil, sendo observado em 7,6% da população brasileira, criando um grande desafio a saúde pública no país (Stopa et al., 2013). Pacientes com CCECP comumente passam por tratamentos que podem levar a desfiguração facial, trazendo dificuldades na respiração, alimentação e comunicação, desta maneira essas dificuldade estão associadas a problemas psicológicos como a depressão (Ichikura et al., 2016). Os efeitos psicológicos do diagnóstico, assim como a depressão, pode perdurar durante anos, ocasionando dificuldades anteriores e posteriores ao tratamento, em sua qualidade de vida e ajustamento ao estilo de vida (Ichikura et al., 2016). Estudos apontam para uma incidência de 20% a 46% de depressão em pacientes com CCECP até seis anos após o diagnóstico ou tratamento (Joseph et al., 2013). A detecção e a avaliação desse transtorno no contexto hospitalar demonstra relevância clínica por afetar negativamente a qualidade de vida dos pacientes e também para que os profissionais da saúde em oncologia reconheçam tal transtorno, pois comumente eles não identificam os transtornos psicológicos, sendo tais negligenciados (Joseph et al., 2013). Os tratamentos mais comuns para depressão tem sido as psicoterapias, que podem variar entre as abordagens cognitivo-comportamental, terapia interpessoal e terapia psicodinâmica, e demonstram resultados

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br



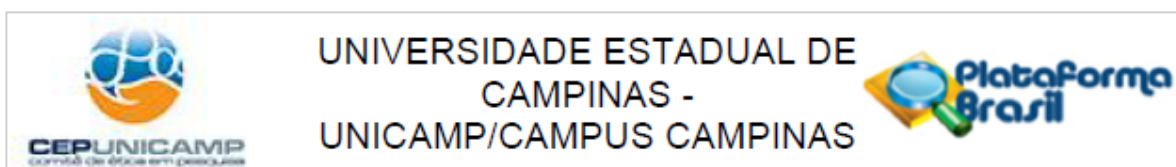
Continuação do Parecer: 5.903.476

similares na melhora do quadro depressivo dos pacientes (Cuijpers et al., 2008). A psicoterapia tem sido associada também a diminuição dos sentimentos negativos e aumento de sentimentos positivos em pacientes com depressão (Boumparis et al., 2016). Psicoterapias individuais e grupais tem demonstrado benefícios na qualidade de vida de pacientes com câncer e nos sintomas da depressão, uma vez que identificados e tratados corretamente (Barrera & Spiegel, 2014). Protocolos de Mindfulness tem sido aplicados em pacientes com CCECP e depressão, obtendo resultados similares e positivos, em curto, médio e longo prazo (Boyd, Lannius & McKinnon, 2017; Pollard et al., 2017).

Avaliação do TEPT e depressão O TEPT e a depressão de pacientes com CCECP podem ser avaliados por meio de questionamentos realizados por profissionais da área de saúde mental especializados (Berger et al., 2004; Gorestein & Andrade, 1998). O questionário denominado "Post-Traumatic Stress Disorder Checklist - Civilian Version" (PCL-C) pode ser utilizado para a identificação do TEPT (Berger et al., 2004). O PCL-C é composto por 17 questões que possibilita a identificação do TEPT. A resposta de cada pergunta é avaliada por meio de uma escala de números que varia de um (nada) a cinco (muito) (Berger et al., 2004). Vale comentar que o PCL-C foi adaptado e validado para a língua portuguesa (Berger et al., 2004). O questionário denominado "Inventário de depressão de Beck" (BDI) é o teste mais utilizado para identificar a depressão (Gorestein & Andrade, 1998). O BDI é composto de 21 questões, que abordam atitudes e sintomas, sendo sua intensidade variando de 0 (baixa intensidade da atitude ou sintoma) a 3 (alta intensidade da atitude ou sintoma) (Gorestein & Andrade, 1998). Vale comentar que o BDI foi adaptado e validado para a língua portuguesa (Gorestein & Andrade, 1998).

Neurobiologia, TEPT, depressão e adversidades na infância A exposição a eventos traumáticos, como um diagnóstico de câncer, aumenta o risco para o TEPT, assim como para depressão, muitas vezes apresentando sintomas que se assemelham entre si (Yehuda, 2002). As bases psicológicas do TEPT se relacionam ao medo, significado subjetivo do evento traumático, e aos mecanismos de enfrentamento que o indivíduo dispõe (Yehuda, 2002). As bases biológicas do TEPT por sua vez, relacionam-se com alterações neuroanatômicas da amígdala e do hipocampo, com presença de maiores respostas ao medo, mudanças no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), alterando os níveis de cortisol, hormônio envolvido na resposta ao estresse inflamatório, e mudanças na sensibilidade de seus receptores, os glicocorticóides (Yehuda, 2002). As bases psicológicas da depressão se relacionam a tristeza, falta de energia e motivação para realizar as atividades de seu cotidiano, apatia, falta de interesse e de confiança, caracterizando um quadro de depressão, que pode ocorrer por diversas situações interpessoais, por questões da díade saúde/doença e for

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br



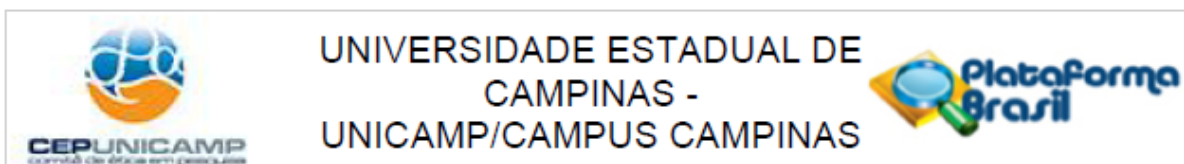
Continuação do Parecer: 5.903.476

fatores biológicos (Boumparis et al., 2016). As bases biológicas da depressão perpassam por sua herdabilidade, estimada em 37%, pela presença de variantes de bases únicas (SNVs), e também a diferença entre os gêneros, no qual há uma maior prevalência do transtorno em mulheres, demonstrando que a depressão é composta de diversos subtipos, diferenciando-se na etiologia biológica e na heterogeneidade de sua arquitetura genética (Mullins & Lewis, 2017). Além dos fatores traumáticos na vida adulta, foi descrito que história de adversidades na infância (ACEs) como diferentes tipo de abuso, variando de físico, sexual e psicológico e também negligência familiar, foram associados a diversos efeitos na vida adulta, como obesidade, diabetes e câncer, e também distúrbios psiquiátricos (Soares et al., 2016). Tanto o TEPT como a depressão foram associados com os ACEs, pelo caráter psicológico dos traumas, com sentimentos como culpa e intensa tristeza, que perduraram durante toda a vida do indivíduo (Soares et al., 2016). Além da questão psicológica, os ACEs foram associados com o TEPT e a depressão em nível biológico, relacionando os traumas na infância a questões epigenéticas, alterando a presença do TEPT e depressão, sua incidência e intensidade. (Blacker et al., 2019)

Eixo HPA Frente a situações de estresse, nosso corpo dispõe de mecanismos que auxiliam na resposta e manutenção da homeostase, como o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) (Juruena, Cleare & Pariante, 2004). Frente ao estresse, o eixo HPA é ativado, e consequentemente o hipotálamo secreta o hormônio de liberação de corticotropina (CRH) por influência da serotonina da amígdala, que irá estimular a pituitária a liberar o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), resultando na produção de glucocorticóides, também conhecido como cortisol, no córtex adrenal (Meewisse et al., 2007). O cortisol gera energia que pode ser utilizada para o enfrentamento das situações estressoras (Meewisse et al., 2007). Dos genes relacionados ao eixo HPA, se destacam o CRHR1, um receptor do CRH com papel vital em resposta ao estresse através do eixo HPA e mediação dos efeitos do CRH em locais extrahipotalâmicos, o FKBP5, que está relacionado com alterações na sensibilidade dos receptores de glucocorticóides (GR) com papel fundamental na regulação do eixo HPA, e o gene NR3C1, um GR pelo qual o cortisol se liga podendo induzir respostas ao estresse agudo e crônico (Smoller, 2016; Banerjee, Morrison & Ressler, 2017; Carvalho et al., 2017; Efstathopoulos et al., 2018; Guillén-Burgos & Ruiz, 2018). Diversos fatores estão relacionados com o TEPT e a depressão, como vulnerabilidade genética, caracterizada pelas SNVs, o tipo, frequência, recorrência e intensidade do trauma, a idade e o estágio de desenvolvimento no momento do trauma, assim como questões epigenéticas, que é um fator de susceptibilidade ao TEPT, a severidade e o curso do transtorno (Blacker et al., 2019).

Eixo HPA e SNVs O gene CRHR1 localiza-se no cromossomo 17q21.31 e codifica o receptor CRH

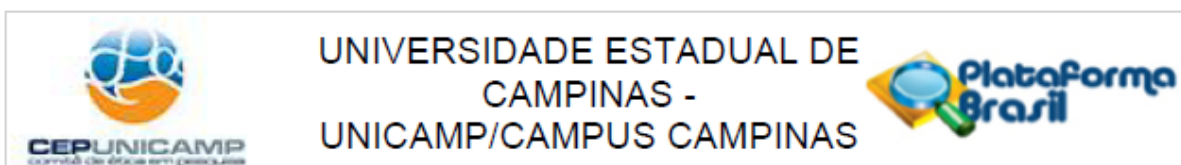
Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8938 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br



Continuação do Parecer: 5.903.476

tipo I (CRHR1) acoplado a proteína G (De la Cruz-Cano et al., 2017). A SNV c.23410 (rs110402) é caracterizada pela presença das bases timina (A) e citosina (G) na região promotora do alelo ancestral e variante respectivamente. O alelo G proporciona maior expressão do gene em comparação ao selvagem codificado pelo alelo A, alterando a resposta ao estresse (Pape et al., 2018). A SNV foi associada ao aumento de risco de TEPT em pacientes com dor crônica não oncológica, maior risco de suicídio em pacientes com distúrbios afetivos e presença de depressão em população voluntária com e sem ACEs (Tyrka et al., 2009; Boscarino et al., 2012; Ishitobi et al., 2012; Boscarino et al., 2013; Ludwig et al., 2018). A influência da SNV CRHR1 rs110402 no TEPT e depressão de pacientes com CCECP ainda é desconhecida. As frequências dos alelos A e G foram identificadas em 10-70% e 15-75% respectivamente, em diferentes populações étnicas. (International Hapman 3 Consortium et al., 2010). O gene FKBP5 localiza-se no cromossomo 6p21.31 e codifica o FK506 (Szczepankiewicz et al., 2013). As SNVs c.*1136A>G (rs3800373), c.93790A>G (rs1360780) e c.-19-35815A>G (rs9470080) são caracterizados pela presença das bases timina (A) e citosina (G), na região promotora de DNA do alelo ancestral e variante, respectivamente. Os alelos variantes C e G proporcionam maior expressão do gene em comparação ao selvagem codificado pelos alelos T e A, alterando a liberação de cortisol e resposta ao estresse (Binder et al., 2008). As SNVs foram associadas com a previsibilidade de TEPT em uma população saudável em um centro hospitalar nos Estados Unidos (Binder et al., 2008). A influência das SNVs FKBP5 rs9296158, rs3800373, rs1360780 e rs9470080 no TEPT e depressão de pacientes com CCECP ainda é desconhecida. As frequências dos alelos T e C foram identificados em 22-42% e 58-78%, respectivamente, e dos alelos A e G foram identificados em 17%-47% e 53- 83% (rs3800373), 20-44% e 56%-80% (rs1360780) e 25%-52% e 48%-75% (rs9470080) respectivamente, em diferentes populações étnicas (International Hapmap 3 Consortium et al., 2010). O gene NR3C1 localiza-se no cromossomo 5q31-32 e codifica o receptor NR3C1 (Srivastava et al., 2011). A SNV c.41503 (rs41423247) é caracterizada pela presença das bases citosina (C) e guanina (G) na região promotora de DNA do alelo ancestral e variante, respectivamente. O alelo variante G proporciona maior expressão do gene em comparação ao selvagem codificada pelo alelo C, alterando sensibilidade aos GRs. (Peng et al., 2018). A SNV foi associada com maior risco de TEPT em pacientes psiquiátricos, pacientes internados na UTI e veteranos de guerra, e presença de depressão em pacientes em pré-menopausa, pacientes depressivos, mulheres grávidas e população geral (Van Rossum et al., 2006; Krishnamurthy et al., 2008; Bet et al., 2009; Hauer et al., 2011; Van Zuiden et al., 2012; Engineer et al., 2013; Galecka et al., 2013; Lian et al., 2014). A influência da SNV rs41423247 no TEPT e depressão de pacientes

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br



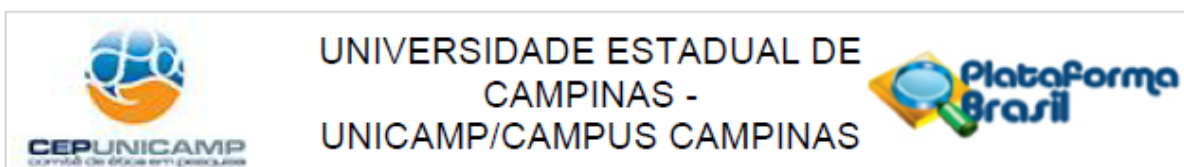
Continuação do Parecer: 5.903.476

com CCECP ainda é desconhecida.

Inflamação e TEPT Um outro fator que pode contribuir ao diagnóstico e sintomas de TEPT em pacientes com câncer são as citocinas pró-inflamatórias, como interleucina 1B (IL1B) e a interleucina 6 (IL6) (Rustad, 2012). Estas são liberadas durante a ativação imune e o estímulo contínuo devido a fatores como estresse psicológico relacionado a experiência do câncer podem levar a uma condição crônica. (Rustad, 2012). O estresse crônico e a liberação de citocinas de forma ininterrupta podem resultar em sintomas caracterizados como "sickness behavior", na forma de disfunções cognitivas e físicas como fadiga, distúrbios do sono e depressão em pacientes com câncer (Rustad, 2012). As citocinas inflamatórias interagem com o eixo HPA e com neurotransmissores (Rustad, 2012). No primeiro, sua ação pode alterar a regulação do feedback negativo além de causar resistência ao cortisol. (Rustad, 2012). Desta forma, a própria elevação de níveis de cortisol pode contribuir a resistência às citocinas, que por sua vez teriam uma elevação em sua própria produção e liberação, aumentando os sintomas de sickness behavior (Rustad, 2012). Em relação aos neurotransmissores, as citocinas podem influenciar nem sua síntese, liberação e recaptção de dopamina, norepinefrina e 5- hidroxitriptamina (5-HT), a serotonina (Rustad, 2012). 5-HT é um neurotransmissor relacionado ao controle do humor (Rustad, 2012), e a modulação em 5-HT devido a alterações nos níveis de citocinas podem levar a sintomas de hostilidade, impulsividade, hipervigilância, depressão, ideação suicida e podem causar ou exacerbar os sintomas de TEPT em pacientes com câncer (Rustad, 2012).

Citocinas e SNVs O gene IL1B está localizado no cromossomo 2q14 e codifica a citocina pró-inflamatória IL1B (Geer et al., 2010). O SNP c.-598T>C (rs16944) do gene IL1B é caracterizado pela presença das bases nitrogenadas timina (T) e citosina (C) na região promotora da cadeia de DNA do alelo ancestral e do alelo variante, respectivamente. O alelo T proporciona uma maior expressão de IL1B em comparação à interleucina codificada pelo alelo C, e assim, favorece a produção de citocinas pró-inflamatórias (Chen et al., 2006). As frequências dos genótipos homozigoto TT, heterozigoto TC e homozigoto CC foram identificados em 13-44%, 34-54% e 11-36% dos indivíduos saudáveis de diferentes populações étnicas (International Hapmap 3 Consortium et al., 2010). O alelo C foi associado negativamente ao TEPT (Hovhannisyan, 2017), sendo um alelo protetivo ao TEPT (Hovhannisyan et al., 2017). A IL6 é codificada pelo gene IL6 que está localizado no cromossomo 7p15-p21 (Ataie-Kachoei P, et al., 2013). A variante IL6 c-237G>C (rs1800795) está localizada na região promotora do gene (Ataie-Kachoei P, et al., 2013). O alelo G foi associado a um aumento de produção de IL6 em comparação ao alelo C, com isso beneficia os processos de inflamação (Tartter M, et al., 2015) (Ferrari SL, et al., 2003). As

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br



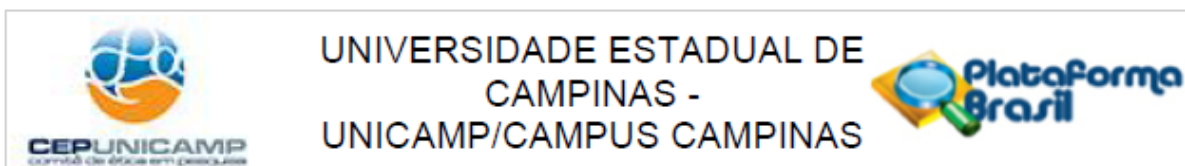
Continuação do Parecer: 5.903.476

frequências dos distintos genótipos foram observadas em indivíduos saudáveis de diferentes populações do mundo: GG: 1-90%, GC: 1- 54% e CC: 1-42% (International Hapmap 3 Consortium, et al., 2010). O alelo G foi associado a resiliência a potenciais eventos traumáticos (Niitsu et al., 2022).

Neurotransmissores e SNVs O gene TPH1 está localizado no cromossomo 11 e codifica a enzima TPH1 (Ono et al., 2002). O SNP c.803+221A>C (rs1800532) do gene TPH1 é caracterizado pela presença das bases nitrogenadas adenina (A) e citosina (C) no intron 7 da cadeia de DNA do alelo selvagem e do alelo variante, respectivamente. O genótipo variante CC proporciona uma menor expressão de TPH1 em comparação à enzima codificada pelo alelo selvagem A, e assim, favorece a menor produção de 5-HT (Ono et al., 2002). As frequências dos genótipos homozigotos selvagem (AA), heterozigoto (AC) e homozigoto variante (CC) foram identificados em 1%-66%, 15%-55% e 24%-84% dos indivíduos saudáveis de diferentes populações étnicas (International Hapmap 3 Consortium et al., 2010). O alelo C foi associado ao desenvolvimento de depressão (Wigner, 2018), fazendo parte do processo de patogênese da depressão (Wigner, 2018), podendo estar relacionada aos sintomas de TEPT. O gene 5HT1A está localizado no cromossomo 5 e codifica o receptor 1A da 5-HT (Wasserman et al., 2006). O SNP c.-1019G>C (rs6295) do gene 5HT1A é caracterizado pela presença das bases nitrogenadas guanina (G) e citosina (C) na região 3'-não traduzida da cadeia de DNA do alelo selvagem e do alelo variante, respectivamente. O alelo variante C proporciona uma maior expressão do receptor em comparação ao receptor codificado pelo alelo selvagem G, e assim, favorece a ligação da 5-HT nas células (Wasserman et al., 2006). As frequências dos alelos selvagem (G) e variante (C) foram identificados em 20%-56% e 50%-79% dos indivíduos saudáveis de diferentes populações étnicas (International Hapmap 3 Consortium et al., 2010). O alelo C foi indicado como um alelo de risco para TEPT (Goçi Uka et al., 2019), podendo contribuir para a psicopatologia do TEPT (Goçi Uka, et al., 2019).

Eixo HPA e epigenética A redução da atividade dos genes da via do eixo HPA também foi observada na ausência de SNVs (Argentieri et al., 2017). Nesses casos, o silenciamento epigenético por meio da metilação da região promotora pode influenciar a expressão gênica (Blacker et al., 2019). A metilação do DNA ocorre pela adição de um grupo metil ao carbono 5' do nucleotídeo citosina quando este compõe os dinucleotídeos CpG (citosina que precede guanina) (Blacker et al., 2019). Este mecanismo possibilita o controle da expressão gênica em diferentes tecidos ao bloquear o processo de transcrição dos genes que apresentam a região promotora hipermetilada (Blacker et al., 2019). A metilação da região promotora do gene CRHR1 foi observada em mulheres com TEPT, nas quais uma hipermetilação foi associada com os indivíduos com ACEs (Pape et al.,

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br

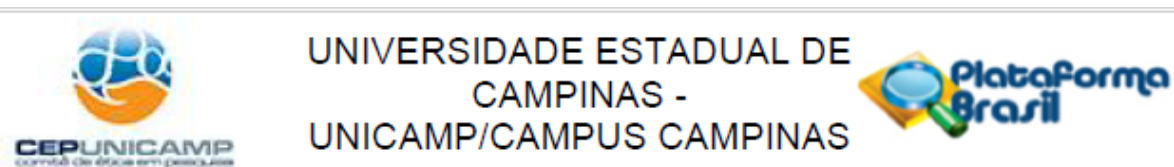


Continuação do Parecer: 5.903.478

2018). Ainda não foi descrita a associação entre metilação do DNA deste gene e TEPT, depressão e ACEs em pacientes com CCECP. A metilação do gene FKBP5 foi intensamente descrita, e chegou-se a representação de que a gênese do TEPT pode estar relacionada a desmetilação do gene FKBP5 intron 7, induzido pela exposição contínua ao cortisol, como resultado de traumas na infância e alelos de risco, levando a ativação dos GRs, prolongando a cascata do estresse (Argentieri et al., 2017). Com isso, as mudanças levam a uma resistência dos GRs, alterações no hormônio do estresse, e outras repostas ao sistema GR, e em última instância, um maior risco para TEPT (Argentieri et al., 2017). A metilação da região promotora do FKBP5 foi observada em veteranos de guerra e sobreviventes de tragédias com TEPT, depressão e ACEs (Argentieri et al., 2017; Yehuda et al., 2017). Ainda não foi descrita a associação entre a metilação de DNA deste gene e TEPT, depressão e ACEs em pacientes com CCECP. A região promotora do gene NR3C1, GR-1F, é transcritamente ativa no hipocampo e nos linfócitos, com 326 bp e o éxon 1f com 63 bp, contendo 47 regiões CpG, sendo sua metilação baseada na média de metilação em regiões CpG próximas (Oberlander et al., 2008). A hipermetilação foi associada ao TEPT, a depressão e aos ACEs em veteranos de guerra, pacientes borderline, mulheres grávidas, pacientes com depressão e população voluntária (Oberlander et al., 2008; Mc Gowan et al., 2009; Perroud et al., 2011; Melas et al., 2013; Perroud et al., 2013; Braithwaite et al., 2015; Nantharat et al., 2015; Romens et al., 2015; Bustamante et al., 2016; McNerney et al., 2018; Shur et al., 2018). Ainda não foi descrito a associação entre metilação do DNA deste gene e TEPT, depressão e ACEs em pacientes com CCECP.

DELINEAMENTO DA PESQUISA: Trata-se de estudo clínico, longitudinal, prospectivo de coorte, que envolverá 200 indivíduos adultos, pacientes do Ambulatório de Oncologia Clínica do HC da UNICAMP, portadores de CCECP localizado na cavidade oral, orofaringe, hipofaringe ou laringe; com tumores classificados em todos os estágios (estágios TNM I, II, III ou IV). Os participantes passarão por aplicação de dois questionários e coleta de amostra biológica (sangue). Os objetivos do nosso estudo são os de avaliar 1) o TEPT e a depressão em pacientes com CCECP, 2) se os diferentes genótipos das referidas SNVs influenciam a prevalência do TEPT e depressão dos pacientes 3) se alterações epigenéticas estão relacionadas com o TEPT, depressão e histórico de experiências adversas na infância desses pacientes. Serão avaliados 200 pacientes com CCECP atendidos no Ambulatório de Oncologia Clínica do Hospital de Clínicas da UNICAMP. As informações sobre o TEPT e depressão dos pacientes serão obtidas por meio de questionários específicos pelo pesquisador responsável pelo estudo. As genotipagens serão realizadas por meio

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br



Continuação do Parecer: 5.903.476

da reação em cadeia da polimerase em tempo real (TaqMan® SNP Genotyping Assays, Applied Biosystems®). O significado estatístico das diferenças entre os grupos será calculado por meio do teste da probabilidade exata de Fisher ou qui-quadrado e pela regressão logística múltipla. Acreditamos que os resultados deste estudo poderão contribuir para o melhor entendimento da saúde de pacientes com CCECP.

MATERIAIS E MÉTODOS

Aspectos éticos: Todos os procedimentos inerentes ao estudo serão realizados após a assinatura dos pacientes com CCECP do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo 1) (Anexo 2) que aceitem participar do estudo proposto. O nosso estudo só terá início após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP. O local de armazenamento do material (dados demográficos e escalas de transtorno de estresse pós-traumático e depressão) é um armário com tranca, no qual a chave está em posse do pesquisador responsável.

Os arquivos com os dados no sistema RedCap e programa de estatística SPSS estão somente em posse dos pesquisadores, no qual descreve os pacientes pelas iniciais e arquivos com seus números de identificação do Hospital de Clínicas, para possível consulta devido a solicitação do participante da pesquisa mantem-se também em posse somente dos pesquisadores.

População do estudo: De forma prospectiva, serão avaliados 200 pacientes com CCECP atendidos no Ambulatório de Oncologia Clínica do Hospital de Clínicas (HC) da UNICAMP.

Serão incluídos no estudo os pacientes com CCECP localizado na cavidade oral, orofaringe, hipofaringe ou laringe; com tumores classificados em todos os estágios (estágios TNM I, II, III ou IV) em caso novo (primeira consulta no ambulatório). Além disso, serão incluídos no estudo apenas indivíduos com idade superior a 18 anos. Os pacientes com alterações cognitivas, iletrados ou aqueles que não forem fluentes em português, não serão inseridos neste estudo.

Os pacientes obrigatoriamente são avaliados pela equipe de psicologia no primeiro dia de consulta médica. Os pacientes que apresentarem quaisquer reações emocionais frente aos questionamentos advindos da pesquisa, serão encaminhados para a equipe de psicologia, sendo o pesquisador responsável de realizar os devidos esclarecimentos ao profissional de psicologia.

Aspectos clínicos dos pacientes inseridos no estudo: Os dados relativos à identificação, à idade, ao sexo, à cor da pele e à localização e estágio do tumor serão obtidos dos prontuários de cada paciente pelo pesquisador responsável pelo estudo.

O sistema de estágio do tumor TNM considera o tamanho do tumor (T), a presença de metástase

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
CAMPINAS -
UNICAMP/CAMPUS CAMPINAS



Continuação do Parecer: 5.903.476

em linfonodos cervicais (N) e de metástase a distancia (M) (Edge, Byrd & Compton, 2010). O estágio TNM do tumor será identificado com base nos resultados obtidos do exame clínico, além de incluir a nasofibrolaringoscopia direta, tomografia computadorizada do pescoço e radiografia do tórax, de acordo com os critérios convencionais definidos pela 7ª edição do Comitê Americano de Câncer (Edge, Byrd & Compton, 2010). Os exames de imagem são realizados no Serviço de Radiologia do Hospital de Clínicas da UNICAMP.

Características sócio-demográficas dos pacientes e controles: Os dados relacionados com as características sócio-demográficas dos pacientes: idade, sexo, cor da pele, estado civil, tabagismo, etilismo, orientação religiosa, grau de escolaridade, histórico de câncer na família, realização de acompanhamento psicológico, questionário da história de adversidade na infância e tempo após o diagnóstico serão obtidos por meio de questionário específico.

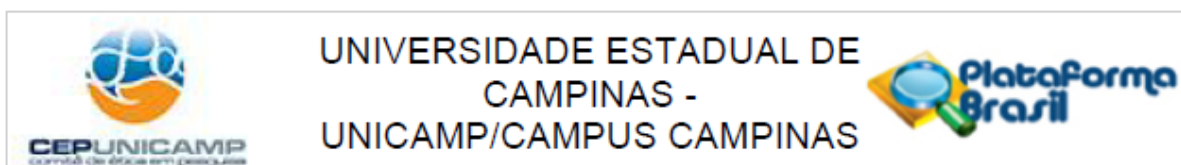
A idade dos pacientes e controles será calculada no momento do preenchimento do questionário. O sexo será classificado como masculino e feminino. A cor da pele será classificada como branca e não branca (negra, parda e amarela). O estado civil será classificado como solteiro ou divorciado e casado (casamento civil ou união estável).

A classificação dos pacientes em tabagistas e etilistas será realizada de acordo com o proposto por Freedman et al. e Huang et al., respectivamente. Serão considerados fumantes aqueles que relataram o hábito frequente de tabagismo, ex-fumantes aqueles que cessaram o hábito de tabagismo a pelo menos cinco anos e não fumantes os que nunca possuíram tal hábito (Freedman et al., 1996). Da mesma maneira, serão considerados abstêmios aqueles que nunca ingeriram bebida alcoólica ou ingeriram menos de 20 drinques em toda a vida, e usuários de bebidas alcoólicas aqueles que ingeriram um ou mais drinques pelo menos uma vez por semana de forma regular (Huang et al., 2003). É importante comentar que um drink foi definido como uma lata de cerveja (355 mL), uma taça de vinho (148 mL) ou uma dose de bebida destilada (44 mL), de acordo com o padrão estabelecido pelo Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos (U.S. Department of Health and Human Services, 2015).

A orientação religiosa será classificada como praticante de qualquer religião e não praticante. O grau de escolaridade será classificado em ensino fundamental incompleto e completo, ensino médio completo e incompleto, ensino superior incompleto e completo. O histórico de câncer na família será classificado como sim e não. O tempo após o diagnóstico será classificado em meses após o diagnóstico.

As questões referentes ao questionário das ACEs serão baseadas no modelo de Felitti et al., 1998, avaliando o abuso físico, sexual, negligência física e emocional, violência doméstica, separação

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br



Continuação do Parecer: 5.903.476

parental ou morte parental, no qual a resposta afirmativa para cada uma dessas questões somará um ponto, com mínimo de zero pontos e máximo de sete pontos (Soares et al., 2016).

Avaliação do TEPT e da depressão: O TEPT e a depressão serão avaliados por meio dos questionários denominados PCLC (Anexo 3) (Berger et al., 2004) e BDI (Anexo 4) (Gorestein & Andrade, 1998), respectivamente.

O questionário PCL-C inclui questões relacionadas a recordações aflitivas, comportamento evitativo e hipervigilância. A resposta de cada pergunta utilizará uma escala de números que varia de um (nada) a cinco (muito) (Anexo 3). Quatro critérios caracterizam o diagnóstico de TEPT, sendo o primeiro critério (A) a presença de medo intenso, horror quando frente a algum evento que envolva morte, ferimento ou ameaça à integridade física, assim como o diagnóstico de uma doença grave (Berger et al., 2004). O segundo critério (B) é a presença de um sintoma significativo nas questões 1 à 5, o terceiro (C) é a presença de três sintomas nas questões de 6 à 12 e o quarto (D) dois sintomas significativos nas questões 13 à 17 (Berger et al., 2004).

O questionário BDI inclui questões relacionadas a tristeza, culpa, irritabilidade, retração social, distúrbio do sono, crises de choro e ideação suicida. A resposta de cada pergunta utiliza uma escala de números que varia de zero (nenhum sintoma) a três (fortes sintomas) (Anexo 4). Para pacientes não diagnosticados com transtorno afetivo, é recomendado um escore acima de 15 para caracterizar disforia, e um escore acima de 20 para caracterizar depressão (Gorestein & Andrade, 1998).

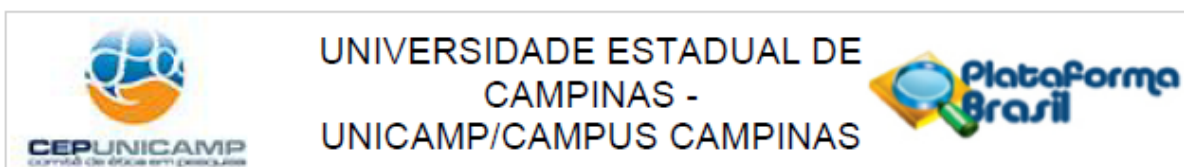
Ambas escalas serão aplicadas nos pacientes no momento da primeira consulta no Ambulatório de Oncologia.

Determinação dos genótipos das SNVs: O estudo molecular será realizado em amostras de DNA de leucócitos do sangue periférico que serão obtidas por meio da punção venosa que será realizada no Ambulatório de Oncologia Clínica do HC da UNICAMP, somente no primeiro encontro, não se fazendo necessário obtenção de amostras de DNA no seguimento da pesquisa. Nenhum material adicional será coletado.

Extração do DNA: O DNA genômico será obtido das amostras de leucócitos do sangue periférico dos indivíduos inseridos no estudo por meio da técnica de extração de DNA com cloreto de lítio e proteinase K (Woodhead et al., 1986). A concentração do DNA de cada amostra será determinada por meio do espectrofotômetro NanoDrop ND-1000 (NanoDrop Technologies). O DNA será armazenado a -20 °C até o momento da genotipagem.

Genotipagem das SNVs: Os genótipos CRHR1 c.23410 (rs110402), FKBP5 c.509-1901T>C (rs9296158), c.*1136A>G (rs3800373), NR3C1 c.41503 (rs41423247), IL1B c.-598T>C (rs16944),

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br



Continuação do Parecer: 5.903.476

IL6 c.- 237G>C (rs1800795) TPH1 c.803+221A>C (rs1800532), e 5HT1A c.-1019G>C (rs6295) serão obtidos por meio da reação em cadeia da polimerase (PCR) em tempo real (RT) utilizando os ensaios para genotipagem TaqMan® (Applied Biosystems®) (ensaios nº: C_1839943_10, C_2630348_10 e C_2814735_1, C_1839943_10, C_1839697_20, C_8940793_10 e C_11904666_10 respectivamente). A PCR-RT será realizada com a utilização de cerca de 20ng de DNA, de acordo com o método recomendado pelo fabricante das sondas TaqMan®. De forma sucinta, serão adicionados 0,5µl de SNP Genotyping Assay Mix 1X (que contém dois pares de sondas e dois fluorocromos detectores: FAM® e VIC®), 5µl de TaqMan® Universal PCR Master Mix 1X, que contém a AmpliTaqGold® DNA polimerase, desoxiribonucleotídeos (dNTPs) e o tampão com componentes otimizadores da reação e H₂O para um volume final de 10µl. As condições de amplificação consistirão na ativação inicial da AmpliTaq Gold® a 95°C por 10 minutos, seguidos de 40 ciclos de incubação a 92°C por 15 segundos e a 60°C por 1 minuto. Os resultados serão visualizados por meio do programa TaqMan® Genotyper (Applied Biosystems®) e a identificação dos três possíveis genótipos (homozigoto selvagem, heterozigoto e homozigoto variante) de cada SNV será realizada.

Vale comentar que controles positivos (amostras genotipadas anteriormente com os genótipos homozigoto selvagem, heterozigoto e homozigoto variante) e um controle negativo (substituição da amostra de DNA por água estéril) serão utilizados em todas as reações. Além disso, 15% das amostras serão genotipadas em duplicata, como controle de qualidade do procedimento.

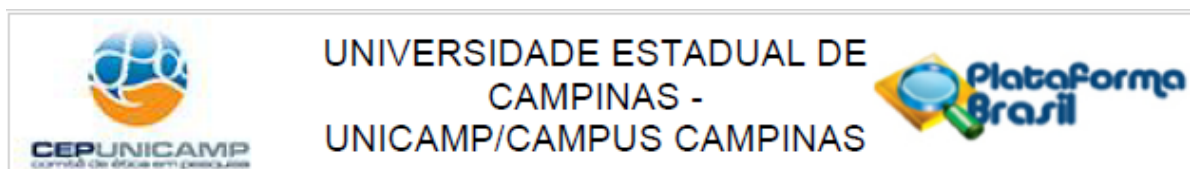
Todos os procedimentos técnicos descritos serão realizados pela pesquisador responsável no Laboratório de Genética do Câncer da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP.

Deteção da metilação: As amostras de DNA obtidas anteriormente serão tratadas com o reagente bissulfito de sódio, responsável por converter a citosina não metilada em uracila, por meio do kit EpiTect Bisulfite (QIAGEN, EUA), seguindo as recomendações do fabricante.

PCR específica para metilação (MSP) utilizando iniciadores específicos para amplificação da região promotora dos genes CRHR1, FKBP5 e NR3C1 será realizada para identificar os padrões de metilação dos referidos genes. Controles positivos serão utilizados em todos os experimentos.

Análise estatística (como descrita no projeto de pesquisa): Todas as informações obtidas serão armazenadas em um banco de dados gerenciado por meio da plataforma REDCap™ (redcap.fcm.unicamp.br). O teste de verificação do equilíbrio de Hardy-Weinberg (HW) será realizado com o intuito de verificar a ocorrência de distribuição preferencial de algum dos genótipos das referidas SNVs nos indivíduos do nosso estudo (Beiguelman, 1995). Inicialmente, a significância estatística das diferenças entre os grupos será calculada por meio do teste da probabilidade exata de Fisher.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br



Continuação do Parecer: 5.903.476

ou qui-quadrado (2). Após a realização dessas análises, todas as variáveis com $p < 0,10$ serão incluídas na análise multivariada, realizada por meio do teste de regressão logística múltipla (método backward conditional). Após a análise multivariada, fatores com valores de $p < 0,05$ serão considerados significativos e serão internamente validados pela análise de bootstrap, que permite a reamostragem dos dados originais (1.000 repetições) a fim de prever resultados mais confiáveis (Austin & Tu, 2004). Todas as análises serão realizadas por meio do programa estatístico SPSS 21.0 (SPSS Incorporation).

Metodologia de análise de dados (como descrita na PB): O estudo molecular será realizado em amostras de DNA de leucócitos do sangue periférico que serão obtidas por meio da punção venosa que será realizada no Ambulatório de Oncologia Clínica do Hospital de Clínicas da UNICAMP, sendo realizadas a extração do DNA e genotipagem através da PCR. Os questionários PCL-C e BDI serão aplicados no momento da consulta do paciente no ambulatório. Nenhum material adicional será coletado.

Financiamento: Todos os materiais que serão utilizados para coleta de sangue no ambulatório, genotipagem por meio da PCR e análise da metilação do DNA, sendo seringas, agulhas e sondas, já se encontram disponíveis no Laboratório de Genética do Câncer, advindos de projetos anteriores, não sendo necessário nenhum tipo de investimento financeiro para realizar o atual projeto.

Local de realização da pesquisa: Ambulatório de Oncologia Clínica do HC – UNICAMP e no Laboratório de Genética do Câncer da FCM da UNICAMP.

Desfecho Primário: Identificar os pacientes com transtorno do estresse pós-traumático e depressão e a relação com as questões genéticas herdadas e epigenéticas adquiridas.

Ao final do arquivo do projeto de pesquisa foi apresentado o ANEXO 1 (TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO), o ANEXO 3 (PCL-C) e o ANEXO 4 (questionário BDI).

Objetivo da Pesquisa:

Justificativa: O câncer foi responsável pela morte de mais de 300 mil homens e mais de 200 mil mulheres no Brasil em 2018 (Instituto Nacional do Câncer, 2018). Além disso, a presença de TEPT, ansiedade e depressão nessa população produz grande demanda dos serviços e dos profissionais da saúde, desta forma a identificação e cuidados especializados poderão atenuar o sofrimento psíquico dos pacientes com CCECP (Barbosa et al., 2011). Frente ao exposto, nos pareceu de interesse avaliar a presença de TEPT e a depressão em pacientes com CCECP atendidos em nossa Instituição, e também de avaliar os papéis das SNVs relacionadas com as questões psicológicas

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
CAMPINAS -
UNICAMP/CAMPUS CAMPINAS



Continuação do Parecer: 5.903.476

dessa população. Posteriormente, poderemos discutir formas de intervenção que possam beneficiar a saúde dos pacientes em seus diversos fatores, ampliando o conhecimento na área.

Hipótese: Pacientes com câncer apresentam transtorno de estresse pós-traumático e depressão, que podem ter relações com as questões genéticas herdadas, e epigenéticas adquiridas.

Objetivo primário: Avaliar o transtorno do estresse pós-traumático e depressão dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço.

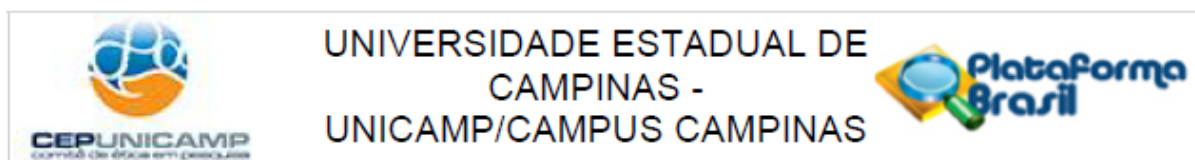
Objetivos secundários: Não descritos na PB. No projeto de pesquisa descritos como "• Verificar se as características sócio-demográficas (idade, sexo, cor da pele, estado civil, renda mensal, hábitos do tabagismo e do etilismo, orientação religiosa, histórico de câncer na família) influenciam as características psicológicas (traumas na infância e na vida adulta e histórico de depressão.); • Verificar se as características sócio-demográficas influenciam o TEPT e a depressão dos pacientes com CCECP; • Verificar se as características psicológicas influenciam o TEPT e a depressão dos pacientes com CCECP; • Verificar se os genótipos das SNVs CRHR1 c.23410 (rs110402), FKBP5 c.509- 1901T>C (rs9296158), c.*1136A>G (rs3800373), NR3C1 c.41503 (rs41423247), IL1B c.-598T>C (rs16944), IL6 c.-237G>C (rs1800795) TPH1 c.803+221A>C (rs1800532), TPH2 c.-844G>T (rs4570625), e 5HT1A c.-1019G>C (rs6295) estão associados com as características sócio-demográficas dos pacientes; • Verificar se o histórico de adversidades na infância influenciam os genótipos das referidas SNVs dos pacientes; • Verificar se os genótipos das referidas SNVs influenciam o TEPT e a depressão dos pacientes com CCECP".

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os pesquisadores informaram quanto aos riscos e desconfortos previstos para os participantes da pesquisa que "Considerando o tema sensível da doença do paciente (câncer) e a avaliação de transtornos mentais (transtorno de estresse pós-traumático e depressão) e adversidades na infância (ex: abusos físicos, sexuais ou emocionais na infância), nós iremos garantir a privacidade da identidade pelo cuidado com os formulários preenchidos pelo paciente, os quais serão manuseados somente pelo pesquisador responsável e armazenados em local seguro. Estes dados serão mantidos em sigilo e nenhuma informação será dada a outras pessoas que não façam parte da equipe de pesquisadores. No manuseio dos dados em programas como RedCap e SPSS, o acesso é exclusivo dos pesquisadores e nenhum dado de identificação dos pacientes é utilizado, da mesma forma que para a divulgação dos resultados desse estudo, o nome assim como outros dados pessoais não serão citados".

Os pesquisadores informaram quanto aos benefícios diretos previstos para os participantes da

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br



Continuação do Parecer: 5.903.476

pesquisa que "Não há benefícios para os pacientes participantes de nossa pesquisa".

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A EQUIPE DE PESQUISADORES citada na capa do projeto de pesquisa e na PB inclui GUSTAVO JACOB LOURENÇO (Bacharelado e Licenciatura Plena em Ciências Biológicas, pesquisador do Laboratório de Genética do Câncer (LAGECA) e professor dos PPG em Clínica Médica e em Oncologia da FCM da UNICAMP, Pesquisador responsável), DANIEL PAIXÃO PEQUENO (Graduação em Psicologia, Doutorando no PPG em Clínica Médica da FCM – UNICAMP), CARMEN SILVIA PASSOS LIMA (Médica, Professora Titular do Departamento de Anestesiologia, Oncologia e Radiologia da FCM-UNICAMP), KARLA CRISTINA GASPAR (Graduação em Psicologia, Psicóloga no Ambulatório de Oncologia Clínica e Quimioterapia do HC -UNICAMP), JULIANA CARRON (Bacharel em Biomedicina, Doutoranda no PPG em Clínica Médica da FCM – UNICAMP).

A pesquisa foi classificada na Grande Área 2 (Ciências Biológicas) e na Grande Área 4 (Ciências da Saúde) e tem como título público "Transtorno de estresse pós-traumático em pacientes com câncer de cabeça e pescoço e variantes em genes relacionados à neurobiologia".

A pesquisa foi classificada na área temática especial "Genética Humana: (Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP;)"

A Instituição proponente do protocolo é o Hospital de Clínicas da UNICAMP e não foi listada Instituição Coparticipante.

O cronograma proposto no projeto em E1 informa o início no primeiro semestre de 2019, o término no primeiro semestre de 2023 e prevê 54 meses para conclusão da pesquisa. O cronograma descrito na PB em E1 indica que a pesquisa foi iniciada em 01/03/2019 e será concluída em 01/06/2023, em cerca de 51 meses. O cronograma no projeto é apresentado em semestres, enquanto na PB é apresentado em dias. O orçamento descrito na PB informa que a pesquisa terá custo de R\$ 10.000,00 para despesas de custeio e que será bancado pelos pesquisadores.

Haverá uso de fontes secundárias de dados (prontuários, dados demográficos, etc), detalhado como "Serão coletadas informações dos prontuários dos pacientes e será aplicado questionário sócio demográfico aos pacientes".

Haverá retenção de amostras para armazenamento em banco, justificado como "Todas as amostras serão armazenadas em um biorrepositório localizado no laboratório de genética do câncer da Unicamp".

Em 05/12/2022 os PESQUISADORES SOLICITARAM EMENDA E1 ao protocolo para: "Venho por meio

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
CAMPINAS -
UNICAMP/CAMPUS CAMPINAS



Continuação do Parecer: 5.903.476

desta solicitar uma emenda para incluir a análise das variantes genéticas IL1B (rs16944), IL6 (rs1800795), TPH1 (rs1800532) e 5-HTR1A (rs6295), envolvidas com a neurobiologia, nas 200 amostras já coletadas de pacientes com câncer de cabeça e pescoço para o desenvolvimento do projeto intitulado "Transtorno de estresse pós-traumático em pacientes com câncer de cabeça e pescoço e variantes em genes relacionados a neurobiologia". Vale comentar que todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (CAAE no: 90922518.1.0000.5404). A avaliação complementar tem como objetivo aumentar o escopo da avaliação genética no transtorno de estresse pós-traumático dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço, incluindo vias do sistema imune e de serotonina, podendo colaborar com a identificação de pacientes em maior vulnerabilidade genética para transtornos mentais. O novo cronograma e as referidas informações foram incluídas (tarja amarela) na nova versão do projeto (anexado). O relatório parcial foi preenchido e anexado no sistema da Plataforma Brasil".

Em 05/12/2022 foi apresentado o relatório parcial de atividades da pesquisa, informando que a pesquisa está em andamento, que a previsão de conclusão é em 1/6/2023, que foram envolvidos 200 participantes, que não houve intercorrência entre os participantes e que os resultados parciais foram apresentados em Congresso Científico: : [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(22\)03380-4/fulltext#relatedArticles](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(22)03380-4/fulltext#relatedArticles)

Na carta resposta de 16/02/2023 os pesquisadores informaram que "Gostaríamos de informar que as alterações foram adicionadas na PB e no projeto. As alterações nos objetivos específicos e metodologia foram somente o acréscimo das variantes genéticas e o número de série das sondas utilizadas para a análise genética, quais já estão marcadas em tarja amarela no projeto, não havendo alteração estrutural dos objetivos e metodologia. A alteração no cronograma foi atualizada na PB e no projeto".

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os documentos e blocos de informação utilizados para elaboração do parecer foram:

Registro do protocolo na Plataforma Brasil: Arquivo "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_2047666_E1.pdf" de 16/02/2023.

Carta resposta ao parecer de V5 do protocolo, E1: Arquivo "Carta_resposta_fev_2023.pdf" de 16/02/2023.

Projeto de pesquisa ajustado para E1: Arquivo "PROJETO_fev_2023.pdf" de 16/02/2023.

Foram apresentados ainda 10 arquivos das versões anteriores do protocolo, que não foram avaliados para a elaboração deste parecer.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
CAMPINAS -
UNICAMP/CAMPUS CAMPINAS



Continuação do Parecer: 5.903.476

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há mais pendências por resolver:

PENDÊNCIAS RELATIVAS AO PROJETO DE PESQUISA E AO REGISTRO DO PROTOCOLO NA PB:

Pendência 1 (atendida em 27/01/2023)– Os objetivos secundários (Objetivos específicos) foram descritos na PB.

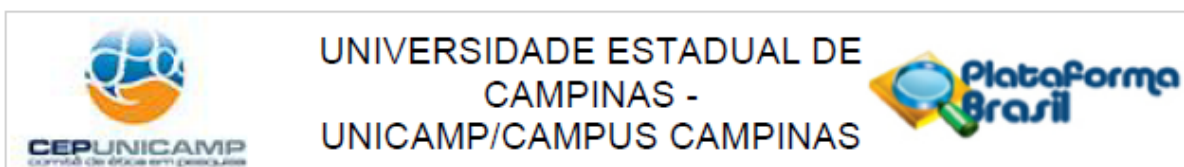
Pendência 2 (atendida em 16/02/2023)– Quanto aos riscos e desconfortos potenciais da pesquisa (como descritos na PB), os pesquisadores informaram que “Considerando o tema sensível da doença do paciente (câncer) e a avaliação de transtornos mentais (transtorno de estresse pós-traumático e depressão) e adversidades na infância (ex: abusos físicos, sexuais ou emocionais na infância), nós iremos garantir a privacidade da identidade pelo cuidado com os formulários preenchidos pelo paciente, os quais serão manuseados somente pelo pesquisador responsável e armazenados em local seguro. O local de armazenamento do material (dados demográficos e escalas de transtorno de estresse pós-traumático e depressão) é um armário com tranca, no qual a chave está em posse do pesquisador responsável. Os arquivos com os dados no sistema RedCap e programa de estatística SPSS estão somente em posse dos pesquisadores, no qual descreve os pacientes pelas iniciais e arquivos com seus números de identificação do Hospital de Clínicas, para possível consulta devido a solicitação do participante da pesquisa mantem-se também em posse somente dos pesquisadores”.

Pendência 3 (atendida em 27/01/2023)– Quanto à aplicabilidade dos resultados da pesquisa para os participantes e eventuais benefícios previstos pela participação na pesquisa, os pesquisadores informaram que “Gostaríamos de informar que, de forma direta, informamos na PB que não há benefícios pela participação na pesquisa”.

PENDÊNCIAS RELATIVAS À OBTENÇÃO DO CONSENTIMENTO:

Pendência 4 (atendida em 27/01/2023)– Quanto à aplicação do TCLE para E1, os pesquisadores argumentaram que “Gostaríamos de solicitar a dispensa de uma nova aplicação do TCLE por acreditar que a aprovação prévia dos participantes a análise genética se aplica as novas variantes genéticas nas vias da inflamação e serotonina, relacionadas a neurobiologia do Transtorno de Estresse Pós-traumático e depressão, não se tratando de uma nova pesquisa, pois não se altera os objetivos, métodos ou propósito da pesquisa. As análises que serão realizadas no Laboratório de Genética do Câncer com as amostras já coletadas não impõem nenhum risco ou prejuízo para os participantes”. Ainda que a argumentação faça sentido quanto à emenda E1 não implicar em

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br



Continuação do Parecer: 5.903.476

alterações fundamentais na pesquisa, os pesquisadores devem notar que E1 altera os objetivos e a metodologia da proposta, razão da proposta da mesma.

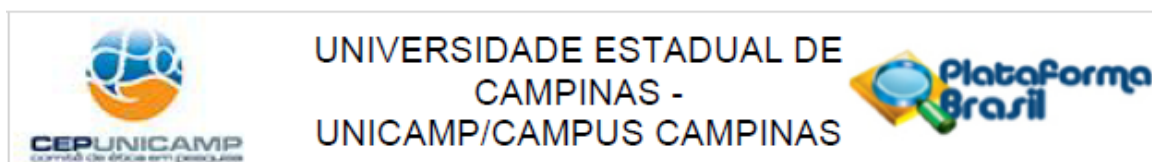
PENDÊNCIAS RELATIVAS AOS DEMAIS DOCUMENTOS DO PROTOCOLO:

Pendência 5 (atendida em 16/02/2023)– Quanto às alterações solicitadas em E1, na carta resposta de 16/02/2023 os pesquisadores esclareceram que “Gostaríamos de informar que as alterações foram adicionadas na PB e no projeto. As alterações nos objetivos específicos e metodologia foram somente o acréscimo das variantes genéticas e o número de série das sondas utilizadas para a análise genética, quais já estão marcadas em tarja amarela no projeto, não havendo alteração estrutural dos objetivos e metodologia. A alteração no cronograma foi atualizada na PB e no projeto”, confirmando as alterações nos objetivos específicos, na metodologia e no cronograma de execução da pesquisa.

Considerações Finais a critério do CEP:

- O participante da pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (quando aplicável).
- O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (quando aplicável).
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.
- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.
- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas e aguardando a aprovação do CEP para continuidade da pesquisa. Em caso de projetos do Grupo I ou II

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br



Continuação do Parecer: 5.903.476

apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.

- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.

-Lembramos que segundo a Resolução 466/2012, item XI.2 letra e, "cabe ao pesquisador apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento".

-O pesquisador deve manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_204766_6_É1.pdf	16/02/2023 10:30:52		Aceito
Outros	Carta_resposta_fev_2023.pdf	16/02/2023 10:26:48	Daniel Paixão Pequeno	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_fev_2023.pdf	16/02/2023 10:26:26	Daniel Paixão Pequeno	Aceito
Outros	Solicitacao_emenda_2023.pdf	27/01/2023 08:58:21	Daniel Paixão Pequeno	Aceito
Outros	formulario_de_relatorio_daniel_2022.pdf	05/12/2022 09:47:42	Daniel Paixão Pequeno	Aceito
Outros	Solicitacao_emenda_2022.pdf	05/12/2022 09:47:16	Daniel Paixão Pequeno	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	DANIEL_CEP_2022.pdf	05/12/2022 09:45:48	Daniel Paixão Pequeno	Aceito
Outros	Carta_Resposta_Daniel_2019.pdf	22/05/2019 11:57:13	Daniel Coraciara Pequeno	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Parecer.pdf	22/05/2019 11:55:54	Daniel Coraciara Pequeno	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_DE_ROSTO_2019.pdf	10/04/2019 15:17:06	Daniel Coraciara Pequeno	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Daniel_CEP_2019.pdf	10/04/2019 11:53:41	Daniel Coraciara Pequeno	Aceito
TCLE / Termos de	TCLE_DANIEL_2019.pdf	10/04/2019	Daniel Coraciara	Aceito

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@unicamp.br



CEPUNICAMP
Comitê de Ética em Pesquisa

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
CAMPINAS -
UNICAMP/CAMPUS CAMPINAS**



Continuação do Parecer: 5.903.476

Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_DANIEL_2019.pdf	11:53:31	Pequeno	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	Biorrepositorio_Daniel_2019.pdf	10/04/2019 11:53:11	Daniel Coraciara Pequeno	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPINAS, 18 de Fevereiro de 2023

Assinado por:
jacks jorge junior
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br

ANEXO 5



Universidade Estadual de Campinas

Faculdade de Ciências Médicas

Projeto de Doutorado: Transtorno de estresse pós-traumático em pacientes com câncer de cabeça e pescoço e variantes em genes relacionados a neurobiologia

Aluno: Daniel Paixão Pequeno

Dados Sociodemográficos

Nome: HC:

Data: / / Telefone: ()

Sexo: (M) (F) Orientação sexual:..... Data de nascimento: / /

Estado civil:.....

Fumante:..... Início do uso: (C) (F) Idade:

Etilista: Início do uso: (C) (F) Idade:

Amb. Fam. Inf. : Filhos:

Profissão:

Ganho anual: Data diagnóstico:.....

Etnia:..... Religião:.....

Alguma doença anterior? :.....

Trauma CA: (S) (N) Outros:

Distúrbios psicológicos: (D) (A) (TEPT) Outros:

Uso de medicamentos psiquiátricos? (S) (N) Quais:

Já fez acompanhamento psicológico/psiquiátrico?: (S) (N)

Histórico de câncer na família? (S) (N)

COVID

Pandemia atrasou seu diagnóstico/tratamento? (S) (N)

Descreva:.....

Foi diagnosticado com COVID-19?: (S) (N)

Data? : (N)

Foi necessária internação? : (S) (N) (UTI) (Intubação) Outros:

Vacinação? (0) (1) (2) (3) (4) Motivo:.....

Adversidades na infância

Abuso físico () Abuso sexual () Abuso emocional ()

Morou com alguém com doenças mentais ()

Morou com alguém com problema com bebidas ()

Morou com usuário de drogas ()

Morou com alguém que já foi preso ()

Pais divorciados () Morte parental ()

Adultos se tratavam de forma violenta ()

Dados complementares

Sítio primário:.....

Estágio:.....

Tratamento:.....

ANEXO 6

Questionário de sintomas de Estresse Pós-traumático

Instruções: Abaixo, há uma lista de problemas e de queixas que as pessoas às vezes apresentam como uma reação a situações de vida estressantes.

Por favor, indique o quanto você foi incomodado por estes problemas durante o último mês. Por favor, marque 1 para “nada”, 2 para “um pouco”, 3 para “médio”, 4 para “bastante” e 5 para “muito”.

	Nada	Um pouco	Médio	Bastante	Muito
1. <i>Memória, pensamentos e imagens</i> repetitivos e perturbadores referentes a uma experiência estressante do passado?	1	2	3	4	5
2. <i>Sonhos</i> repetitivos e perturbadores referentes a uma experiência estressante do passado?	1	2	3	4	5
3. De repente, <i>agir</i> ou <i>sentir</i> como se uma experiência estressante do passado estivesse acontecendo de novo (como se você a estivesse revivendo)?	1	2	3	4	5
4. Sentir-se <i> muito chateado</i> ou <i>preocupado</i> quando alguma coisa lembra você de uma experiência estressante do passado?	1	2	3	4	5
5. Sentir <i>sintomas físicos</i> (por exemplo, coração batendo forte, dificuldade de respirar, suores) quando alguma coisa lembra você de uma experiência estressante do passado?	1	2	3	4	5
6. Evitar <i>pensar</i> ou <i>falar sobre</i> uma experiência estressante do passado ou evitar <i>ter sentimentos</i> relacionados a esta experiência?	1	2	3	4	5
7. Evitar <i>atividades</i> ou <i>situações</i> porque <i>elas lembram</i> uma experiência estressante do passado?	1	2	3	4	5
8. Dificuldades para <i>lembrar-se de partes importantes</i> de uma experiência estressante do passado?	1	2	3	4	5
9. <i>Perda de interesse</i> nas atividades de que você antes costumava gostar?	1	2	3	4	5
10. Sentir-se <i>distante</i> ou <i>afastado</i> das outras pessoas?	1	2	3	4	5
11. Sentir-se <i>emocionalmente entorpecido</i> ou <i>incapaz</i> de ter sentimentos amorosos pelas pessoas que lhe são próximas?	1	2	3	4	5

12. Sentir como se você não tivesse expectativas para o futuro?	1	2	3	4	5
13. Ter problemas para <i>pegar no sono</i> ou para <i>continuar dormindo</i> ?	1	2	3	4	5
14. Sentir-se <i>irritável</i> ou ter <i>explosões de raiva</i> ?	1	2	3	4	5
15. Ter dificuldades para se concentrar?	1	2	3	4	5
16. Estar “ <i>superalerta</i> ”, <i>vigilante</i> ou “ <i>em guarda</i> ”?	1	2	3	4	5
17. Sentir-se <i>tenso</i> ou facilmente <i>sobressaltado</i> ?	1	2	3	4	5