



**Benedito Rodrigues da Silva Neto  
(Organizador)**

# **Alicerces e Adversidades das Ciências da Saúde no Brasil 5**

**Atena**  
Editora

Ano 2019

Benedito Rodrigues da Silva Neto  
(Organizador)

# Alicerces e Adversidades das Ciências da Saúde no Brasil 5

Atena Editora  
2019

2019 by Atena Editora  
Copyright © Atena Editora  
Copyright do Texto © 2019 Os Autores  
Copyright da Edição © 2019 Atena Editora  
Editora Chefe: Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira  
Diagramação: Natália Sandrini  
Edição de Arte: Lorena Prestes  
Revisão: Os Autores



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição Creative Commons. Atribuição 4.0 Internacional (CC BY 4.0).

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores. Permitido o download da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

### **Conselho Editorial**

#### **Ciências Humanas e Sociais Aplicadas**

Profª Drª Adriana Demite Stephani – Universidade Federal do Tocantins  
Prof. Dr. Álvaro Augusto de Borba Barreto – Universidade Federal de Pelotas  
Prof. Dr. Alexandre Jose Schumacher – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Mato Grosso  
Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná  
Prof. Dr. Antonio Isidro-Filho – Universidade de Brasília  
Prof. Dr. Constantino Ribeiro de Oliveira Junior – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Profª Drª Cristina Gaio – Universidade de Lisboa  
Prof. Dr. Deyvison de Lima Oliveira – Universidade Federal de Rondônia  
Prof. Dr. Edvaldo Antunes de Faria – Universidade Estácio de Sá  
Prof. Dr. Eloi Martins Senhora – Universidade Federal de Roraima  
Prof. Dr. Fabiano Tadeu Grazioli – Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões  
Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná  
Profª Drª Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionele delle Figlie di Maria Ausiliatrice  
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense  
Profª Drª Keyla Christina Almeida Portela – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Mato Grosso  
Profª Drª Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins  
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte  
Prof. Dr. Marcelo Pereira da Silva – Universidade Federal do Maranhão  
Profª Drª Miranilde Oliveira Neves – Instituto de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará  
Profª Drª Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Profª Drª Rita de Cássia da Silva Oliveira – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Profª Drª Sandra Regina Gardacho Pietrobon – Universidade Estadual do Centro-Oeste  
Profª Drª Sheila Marta Carregosa Rocha – Universidade do Estado da Bahia  
Prof. Dr. Rui Maia Diamantino – Universidade Salvador  
Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará  
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande  
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

#### **Ciências Agrárias e Multidisciplinar**

Prof. Dr. Alan Mario Zuffo – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul  
Prof. Dr. Alexandre Igor Azevedo Pereira – Instituto Federal Goiano  
Profª Drª Daiane Garabeli Trojan – Universidade Norte do Paraná  
Prof. Dr. Darllan Collins da Cunha e Silva – Universidade Estadual Paulista  
Profª Drª Diocléa Almeida Seabra Silva – Universidade Federal Rural da Amazônia  
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul  
Profª Drª Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia  
Prof. Dr. Jorge González Aguilera – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul  
Prof. Dr. Júlio César Ribeiro – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro  
Profª Drª Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão  
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará  
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas

### Ciências Biológicas e da Saúde

Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás  
Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri  
Profª Drª Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina  
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria  
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará  
Profª Drª Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande  
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte  
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande

### Ciências Exatas e da Terra e Engenharias

Prof. Dr. Adélio Alcino Sampaio Castro Machado – Universidade do Porto  
Prof. Dr. Alexandre Leite dos Santos Silva – Universidade Federal do Piauí  
Profª Drª Carmen Lúcia Voigt – Universidade Norte do Paraná  
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná  
Prof. Dr. Fabrício Menezes Ramos – Instituto Federal do Pará  
Prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas – Universidade Federal de Campina Grande  
Profª Drª Neiva Maria de Almeida – Universidade Federal da Paraíba  
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte  
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista

<b>Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)</b>	
A398	Alicerces e adversidades das ciências da saúde no Brasil 5 [recurso eletrônico] / Organizador Benedito Rodrigues da Silva Neto. – Ponta Grossa, PR: Atena Editora, 2019. – (Alicerces e Adversidades das Ciências da Saúde no Brasil; v. 5)  Formato: PDF Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader Modo de acesso: World Wide Web Inclui bibliografia ISBN 978-85-7247-674-4 DOI 10.22533/at.ed. 744190210  1. Ciências da saúde – Pesquisa – Brasil. 2. Saúde – Brasil. I. Silva Neto, Benedito Rodrigues da. II. Série.  CDD 362.1
<b>Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422</b>	

Atena Editora  
Ponta Grossa – Paraná - Brasil  
[www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br)  
contato@atenaeditora.com.br

Atena  
Editora

Ano 2019

## APRESENTAÇÃO

A coleção “Alicerces e Adversidades das Ciências da Saúde no Brasil 2” é uma obra composta de quatro volumes que tem como foco as bases e as interfaces multidisciplinares dos trabalhos desenvolvidos em diversos locais do país que compõe os diversos capítulos de cada volume. De forma categorizada os trabalhos, pesquisas, relatos de casos e revisões tentarão demonstrar ao leitor os princípios de cada área da saúde assim como suas peculiaridades.

O terceiro volume da obra conta com estudos que transitam entre os cursos de enfermagem, fonoaudiologia, biologia, medicina e biomedicina desenvolvidos em várias instituições de ensino e pesquisa do país. O leitor poderá encontrar temas multidisciplinares que vão desde Doença de Parkinson, Suicídio, Atenção Básica, Saúde das Minorias, Sífilis Congênita, Integralidade em saúde, Cuidados Paliativos, Saúde Materno-Infantil, Gestão em Saúde, Doença de Chagas, Envelhecimento, Promoção em saúde, até os temas específicos como Câncer de Mama, Aleitamento materno, Terapias Complementares, Autismo Infantil, Enfermagem em saúde comunitária, Tuberculose, Serviços Médicos de Emergência, Sofrimento Mental, Artralgia debilitante e Chikungunya.

A fundamentação, e o estabelecimento de conceitos e padrões básicos é muito importante na ciências da saúde uma vez que novos estudos e pesquisas tanto de revisão quanto experimentais sempre se baseiam em técnicas e fontes já publicadas. Assim, destacamos a relevância deste material com informações recentes sobre diversas temáticas da saúde.

Portanto a obra “Alicerces e Adversidades das Ciências da Saúde no Brasil 2” oferece ao leitor teoria bem fundamentada aliada à resultados práticos obtidos pelos diversos grupos de pesquisa em saúde do país, que arduamente desenvolveram seus trabalhos aqui apresentados de maneira concisa e didática. A divulgação científica de qualidade, em tempos de fontes não confiáveis de informação, é extremamente importante. Por isso evidenciamos também a estrutura da Atena Editora capaz de oferecer uma plataforma consolidada e confiável para estes pesquisadores apresentarem e divulguem seus resultados.

Desejamos à todos uma excelente leitura!

Benedito Rodrigues da Silva Neto

## SUMÁRIO

<b>CAPÍTULO 1</b> .....	<b>1</b>
A ATUAÇÃO DOS PROFESSORES NOS ANOS INICIAIS PARA A INCLUSÃO DE UMA ALUNA DEFICIENTE INTELECTUAL EM UMA ESCOLA PÚBLICA EM NOVA OLINDA DO MARANHÃO/MA	
Marcilene da Silva Costa	
<b>DOI 10.22533/at.ed. 7441902101</b>	
<b>CAPÍTULO 2</b> .....	<b>12</b>
A HANSENÍASE E O ITINERÁRIO TERAPÊUTICO NO CONTEXTO DAS CIÊNCIAS SOCIAIS	
Jussara Conceição Santos Pires	
Carla Cecília Seixas Lopes Tavares	
Julia Maria Vicente de Assis	
Yves SanleyThimothée	
Lúbia Maieles Gomes Machado	
<b>DOI 10.22533/at.ed. 7441902102</b>	
<b>CAPÍTULO 3</b> .....	<b>25</b>
INFLUÊNCIA DE PADRÕES ALIMENTARES E NUTRIENTES NA NEUROGÊNESE HIPOCAMPAL ADULTA	
Irma Bantim Felício Calou	
Artur Barbosa Gomes	
Maria Clara Feijó de Figueiredo	
Athanara Alves de Sousa	
Flávia Vitória Pereira de Moura	
Marlene Gomes de Farias	
Tamiris Ramos Silva	
Taline Alves Nobre	
Daniele Silva Araújo	
Francisco Douglas Dias Barros	
Victor Alves de Oliveira	
Iana Bantim Felício Calou	
<b>DOI 10.22533/at.ed. 7441902103</b>	
<b>CAPÍTULO 4</b> .....	<b>36</b>
ADOECIMENTO EM CONFLITOS SOCIOAMBIENTAIS: O PROJETO HÍDRICO CINTURÃO DAS ÁGUAS	
Liana de Andrade Esmeraldo Pereira	
Izabel Cristina Bruno Bacellar Zaneti	
<b>DOI 10.22533/at.ed. 7441902104</b>	
<b>CAPÍTULO 5</b> .....	<b>46</b>
ANÁLISE DA CONTINUIDADE DA ASSISTÊNCIA EM MULHERES PORTADORAS DE CÂNCER DE COLO DO ÚTERO	
Priscila Correia da Silva Arruda	
Maria Rejane Ferreira da Silva	
Izabel de Barros Arruda	
Ana Caroline Belarmino Ferreira Silva	
Tuane Istefany Silvino da Silva	
Virgínia Felipe da Silva	
<b>DOI 10.22533/at.ed. 7441902105</b>	



**CAPÍTULO 6 ..... 57**

DETECÇÃO DE *Wuchereria bancrofti* POR XENOMONITORAMENTO MOLECULAR EM BAIRRO DO RECIFE

Tatiane Alexandre de Araújo  
Alessandra lima de Albuquerque  
Danielle Cristina Tenório Varjal Melo  
Edeneide Maria Xavier  
Cláudia Maria Fontes de Oliveira

**DOI 10.22533/at.ed. 7441902106**

**CAPÍTULO 7 ..... 66**

DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA SÍNDROME DE MEIGS NA PRIMEIRA INFÂNCIA

Maria Tainar Barbosa de Almeida  
Sebastião Duarte Xavier Junior  
Karina Nunes Santos Amorim  
Sérgio Luiz Machado Nascimento  
João Fernandes Britto Aragão

**DOI 10.22533/at.ed. 7441902107**

**CAPÍTULO 8 ..... 72**

DIAGNÓSTICOS DE ENFERMAGEM EM PACIENTE POLITRAUMATIZADO NA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA: ESTUDO DE CASO

Rafael Medeiros Gomes  
Géssyka Mayara Soares Gomes  
Jucélia Gonçalves Ferreira de Almeida  
Lídice Lilian Miranda Rezende  
Rejane Cristiany Lins de França Pereira  
Gladston Thalles da Silva  
Raquel Larissa Dantas Pereira  
Tuanny Italla Marques da Silva  
Verlene Caroline de Souza Gomes  
Marcelo Domingues de Faria

**DOI 10.22533/at.ed. 7441902108**

**CAPÍTULO 9 ..... 77**

DIFERENÇAS NA EXPRESSÃO DA HSPB1 NO GLIOBLASTOMA E DA NOVA1 NO ASTROCITOMA DE BAIXO GRAU E NO OLIGODENDROGLIOMA

Klinger Vagner Teixeira da Costa  
Kelly Cristina Lira de Andrade  
Aline Tenório Lins Carnaúba  
Fernanda Calheiros Peixoto Tenório  
Ranilde Cristiane Cavalcante Costa  
Luciana Castelo Branco Camurça Fernandes  
Thaís Nobre Uchôa Souza  
Katianna Wanderley Rocha  
Dalmo de Santana Simões  
Pedro de Lemos Menezes

**DOI 10.22533/at.ed. 7441902109**

**CAPÍTULO 10 ..... 87**

**EPIDEMIOLOGIA E COMBATE À RAIVA EM UM MUNICÍPIO DA AMAZÔNIA BRASILEIRA**

Márcia Ribeiro Santos Gratek  
Beatriz Ferreira da Silva  
Antônio Joaquim Moraes dos Santos  
Fernanda Silva dos Santos  
Jessica Dias Ribeiro  
Lisandra Viana Pinto  
Luana Lima Moraes  
Carlene do Socorro Monteiro Lima  
Eloise Lorrany Teixeira Benchimol  
Leandro Araújo Costa  
Breno Zanotelli Gratek  
Ana Salma Laranjeira Lopes Pires  
Julyany Rocha Barrozo de Souza  
Lianara de Souza Mindelo Autrn  
Silvio Henrique dos Reis Júnior

**DOI 10.22533/at.ed. 74419021010**

**CAPÍTULO 11 ..... 91**

**ESCASSEZ DE RECURSOS E TOMADA DE DECISÃO NO ÂMBITO MICROALOCATIVO:  
REFLEXÕES SOBRE A FORMAÇÃO ACADÊMICA E A BIOÉTICA**

Karla Rona Silva  
Rafael Mendonça Ribeiro  
Shirlei Moreira da Costa Faria  
Sara Moura Martins  
Marina Lanari Fernandes  
Chirley Madureira Rodrigues  
Fátima Ferreira Roquete

**DOI 10.22533/at.ed. 74419021011**

**CAPÍTULO 12 ..... 103**

**ESTUDO DE CASO: SAE E DIAGNÓSTICOS DE ENFERMAGEM EFICIENTES EM PACIENTES  
COM OSTEOMIELEITE**

Luana Cristina Rodrigues Venceslau  
Ingrid Lima Felix de Carvalho  
Antonia Samara Pedrosa de Lima  
Diana Alves Ferreira  
Maria Elisa Regina Benjamin de Moura  
Crystianne Samara Barbosa de Araújo  
Maria Leni Alves Silva

**DOI 10.22533/at.ed. 74419021012**

**CAPÍTULO 13 ..... 109**

**ESTUDO SOBRE A PREVALÊNCIA PONTUAL DO CONSUMO DE ANTIMICROBIANOS EM UM  
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DO INTERIOR DE SÃO PAULO**

Ricardo Mastrangi Ignácio Ribeiro  
Beatriz do Prado Zamarian Criniti  
Rafael Antunes Moraes  
Ligia Camposana Germek  
Ana Cristina Gales  
Leandro César Mendes

**DOI 10.22533/at.ed. 74419021013**



**CAPÍTULO 14 ..... 117**

EVOLUÇÃO TEMPORAL DOS CASOS NOVOS DE HANSENÍASE NO MUNICÍPIO DE PETROLINA-PE, 2005 A 2014

Fernanda Rodrigues da Silva Vasconcelos  
Alaine Santos Parente  
Amanda Rebeca Soares de Lucena Galindo  
Arianny Soares Ramos de Santana  
Celivane Cavalcanti Barbosa  
Fabiola Olinda de Souza Mesquita  
Louisiana Regadas de Macedo Quinino

**DOI 10.22533/at.ed. 74419021014**

**CAPÍTULO 15 ..... 129**

EXPRESSÃO DIFERENCIAL DE PROTEÍNAS NO CARCINOMA HEPATOCELULAR PELA ANÁLISE DE ELETROFORESE 2D E DA MALDI-TOF-MS

Klinger Vagner Teixeira da Costa  
Kelly Cristina Lira de Andrade  
Aline Tenório Lins Carnaúba  
Fernanda Calheiros Peixoto Tenório  
Ranilde Cristiane Cavalcante Costa  
Luciana Castelo Branco Camurça Fernandes  
Thaís Nobre Uchôa Souza  
Katieanne Wanderley Rocha  
Dalmo de Santana Simões  
Pedro de Lemos Menezes

**DOI 10.22533/at.ed. 74419021015**

**CAPÍTULO 16 ..... 137**

FATORES DE RISCO COMPORTAMENTAIS PARA DOENÇAS CRÔNICAS NÃO DEGENERATIVAS ENTRE MULHERES DE 40 A 69 ANOS ATENDIDAS PELA ESTRATÉGIA DE SAÚDE DA FAMÍLIA

Rubiana Gambarim da Silva  
Adriane Pires Batiston  
Mara Lisiane de Moraes dos Santos

**DOI 10.22533/at.ed. 74419021016**

**CAPÍTULO 17 ..... 149**

HEPATITES VIRAIS EM INDÍGENAS: UMA ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA

Jéssica Karen de Oliveira Maia  
Priscila Nunes Costa Travassos  
Monalisa Rodrigues da Cruz  
Romênia Kelly Soares de Lima  
Ingrid da Silva Mendonça  
Antonio José Lima de Araujo Junior  
Renata Laís da Silva Nascimento Maia  
Miguel Eusébio Pereira Coutinho Júnior  
Cleoneide Paulo de Oliveira Pinheiro

**DOI 10.22533/at.ed. 74419021017**

**CAPÍTULO 18 ..... 158**

IMPLANTAÇÃO EXPERIMENTAL DO GERENCIADOR DE AMBIENTE LABORATORIAL (GAL), MÓDULO ANIMAL INVERTEBRADO, NA MICRORREGIONAL DE SAÚDE DE ITAÚNA, MINAS GERAIS, BRASIL

Fernanda Cristina Santos Rodrigues  
Sílvia Ermelinda Barbosa  
Janice Maria Borba de Souza  
Liléia Gonçalves Diotaiuti  
Cristiane Mendes P. Santiago  
Raquel Aparecida Ferreira

**DOI 10.22533/at.ed. 74419021018**

**CAPÍTULO 19 ..... 170**

IMPLEMENTAÇÃO DE AÇÕES DE CONTROLE VETORIAL PARA *Aedes aegypti* E *Culex quinquefasciatus* EM RECIFE-PE: UM RELATO DE EXPERIÊNCIA

Danielle Cristina Tenório Varjal Melo  
Eloína Maria de Mendonça Santos  
Morgana do Nascimento Xavier  
Letícia Sandryne de Oliveira Magalhães  
Josimara Nascimento  
Claudia Maria Fontes Oliveira

**DOI 10.22533/at.ed. 74419021019**

**CAPÍTULO 20 ..... 181**

INVESTIGANDO A SAÚDE DOS ESTUDANTES DE UMA INSTITUIÇÃO DE ENSINO SUPERIOR ATRAVÉS DO WHOQOL – BREEF

Ana Virgínia Silva Mendes  
Mirna Fontenele de Oliveira  
Liana de Andrade Esmeraldo Pereira  
Paulo César de Almeida

**DOI 10.22533/at.ed. 74419021020**

**CAPÍTULO 21 ..... 192**

“COM FOME DE SONO”: A INFLUÊNCIA DA MÁ QUALIDADE DO SONO NOS HÁBITOS ALIMENTARES

Maria Clara Feijó de Figueiredo  
João Matheus Ferreira do Nascimento  
Ceres Alice Gomes de Barros Sátiro  
Clécia Maria da Silva  
Danielle Silva Araújo  
Diêgo de Oliveira Lima  
Érica Chaves Teixeira  
José Rúbem Mota de Sousa  
Laiara de Alencar Oliveira  
Vanderleia Brito Gonçalves  
Mirelly Moura Feijó de Figueiredo  
Joilane Alves Pereira-Freire  
Renato Mendes dos Santos

**DOI 10.22533/at.ed. 74419021021**

**CAPÍTULO 22 ..... 204**

MORFOMETRIA GEOMÉTRICA DE OVOS PERTENCENTES A TRÊS ESPÉCIES DE *Mansonia sp.* (DIPTERA: CULICIDAE) COM OCORRÊNCIA NA AMAZÔNIA CENTRAL

Francisco Augusto da Silva Ferreira  
Natalielli do Socorro Galdino Maia  
Rejane de Castro Simões  
Thais Melo Benchimol  
Elora Daiane de Menezes Silva  
Rosemary Aparecida Roque  
Wanderli Pedro Tadei

**DOI 10.22533/at.ed. 74419021022**

**CAPÍTULO 23 ..... 213**

NOVAS ABORDAGENS PARA ACOMPANHAMENTO E CONDUÇÃO TERAPÊUTICA DO MIELOMA MÚLTIPLO

Flávia Alves Martins

**DOI 10.22533/at.ed. 74419021023**

**CAPÍTULO 24 ..... 226**

O *PROBLEM BASED LEARNING* NA FORMAÇÃO DO ACADÊMICO DE MEDICINA

Lucas Esmeraldo Pereira  
Gabriel Santos da Cruz  
Francisco Ebiosclebio Furtado Junior  
Igor Mendes Lima  
Liana de Andrade Esmeraldo Pereira  
Milena Nunes Alves de Sousa

**DOI 10.22533/at.ed. 74419021024**

**CAPÍTULO 25 ..... 237**

PANORAMA DA PRODUÇÃO CIENTÍFICA SOBRE VACINAS: UM ESTUDO BIBLIOMÉTRICO

Ilza Iris dos Santos  
Maria Alcione Oliveira da Silva Chaves  
Kalyane Kelly Duarte de Oliveira  
Erison Moreira Pinto  
Cândido Nogueira Bessa  
Nayanne Victória Sousa Batista  
Maria Alyne Lima dos Santos  
Ayrton Silva de Brito

**DOI 10.22533/at.ed. 74419021025**

**CAPÍTULO 26 ..... 251**

PAPÉIS DA GALECTINA-8 NO GLIOBLASTOMA U87: DESDE A PROMOÇÃO DA MIGRAÇÃO À INIBIÇÃO DA APOPTOSE

Klinger Vagner Teixeira da Costa  
Kelly Cristina Lira de Andrade  
Aline Tenório Lins Carnaúba  
Fernanda Calheiros Peixoto Tenório  
Ranilde Cristiane Cavalcante Costa  
Luciana Castelo Branco Camurça Fernandes  
Thaís Nobre Uchôa Souza  
Katiannie Wanderley Rocha  
Dalmo de Santana Simões  
Pedro de Lemos Menezes

**DOI 10.22533/at.ed. 74419021026**

**CAPÍTULO 27 ..... 256**

PARASITOLOGIA NA ESCOLA: JOGOS EDUCATIVOS COMO FERRAMENTA DE ENSINO E COMBATE ÀS DOENÇAS PARASITÁRIAS

Diego Santana Jerônimo da Silva  
Leandro de Lima Coutinho  
Katheley Wesllayny da Silva Santos  
Thaís Emmanuely Melo dos Santos  
Juliana da Silva Sousa  
Mariane Gomes Carneiro  
André de Lima Aires  
Mônica Camelo Pessôa de Azevedo Albuquerque

**DOI 10.22533/at.ed. 74419021027**

**CAPÍTULO 28 ..... 267**

PARASITOLOGIA NO CONTEXTO DA EDUCAÇÃO DO CAMPO: MODELOS DIDÁTICOS APLICADOS EM UMA ESCOLA RURAL NO MUNICÍPIO DE TERESINA, PIAUÍ

Antonia Lucilene Dourado dos Anjos  
Polyanna Araújo Alves Bacelar  
Juciane Vaz Rêgo

**DOI 10.22533/at.ed. 74419021028**

**CAPÍTULO 29 ..... 279**

PERCEPÇÃO E AVALIAÇÃO DAS ATITUDES DOS PROFISSIONAIS DA SAÚDE COM RELAÇÃO AO PARTO SEGURO

Cristiane Magri da Silva  
Eloise Natane da Silva  
Daisy Machado  
Silmara Alves de Souza

**DOI 10.22533/at.ed. 74419021029**

**CAPÍTULO 30 ..... 290**

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE INTERNAÇÕES HOSPITALARES POR DOENÇA FALCIFORME NO ESTADO DA BAHIA

Clara Rollemberg Cedraz Ramos  
Gabriela Guimarães Nilo Dantas  
Julia Silva Sampaio  
Marina de Góes Ferraz Gonçalves  
Raíssa Pimentel Pereira  
Lea Barbetta Pereira da Silva

**DOI 10.22533/at.ed. 74419021030**

**CAPÍTULO 31 ..... 299**

PREDITORES DE MORTALIDADE EM TERAPIA INTENSIVA DE UM HOSPITAL PÚBLICO

Luciane Ibiapina Paz  
Priscilla Roberta Silva Rocha

**DOI 10.22533/at.ed. 74419021031**

**CAPÍTULO 32 ..... 311**

QUEDA DA PRÓPRIA ALTURA: UM ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO DOS ATENDIMENTOS DO SERVIÇO DE ATENDIMENTO MÓVEL DE URGÊNCIA NO MUNICÍPIO DE RIO VERDE, GOIÁS

Ana Luiza Caldeira Lopes  
Ana Cristina de Almeida  
Katriny Guimarães Couto  
Nathália Marques Santos  
Amarildo Canevaroli Júnior  
Cláudio Herbert Nina-e-Silva

**DOI 10.22533/at.ed. 74419021032**

**CAPÍTULO 33 ..... 317**

SAÚDE-DOENÇA E MORTE EM INDÍGENAS: REFLEXÕES DO SUICÍDIO

Julia Maria Vicente de Assis  
Tony Jose Souza  
Marina Atanaka  
Carla Cecília Seixas Lopes Tavares  
Silvana Maria Da Silva  
Ternize Mariana Guenkka  
Marcos Aurélio da Silva

**DOI 10.22533/at.ed. 74419021033**

**CAPÍTULO 34 ..... 326**

TERAPIA LARVAL UMA INOVAÇÃO NO CUIDADO DE FERIDAS E LESÕES

Cicero Rafael Lopes Da Silva  
Eli Carlos Martiniano  
Dayse Christina Rodrigues Pereira Luz  
Crystianne Samara Barbosa Araújo  
Sabrina Martins Alves  
Maria Leni Alves Silva

**DOI 10.22533/at.ed. 74419021034**

**CAPÍTULO 35 ..... 333**

TRACOMA EM ÁREAS DE RISCO EM SETORES CENSITÁRIOS DE IGARASSU, ILHA DE ITAMARACÁ, ITAPISSUM A E RECIFE

Celivane Cavalcanti Barbosa  
Giselle Camposana Gouveia  
Fábia Alexandra Pottes Alves  
Sérgio Murilo Coelho de Andrade  
Cintia Michele Gondim de Brito

**DOI 10.22533/at.ed. 74419021035**

**CAPÍTULO 36 ..... 346**

VITAMINA D: DIFERENTES PARÂMETROS PARA DIAGNÓSTICO DE HIPOVITAMINOSE D

George Lacerda de Souza

**DOI 10.22533/at.ed. 74419021036**

**CAPÍTULO 37 ..... 354**

ANÁLISE DA CONTINUIDADE DA ASSISTÊNCIA EM MULHERES PORTADORAS DE CÂNCER DE MAMA

Priscila Correia da Silva Arruda  
Maria Rejane Ferreira da Silva  
Izabel de Barros Arruda  
Ana Caroline Belarmino Ferreira Silva  
Tuane Istefany Silvino da Silva  
Virgínia Felipe da Silva

**DOI 10.22533/at.ed. 74419021037**

**SOBRE O ORGANIZADOR..... 364**

**ÍNDICE REMISSIVO ..... 365**



## NOVAS ABORDAGENS PARA ACOMPANHAMENTO E CONDUÇÃO TERAPÊUTICA DO MIELOMA MÚLTIPLO

**Flávia Alves Martins**

Universidade Federal de Uberlândia. Instituto de Ciências biomédicas. Uberlândia (MG)

Brasil. <https://orcid.org/0000-0002-5235-5036>

Email: [flaviaalvesmartins22@hotmail.com](mailto:flaviaalvesmartins22@hotmail.com)

**RESUMO: Introdução:** O mieloma múltiplo é o segundo câncer hematológico mais comum no mundo. Nos últimos anos houve considerável avanço no entendimento da biologia da doença, o que permitiu descobertas de biomarcadores mais acurados para diagnóstico e acompanhamento da doença, além de facilitar no desenvolvimento de novos fármacos. **Objetivo:** Essa revisão objetiva realizar uma atualização a cerca de novos testes laboratoriais mais sensíveis que passaram a auxiliar o acompanhamento do mieloma múltiplo, além de abordar as principais tendências terapêuticas em estudo. **Método:** Esse trabalho foi elaborado a partir de revisão da literatura integrativa nas bases de dados Pubmed, Medline e Lilacs, no período entre 2017 e 2019. Os resultados obtidos com a revisão bibliográfica foram construídos de forma integrada com a discussão. **Resultados e discussão:** A incorporação do *free-light chain* para monitoramento da resposta terapêutica tem auxiliado na detecção da doença residual mínima e na determinação de prognóstico e de melhor condução terapêutica. Além disso, várias

outras técnicas ultrasensíveis emergem como opção para melhor investigação e detecção do MM. Novas classes de medicamentos surgiram na última metade da década, como anticorpos monoclonais e inibidores de proteassoma, aumentando as possibilidades de tratamentos e a mediana de sobrevida dos pacientes.

**Conclusão:** Assim, acredita-se que com todos avanços obtidos no entendimento e na terapêutica do MM, esse câncer se torne cada vez mais comparável a uma doença de caráter crônico e se aproxime da efetiva cura.

**PALAVRAS-CHAVE:** Mieloma Múltiplo. Biomarcadores. Sistema Internacional de Estadiamento. ISS. Inovações terapêuticas.

### NEW APPROACHES IN THE ACCOMPANYING AND THERAPEUTIC CONDUCTION OF MULTIPLE MYELOMA

**ABSTRACT: Introduction:** Multiple myeloma is the second most common hematologic cancer in the world. In recent years there has been considerable progress in understanding the biology of the disease, which has led to the discovery of more accurate biomarkers for diagnosis and follow-up of the disease, as well as to facilitate the development of new drugs. **Objective:** This review aims at updating some of the more sensitive new laboratory tests that

have helped to monitor multiple myeloma, in addition to addressing the main therapeutic trends under study. **Method:** This work was elaborated from a review of the integrative literature in the databases Pubmed, Medline and Lilacs, between 2017 and 2019. The results obtained with the bibliographic review were constructed in an integrated way with the discussion. **Results and discussion:** The incorporation of the free-light chain to monitor the therapeutic response has aided in the detection of minimal residual disease and in the determination of prognosis and better therapeutic conduction. In addition, several other ultra-sensitive techniques emerge as an option for better investigation and detection of MM. New classes of drugs appeared in the last half of the decade, such as monoclonal antibodies and proteasome inhibitors, increasing the possibilities of treatments and the median survival of patients. **Conclusion:** Thus, it is believed that with all advances in the understanding and therapeutics of MM, this cancer becomes increasingly comparable to a chronic disease and approaches effective cure.

**KEYWORDS:** Multiple myeloma. Biomarkers. International Staging System. ISS. Therapeutic novelties.

## 1 | INTRODUÇÃO

O mieloma múltiplo (MM) é o segundo câncer hematológico mais comum no mundo, sendo responsável por cerca de 1% dos tumores malignos nos adultos e aproximadamente 15% de tumores malignos hematológicos. É caracterizado por proliferação anormal de plasmócitos na medula óssea, podendo levar a manifestações clínicas como anemia, lesões líticas ósseas, hipercalcemia e insuficiência renal (SPICKA, 2014; ROLLING et al., 2015; SNOZEK et al., 2008; NAYMAGON, ABDUL-HAY, 2016; SOLMAZ et al., 2018).

Os plasmócitos tumorais são primariamente residentes na medula óssea, mas podem também ser encontradas no sangue periférico e locais extramedulares como mucosas e outros órgãos, especialmente em pacientes com estágio avançado da doença. Na maioria dos pacientes, o mieloma múltiplo se caracteriza por secreção de proteína monoclonal, também conhecida como proteína M, que consiste em imunoglobulina (Ig) (anticorpo) produzida por plasmócitos anormais, podendo ser das classes IgG, IgA, IgM, IgD e, mais raramente, IgE. No entanto, em 15 a 20% dos pacientes, as células do mieloma secretam apenas cadeias leves monoclonais, e < 3% não produzem imunoglobulinas anormais (mieloma não-secretor) (KUMAR et al., 2017).

Atualmente, vários pacientes sofrem com o diagnóstico tardio da doença, causado em parte pelo desconhecimento dos sinais clínicos comuns do MM por parte de médicos generalistas. O mieloma múltiplo, antes considerado um câncer raro e de pessoas com idade mais avançada, tem-se tornado cada vez mais comum em adultos jovens, sendo indispensável que se torne uma doença mais difundida na formação médica, para que se permita o diagnóstico a tempo hábil de tratamento

satisfatório. Na última década, vários novos medicamentos foram descobertos e inseridos no tratamento do mieloma. Estes por sua vez, ainda pouco disponíveis em países subdesenvolvidos, acabam sendo de difícil acesso para pacientes de baixa condição socioeconômica. Antes concebida como doença terminal e fatal, o mieloma tem se tornado um câncer que se assemelha a uma doença crônica, com a disponibilização de exames mais sensíveis e tratamentos mais eficazes.

Assim, essa revisão objetiva realizar uma atualização sobre novos testes laboratoriais e biomarcadores que passaram a auxiliar o acompanhamento e o estabelecimento de prognóstico do mieloma múltiplo, além de abordar as principais tendências terapêuticas em estudo.

## 2 | MATERIAL E MÉTODOS

Esse trabalho foi elaborado a partir de revisão da literatura nas bases de dados Pubmed, Medline e Lilacs, no período entre 2017 e 2019. As palavras-chaves utilizadas foram: mieloma múltiplo, diagnóstico, estadiamento, prognóstico e tratamento e suas correspondentes em inglês (*multiple myeloma; diagnosis; staging; prognosis and treatment*). Utilizou-se como critérios de exclusão, artigos que não se relacionavam diretamente com o tema. Foram considerados para construção do presente estudo, apenas trabalhos publicados na língua inglesa ou portuguesa. Após a leitura e seleção dos artigos, foram selecionados 80 trabalhos, e 58 foram propriamente utilizados.

## 3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 3.1 Características gerais do mieloma múltiplo

As manifestações clínicas do MM são coordenadas pelos efeitos biológicos da proteína monoclonal ou das citocinas secretadas pelos plasmócitos malignos. Hipercalemia, insuficiência renal, anemia e doença óssea com lesões líticas, são coletivamente denominadas de *CRAB* (RAJKUMAR et al., 2014; KUMAR et al., 2017). A presença da proteína monoclonal com pouca infiltração na medula óssea por plasmócitos, sem os sinais clínicos acima mencionados, pode preceder o mieloma múltiplo, sendo denominado de Gamopatia Monoclonal de Significado Indeterminado (MGUS). A MGUS é assintomática e pode evoluir para o mieloma múltiplo assintomático, que com o passar do tempo, passa a ter manifestações clínicas (TURESSON et al., 2010; KYLE et al., 2007). Aproximadamente, 15% dos pacientes com MGUS progride para MM, e aproximadamente 20% para alguma condição relacionada, como amiloidose (AL), macroglobulinemia de Waldenstrom ou outra desordem linfoproliferativa (KUMAR et al., 2017).

Estima-se que no ano de 2018, foram diagnosticados 30.770 novos casos, com

12.770 mortes devido ao MM (SIEGEL et al., 2018). Com a introdução de inibidores de proteassoma (bortezomib, carfilzomib e ixazomib), imunomoduladores (talidomida, lenalidomida e pomalidomida) e anticorpos monoclonais, as possibilidades terapêuticas do MM mudaram radicalmente, quase triplicando a mediana de sobrevida dos pacientes (KUMAR et al., 2014). Tal acontecimento foi em paralelo com a melhoria do entendimento da biologia da doença e de métodos diagnósticos e prognósticos (LANDGREN E RAJKUMAR, 2016; LEVIN et al., 2018).

Infelizmente, a maioria dos pacientes com MM sofrem recidiva e eventualmente, sucumbem à doença. Assim, estudos focados no desenvolvimento de novos tratamentos, avançam na medida que se descobrem novos biomarcadores para detecção e monitoramento da doença, sendo a pesquisa nessa área bastante promissora (LEVIN et al., 2018).

São várias questões que permanecem sem resposta concisa sobre a biologia do mieloma múltiplo. Por exemplo, quais fatores determinam que certos pacientes vivam por décadas com a doença, enquanto outros apresentam uma doença agressiva e letal em poucos meses? Na verdade, as respostas são complexas e multifatoriais. É conhecido que cada paciente possui de 4 a 6 clones diferentes de plasmócitos tumorais, cada um com suas próprias características biológicas e genômicas. Durante o curso do MM, a doença pode seguir principalmente por dois caminhos: no modelo Darwiniano, correspondente a 80% dos casos, as células plasmáticas são selecionadas na medida em que se emprega agentes antineoplásicos, restando cada vez mais, células resistentes às terapias. Nos 20% dos casos restantes, o MM segue o modelo de evolução tumoral neutra, com poucos acúmulos de alterações genéticas, sendo que este último modelo explica o motivo de terapias com alvos em novas mutações não alteram o curso da doença (RICHTER; JAGANNATH, 2018).

Um consenso reportado por Rajkumar et al., (2014) avaliou fatores associados com alto risco de progressão do MM, onde pacientes que apresentassem tais fatores, mesmo que assintomáticos para CRAB, deveriam receber terapia. Tais fatores são: Infiltração de 60% ou mais de plasmócitos na medula óssea; alterações nas concentrações de cadeias leves livres no soro ou da razão  $kappa/lambda$  (a partir de 100:1) e mais de uma lesão focal óssea encontrada em exames de imagens. Embora se tenha limitações óbvias na aplicação de tal critério, é recomendado que se inicie o mais rápido possível a terapia em pacientes com tais alterações, para evitar danos mais sérios em decorrência da progressão do MM (RICHTER; JAGANNATH, 2018).

O novo consenso de tratamento para pacientes recém-diagnosticados é tentar atingir remissão completa e sustentar com terapia de manutenção a remissão por pelo menos 3 a 5 anos, até progressão da doença. O primeiro ponto de decisão é estratificar os pacientes em “elegíveis para transplante” e “não elegíveis para transplante”. Apesar dos grandes avanços em novas terapias, ainda se torna padrão ouro o uso de altas doses de melfalano, seguido de transplante autólogo de células-tronco (ATIAL et al., 2017). A terapia de manutenção pós-transplante é recomendada

uma vez que aumenta as taxas de progressão livre de doença e sobrevida global (RICHTER; JAGANNATH, 2018; BENBOUBKER et al., 2014; MCCARTHY et al., 2012).

Dados de estudos clínicos usando terapias modernas demonstram que a mediana de sobrevida em pacientes com MM é aproximadamente 6 anos [38]. Para pacientes elegíveis para TMO, é de 80% a taxa de sobrevida após 4 anos, sendo a mediana de sobrevida global 80% (GOLDSHMIDT et al., 2018; ATTAL et al., 2017). Dentre pacientes mais velhos, com 75 anos ou mais, a sobrevida global é aproximadamente de 5 anos (YOON, 2018; DURIE et al., 2017). No entanto, tais números subestimam as probabilidades de sobrevivência com a introdução de novos anticorpos monoclonais e vários outros agentes nos últimos 3 a 5 anos (RAJKUMAR, 2018).

## 3.2 Biomarcadores no mieloma múltiplo

### 3.2.1 Marcadores genômicos

Um dos grandes desafios no tratamento do mieloma múltiplo é a considerável heterogeneidade genética clonal da doença (LOHP et al., 2014). O genoma é extremamente complexo, com aproximadamente 35 mutações identificadas por paciente (CHAPMAN et al., 2011). Translocações envolvendo o lócus da cadeia pesada da imunoglobulina, variações no número de cópias de cromossomos (hiperdiploidia), ganho ou perda de braços cromossômicos, são marcadores típicos da doença (FONSECA et al., 2004). Hiperdiploidia e translocações cromossômicas são as aberrações genéticas mais comuns no MM, e são considerados eventos primários (LEVIN et al., 2018).

Vários estudos correlacionam o significado prognóstico de alterações citogenéticas com o prognóstico de doenças. Deleções t(14;16), t(14;20) e 17p são associadas com pior prognóstico, enquanto t(11;14), t(6;14) e hiperdiploidia são associados com o risco padrão (MUNSHI et al., 2011; LEVIN et al., 2018). A coexistência de outros defeitos genéticos podem alterar o perfil de risco, como trissomias do cromossomo 3 ou 5, aparentam piorar o perfil prognóstico associado com del(17p) e t(4;14) (KUMAR et al., 2018; CHRETIEN et al., 2015). O bom prognóstico conferido por t(11;14) pode ser diminuído pela coexistência de del(1p) (KUMAR et al., 2017; LEIBA et al., 2016; MIKHAEL et al., 2013).

A combinação de três ou mais anormalidades citogenéticas confere um perfil de risco extremamente alto, associado com <2 anos de sobrevida (KUMAR et al., 2017; BOYD et al., 2012). Alguns desses biomarcadores estão associados com prognóstico dependente de tratamento, por exemplo, pacientes com a t(4;14), associada com um pior prognóstico, teve sobrevida aumentada com a utilização de inibidores de proteassoma (LEVIN et al., 2018; AVET-LOUISEAU et al., 2010; SAN-



MIGUEL et al., 2008). No entanto, é importante lembrar que nenhuma anormalidade genética isolada, define o MM de alto risco, sendo interessante determinar todas anormalidades citogenéticas para identificar apropriadamente pacientes com pior prognóstico.

Estudos mostraram que pacientes com del(17p13) e t(14;16) possuem menor tendência em responder ao bortezomib, enquanto o transplante autólogo de células-tronco foi menos efetivo em pacientes com del(17p13), t(14;16) e amplificação de 1q21. Enquanto isso, pacientes com del(13q14) são mais refratários ao tratamento com lenalidomida (YOON, 2018).

### 3.2.2 Biomarcadores circulantes

Tradicionalmente, o monitoramento da resposta ao tratamento tem sido baseado na dosagem da proteína monoclonal sérica e/ou urinária. No entanto, tal análise possui limitações quanto a não detecção de quantidades pequenas de produtos monoclonais. Com o tempo, viu-se que os testes padrões utilizados, não conseguiam detectar a doença remanescente, já que pacientes laboratorialmente em remissão completa (RC), recidivavam em pouco tempo *versus* pacientes que permaneciam anos em RC (LEVIN et al., 2018; LAHUERTA et al., 2017; GAY et al., 2011).

Várias técnicas têm sido sugeridas e aplicadas desde então para detecção mais sensível do MM no organismo do paciente. Em vários estudos, utilizando o monitoramento de marcadores mais sensíveis, a negatividade da presença de doença residual mínima (DRM), esteve relacionada com maior sobrevida global e livre de doença, independentemente do tratamento utilizado (LEVIN et al., 2018).

O teste para detecção de DRM mais utilizado atualmente é o *free light chain* (FLC), ou cadeias leves livres. Ele se baseia no fato de que é comum haver elevação desproporcional da produção de cadeias leves livres por pacientes portadores de MM, sendo que essas cadeias leves acabam não se combinando com as cadeias pesadas para formarem a molécula inteira de anticorpo. Dessa forma, a eletroforese de proteínas padrão não consegue detectar tal alteração. Assim, não só a concentração é alterada, como também a razão entre as cadeias *kappa* e *lambda* (FLC), possuindo implicações prognósticas e sendo considerado um preditor acurado de sobrevivência e resposta terapêutica no MM (LEVIN et al., 2018; RAJKUMAR et al., 2014; MARTINEZ-LOPEZ et al., 2011).

Pacientes que serão submetidos ao transplante autólogo de células-tronco e possuem razão anormal de FLC, tem maior chance de rápida recidiva/progressão da doença. Além disso, o efeito prognóstico da razão FLC anormal é independente de translocações cromossômicas de alto risco como a t(4;14) e (14;16) (KUMAR et al., 2010; SHAUGHNESSY et al., 2007). Recentemente a *U.S. Food and Drugs Administration Agency (FDA)*, aprovou para utilização o teste *heavy and/or light chain* (Hevylite), o qual tem habilidade de dosar cadeias leves livres e/ou cadeias



pesadas livres no soro, adicionando sensibilidade para monitoramento da doença e estabelecimento de prognóstico (LEVIN et al., 2018; KOULIERIS et al., 2012).

Outras técnicas têm emergido para auxiliar na detecção de DRM, como a qPCR oligonucleotídio alelo específico (ASO-qPCR), que consiste na detecção de rearranjos no gene que expressa a cadeia pesada da Ig apenas em plasmócitos do mieloma (KUMAR et al., 2016). Em geral, pacientes que possuem resultados negativos para este teste ultrassensível, possuem sobrevida consideravelmente maior quando comparado com pacientes positivos (LEVIN et al., 2018; AVET-LOISEAU et al., 2015; MARTINEZ-LOPEZ et al., 2014).

Além disso, para critérios de prognóstico, pesquisadores têm estudado a presença de células tumorais circulantes (CTC) do MM. Foi visto que pacientes que apresentam altos níveis de CTCs, possuem menor taxa global de sobrevida (NOWAKOWSKI et al., 2005). Em análise multivariada, verificou-se que o valor prognóstico de plasmócitos circulantes é independente da idade, dos níveis de albumina e  $\beta$ 2-microglobulina, sendo associado com alta proliferação celular e alterações citogenéticas adversas dos plasmócitos malignos medulares (GONSALVES et al., 2014). O valor prognóstico de tal fator se mostra interessante tanto em pacientes recém-diagnosticados, quanto pacientes em já tratados e/ou em recidiva da doença (LEVIN et al., 2018).

Kelkitli et al., (2014) viram que pacientes com a razão entre neutrófilos/linfócitos (NLR) menor que 2,0, tinham sobrevida maior que pacientes com  $NLR > 2,0$ . Romano et al., (2010) demonstrou que a NLR pode ser preditora da sobrevida global (OS) e sobrevida livre de progressão (PFS) para o MM. EM 5 anos a PFS e OS foram estimadas em 18,2% e 36,4% para pacientes com  $NLR > 2,0$  versus 25,5% e 66,6% em pacientes com  $NLR < 2,0$ . Outra razão hematológica analisada para função prognóstica no MM foi entre plaquetas e linfócitos. No entanto, ao contrário da NLR, uma menor taxa de PLR mostrou-se como fator de pior prognóstico no MM (SHI et al., 2017; OZKURT et al., 2010; ELEFThERAKIS-PAPAPIAKOUOU et al., 2011), uma vez que menor produção de plaquetas pela medula óssea, está relacionada com maior atividade dos plasmócitos malignos na medula óssea (SOLMAZ et al., 2018).

### 3.3 Atualização dos critérios de estadiamento

Biomarcadores são há tempos utilizados para o monitoramento do MM, incluindo a dosagem da proteína M sérica, níveis de hemoglobina, cálcio sérico, creatinina e a presença ou não de lesões líticas. Todos esses inclusos nos critérios do Sistema de Estadiamento Durie Salmon (*Durie Salmon Staging System*) (DURIE E SALMON, 1975). Apesar de ter sido útil por muito tempo, para mensuração do tamanho tumoral e estadiamento dos pacientes, tal sistema falha por não levar em consideração variabilidades genômicas e clínicas da doença (LEVIN et al., 2018; FAIMAN, 2014).

O sistema internacional de estadiamento (ISS) é um sistema simples de estadiamento baseado em 2 parâmetros: albumina sérica e  $\beta$ 2-microglobulina

(FAIMAN, 2014). Tal sistema foi desenvolvido por meio de uma análise multivariada de 3060 pacientes e classifica-os dentro de três estágios de acordo com seu prognóstico (GREIPP et al., 2008). No entanto, ambos biomarcadores levados em consideração no sistema ISS podem ser alterados pela função renal diminuída, presente em 30% dos pacientes recém-diagnosticados (DIMOPOULOS et al., 2016). Dentre as maiores limitações desse modelo de estadiamento, se encontra a ausência de determinantes biológicos próprios da doença (LEVIN et al., 2018).

Assim, o sistema ISS foi revisado e combinado com a dosagem de desidrogenase lactato e anormalidades cromossômicas de alto risco [t(4;14), t(14;16); del 17p] - Tabela 1 (PALUMBO et al., 2015). Seguindo esse novo sistema R-ISS, a mediana de sobrevivência global após 5 anos é estimada nos grupos em: 82% para R-ISS I, 62% para R-ISS II e 40% para R-ISS III; enquanto isso as taxas de progressão livre de doença (PFS) são estimadas em 55%, 36% e 24%, respectivamente (PALUMBO et al., 2015; LEVIN et al., 2018). Um ponto importante a se destacar, é que os modelos atuais para o prognóstico, utilizam apenas fatores e taxas anteriores ao tratamento, desconsiderando que a resposta ao tratamento é um importante marcador prognóstico para sobrevivência (JIMENEZ- ZEPEDA et al., 2015).

Estágio	Sistema de Estadiamento Internacional (ISS)	Sistema de Estadiamento Internacional Revisado (ISS)
I	$\beta 2$ -microglobulina <3,5 mg/L e albumina sérica $\geq 3,5$ g/dL	$\beta 2$ -microglobulina <3,5 mg/L e albumina sérica $\geq 3,5$ g/dL, LDH normal e sem alterações genéticas de alto risco
II	Nem I nem III	Nem I nem III
III	$\beta 2$ -microglobulina $\geq 5,5$ mg/L	$\beta 2$ -microglobulina $\geq 5,5$ mg/L, LDH elevado e alterações genéticas de alto risco

Tabela 1. Sistema Internacional de Estadiamento e Sistema Internacional de Estadiamento Revisado

LDH: Lactato desidrogenase; Alterações genéticas de alto risco: t(4;14), t(14;16) e deleção 17p  
Adaptado de Palumbo et al., 2015.

### 3.4 Inovações terapêuticas

A introdução de anticorpos monoclonais na luta contra o MM representa um dos mais significativos avanços terapêuticos contra a doença na última década. Junto a isso, se adiciona a utilização de inibidores de proteassoma, imunomoduladores, agentes alquilantes e corticoides (ABRAMSON et al., 2018). A identificação de CD38 e SLAMF7 como possíveis alvos pela sua alta expressão por plasmócitos malignos, levou ao desenvolvimento do daratumab e elotuzmab, respectivamente. Tais anticorpos foram extremamente benéficos para mieloma não sintomático de alto risco. Tem-se estudado a utilização de isatuximab e MOR-202 em terapia contra o MM, tanto para tratamento inicial quanto de doença recidivada e refratária

(ABRAMSON et al., 2018).

O interesse pelo Antígeno de Maturação de Células B (BCMA) alvo de imunoterapia cresceu nos últimos anos (CHO; ANDERSON; TAI, 2018), sendo que a utilização de BCMA-ADC GSK2857916 em particular, tem mostrado resultados impressionantes em estudos clínicos iniciais, principalmente em pacientes pouco tolerantes a terapias padrão contra o MM (TRUDEL et al., 2017).

Outro grupo de possíveis terapias para o MM com promissores resultados, são os inibidores de *checkpoint*. No entanto, não possuem perspectiva de aplicação próxima, já que os dados obtidos da fase III de estudos clínicos mostraram alta mortalidade em pacientes cujo o tratamento foi combinado com imunomoduladores, gerando apreensão por parte de cientistas e do FDA (KRAUSS et al., 2018).

Dados mostraram que a utilização de denosumab pode ser uma alternativa para tratamento da perda óssea associada ao MM. A vantagem da utilização desse anticorpo, se deve ao fato de haver menor toxicidade renal do que o medicamento amplamente utilizado para tal propósito, o ácido zoledrônico (Zometa®) (ABRAMSON et al., 2018).

Anticorpos bi-específicos têm sido estudados recentemente, sendo encontrado resultados promissores. O único dessa classe já aprovado nos EUA pela FDA é o Blinatumomab anti-CD19/CD3, utilizado para a leucemia linfocítica aguda. Atualmente, para o MM, se encontra em desenvolvimento inicial o CD38CD3 e o BCMA (antígeno de maturação de células B) (RICHTER; JAGANNATH, 2018).

Com a aprovação da técnica *Chimeric Antigen Receptor T- Cell (CAR-T)* para tratamento de linfoma não – Hodgkin e leucemia aguda linfoblástica, esforços têm sido feitos para desenvolver terapia específica para MM. Em pacientes com mieloma múltiplo recidivado e refratário a outros tratamentos, a aplicação de BB2121 mostrou resultados promissores, chegando a 100% de eficácia. No entanto, a mediana de vida livre de progressão da doença (PSF) difere drasticamente de acordo com as doses de células aplicadas. A PSF para pacientes que receberam  $50 \times 10^6$  células foi de 2,7 meses, enquanto para pacientes que receberam a partir de  $150 \times 10^6$  a PSF foi de 11,8 meses (RAWSTRON et al., 2015). Assim, para melhor elucidção dos efeitos terapêuticos de CAR-T, torna-se importante determinar a dose ótima de células que devem ser utilizadas e o melhor momento para aplicá-la (pós transplante de células-tronco ou recidiva) (RICHTER; JAGANNATH, 2018).

A sobrevivência nos pacientes com MM aumentou significativamente nos últimos 15 anos (BECK et al., 2017). Nas últimas duas décadas, várias novas drogas surgiram para tratamento do MM, não somente devido ao entendimento dos mecanismos que levam à progressão da doença, mas também, da identificação de alvos moleculares relevantes para tais mecanismos. O impacto inicial se deu com a introdução da talidomida, bortezomib e lenalidomida, esta última aprovada para uso no Brasil pela ANVISA apenas recentemente. Nos últimos 5 anos, daratumab, carfilzomib, pomalidomida, panobinostat, ixazomib e elotuzumab foram aprovados pelo FDA

nos EUA para tratamento de MM recidivado. Acredita-se que o desenvolvimento de novas técnicas terapêuticas vá auxiliar na transição da classificação do mieloma múltiplo como doença incurável, para uma condição crônica tratável (ABRAMSON et al., 2018).

## 4 | CONCLUSÃO

O mieloma múltiplo é uma doença complexa com considerável heterogeneidade clonal. Apesar dos recentes avanços no diagnóstico e tratamento, uma importante parte dos pacientes desenvolvem doença recidivada e/ou refratária. Novos biomarcadores podem auxiliar na estimativa do tamanho tumoral, na predição e monitoramento do curso da doença, além de permitirem um entendimento mais acurado da biologia do MM e facilitar no desenvolvimento de novos fármacos. Com a descoberta e utilização de novas terapias, a expectativa é que se tenha cada vez remissões mais longas, levando a doença a um caráter crônico, ou até mesmo curável.

## REFERÊNCIAS

- ABRAMSON, H. N. Monoclonal Antibodies for the Treatment of Multiple Myeloma: An Update. **Int. J. Mol. Sci.**, v. 19, n. 3924, 2018, doi:10.3390/ijms19123924.
- ATTAL, M. et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone with transplantation for myeloma. **N Engl J Med.**, v. 376, n. 14, p. 1311–1320, 2017.
- AVET-LOISEAU, H. et al. Bortezomib plus dexamethasone induction improves outcome of patients with t(4;14) myeloma but not outcome of patients with del(17p). **J Clin Oncol**, v. 28, p. 4630–4, 2010.
- AVET-LOISEAU, H. et al. Evaluation of minimal residual disease (MRD) by next generation sequencing (NGS) is highly predictive of progression free survival in the IFM/DFCI 2009 trial. **Blood**, v.126, p. 191, 2015.
- BECK, A. et al. Strategies and challenges for the next generation of antibody-drug conjugates. **Nat. Rev. Drug Discov.**, v. 16, n. 315–337, 2017.
- BENBOUBKER, L. et al. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. **N Engl J Med**, v. 371, p.906-17, 2014.
- BOYD, K. D. et al. A novel prognostic model in myeloma based on co-segregating adverse FISH lesions and the ISS: analysis of patients treated in the MRC Myeloma IX trial. **Leukemia**, v. 26, p. 349–355, 2012.
- CHAPMAN, M. A. et al. Initial genome sequencing and analysis of multiple myeloma. **Nature**, v. 471, p. 467–72, 2011.
- CHO, S.F.; ANDERSON, K.C.; TAI, Y.T. Targeting B Cell Maturation Antigen (BCMA) in multiple myeloma: Potential uses of BCMA-based immunotherapy. **Front. Immunol.**, v. 9, n. 1821, 2018.
- CHRETIEN, M. L. et al. Understanding the role of hyperdiploidy in myeloma prognosis: which trisomies

really matter? **Blood**, v. 126, p. 2713–2719, 2015.

DIMOPOULOS, M. A. et al. International Myeloma Working Group recommendations for the diagnosis and management of myeloma-related renal impairment. **J Clin Oncol**, v. 34, p. 1544–57, 2016.

DURIE, B. G. M. et al. Bortezomib, lenalidomide and dexamethasone vs. lenalidomide and dexamethasone induction followed by lenalidomide and dexamethasone maintenance in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem cell transplant: results of the randomized phase III SWOG Trial S0777. **Lancet.**, v. 389, n. 10068, p. 519–527, 2017.

DURIE, B. G.; SALMON, S. E. A clinical staging system for multiple myeloma correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. **Cancer**, v. 36, p. 842–54, 1975.

ELEFTHERAKIS-PAPAPIAKOVOU, E. et al. Renal impairment is not an independent adverse prognostic factor in patients with multiple myeloma treated upfront with novel agent-based regimens. **Leuk Lymphoma**, v. 52, p. 2299–303, 2011.

FAIMAN, B. Myeloma genetics and genomics: practice implications and future directions. **Clin Lymphoma Myeloma Leuk**, v. 14, p. 436–40, 2014.

FONSECA, R. et al. Genetics and cytogenetics of multiple myeloma: a workshop report. **Cancer Res**, v. 64, p. 1546–58, 2004.

GAY, F. et al. Complete response correlates with long-term progression-free and overall survival in elderly myeloma treated with novel agents: analysis of 1175 patients. **Blood**, v. 117, p. 3025–31, 2011.

GOLDSCHMIDT, H. et al. Bortezomib before and after high-dose therapy in myeloma: long-term results from the phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. **Leukemia**, v.32, n. 2, p. 383–390, 2018.

GONSALVES, W. I. et al. Quantification of clonal circulating plasma cells in relapsed multiple myeloma. **Br J Haematol**, v. 167, p. 500–5, 2014.

GREIPP, P. R. et al. International staging system for multiple myeloma. **J Clin Oncol**, v. 23, p. 3412–20, 2005.

JIMENEZ-ZEPEDA, V. H. Early relapse after single auto-SCT for multiple myeloma is a major predictor of survival in the era of novel agents. **Bone Marrow Transplant**, v. 50, p. 204–8, 2015.

KELKITLI E. et al. Predicting survival for multiple myeloma patients using baseline neutrophil/lymphocyte ratio. **Ann Hematol**, v. 93, p. 841–6, 2014.

KOULIERIS, E. et al. Ratio of involved/ uninvolved immunoglobulin quantification by Hevylite assay: clinical and prognostic impact in multiple myeloma. **Exp Hematol Oncol**, v. 1, p. 2162–3619, 2012.

KRAUSS, A.C.; et al. FDA analysis of pembrolizumab trials in multiple myeloma: Immune related adverse events (irAEs) and response. **J. Clin. Oncol.**, v. 36, n. 8008, 2018.

KUMAR, S. et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. **Lancet Oncol**, v. 17, e328–46, 2016.

KUMAR, S. et al. Relationship between elevated immunoglobulin free light chain and the presence of IgH translocations in multiple myeloma. **Leukemia**, v. 24, p. 1498–505, 2010.

KUMAR, S. et al. Trisomies in multiple myeloma: impact on survival in patients with high-risk cytogenetics. **Blood**, v. 119, p. 2100–2105, 2012.

- KUMAR, S. K. et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. **Leukemia**, v. 28, p. 1122–8, 2014.
- KUMAR, S. K. et al. Multiple myeloma. **NATURE REVIEWS, DISEASE PRIMERS**, v. 3, n. 17046, 2017. doi:10.1038/nrdp.2017.46
- KYLE, R. A. et al. Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. **N. Engl. J. Med**, v. 356, p. 2582–2590, 2007.
- LAHUERTA, J. J. et al. Depth of response in multiple myeloma: a pooled analysis of three PETHEMA/GEM clinical trials. **J Clin Oncol**, v. 25, n. 2900-910, 2017.
- LANDGREN, O.; RAJKUMAR, S. V. New developments in diagnosis, prognosis, and assessment of response in multiple myeloma. **Clin Cancer Res**, v. 22, p. 5428–33, 2016.
- LEIBA, M. et al. Translocation t(11;14) in newly diagnosed patients with multiple myeloma: is it always favorable? **Genes Chromosomes Cancer**, v. 55, p. 710–718, 2016.
- LEVIN, A. et al. Novel biomarkers in multiple myeloma. **Translational Research**, v. 201, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2018.05.003>
- LOHR, J. G. et al. Widespread genetic heterogeneity in multiple myeloma: implications for targeted therapy. **Cancer Cell**, v. 25, p. 91–101, 2014.
- MARTINEZ-LOPEZ, J. et al. Long-term prognostic significance of response in multiple myeloma after stem cell transplantation. **Blood**, v. 118, p. 529–34, 2011.
- MARTINEZ-LOPEZ, J. et al. Prognostic value of deep sequencing method for minimal residual disease detection in multiple myeloma. **Blood**, v.123, p. 3073–9, 2014.
- MCCARTHY, P. L. et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. **N Engl J Med**, v. 366, p.1770-81, 2012.
- MIKHAEL, J. R. et al. Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus guidelines 2013. **Mayo Clin. Proc**, v. 88, p. 360–376, 2013.
- MUNSHI, N. C. et al. Consensus recommendations for risk stratification in multiple myeloma: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 2. **Blood**, v. 117, p. 4696–700, 2011.
- NOWAKOWSKI, G. S. et al. Circulating plasma cells detected by flow cytometry as a predictor of survival in 302 patients with newly diagnosed multiple myeloma. **Blood**, v. 106, p. 2276–9, 2005.
- OZKURT, Z. N. Et al. Thrombopoietic cytokines and platelet count in multiple myeloma. **Platelets**, v. 21, p. 33–6, 2010.
- PALUMBO, A. et al. Revised international staging system for multiple myeloma: a report from International Myeloma Working Group. **J Clin Oncol**, v. 26, p. 2863–9, 2015.
- RAJKUMAR, S. V. Multiple myeloma: 2018 update on diagnosis, risk-stratification, and management. **Am J Hemato**, v. 93: p.1091–1110, 2018.
- RAJKUMAR, S. V. et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. **Lancet Oncol**, v.15, e538–48, 2014.



RAWSTRON, A. C. et al. Minimal residual disease in myeloma by flow cytometry: independent prediction of survival benefit per log reduction. **Blood**, v. 125, p. 1932-5, 2015.

RICHTER, J. JAGANNATH, S. Society of Hematologic Oncology State of the Art Update and Next Questions: Multiple Myeloma Clinical Lymphoma. **Myeloma & Leukemia**, v. 18, n. 11, p. 693-702, 2018.

ROMANO, A. et al. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) improves the risk assessment of ISS staging in newly diagnosed MM patients treated upfront with novel agents. **Ann Hematol**, v. 94, p. 1875-83, 2015.

SAN-MIGUEL, J. et al. Superior efficacy with bortezomib plus melphalan-prednisone (VMP) versus melphalan-prednisone (MP) alone in previously untreated multiple myeloma (MM): results of the phase III MMY-3002 VISTA study. **Haematologica**, v. 93, n. 192, 2008.

SHAUGHNESSY, J. D. et al. A validated gene expression model of high-risk multiple myeloma is defined by deregulated expression of genes mapping to chromosome 1. **Blood**, v. 109, p. 2276-84, 2007.

SHI, L. et al. Elevated neutrophil-to-lymphocyte ratio and monocyte-to-lymphocyte ratio and decreased platelet-to-lymphocyte ratio are associated with poor prognosis in multiple myeloma. **Oncotarget**, v. 8, p. 18792-801, 2017.

SIEGEL, R. L. et al. Cancer statistics, 2018. **Cancer J Clin**, v. 68, p. 7-30, 2018.

SOLMAZ, S. et al. Is the platelet-to-lymphocyte ratio a new prognostic marker in multiple myeloma? **J Lab Physicians**, v. 10, n. 4, p. 363-369, 2018. doi: 10.4103/JLP.JLP\_36\_18: 10.4103/JLP.JLP\_36\_18

TRUDEL, S. et al. Deep and durable responses in patients (pts) with relapsed/refractory multiple myeloma (MM) treated with monotherapy GSK2857916, an antibody drug conjugate against B-cell maturation antigen (BCMA): Preliminary results from part 2 of study BMA117159. **Blood**, v. 130, n. 741, 2017.

TURESSON, I. et al. Patterns of multiple myeloma during the past 5 decades: stable incidence rates for all age groups in the population but rapidly changing age distribution in the clinic. **Mayo Clin. Proc**, v. 85, p. 225-230, 2010.

YOON, S. S. Multiple myeloma in Korea: risk stratification and initial treatment. **BLOOD RESEARCH**, v. 53, n. 3, 2018. <https://doi.org/10.5045/br.2018.53.3.183>

ZAMAGNI, E.; TACCHETTI, P.; CAVO, M. Imaging in multiple myeloma: Which? When? **Blood**, First Edition Paper, 2018. DOI 10.1182/blood-2018-08-825356

ZHENG, Y. et al. PSGL-1/selectin and ICAM-1/CD18 interactions are involved in macrophage-induced drug resistance in myeloma. **Leukemia**, v. 27, p. 702-710, 2013.

## SOBRE O ORGANIZADOR

**BENEDITO RODRIGUES DA SILVA NETO** - Possui graduação em Ciências Biológicas pela Universidade do Estado de Mato Grosso (2005), com especialização na modalidade médica em Análises Clínicas e Microbiologia (Universidade Candido Mendes - RJ). Em 2006 se especializou em Educação no Instituto Araguaia de Pós graduação Pesquisa e Extensão. Obteve seu Mestrado em Biologia Celular e Molecular pelo Instituto de Ciências Biológicas (2009) e o Doutorado em Medicina Tropical e Saúde Pública pelo Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública (2013) da Universidade Federal de Goiás. Pós-Doutorado em Genética Molecular com concentração em Proteômica e Bioinformática (2014). O segundo Pós doutoramento foi realizado pelo Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Ciências Aplicadas a Produtos para a Saúde da Universidade Estadual de Goiás (2015), trabalhando com o projeto Análise Global da Genômica Funcional do Fungo *Trichoderma Harzianum* e período de aperfeiçoamento no Institute of Transfusion Medicine at the Hospital Universitätsklinikum Essen, Germany. Seu terceiro Pós-Doutorado foi concluído em 2018 na linha de bioinformática aplicada à descoberta de novos agentes antifúngicos para fungos patogênicos de interesse médico. Palestrante internacional com experiência nas áreas de Genética e Biologia Molecular aplicada à Microbiologia, atuando principalmente com os seguintes temas: Micologia Médica, Biotecnologia, Bioinformática Estrutural e Funcional, Proteômica, Bioquímica, interação Patógeno-Hospedeiro. Sócio fundador da Sociedade Brasileira de Ciências aplicadas à Saúde (SBCSaúde) onde exerce o cargo de Diretor Executivo, e idealizador do projeto “Congresso Nacional Multidisciplinar da Saúde” (CoNMSaúde) realizado anualmente, desde 2016, no centro-oeste do país. Atua como Pesquisador consultor da Fundação de Amparo e Pesquisa do Estado de Goiás - FAPEG. Atuou como Professor Doutor de Tutoria e Habilidades Profissionais da Faculdade de Medicina Alfredo Nasser (FAMED-UNIFAN); Microbiologia, Biotecnologia, Fisiologia Humana, Biologia Celular, Biologia Molecular, Micologia e Bacteriologia nos cursos de Biomedicina, Fisioterapia e Enfermagem na Sociedade Goiana de Educação e Cultura (Faculdade Padrão). Professor substituto de Microbiologia/Micologia junto ao Departamento de Microbiologia, Parasitologia, Imunologia e Patologia do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública (IPTSP) da Universidade Federal de Goiás. Coordenador do curso de Especialização em Medicina Genômica e Coordenador do curso de Biotecnologia e Inovações em Saúde no Instituto Nacional de Cursos. Atualmente o autor tem se dedicado à medicina tropical desenvolvendo estudos na área da micologia médica com publicações relevantes em periódicos nacionais e internacionais. Contato: dr.neto@ufg.br ou neto@doctor.com

## ÍNDICE REMISSIVO

### A

Alocação de recursos para atenção em saúde 92  
Antibióticos 109, 110, 111, 112, 114, 115, 116, 330, 335  
Apoptose 251, 252, 253, 254  
Armadilhas de Oviposição 170, 172, 173, 174, 176, 177, 178  
Assistência 18, 19, 46, 47, 48, 49, 52, 53, 54, 55, 56, 67, 72, 73, 74, 76, 89, 93, 94, 96, 97, 99, 103, 104, 105, 107, 115, 181, 182, 183, 184, 185, 189, 190, 191, 196, 238, 241, 244, 279, 286, 287, 288, 290, 293, 297, 300, 301, 313  
Atenção Primária 17, 50, 54, 55, 93, 127, 137, 139, 146, 148, 237, 240, 241, 248, 249, 298  
Atividade anti-câncer 130

### B

Bioética 91, 92, 93, 94, 95, 100, 101, 102  
Biomarcadores 78, 129, 213, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 222

### C

Câncer 31, 46, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 69, 78, 129, 130, 131, 133, 134, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 213, 214, 215, 251, 252, 303, 304  
Câncer de mama 137, 138, 139, 140, 141, 145, 146, 147, 148  
Câncer Ginecológico 46  
Carcinoma hepatocelular 129, 130, 131, 134, 136  
Ciclo celular 251, 253, 254  
Ciências sociais 12, 13, 21, 22, 23, 324  
Conflitos socioambientais 36, 40, 41  
Continuidade da Assistência ao Paciente 46  
Controle de endemias 158, 159, 166  
Culicídeos Vetores 170

### D

Deficientes intelectuais 1, 3, 5  
Deslocamento compulsório 36  
Dieta 26, 27, 29, 30, 31, 32, 33, 347  
Doença de Chagas 161, 162, 167  
Doenças crônicas não transmissíveis 137, 138, 147, 148, 300, 307  
Doenças Negligenciadas 117, 333, 334, 335, 344

## E

Eletroforese 2D 129

Enfermagem 5, 23, 72, 73, 74, 75, 76, 87, 89, 91, 97, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 127, 181, 190, 192, 237, 239, 241, 242, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 256, 266, 277, 278, 279, 282, 283, 286, 287, 288, 298, 300, 309, 310, 313, 324, 326, 332, 354

Epidemiologia 64, 87, 88, 89, 117, 127, 128, 157, 160, 162, 166, 178, 180, 206, 212, 298, 311, 314, 345

Estudante 181, 182, 183, 185, 189, 190, 226, 227, 230, 231, 232, 234, 275

## F

Fatores de risco 137, 138, 139, 140, 144, 146, 147, 200, 201, 203, 299, 313, 315, 324

Filariose linfática 57, 58, 60, 64, 65, 174

Formação médica 214, 226, 231, 234, 235

## G

Galectina-8 251, 254

GAL módulo animal invertebrado 158, 159, 161, 163, 166

Gestão de recursos 92

Glioblastoma 77, 78, 82, 83, 85, 86, 251, 252, 253, 254, 255

Glioma 77, 78, 79, 251, 252, 253, 255

## H

Hanseníase 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 21, 22, 23, 24, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 335, 344

Hepatite 149, 150, 151, 152, 153, 154, 156, 157, 240, 245, 249

## I

Imunização 152, 154, 237, 238, 239, 240, 241, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250

Incidência 12, 15, 31, 53, 55, 119, 126, 128, 133, 147, 149, 150, 153, 154, 180, 245, 246, 258, 292, 316, 317, 319, 347

Inclusão 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 14, 18, 26, 28, 44, 49, 63, 94, 152, 160, 163, 164, 183, 185, 196, 264, 295, 320, 326, 328, 338, 339, 340, 348

Indicadores 117, 119, 120, 121, 123, 124, 125, 128, 137, 144, 158, 162, 164, 165, 183, 197, 202, 242, 276, 301, 316, 332

Infância 16, 66, 69, 295

Infecção vetorial 57, 60, 62, 63

Infecções Bacterianas 110, 293

## M

MALDITOF-MS 130

Metodologias ativas 226, 227, 234, 235

Mieloma Múltiplo 213, 214, 215, 216, 217, 221, 222

## N

Neurogênese 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33

Nutrientes 25, 26, 28, 32, 33, 252, 346, 351

## O

Ooforectomia 66, 68, 70

Osteomielite 103, 104, 105, 107, 330

## P

Políticas públicas 3, 9, 36, 39, 41, 44, 156, 181, 258, 319, 323, 324

População Indígena 149, 150, 151, 152, 153, 156, 317, 318, 319, 320, 322, 323

Professores 1, 2, 3, 7, 8, 192, 260

Promoção da Saúde 88, 139, 181, 183, 258, 261, 264, 266, 277, 320

Proteoma 79, 130

Proteômica do câncer 78

## R

Raiva 39, 87, 88, 89, 90

Resistência Microbiana a Medicamentos 110

## S

Saúde coletiva 12, 13, 14, 16, 17, 21, 22, 317, 320

Serviço hospitalar de emergência 92

Serviços de Saúde 18, 20, 23, 46, 47, 52, 53, 55, 56, 93, 100, 117, 121, 124, 128, 139, 140, 145, 149, 154, 156, 166, 180, 181, 187, 188, 189, 258, 324

Síndrome de Meigs 66, 70

## T

Tomada de decisões 17, 92

Trauma de membros inferiores 103

Triatomíneos 159

## U

Universidade 1, 12, 22, 23, 25, 36, 46, 56, 66, 72, 74, 77, 87, 91, 100, 102, 107, 109, 111, 113, 117, 129, 137, 140, 148, 149, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 188, 189, 190, 192, 201, 202, 204, 210, 211, 213, 226, 227, 228, 233, 234, 235, 237, 240, 249, 251, 252, 256, 257, 265, 266, 267, 279, 298, 299, 311, 317, 325, 331, 332, 346, 354

## V

Vacinas 87, 88, 89, 90, 152, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250

Vigilância Entomológica 170

Vulnerabilidade 12, 14, 15, 16, 21, 36, 40, 41, 126, 183, 184, 264, 276, 310, 321

## W

*Wuchereria bancrofti* 57, 58, 62, 63, 64, 65, 171

Agência Brasileira do ISBN

ISBN 978-85-7247-674-4



9 788572 476744