
ARTIGO DE REVISÃO

CÂNCER NO IDOSO: REFLEXÕES SOBRE O ÔNUS DA IDADE**CANCER IN THE ELDERLY INDIVIDUAL: REFLECTIONS ON THE BURDEN OF AGE**

Daniella Serafin Couto Vieira¹
Maria Cláudia Santos-Silva²

RESUMO

O complexo processo de envelhecimento, associado a alterações no sistema imunológico, desencadeia um aumento do risco de doenças. Em idosos, instabilidades genéticas com dano ao DNA podem induzir o desenvolvimento de câncer e, conseqüentemente, uma relação causal com aumento da mortalidade. Este artigo de revisão aborda tópicos sobre condições clínicas pré-existentes associadas a um diagnóstico de câncer. Doenças cardiovasculares, depressão, demência e insuficiência renal podem ser potencializadas durante o tratamento do câncer, principalmente pela associação com toxicidade medicamentosa e polifarmácia. Aspectos nutricionais e hemodinâmicos também podem aumentar a relação com a toxicidade. Por outro lado, o cuidado de suporte para pacientes idosos com câncer aumenta a expectativa de vida e melhora a morbidade. Portanto, a equipe multiprofissional deve acompanhar esses indivíduos com intervenções que busquem melhorar as chances de redução da morbimortalidade, restaurando a qualidade de vida após o diagnóstico.

Palavras-chave: Envelhecimento. Polifarmácia. Câncer. Toxicidade. Equipe multiprofissional.

ABSTRACT

The complex aging process, associated with changes in the immune system, triggers an increased risk of disease. In the elderly, genetic instabilities with DNA damage can induce cancer development and, consequently, a causal relationship with increased mortality. A review article addresses pre-existing clinical conditions associated with a cancer diagnosis. Cardiovascular diseases, depression, dementia, and kidney failure can be potentiated during cancer treatment, mainly due to the association with drug toxicity and polypharmacy. Nutritional and hemodynamic aspects can also increase the relationship with toxicity. On the other hand, supportive care for elderly cancer patients increases life expectancy and improves morbidity. Therefore, the multi-professional team must accompany these individuals with interventions that seek to improve the chances of reducing morbidity and mortality, restoring quality of life after diagnosis.

¹Mestre, Médica Patologista do Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago EBSEH/UFSC, Professora do Departamento de Patologia, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina, Aluna do Programa de Pós-Graduação em Farmácia e Pesquisadora do Laboratório de Oncologia Experimental e Hemopatias. Florianópolis, Santa Catarina, Brasil. E-mail: daniellavieira.hu@gmail.com.

²Doutor, Bioquímica Professora do Departamento de Análises Clínicas, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina, Professora do Programa de Pós-Graduação em Farmácia e Pesquisadora responsável pelo Laboratório de Oncologia Experimental e Hemopatias. Florianópolis, Santa Catarina, Brasil. E-mail: maria.claudia.silva@ufsc.br.



Keywords: Aging. Polypharmacy. Cancer; Toxicity. Multi-professional team.

INTRODUÇÃO

O envelhecimento é um fenômeno universal, progressivo e indiscutível, que envolve processos complexos, abrange mais de uma geração e pode ultrapassar até três décadas⁽¹⁾. É um processo global, mas não homogêneo, pois a consciência das alterações fisiológicas relacionadas à idade pode ser variável e específica, tornando o indivíduo único, com necessidades clínicas distintas⁽²⁾.

É evidente a falta de um conceito único para essa condição tão complexa, que é o ato de envelhecer⁽³⁾. Segundo dados das Nações Unidas, à medida que as taxas de fecundidade diminuem, a proporção de pessoas com 60 anos ou mais deverá dobrar entre os anos de 2007 e 2050, chegando a dois bilhões em 2050^(3,4). Estimativas indicam que em meados do século 21 o número de pessoas com mais de 80 anos deve quadruplicar para quase 400 milhões na maioria dos países⁽¹⁾.

O processo de envelhecimento está em evidência, principalmente devido ao aumento da expectativa de vida e às novas projeções estruturais da pirâmide demográfica, que modificam as estatísticas de longevidade^(1,4). A faixa etária do idoso brasileiro pelo estatuto do idoso, é mesma descrita pela organização mundial da saúde para os países em desenvolvimento, que estabelecem a idade de 60 anos^(3,24). Com o envelhecimento da população, muitas doenças que afetam predominantemente os idosos tornaram-se mais prevalentes^(1,2). Por conta dessa nova tendência, surgem modelos de saúde pública voltados para o planejamento das comorbidades, que são condições inerentes ao processo de envelhecimento e estão estratificadas nos níveis funcional, cognitivo e social⁽¹⁾.

Ao reconhecer que a idade cronológica não parece ser um marcador preciso para as transformações que seguem o processo de envelhecimento, o presente artigo de revisão tem como objetivo descrever na “era do envelhecimento saudável” a relação entre o idoso e o câncer em associação com comorbidades mais prevalentes, revisando brevemente alguns aspectos relevantes desse importante grupo populacional.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo descritivo, de revisão de literatura, cujo tema principal é o indivíduo idoso e o diagnóstico de câncer. As palavras-chave utilizadas foram: Envelhecimento; Polifarmácia; Câncer; Toxicidade, Equipe Multiprofissional. Conforme descrito no fluxograma abaixo, a seleção dos artigos foi realizada nas seguintes bases de dados de saúde: Portal de Periódicos da Capes, *Medical*



Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde* (LILACS), *National Comprehensive Câncer Network* (NCCN), *Frontiers in Bioscience - Scholar is Front Biosci* (Schol Ed) e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e em sites de órgãos governamentais. Foram selecionados 25 textos publicados entre os anos de 2011 e 2021, escritos nos idiomas inglês e português, cujas temáticas envolviam aspectos relacionados ao ato de envelhecer e a relação com o câncer e as doenças crônicas mais prevalentes associadas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Mudanças genéticas e envelhecimento

Com o envelhecimento, as reservas fisiológicas diminuem, o organismo pode reduzir as funções de reparo aos danos do DNA, que acontecem de forma heterogêneo e não uniforme, num mesmo organismo ou entre diferentes indivíduos⁽⁵⁾. Com base nos fenômenos mutacionais, pode-se sugerir que o avanço da idade pode ser um fator de alto risco para o câncer pela associação com instabilidades genéticas e os processos de controle de dano ao código genético^(5,6).

Idosos têm maior probabilidade de desenvolver neoplasias do que adultos mais jovens, principalmente porque a exposição prolongada a certos carcinógenos resulta em mudanças genômicas ao longo do tempo. Consequentemente, isso se traduz em uma maior suscetibilidade aos agentes mutagênicos, e uma diminuição da capacidade do DNA de reparar danos à sua estrutura^(7,4). A instabilidade genética é, sem dúvida, uma consequência do envelhecimento. O resultado é uma restauração ineficiente do DNA após dano à sua cadeia de nucleotídeos⁽⁸⁾. Esse desequilíbrio pode estimular o desenvolvimento do câncer⁽⁷⁾. Outro fator importante que contribui para o aumento da incidência e mortalidade por câncer em idosos é a imunossenescência⁽⁷⁾.

Imunossenescência e envelhecimento fisiológico

A redução drástica da imunocompetência ou imunossensibilidade, denominada “imunossenescência” produz efeitos claros em idosos por aumentar a suscetibilidade a doenças infecciosas, principalmente por alterações no desenvolvimento e na função da imunidade humoral e celular⁽⁷⁾. Alterações no sistema imunológico, devido ao envelhecimento, sugerem uma correlação inversa entre estado imunológico, resposta à vacinação, saúde e longevidade, gerando um grande impacto clínico na população idosa⁽⁵⁾.

No processo de envelhecimento, a perda da reserva funcional é agravada com o aumento da prevalência de doenças coexistentes^(1,2,5).



Uma compreensão da relação entre envelhecimento fisiológico e doença é frequentemente útil na interpretação de sinais físicos e dos resultados de investigações ⁽⁵⁾. A diferença entre envelhecimento fisiológico e estados de doença às vezes é desafiadora. Ao entender os mecanismos fisiopatológicos que antecipam as disfunções do sistema imunológico nos idosos pode-se permitir ações preventivas, tanto secundárias quanto terciárias, que possam reduzir efeitos das doenças a longo prazo, prevenindo as complicações, ou retardando o aparecimento de doenças relacionadas à idade, contribuindo para o aumento das expectativas de qualidade de vida ^(5,25).

Câncer e envelhecimento

O câncer é a segunda principal causa de morte na população em todo o mundo, com cerca de 9,6 milhões de mortes em 2018 ⁽⁹⁾. No idoso é precedido apenas pelas doenças cardiovasculares ^(1,2). É inegável que a incidência de câncer aumenta drasticamente com a idade, e o acúmulo de diversos fatores traz maior susceptibilidade ao desenvolvimento de tumores específicos ⁽⁹⁾. Nos homens, os tumores malignos mais prevalentes são os de pulmão, próstata, cólon- reto, estômago e fígado, enquanto nas mulheres o câncer de mama, colorretal, pulmonar, cervical e tireoidiano são os mais comuns ⁽⁹⁾.

O câncer tem um grande impacto na comunidade geriátrica em todo o mundo, com evidências epidemiológicas de que essa tendência também esteja surgindo nos países em desenvolvimento ^(2,6).

O aumento da população mundial e o aumento das taxas de envelhecimento global aumentam o número de casos de câncer. Consequentemente espera-se um aumento na expectativa para o número de mortes por câncer no mundo em 45% entre os anos de 2007 e 2030, o que modificou a previsão de 7,9 milhões para 11,5 milhões de mortes segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) ⁽⁹⁾.

Cuidados de suporte para o idoso com câncer

Os cuidados de suporte são essenciais para pacientes com câncer, independentemente da idade do paciente ao diagnóstico ⁽²⁾. Entre as definições de cuidados de suporte (os quais incluem-se como sinônimos: cuidados de conforto, cuidados paliativos e manejo de sintomas) o Instituto Nacional do Câncer (INCA) define como cuidados prestados para melhorar a qualidade de vida de pacientes com doença grave ou fatal, prevenindo ou tratando precocemente os sintomas da doença, efeitos colaterais do tratamento, efeitos psicológicos/sociais, e problemas espirituais relacionados à doença ou tratamento ⁽²¹⁾.

Conforme mencionado nos parágrafos anteriores, o aumento da expectativa de vida está diretamente relacionado ao aumento da incidência de câncer ⁽²⁾. O grande desafio de uma equipe de apoio multiprofissional é oferecer ao paciente idoso com câncer, estratégias de suporte e cuidados com



profissionais habilitados utilizando medidas eficazes e condizentes com a realidade para melhorar a qualidade de vida após o diagnóstico ⁽²⁾.

O envelhecimento gera diminuição do estado funcional do indivíduo, potencializando a possibilidade do surgimento de toxicidades relacionadas ao tratamento do câncer ⁽²⁾. Há relatos de aumento do risco de efeitos adversos duradouros, principalmente quando o paciente é submetido a terapias adjuvantes. Os efeitos colaterais do tratamento neoadjuvante e adjuvante são persistentes e as intervenções cirúrgicas podem exigir mais cuidados. Intervenções de longo prazo podem ter um grande impacto na qualidade de vida do idoso e a sobrevida após o diagnóstico e o tratamento do câncer, aponta para a importância de cuidar das necessidades físicas, funcionais e psicossociais do indivíduo e de toda a família, por meio de equipes multiprofissionais de cuidados de suporte ⁽²⁾.

Doenças crônicas associadas ao idoso com câncer

Entre as doenças crônicas associadas ao paciente idoso com câncer, são observadas condições relacionadas às doenças neuropsíquicas, como depressão e até mesmo perda da função cerebral, como na demência ⁽²⁾. A depressão no idoso costuma ser subtratada e principalmente subdiagnosticada ^(2,20). Em particular, a diminuição das funções cognitivas pode piorar em pacientes idosos com câncer devido à polifarmácia ^(1,2). Quando a depressão é diagnosticada, a intervenção deve acontecer com a introdução da farmacoterapia adequada para evitar o risco de suicídio e interações medicamentosas adversas ⁽²⁰⁾.

Fármacos como antraciclina e trastuzumabe quando usados em pacientes cardíacos, aumentam o risco de insuficiência cardíaca ⁽²⁾. Risco de queda por neuropatia periférica está associado a quimioterápicos neurotóxicos ⁽¹¹⁾. Medicamentos potencialmente nefrotóxicos podem potencializar quadros preexistentes de insuficiência renal crônica, sendo necessário controle da função renal nesses pacientes ^(1,12). Outras condições, como alterações do estado nutricional, incapacidade nas atividades de vida diária e riscos ambientais de quedas, tornam esses pacientes especialmente vulneráveis ⁽¹⁾. Alterações hematológicas, como anemia ou distúrbios eletrolíticos associados à desidratação, são fenômenos muito constantes nesses indivíduos ^(13,14).

Idosos com câncer podem apresentar múltiplas condições crônicas de saúde pré-existentes associadas a deficiências funcionais e síndromes geriátricas ^(1,2). Tais condições podem modificar o prognóstico e os resultados dos tratamentos. A persistência de efeitos adversos do tratamento, como o risco de infecções localizadas ou sistêmicas e inflamações, torna-os indivíduos mais frágeis as intervenções ^(1,2).

Polifarmácia associada a idosos com câncer



A polifarmácia é caracterizada pelo uso de cinco ou mais medicamentos simultaneamente por um indivíduo, expondo qualquer pessoa, principalmente o idoso, a risco de toxicidade medicamentosa (1,12).

A investigação da polifarmácia é uma parte importante de uma estratégia no acompanhamento de idosos com câncer, uma vez que os idosos com câncer recebem vários medicamentos para tratar doenças básicas, além de medicamentos adicionais para os sintomas relacionados ao câncer ou suas consequências (1,2). Alguns autores demonstraram em oncologia geriátrica, que pacientes idosos com câncer são rotineiramente expostos à polifarmácia ou ao uso excessivo de medicamentos, muitas vezes tomando medicamentos desnecessários e inapropriados, com alta relação de risco em relação aos benefícios (15,22,23).

Para a avaliação do uso desses medicamentos, é imprescindível uma correta harmonização dos compostos farmacológicos na vida diária, incluindo a verificação de medicamentos prescritos e não prescritos, abrangendo o uso adequado de suplementos e métodos alternativos às associações e interações medicamentosas viáveis (2).

Nutrição associada ao idoso com câncer

Fatores dietéticos primários podem aumentar o risco de câncer. A obesidade e o consumo de álcool estão entre esses fatores (16). Por outro lado, a desnutrição está associada a desfechos desfavoráveis em idosos (17). Na avaliação do risco de agravos que podem alterar o estado nutricional ou desencadear a desnutrição, a verificação de questões neuropsíquicas que podem influenciar no agravamento do quadro deve ser realizada com especial atenção (2).

O acesso a alimentos nutritivos e apoio social com encaminhamento para serviços especializados e com a implementação de entrega de refeições, apoio para compras e preparo de refeições podem ser incentivados, garantindo ao idoso a possibilidade de equilíbrio nutricional (18,19).

Toxicidade da medula óssea associada ao idoso com câncer

A toxicidade ocorre no compartimento da medula óssea e aumenta em pacientes com 65 anos ou mais submetidos à quimioterapia mielossupressora. Os riscos são neutropenia febril e infecções potencialmente fatais (2).

Nesses pacientes, há recomendações especiais para profilaxia primária com fatores estimuladores de colônias de granulócitos (G-CSF), que reduzem a neutropenia e a taxa de infecção (10).

Anemia associada a idosos com câncer



A incidência e prevalência de anemia são aumentadas em idosos com câncer e podem estar associadas à toxicidade da medula óssea ou a causas multifatoriais ^(2,13). Mas existem comorbidades associadas que podem agir como cofatores, aumentando o risco do desenvolvimento ou agravamento de um quadro hematológico ⁽¹³⁾.

A necessidade de rastreamento, com investigação clínica e laboratorial da anemia antes do tratamento do câncer, faz parte integrante da avaliação do idoso com câncer, para detectar possíveis causas e preparar o indivíduo para o tratamento específico das enfermidades associadas ⁽¹³⁾.

Náuseas e vômitos associados ao idoso com câncer

No indivíduo adulto em tratamento oncológico, os sintomas de náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia são menos comuns ⁽²⁾. No entanto, quando presentes, as consequências adversas estão associadas a comorbidades que causam prejuízos funcionais ⁽¹⁴⁾.

Desidratação, insuficiência renal, descompensação do diabetes mellitus, insônia e constipação, necessitam de cuidados estratégicos de suporte ^(2,14). Náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia em associação com anemia e fadiga podem potencializar a desnutrição, agravando o quadro em idosos em tratamento oncológico ⁽²⁾.

CONCLUSÃO

O diagnóstico precoce do câncer é essencial para melhorar as chances de cura e sobrevida livre de doença em indivíduos, independentemente da idade. Entretanto, no paciente idoso com câncer, os cuidados devem ser aumentados por se tratar de um indivíduo com disfunção das reservas fisiológicas. O cuidado ao idoso com câncer depende de uma avaliação adequada e multiprofissional que investigue e avalie as diversas comorbidades e interações medicamentosas, principalmente relacionadas ao uso de polifarmácia. A prestação de cuidados de suporte aos indivíduos idosos com câncer é decisiva para reduzir a morbidade e melhorar a qualidade de vida ao longo da sobrevida após o diagnóstico. Na “era do envelhecimento saudável”, que não significa ausência de doença, deve-se estimular o desenvolvimento de mecanismos para que os idosos em tratamento possam manter suas atividades de vida diária e receber cuidados específicos para melhorar a qualidade de vida.

REFERÊNCIAS

1 - Jaul, E.; Barron, J. Age-Related Diseases and Clinical and Public Health Implications for the 85 Years Old and Over Population Mini Review ARTICLE Front. Public Health 11 December 2017 <https://doi.org/10.3389/fpubh.2017.00335>

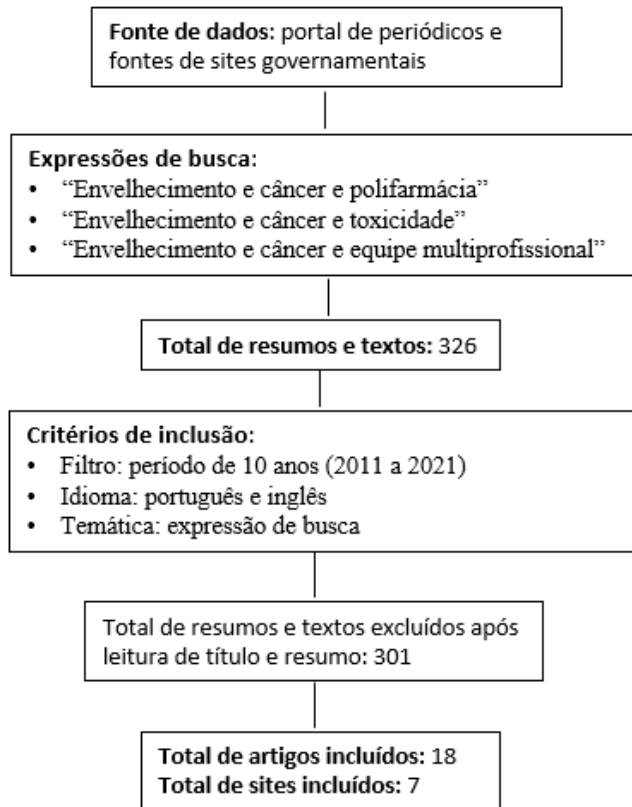


- 2- Koll, T.; et al. Supportive Care in Older Adults with Cancer: Across the Continuum. *Curr Oncol Rep.* 2016 August; 18(8): 51. doi:10.1007/s11912-016-0535-8.
- 3 - Obst L. O que você vai ser quando envelhecer? Instituto de Longevidade. 1 edição. Palhoça. Editora UNISUL.2017. 220p.
- 4 - <https://www.un.org/en/nacoesunidas.org/acao/pessoas-idosas>. Accessed in 12/06/2020.
- 5 - Navaratnarajah, A.; Jackson, SHD. The physiology of aging. *Medicine in older adults.* 2016, p 6-10.
- 6 - Bray, F.; et al. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA CANCER J CLIN* 2018; 68:394–424. Volume 68, Number 6, November/December 2018
- 7 – Calcinotto A, Kohli J, Zagato E, Pellegrini L, Demaria M, Alimonti A. Cellular Senescence: Aging, Cancer, and Injury. *Physiol Rev.* 2019 Abr 1;99(2):1047-1078. doi: 10.1152/physrev.00020.2018. 30648461.
- 8 - Nicolás Herranz and Jesús Gil. Mechanisms and functions of cellular senescence. *J Clin Invest.* 2018 Apr 2;128(4):1238-1246. DOI: 10.1172/JCI95148. Epub 2018 Apr.
- 9 - <https://www.paho.org/pt/topicos/cancer>, acesso em 11/08/2021.
- 10 - Wang L, Baser O, Kutikova L, Page JH, Barron R. The impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factors on febrile neutropenia during chemotherapy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Support Care Cancer.* 2015; 23(11): 3131–40. DOI: 10.1007/s00520-015-2686-9 [PubMed: 25821144]
- 11 – Gewandter JS, Fan L, Magnuson A, Mustian K, Peppone L, Heckler C, et al. Falls and functional impairments in cancer survivors with chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN): a University of Rochester CCOP study. *Support Care Cancer.* 2013; 21(7):2059–66. DOI: 10.1007/s00520-013-1766-y [PubMed: 23446880]
- 12- Wastesson, JW.; et al. An update on the clinical consequences of polypharmacy in older adults: a narrative review. *Journal Expert Opinion on Drug Safety.* Vol 17, 2018- Issue12. <https://doi.org/10.1080/14740338.2018.1546841>
- 13 – National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Acesso 05/2020 Cancer- and chemotherapy-induced anemia. NCCN Guidelines and National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Older adult oncology. 2016. Accessed in 10/04/2020.
- 14 - Molassiotis A, Aapro M, Dicato M, Gascon P, Novoa SA, Isambert N, et al. Evaluation of risk factors predicting chemotherapy-related nausea and vomiting: results from a European perspective observational study. *J Pain Symptom Manage.* 2014; 47(5):839–48. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2013.06.012.e4 [PubMed: 24075401]
- 15 - Todd A, Williamson S, Husband A, Baqir W, Mahony M. Patients with advanced lung cancer: is there scope to discontinue inappropriate medicati. *International Journal of Clinical Pharmacy* 35(2) · December 2012. DOI: 10.1007/s11096-012-9731-2 · Source: PubMed
- 16 - Cappellani A, Di Vita M, Zanghi A, Cavallaro A, Piccolo G, Veroux M, Berretta M, Malaguarnera M, Canzonieri V, Lo Menzo E (2012). «Diet, obesity and breast cancer: an update». *Front Biosci (Schol Ed).* 4: 90–108. PMID 22202045.

- 17 - Lilamand M, Kelaiditi E, Cesari M, Raynaud-Simon A, Ghisolfi A, Guyonnet S, et al. Validation of the Mini Nutritional Assessment-Short Form in a population of frail elders without disability. Analysis of the Toulouse Frailty Platform Population in 2013. *J Nutr Health Aging*. 2015; 19(5): 570–4. DOI: 10.1007/s12603-015-0457-4 [PubMed: 25923488]
- 18 - Gewandter JS, Fan L, Magnuson A, Mustian K, Peppone L, Heckler C, et al. Falls and functional impairments in cancer survivors with chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN): a University of Rochester CCOP study. *Support Care Cancer*. 2013; 21(7):2059–66. DOI: 10.1007/s00520-013-1766-y [PubMed: 23446880]
- 19 - Multinational association for supportive care in cancer. What is MASCC. <http://www.mascc.org/about-mascc> 3. Accessed in 15/07/2020.
- 20 - Saracino RM, Weinberger MI, Roth AJ, Hurria A, Nelson CJ. Assessing depression in a geriatric cancer population. *Psychooncology*. 2017 Oct;26(10):1484-1490. doi: 10.1002/pon.4160. Epub 2016 May 16. PMID: 27195436; PMCID: PMC5112141.
- 21 - National Cancer Institute. Dictionary of cancer terms—supportive care. <HTTP://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms?cdrid=46609> 2. Accessed in 10/07/2021
- 22 - Maggiore RJ, Dale W, Gross CP, Feng T, Tew WP, Mohile SG, et al. Polypharmacy and potentially inappropriate medication use in older adults with cancer undergoing chemotherapy: effect on chemotherapy-related toxicity and hospitalization during treatment. *J Am Geriatr Soc*. 2014; 62(8):1505–12. DOI: 10.1111/jgs.12942 [PubMed: 25041361]
- 23 - Nightingale G, Hajjar E, Swartz K, Andrei-Sendecki J, Chapman A. Evaluation of a pharmacist-led medication assessment used to identify prevalence of and associations with polypharmacy and potentially inappropriate medication use among ambulatory senior adults with cancer. *J Clin Oncol*. 2015; 33(13):1453–9. A key study documenting the important role of the pharmacist in a senior adult oncology clinic. DOI: 10.1200/JCO.2014.58.7550 [PubMed: 25800766].
- 24 - <https://gerontounivali.wordpress.com/conceito-de-idoso>. acesso em 22/11/2021.
- 25 - https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/rastreamento_caderno_atencao_primaria_pdf. acesso em 22/11/2021.



Figura 1 - Fluxograma da seleção dos artigos.



Fonte: Dados da pesquisa (2021).