

Medicina:

Esforço Comum da Promoção da Saúde e Prevenção e Tratamento das Doenças

4



Benedito Rodrigues da Silva Neto
(Organizador)

Atena
Editora
Ano 2021

Medicina:

Esforço Comum da Promoção da Saúde e Prevenção e Tratamento das Doenças

4



Benedito Rodrigues da Silva Neto
(Organizador)

Atena
Editora
Ano 2021

Editora Chefe

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Assistentes Editoriais

Natalia Oliveira

Bruno Oliveira

Flávia Roberta Barão

Bibliotecária

Janaina Ramos

Projeto Gráfico e Diagramação

Natália Sandrini de Azevedo

Camila Alves de Cremona

Luiza Alves Batista

Maria Alice Pinheiro

Imagens da Capa

Shutterstock

Edição de Arte

Luiza Alves Batista

Revisão

Os Autores

2021 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do Texto © 2021 Os autores

Copyright da Edição © 2021 Atena Editora

Direitos para esta edição cedidos à Atena Editora pelos autores.



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição *Creative Commons*. Atribuição-Não-Comercial-NãoDerivativos 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0).

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores, inclusive não representam necessariamente a posição oficial da Atena Editora. 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.

Todos os manuscritos foram previamente submetidos à avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta Editora, tendo sido aprovados para a publicação com base em critérios de neutralidade e imparcialidade acadêmica.

A Atena Editora é comprometida em garantir a integridade editorial em todas as etapas do processo de publicação, evitando plágio, dados ou resultados fraudulentos e impedindo que interesses financeiros comprometam os padrões éticos da publicação. Situações suspeitas de má conduta científica serão investigadas sob o mais alto padrão de rigor acadêmico e ético.

Conselho Editorial

Ciências Humanas e Sociais Aplicadas

Prof. Dr. Alexandre Jose Schumacher – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Paraná

Prof. Dr. Américo Junior Nunes da Silva – Universidade do Estado da Bahia

Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Prof. Dr. Antonio Gasparetto Júnior – Instituto Federal do Sudeste de Minas Gerais
Prof. Dr. Antonio Isidro-Filho – Universidade de Brasília
Prof. Dr. Carlos Antonio de Souza Moraes – Universidade Federal Fluminense
Prof. Dr. Crisóstomo Lima do Nascimento – Universidade Federal Fluminense
Profª Drª Cristina Gaio – Universidade de Lisboa
Prof. Dr. Daniel Richard Sant’Ana – Universidade de Brasília
Prof. Dr. Deyvison de Lima Oliveira – Universidade Federal de Rondônia
Profª Drª Dilma Antunes Silva – Universidade Federal de São Paulo
Prof. Dr. Edvaldo Antunes de Farias – Universidade Estácio de Sá
Prof. Dr. Elson Ferreira Costa – Universidade do Estado do Pará
Prof. Dr. Eloi Martins Senhora – Universidade Federal de Roraima
Prof. Dr. Gustavo Henrique Cepolini Ferreira – Universidade Estadual de Montes Claros
Profª Drª Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionele delle Figlie de Maria Ausiliatrice
Prof. Dr. Jadson Correia de Oliveira – Universidade Católica do Salvador
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense
Profª Drª Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins
Prof. Dr. Luis Ricardo Fernandes da Costa – Universidade Estadual de Montes Claros
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Marcelo Pereira da Silva – Pontifícia Universidade Católica de Campinas
Profª Drª Maria Luzia da Silva Santana – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Profª Drª Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Rita de Cássia da Silva Oliveira – Universidade Estadual de Ponta Grossa
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. William Cleber Domingues Silva – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

Ciências Agrárias e Multidisciplinar

Prof. Dr. Alexandre Igor Azevedo Pereira – Instituto Federal Goiano
Profª Drª Carla Cristina Bauermann Brasil – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. Antonio Pasqualetto – Pontifícia Universidade Católica de Goiás
Prof. Dr. Cleberton Correia Santos – Universidade Federal da Grande Dourados
Profª Drª Daiane Garabeli Trojan – Universidade Norte do Paraná
Profª Drª Diocléa Almeida Seabra Silva – Universidade Federal Rural da Amazônia
Prof. Dr. Écio Souza Diniz – Universidade Federal de Viçosa
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Fágner Cavalcante Patrocínio dos Santos – Universidade Federal do Ceará
Profª Drª Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof. Dr. Jael Soares Batista – Universidade Federal Rural do Semi-Árido
Prof. Dr. Júlio César Ribeiro – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Profª Drª Lina Raquel Santos Araújo – Universidade Estadual do Ceará
Prof. Dr. Pedro Manuel Villa – Universidade Federal de Viçosa
Profª Drª Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará
Profª Drª Talita de Santos Matos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Tiago da Silva Teófilo – Universidade Federal Rural do Semi-Árido

Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas

Ciências Biológicas e da Saúde

Prof. Dr. André Ribeiro da Silva – Universidade de Brasília

Prof^a Dr^a Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás

Prof^a Dr^a Débora Luana Ribeiro Pessoa – Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dr. Douglas Siqueira de Almeida Chaves – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro

Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri

Prof^a Dr^a Elizabeth Cordeiro Fernandes – Faculdade Integrada Medicina

Prof^a Dr^a Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília

Prof^a Dr^a Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina

Prof^a Dr^a Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira

Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia

Prof. Dr. Fernando Mendes – Instituto Politécnico de Coimbra – Escola Superior de Saúde de Coimbra

Prof^a Dr^a Gabriela Vieira do Amaral – Universidade de Vassouras

Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria

Prof. Dr. Helio Franklin Rodrigues de Almeida – Universidade Federal de Rondônia

Prof^a Dr^a Iara Lúcia Tescarollo – Universidade São Francisco

Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande

Prof. Dr. Jefferson Thiago Souza – Universidade Estadual do Ceará

Prof. Dr. Jesus Rodrigues Lemos – Universidade Federal do Piauí

Prof. Dr. Jônatas de França Barros – Universidade Federal do Rio Grande do Norte

Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará

Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas

Prof^a Dr^a Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande

Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia

Prof^a Dr^a Maria Tatiane Gonçalves Sá – Universidade do Estado do Pará

Prof^a Dr^a Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma

Prof^a Dr^a Natiéli Pievesan – Instituto Federaci do Rio Grande do Norte

Prof. Dr. Paulo Inada – Universidade Estadual de Maringá

Prof. Dr. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados

Prof^a Dr^a Regiane Luz Carvalho – Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino

Prof^a Dr^a Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof^a Dr^a Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa

Prof^a Dr^a 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. Carlos Eduardo Sanches de Andrade – Universidade Federal de Goiás

Prof^a Dr^a Carmen Lúcia Voigt – Universidade Norte do Paraná

Prof. Dr. Cleiseano Emanuel da Silva Paniagua – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Goiás

Prof. Dr. Douglas Gonçalves da Silva – Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia

Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Profª Drª Érica de Melo Azevedo – Instituto Federal do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Fabrício Menezes Ramos – Instituto Federal do Pará
Profª Dra. Jéssica Verger Nardeli – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho
Prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas – Universidade Federal de Campina Grande
Profª Drª Luciana do Nascimento Mendes – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Marcelo Marques – Universidade Estadual de Maringá
Prof. Dr. Marco Aurélio Kistemann Junior – Universidade Federal de Juiz de Fora
Profª Drª Neiva Maria de Almeida – Universidade Federal da Paraíba
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Profª Drª Priscila Tessmer Scaglioni – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista

Linguística, Letras e Artes

Profª Drª Adriana Demite Stephani – Universidade Federal do Tocantins
Profª Drª Angeli Rose do Nascimento – Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro
Profª Drª Carolina Fernandes da Silva Mandaji – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Profª Drª Denise Rocha – Universidade Federal do Ceará
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 Keyla Christina Almeida Portela – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Paraná
Profª Drª Miranilde Oliveira Neves – Instituto de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará
Profª Drª Sandra Regina Gardacho Pietrobon – Universidade Estadual do Centro-Oeste
Profª Drª Sheila Marta Carregosa Rocha – Universidade do Estado da Bahia

Conselho Técnico Científico

Prof. Me. Abrãao Carvalho Nogueira – Universidade Federal do Espírito Santo
Prof. Me. Adalberto Zorzo – Centro Estadual de Educação Tecnológica Paula Souza
Prof. Dr. Adailson Wagner Sousa de Vasconcelos – Ordem dos Advogados do Brasil/Seccional Paraíba
Prof. Dr. Adilson Tadeu Basquerote Silva – Universidade para o Desenvolvimento do Alto Vale do Itajaí
Prof. Dr. Alex Luis dos Santos – Universidade Federal de Minas Gerais
Prof. Me. Alexsandro Teixeira Ribeiro – Centro Universitário Internacional
Profª Ma. Aline Ferreira Antunes – Universidade Federal de Goiás
Prof. Me. André Flávio Gonçalves Silva – Universidade Federal do Maranhão
Profª Ma. Andréa Cristina Marques de Araújo – Universidade Fernando Pessoa
Profª Drª Andreza Lopes – Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento Acadêmico
Profª Drª Andrezza Miguel da Silva – Faculdade da Amazônia
Profª Ma. Anelisa Mota Gregoleti – Universidade Estadual de Maringá
Profª Ma. Anne Karynne da Silva Barbosa – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Antonio Hot Pereira de Faria – Polícia Militar de Minas Gerais
Prof. Me. Armando Dias Duarte – Universidade Federal de Pernambuco
Profª Ma. Bianca Camargo Martins – UniCesumar

Profª Ma. Carolina Shimomura Nanya – Universidade Federal de São Carlos
Prof. Me. Carlos Antônio dos Santos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Me. Christopher Smith Bignardi Neves – Universidade Federal do Paraná
Prof. Ma. Cláudia de Araújo Marques – Faculdade de Música do Espírito Santo
Profª Drª Cláudia Taís Siqueira Cagliari – Centro Universitário Dinâmica das Cataratas
Prof. Me. Clécio Danilo Dias da Silva – Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Me. Daniel da Silva Miranda – Universidade Federal do Pará
Profª Ma. Daniela da Silva Rodrigues – Universidade de Brasília
Profª Ma. Daniela Remião de Macedo – Universidade de Lisboa
Profª Ma. Dayane de Melo Barros – Universidade Federal de Pernambuco
Prof. Me. Douglas Santos Mezacas – Universidade Estadual de Goiás
Prof. Me. Edevaldo de Castro Monteiro – Embrapa Agrobiologia
Prof. Me. Eduardo Gomes de Oliveira – Faculdades Unificadas Doctum de Cataguases
Prof. Me. Eduardo Henrique Ferreira – Faculdade Pitágoras de Londrina
Prof. Dr. Edwaldo Costa – Marinha do Brasil
Prof. Me. Eliel Constantino da Silva – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita
Prof. Me. Ernane Rosa Martins – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Goiás
Prof. Me. Euvaldo de Sousa Costa Junior – Prefeitura Municipal de São João do Piauí
Prof. Dr. Everaldo dos Santos Mendes – Instituto Edith Theresa Hedwing Stein
Prof. Me. Ezequiel Martins Ferreira – Universidade Federal de Goiás
Profª Ma. Fabiana Coelho Couto Rocha Corrêa – Centro Universitário Estácio Juiz de Fora
Prof. Me. Fabiano Eloy Atilio Batista – Universidade Federal de Viçosa
Prof. Me. Felipe da Costa Negrão – Universidade Federal do Amazonas
Prof. Me. Francisco Odécio Sales – Instituto Federal do Ceará
Profª Drª Germana Ponce de Leon Ramírez – Centro Universitário Adventista de São Paulo
Prof. Me. Gevair Campos – Instituto Mineiro de Agropecuária
Prof. Me. Givanildo de Oliveira Santos – Secretaria da Educação de Goiás
Prof. Dr. Guilherme Renato Gomes – Universidade Norte do Paraná
Prof. Me. Gustavo Krahl – Universidade do Oeste de Santa Catarina
Prof. Me. Helton Rangel Coutinho Junior – Tribunal de Justiça do Estado do Rio de Janeiro
Profª Ma. Isabelle Cerqueira Sousa – Universidade de Fortaleza
Profª Ma. Jaqueline Oliveira Rezende – Universidade Federal de Uberlândia
Prof. Me. Javier Antonio Albornoz – University of Miami and Miami Dade College
Prof. Me. Jhonatan da Silva Lima – Universidade Federal do Pará
Prof. Dr. José Carlos da Silva Mendes – Instituto de Psicologia Cognitiva, Desenvolvimento Humano e Social
Prof. Me. Jose Elyton Batista dos Santos – Universidade Federal de Sergipe
Prof. Me. José Luiz Leonardo de Araujo Pimenta – Instituto Nacional de Investigación Agropecuaria Uruguay
Prof. Me. José Messias Ribeiro Júnior – Instituto Federal de Educação Tecnológica de Pernambuco
Profª Drª Juliana Santana de Curcio – Universidade Federal de Goiás
Profª Ma. Juliana Thaisa Rodrigues Pacheco – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Kamilly Souza do Vale – Núcleo de Pesquisas Fenomenológicas/UFPA
Prof. Dr. Kárpio Márcio de Siqueira – Universidade do Estado da Bahia
Profª Drª Karina de Araújo Dias – Prefeitura Municipal de Florianópolis
Prof. Dr. Lázaro Castro Silva Nascimento – Laboratório de Fenomenologia & Subjetividade/UFPR

Prof. Me. Leonardo Tullio – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Ma. Lilian Coelho de Freitas – Instituto Federal do Pará
Profª Ma. Liliani Aparecida Sereno Fontes de Medeiros – Consórcio CEDERJ
Profª Drª Lívia do Carmo Silva – Universidade Federal de Goiás
Prof. Dr. Lucio Marques Vieira Souza – Secretaria de Estado da Educação, do Esporte e da Cultura de Sergipe
Prof. Dr. Luan Vinicius Bernardelli – Universidade Estadual do Paraná
Profª Ma. Luana Ferreira dos Santos – Universidade Estadual de Santa Cruz
Profª Ma. Luana Vieira Toledo – Universidade Federal de Viçosa
Prof. Me. Luis Henrique Almeida Castro – Universidade Federal da Grande Dourados
Profª Ma. Luma Sarai de Oliveira – Universidade Estadual de Campinas
Prof. Dr. Michel da Costa – Universidade Metropolitana de Santos
Prof. Me. Marcelo da Fonseca Ferreira da Silva – Governo do Estado do Espírito Santo
Prof. Dr. Marcelo Máximo Purificação – Fundação Integrada Municipal de Ensino Superior
Prof. Me. Marcos Aurelio Alves e Silva – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de São Paulo
Profª Ma. Maria Elanny Damasceno Silva – Universidade Federal do Ceará
Profª Ma. Marileila Marques Toledo – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
Prof. Me. Pedro Panhoca da Silva – Universidade Presbiteriana Mackenzie
Profª Drª Poliana Arruda Fajardo – Universidade Federal de São Carlos
Prof. Me. Ricardo Sérgio da Silva – Universidade Federal de Pernambuco
Prof. Me. Renato Faria da Gama – Instituto Gama – Medicina Personalizada e Integrativa
Profª Ma. Renata Luciane Polsaque Young Blood – UniSecal
Prof. Me. Robson Lucas Soares da Silva – Universidade Federal da Paraíba
Prof. Me. Sebastião André Barbosa Junior – Universidade Federal Rural de Pernambuco
Profª Ma. Silene Ribeiro Miranda Barbosa – Consultoria Brasileira de Ensino, Pesquisa e Extensão
Profª Ma. Solange Aparecida de Souza Monteiro – Instituto Federal de São Paulo
Profª Ma. Taiane Aparecida Ribeiro Nepomoceno – Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Prof. Me. Tallys Newton Fernandes de Matos – Faculdade Regional Jaguaribana
Profª Ma. Thatianny Jasmine Castro Martins de Carvalho – Universidade Federal do Piauí
Prof. Me. Tiago Silvio Dedoné – Colégio ECEL Positivo
Prof. Dr. Welleson Feitosa Gazel – Universidade Paulista

Medicina: esforço comum da promoção da saúde e prevenção e tratamento
das doenças

4

Editora Chefe: Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira
Bibliotecária: Janaina Ramos
Diagramação: Luiza Alves Batista
Correção: Flávia Roberta Barão
Edição de Arte: Luiza Alves Batista
Revisão: Os Autores
Organizador: Benedito Rodrigues da Silva Neto

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

M489 Medicina: esforço comum da promoção da saúde e prevenção e tratamento das doenças 4 / Organizador Benedito Rodrigues da Silva Neto. – Ponta Grossa - PR: Atena, 2021.

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia

ISBN 978-65-5706-808-3

DOI 10.22533/at.ed.083210202

1. Medicina. 2. Área médica. 3. Saúde. I. Silva Neto, Benedito Rodrigues da (Organizador). II. Título.

CDD 610

Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166

Atena Editora

Ponta Grossa – Paraná – Brasil

Telefone: +55 (42) 3323-5493

www.atenaeditora.com.br

contato@atenaeditora.com.br

DECLARAÇÃO DOS AUTORES

Os autores desta obra: 1. Atestam não possuir qualquer interesse comercial que constitua um conflito de interesses em relação ao artigo científico publicado; 2. Declaram que participaram ativamente da construção dos respectivos manuscritos, preferencialmente na: a) Concepção do estudo, e/ou aquisição de dados, e/ou análise e interpretação de dados; b) Elaboração do artigo ou revisão com vistas a tornar o material intelectualmente relevante; c) Aprovação final do manuscrito para submissão.; 3. Certificam que os artigos científicos publicados estão completamente isentos de dados e/ou resultados fraudulentos; 4. Confirmam a citação e a referência correta de todos os dados e de interpretações de dados de outras pesquisas; 5. Reconhecem terem informado todas as fontes de financiamento recebidas para a consecução da pesquisa.

APRESENTAÇÃO

O esforço presente na comunidade acadêmica e científica com o objetivo comum de promover saúde é uma ação que vai além da Lei orgânica da saúde, se baseando também no compromisso individual dos profissionais da área em oferecer mecanismos que proporcionem saúde à população.

Conseqüentemente, para se promover saúde em todos os seus aspectos, torna – se necessária cada vez mais a busca por novos métodos de diagnóstico eficaz e preciso para a mitigação das enfermidades nas comunidades. Partindo deste princípio, esta obra construída inicialmente de cinco volumes, propõe oferecer ao leitor material de qualidade fundamentado na premissa que compõe o título da obra, ou seja, promoção da saúde e conseqüentemente o tratamento das diversas doenças, uma vez que é cada vez mais necessária a atualização constante de seus conhecimentos.

De forma integrada e colaborativa a nossa proposta, apoiada pela Atena Editora, traz ao leitor produções acadêmicas desenvolvidas no território nacional abrangendo informações e estudos científicos no campo das ciências médicas com ênfase na promoção da saúde em nosso contexto brasileiro.

O tratamento, diagnóstico e busca por qualidade de vida da população foram as principais temáticas elencadas na seleção dos capítulos deste volume, contendo de forma específica descritores das diversas áreas da medicina, com ênfase em conceitos tais como leptina, hipersensibilidade ao leite da vaca, estresse oxidativo, febre reumática, disfunção ventricular, doença renal crônica, Transtorno do Espectro Do Autismo (TEA), diabetes gestacional, uso vitamina D, transplante hepático, estudantes de medicina, plantas medicinais, Epilepsia do Lobo Temporal, Tumor Cerebral Primário, Gestaçã, Aborto, Fitoterapia, hipoglicemiantes, Diabetes mellitus tipo 2, dentre outros diversos temas relevantes.

Finalmente destacamos que a disponibilização destes dados através de uma literatura, rigorosamente avaliada, fundamenta a importância de uma comunicação sólida e relevante na área médica, deste modo a obra “Medicina: Esforço Comum da Promoção da Saúde e Prevenção e Tratamento das Doenças – volume 4” proporcionará ao leitor dados e conceitos fundamentados e desenvolvidos em diversas partes do território nacional de maneira concisa e didática.

Desejo uma excelente leitura a todos!

Benedito Rodrigues da Silva Neto

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1..... 1

A LEPTINA E O PROBLEMA DA SACIEDADE EM INDIVÍDUOS OBESOS

Ana Clara Militão Sales
Ana Clara Lacerda Cervantes de Carvalho
Victor Pinheiro Gomes e Albuquerque
Kariny Amaro Bezerra
Luana Lima Araújo
Valeska dos Santos Vieira
Larissa Arlinda Fernandes
Paula Karina Silva de Freitas
Francisco Jacinto Silva
Maria Jamile da Silva Feitosa
Lais Ramalho de Luna

DOI 10.22533/at.ed.0832102021

CAPÍTULO 2..... 9

ALERGIA A PROTEÍNA DO LEITE DE VACA (APLV) E SEUS IMPACTOS NA VIDA DO LACTENTE: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Ana Kalyne Marques Leandro
Cibele Malveira Linhares Furtado de Vasconcelos
Glenda Dhenyfer Rocha Silva
Yarla Santos de Figueiredo Lima Cavalcante
José Jackson do Nascimento Costa

DOI 10.22533/at.ed.0832102022

CAPÍTULO 3..... 12

ALZHEIMER: “DIABETES DO TIPO 3”?

Bruna Ferraz Mesquita
Eloá Leme Silveira
Lívia Maria Della Porta Cosac

DOI 10.22533/at.ed.0832102023

CAPÍTULO 4..... 16

ASSISTÊNCIA DE ENFERMAGEM AO PACIENTE COM CARDIOPATIA VALVAR MITRAL SECUNDÁRIA A FEBRE REUMÁTICA COM ESTENOSE DE BIOPRÓTESE

Maria Thereza Vieira Barboza
Valeria Cristina Israel de Souza Silva Mangueira
Luanne Gomes Araújo
Vinícius Gabriel Costa França
Adrielly Augusta Oliveira Braz da Silva

DOI 10.22533/at.ed.0832102024

CAPÍTULO 5..... 27

ASSOCIAÇÃO ENTRE USO DE ANTICONCEPCIONAL E TROMBOSE VENOSA CEREBRAL: RELATO DE CASO

Jaíne Maria Silva Mendes

Bruno Oliveira de Souza
Iago de Freitas Ribeiro
Ives Ribeiro Ponte
João Victor Cruz Monteiro
Kamilla Kércia Furtado da Costa
Anne Caroliny Soares Siqueira

DOI 10.22533/at.ed.0832102025

CAPÍTULO 6..... 32

DIABETES MELLITUS E SUA RELAÇÃO COM AS DOENÇAS RENAIS

Danielle Marques Oliveira Feitosa
Emanuelly Barros do Nascimento
Gabrielly Laís Andrade de Souza

DOI 10.22533/at.ed.0832102026

CAPÍTULO 7..... 40

EPIDEMIOLOGIA DAS INTOXICAÇÕES POR ALIMENTOS NO BRASIL

João Victor Cinicio Cavalcanti
Louis Hussein Patú Hazime
Narriman Patú Hazime

DOI 10.22533/at.ed.0832102027

CAPÍTULO 8..... 44

EVOLUÇÃO DOS CASOS DE PÉ DIABÉTICO ATENDIDOS NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE EM SALVADOR: UM ESTUDO ECOLÓGICO

Leticia Batista de Freitas
Caio José Monsalvarga Usan
Calila Micaela Almeida dos Santos
Samuel Borges Moreira Júnior
Fernando José Reis Silva
Wanessa Nery da Silva Santos
Amanda Queiroz Lemos

DOI 10.22533/at.ed.0832102028

CAPÍTULO 9..... 55

EXCESSO DE SUPLEMENTAÇÃO DO ÁCIDO FÓLICO NA GRAVIDEZ, ESTÁ ASSOCIADO A CAUSA DO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA (TEA)

João Batista de Menezes Silva
Simone Maria da Silva

DOI 10.22533/at.ed.0832102029

CAPÍTULO 10..... 67

FATORES DE RISCO DO DIABETES GESTACIONAL E AS CONSEQUÊNCIAS AO BINÔMIO MÃE-FILHO NO PUERPÉRIO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DE LITERATURA

Kethelem Raphaela Silva do Nascimento
Fernanda Ribeiro Aguiar
Francisca Luciane Neves de Souza
Leidiane Patrícia dos Santos Colares

Rayana Gonçalves de Brito

Suzane Silva dos Santos

DOI 10.22533/at.ed.08321020210

CAPÍTULO 11..... 80

**FATORES DESENCADEANTES E QUALIDADE DE VIDA DE PACIENTES COM
ESCLEROSE MULTIPLA COM O AUXILIO DA VITAMINA D**

Pedro Henrique Barbosa de Sousa

Severina Rodrigues de Oliveira Lins

DOI 10.22533/at.ed.08321020211

CAPÍTULO 12..... 88

**FATORES GENÉTICOS ASSOCIADOS AO DESENVOLVIMENTO DO CÂNCER
PULMONAR**

Wanna de Melo Cadete

Amanda Teixeira de Melo

Ana Lúcia de Melo Santos

DOI 10.22533/at.ed.08321020212

CAPÍTULO 13..... 102

**FUNÇÃO RENAL DE PACIENTES EM USO DE EVEROLIMO ASSOCIADO A
DIFERENTES IMUNOSSUPRESSORES EM TERAPIA APÓS TRANSPLANTE
HEPÁTICO**

Beatriz Bandeira de Andrade

Leonardo Bandeira de Andrade

Charles Casmierchcki Picollo

Clarissa Novello Batzner

Marcelo Augusto Scheidemantel Nogara

DOI 10.22533/at.ed.08321020213

CAPÍTULO 14..... 104

**NEUROPATIA DIABÉTICA E A LIMITAÇÃO DA MOBILIDADE ARTICULAR DOS PÉS DE
INDIVÍDUOS COM DIABETES MELLITUS**

Adriana Florêncio da Silva Santos

Felipe dos Santos Moreira

Maria Michelle Valença de Azevedo

Fabyano Palheta Costa

DOI 10.22533/at.ed.08321020214

CAPÍTULO 15..... 116

O ESTUDANTE DE MEDICINA FAZ ATIVIDADE FÍSICA REGULAR?

Rodrigo Sattamini Pires e Albuquerque

Guilherme Margalho Batista de Almeida

Gustavo dos Santos Tavares

Rafael Alberto de Mendonça

Rafael Augusto Dantas Prinz

DOI 10.22533/at.ed.08321020215

CAPÍTULO 16..... 135

O USO DE PLANTAS MEDICINAIS E FITOTERÁPICOS NO CONTROLE DA DOENÇA DIABETES MELLITUS

Danielle Cristina Honorio França

Karolyni Lesley Diniz Sant'Anna

Mariana da Silva Honorio

DOI 10.22533/at.ed.08321020216

CAPÍTULO 17..... 145

PERFIL DE SAÚDE E ANÁLISE DA QUALIDADE DE VIDA DE PESSOAS COM ANEMIA FALCIFORME ACOMPANHADAS EM CENTRO DE REFERÊNCIA EM HEMATOLOGIA DA PARAÍBA

Mayara Hannah Gomes da Silva Marques

Inaê Martins de Lima

Beatriz Mesquita Guerra Cavalcante de Oliveira

Leina Yukari Etto

Cristina Wide Pissetti

DOI 10.22533/at.ed.08321020217

CAPÍTULO 18..... 156

RELATO DE CASO: PACIENTE COM EPILEPSIA REFRACTÁRIA ASSOCIADA A ESCLEROSE MESIAL HIPOCAMPAL DIREITA

Mauricio Vaillant Amarante

Ozinelia Pedroni Batista

Camila Lampier Lutzke

Shirley Kempin Quiqui

DOI 10.22533/at.ed.08321020218

CAPÍTULO 19..... 161

RELATO DE CASO: PACIENTE COM EPILEPSIA REFRACTÁRIA ASSOCIADA A OLIGODENDROGLIOMA

Mauricio Vaillant Amarante

Ozinelia Pedroni Batista

Camila Lampier Lutzke

Shirley Kempin Quiqui

DOI 10.22533/at.ed.08321020219

CAPÍTULO 20..... 168

A UTILIZAÇÃO DE PLANTAS MEDICINAIS POR GESTANTES EM UMA CIDADE DO SUDOESTE GOIANO

Lais Marques Buytendorp

Ondina Almeida Resende

Paulo Affonso Figueira de Almeida

Bruna Ferrari

Gabriela Mertz Araujo

Neire Moura de Gouveia

DOI 10.22533/at.ed.08321020220

CAPÍTULO 21.....	180
TRATAMENTO ALTERNATIVO A BASE DE PLANTAS MEDICINAIS PARA PORTADORES DE DIABETES MELLITUS DO TIPO 2: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	
Jennefer Laís Neves Silva	
Jobson Josimar Marques Teixeira	
Lidiany da Paixão Siqueira	
DOI 10.22533/at.ed.08321020221	
CAPÍTULO 22.....	191
VIA ALIMENTAR DE PACIENTES EM CUIDADOS PALIATIVOS: AVALIAÇÃO DA PRÁTICA UTILIZADA EM UM HOSPITAL GERAL	
Bruna Martins Alves Bento	
Flávia de Fatima Martins Faria	
Ana Maria Miranda de Araujo	
Fernanda Silva Trindade Luz	
Camila Rabelo Monteiro de Andrade	
João Pedro Rolla de Leo	
DOI 10.22533/at.ed.08321020222	
SOBRE O ORGANIZADOR.....	203
ÍNDICE REMISSIVO.....	204

CAPÍTULO 12

FATORES GENÉTICOS ASSOCIADOS AO DESENVOLVIMENTO DO CÂNCER PULMONAR

Data de aceite: 01/02/2021

Data de submissão: 03/01/2021

Wanna de Melo Cadete

Centro Universitário do Vale do Ipojuca,
UNIFAVIP/Wyden
Centro Universitário do Vale do Ipojuca,
UNIFAVIP/Wyden
Caruaru (PE), Brasil
<https://orcid.org/0000-0002-0930-6917>

Amanda Teixeira de Melo

Universidade Federal de São Paulo
Centro Universitário do Vale do Ipojuca
UNIFAVIP/ Wyden
Caruaru (PE), Brasil

Ana Lúcia de Melo Santos

Universidade Internacional Iberoamericana
(UNINI) México. Faculdade de Comunicação,
Tecnologia e Turismo de Olinda (FACOTTUR),
Olinda – PE. Universidade de Pernambuco
(UPE), Campus Garanhuns – PE, Universidade
de Pernambuco (UPE), Campus Garanhuns,
PE
São Bento do Una (PE), Brasil
<https://orcid.org/0000-0001-7474-8239>

RESUMO: O câncer pulmonar é a causa mais comum de mortes por câncer no mundo, cujo subgrupo câncer pulmonar de células não pequenas (CPCNP) o mais prevalente. As mutações e rearranjos gênicos no gene *EGFR* que codifica uma tirosina quinase é observado especialmente em adenocarcinomas. Nesse trabalho buscou através de uma revisão da

literatura conhecer o funcionamento do receptor na presença e ausência de mutações, como também buscas de terapia especializada. Foram analisados dois bancos de dados PubMed e BVS entre os anos 2010 a 2020. A proliferação anormal de células cancerígenas é decorrente de várias alterações genéticas, como mutação no domínio de tirosina do gene *EGFR* (entre os éxons 18 a 21), os tipos mais frequentes de mutações são do tipo polimorfismo de nucleotídeo único (SNP), deleções no éxon 19 e inserções no éxon 20. Todas essas mutações são comuns em grupos não fumantes e com predomínio do gênero feminino. Essas alterações no receptor induzem a uma hiperfosforilação da proteína Erbb1 e uma consequente ativação da via de RAS-MAPK e PI3K-AKT que promovem a proliferação, angiogênese e inibição do apoptose. As terapias específicas direcionadas mostram promissoras para esse receptor, no entanto, resultam em resistência ao medicamento. Compreendendo a heterogenicidade moleculares presentes nos cânceres pulmonares é crucial para terapias mais efetivas e aumenta a sobrevida do paciente. **PALAVRAS-CHAVE:** Câncer pulmonar, *EGFR*, Mutação.

FACTORS GENETIC ASSOCIATED TO DEVELOPMENT OF CANCER PULMONARY

ABSTRACT: The cancer lung is most common cause of cancer deaths in the world, whose non-small cell lung cancer (NSCLC) subgroup is the most prevalent. Mutations and gene rearrangements in the *EGFR* gene encoding a tyrosine kinase are observed especially in

adenocarcinomas. In this work, he sought through a literature review to know the functioning of the receptor in the presence and absence of mutations, as well as searches for specialized therapy. Two PubMed and VHL databases were analyzed between the years 2010 to 2020. The abnormal proliferation of cancer cells is due to several genetic alterations, such as mutation in the tyrosine domain of the EGFR gene (between exons 18 to 21), the most common types. Frequent mutations are of the single nucleotide polymorphism (SNP) type, deletions in exon 19 and insertions in exon 20. All of these mutations are common in non-smoking groups with a predominance of females. These changes in the receptor induce a hyperphosphorylation of the ErbB1 protein and a consequent activation of the RAS-MAPK and PI3K-AKT pathway that promote proliferation, angiogenesis and inhibition of apoptosis. Specific targeted therapies show promise for this receptor, however, they result in drug resistance. Understanding the molecular heterogeneity present in lung cancers is crucial for more effective therapies and increases patient survival.

KEYWORDS: Cancer Lung, EGFR, Mutation.

1 | INTRODUÇÃO

Câncer de pulmão no Brasil está entre os tumores malignos e causa a maior taxa de morte em homens, e segundo em mulheres, tendo maior causa com o tabagismo sem consultas e exames necessários para diagnóstico. O câncer é considerado uma das maiores taxas de mortalidade por ser descoberto tardiamente, tendo nem chances de tratamentos eficazes por estar em estado final (ZAMBONI, 2002).

De acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA), no ano de 2017 houveram 16.137 casos de óbitos em homens com relação ao câncer de pulmão, traqueia e brônquios. E em relação as mulheres os casos de óbitos foram em média de 11.792 que também não está apenas na relação de pulmão. Já no ano de 2019 tiveram novos casos e foram em média 31.270, e 27.931 de casos que vieram a óbitos (INCA, 2019).

O câncer pulmonar é uma neoplasia muito recorrente no mundo sendo um dos tipos de câncer mais incidentes no mundo com mais de 1,7-1,8 milhões de mortes /ano, sendo uma das principais causas de mortalidade por câncer no Brasil. Destacam-se, como fatores de risco, tabagismo, sexo, idade, exposição a determinados agentes químicos, fatores genéticos, doenças pulmonares prévias e hábitos alimentares (ARAÚJO, et al., 2018).

Diferentes tipos histológicos fazem parte do perfil dos cânceres pulmonares, eles podem ser subdivididos em carcinomas broncogênicos (adenocarcinoma, carcinoma escamoso ou epidermoide, carcinoma de grandes células e carcinoma de pequenas células) que representam 95% dos cânceres pulmonares. Os 5% restantes são representados por sarcomas, mesoteliomas, tumores mistos, dentre outros (RECK; RABE, 2017; NAVANI, et al., 2015).

O carcinoma de células escamosas costumava ser o tipo mais comum, principalmente entre os homens, porém nas últimas décadas tem havido uma tendência de predomínio do adenocarcinoma, principalmente em mulheres. O adenocarcinoma possui quatro subtipos

histológicos (acinar, papilar, bronquioloalveolar e mucinoso) e é o tipo de carcinoma broncogênico menos associado ao tabagismo, porém possui tendência a metastizar, principalmente para coração, fígado, suprarrenais, ossos e sistema nervoso central (INCA, 2019).

Os adenocarcinomas e carcinomas de célula escamosa, são cânceres pulmonares de células não pequenas (CPCNP) sua distinção requer inspeção visual por um patologista experiente, sendo o diagnóstico fundamental para obter a opção de tratamento disponível, como a quimioterapia convencional ou terapia tecido específica. (PARUMS, et al., 2014). A descoberta de mutações e rearranjos gênicos em condutores oncogênicos como EGFR, ALK, KRAS e TP53, trouxeram progressos notáveis para abordagens de tratamento em pacientes com câncer pulmonar na última década.

No caso de mutações somáticas na região do receptor de fator de crescimento epidérmico (EGFR) que codifica um domínio de tirosina quinase, observado especialmente em adenocarcinomas. Sendo presente em aproximadamente 15% dos pacientes nos Estados Unidos e em 30% a 50% dos pacientes na Ásia. Inibidores desse receptor, como Gefitinib, têm sido usados e tratado efetivamente pacientes com EGFR-mutante em casos de NSCLC, prologando sua taxa de sobrevivência e dando uma melhor qualidade de vida aos pacientes (PARK, 2019; MOK, 2009).

Como problemática levantou-se os seguintes questionamentos: Quais são as alterações genéticas encontradas em pacientes com cânceres pulmonares? Essas alterações podem indicar prognóstico?. Visto que, a falta de bons hospitais e rápido diagnóstico dificultam o processo de tratamento do câncer de pulmão, sendo um dos mais agressivos e espalhando-se rapidamente, a piora no prognóstico. Como também os sintomas se manifestarem de forma tardia, o diagnóstico quase sempre é feito em estágio avançado da doença, o que confere a esta patologia um prognóstico desfavorável (IRULEGUI; TEODORO; KOGA, 2019).

O diagnóstico precoce aumenta as chances de cura, sobrevida e qualidade de vida do paciente, para isso os marcadores genéticos assim como outros exames complementares de diagnóstico possuem grande importância. As principais alterações moleculares no câncer de pulmão são: genes de supressão tumoral, proto-oncogenes e fatores de crescimento, atividade da telomerase e status de metilação de promotores. Fatores estimuladores da angiogênese (fator de crescimento endotelial vascular) e fatores relacionados à proliferação e apoptose de células tumorais. Uma das vias de transdução de sinais mais estudadas é aquela ativada a partir do EGFR, que leva a perda do controle da proliferação celular, aumento da angiogênese celular e aumento da capacidade de invasão celular. Mutações ativadoras no EGFR (deleções no éxon 19 e mutação L858R no éxon 21), primeiramente descritas em 2004, foram detectadas em aproximadamente 10% dos pacientes com carcinoma de pulmão de células não pequenas (CPCNP) (LOPES; VATTIMO; CASTRO JUNIOR, 2015; DUFFY; O'BYRNE, 2018).

Esse estudo teve como objetivo geral: Descrever alterações genéticas relacionadas ao gene *EGFR* em câncer pulmonar de células não pequenas (CPCNP) como o seu prognóstico e melhores eficiências terapêuticas e como objetivos específicos: Identificar o mecanismo de ação do receptor do fator de crescimento epidérmico e como suas mutações acarretam na progressão e disseminação do câncer; Delinear as alterações moleculares que se apresentam em *EGFR* quanto ao prognóstico do câncer pulmonar e eficiência terapêutica; Prospectar novas terapias direcionadas para a mutação sitio dirigida.

Neste trabalho de revisão integrativa propôs-se também avaliar os tipos de mutações mais frequentes observadas em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas, uma vez que compreendendo a heterogenicidade moleculares presentes nos cânceres pulmonares é crucial para terapias mais efetivas e aumenta a sobrevida do paciente.

2 | REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Câncer Pulmonar – Epidemiologia

Aproximadamente 1,8 milhões de novos casos de câncer de pulmão são diagnosticados anualmente, o que corresponde a 13% de todos os casos de câncer em todo o mundo. Estima-se que o câncer de pulmão tenha causado 150.000 mortes nos Estados Unidos em 2018 (SIEGEL et al., 2018). Para o Brasil, a estimativa para o triênio 2020-2022 mostra que ocorrerão 450 mil casos novos de câncer, desde 30 mil novos casos de câncer de pulmão (17.760 casos em homens e 12.440 em mulheres). Esses valores correspondem a um risco estimado de 16,99 casos novos a cada 100 mil homens e 11,56 para cada 100 mil mulheres (INCA, 2020).

Aproximadamente 80-90% dos casos de câncer de pulmão em todo o mundo estão associados aos cancerígenos liberados na combustão do tabaco. O uso do tabaco aumentou durante as décadas de 1950 e 1960 e atingiu o ponto máximo na década de 1970. O Brasil segue a tendência mundial quando a incidência de câncer de pulmão, entretanto, as taxas de incidências vêm diminuindo ao longo dos anos sobretudo devido as políticas brasileiras antitabaco cuja visa a proibição do tabagismo em locais públicos, os altos impostos sobre produtos do tabaco e alertas de saúde nos rótulos das embalagens de cigarros (ARAUJO, 2018).

Outros fatores de risco associados ao câncer de pulmão, além do cigarro, são as alterações genéticas, hormonais e fisiológicas, bem como a interação desses. O histórico familiar positivo para câncer de pulmão mostra um alto risco de desenvolver câncer de pulmão de início precoce (BAILEY-WILSON, et al. 1993). Entre as alterações genéticas identificadas nos cromossomos 15, 5 e 6 (15q25, 5p15 e 6p21), que incluem genes receptores de nicotina colinérgicos (*CHRNA3*, *CHRNA5* e *CHRNA4*), codificando receptores de acetilcolina nicotínica, *TERT* (gene de telomerase reversa humana), genes relacionados ao processo inflamatório e outros (MALHOTRA, et al., 2016).

A prevalência do câncer difere quanto ao gênero e quanto aos tipos histológicos, sendo o carcinoma escamoso mais comum em homens que em mulheres, enquanto o oposto foi encontrado para o adenocarcinoma. Além disso, também há diferenças quanto ao grau de invasão tumoral, como também que as taxas de mortalidade por câncer de pulmão aumentam de acordo com a idade (MENDONÇA, et al., 2020).

2.2 Fisiopatologia do Câncer Pulmonar

A maioria dos casos de câncer de pulmão (95%) consiste de um dos quatro tipos histológicos (**Tabela 1**): adenocarcinoma, carcinoma escamoso ou epidermoide, carcinoma de grandes células e carcinoma de pequenas células. Os outros tumores pulmonares (5%) consistem em sarcomas, tumores com elementos sarcomatóides (câncer de células gigantes, carcinosarcomas, blastoma pulmonar) e outras neoplasias (câncer mucoepidermoide, câncer adenocístico, linfomas e plasmocitoma primários do pulmão) (RECK; RABE, 2017; NAVANI, et al., 2015).

Tipo de câncer pulmonar	Características histológicas	Prevalência
Adenocarcinoma	Os adenocarcinomas começam nas células que revestem os alvéolos e produzem substâncias como muco. Esse tipo de câncer de pulmão ocorre principalmente em fumantes e ex-fumantes, mas também é o tipo mais comum em não fumantes.	É mais frequente em mulheres do que em homens, e é mais propenso a ocorrer em pessoas mais jovens do que outros tipos de câncer de pulmão
Carcinoma escamoso ou epidermoide,	Esses tumores começam nas células epidermoides, que se caracterizam por serem planas, e revestem o interior das vias aéreas.	está relacionado com o tabagismo e tende a ser encontrado na região central dos pulmões, próximo aos brônquios.
Carcinoma de grandes células	Esse tipo de tumor pode aparecer em qualquer parte do pulmão e tende a crescer e se disseminar rapidamente, o que pode tornar o tratamento mais difícil. Um subtipo do carcinoma de grandes células, conhecido como carcinoma neuroendócrino de grandes células, é um tumor de crescimento rápido, muito semelhante ao câncer de pulmão de pequenas células.	80 a 85% dos cânceres de pulmão são do tipo câncer de pulmão de não pequenas células.
Carcinoma de pequenas células	Esse tipo de câncer de pulmão tende a crescer e se disseminar mais rápido que o câncer de pulmão de não pequenas células. Cerca de 70% dos pacientes com câncer de pulmão de pequenas células terão metástases no momento do diagnóstico. Como esse câncer cresce rapidamente, tende a responder bem à quimioterapia e a radioterapia. No entanto, a maioria dos pacientes terá recidiva da doença em algum momento.	10 a 15% dos cânceres de pulmão são do tipo câncer de pulmão de pequenas células.

Tabela 1: Características histológicas e prevalência dos tipos de cânceres de Pulmão mais frequentes no mundo.

Fonte: Próprio autor, 2020.

Adenocarcinoma, carcinoma de grandes células e carcinoma epidermoide são coletivamente conhecidos como carcinoma de pulmão células não-pequenas (CPCNP) pelas suas semelhanças na sensibilidade à quimioterapia e à radioterapia quando comparados ao carcinoma de pulmão de células pequenas (CPCP). Apesar da heterogeneidade entre os seus subtipos histológicos, os pacientes com CPCNP têm sido comumente estudados e tratados em conjunto pelas semelhanças na evolução clínica e na sua história natural. Outras diferenças clínicas específicas entre CPCP e CPCNP é o curso clínico da doença que mostra mais rápido em CPCNP do que CPCP com também a maior associação com síndromes paraneoplásicas (liberação de linfocinas envolvidas na resposta inflamatória ou imunitária ou por mediadores envolvidos em mortes das células tumorais) (OSMANI, et al., 2018; HERBST; MORGENSZTERN; BOSHOFF, 2018; VAN MEERBEECK, et al., 2011).

O CPCNP no Brasil é diagnosticado em estágios avançados e apresenta baixas taxas de sobrevida. A demora no diagnóstico de câncer em geral e, em particular, de câncer de pulmão é um dos principais desafios enfrentados no Brasil.

2.3 Biomarcadores tumorais para câncer de pulmão

O diagnóstico e o tratamento do câncer de pulmão tornaram-se foco de grandes grupos de pesquisa devido ao aumento da morbidade e mortalidade da doença nos últimos anos. Portanto, cada vez mais novos métodos de diagnóstico para câncer de pulmão em estágio inicial e muitos ensaios clínicos têm sido conduzidos no mundo todo (NASIM, et al., 2019). Os marcadores tumorais são, em tese, produtos tumorais que podem ser detectados antes mesmo do desenvolvimento macroscópico do tumor, permitindo, então, uma intervenção antes do processo de invasão tumoral, da angiogênese e da disseminação metastática (SILVA; MAINENTI; LAIZO, 2015).

A detecção de marcadores tumorais pode ser instrumento útil no diagnóstico, monitoramento e prognóstico de pacientes com câncer de pulmão, principalmente se os marcadores forem detectados conjuntamente, aumentando, assim, a sensibilidade diagnóstica. Embora sejam frequentemente utilizados na prática clínica, o papel dos marcadores biológicos no câncer de pulmão ainda é incerto (WANG, et al., 2013).

Os marcadores biológicos diagnósticos séricos (**Tabela 2**) mais estudados em pacientes com neoplasia de pulmão são: antígeno carcinoembrionário (CEA), antígeno polipeptídico tecidual (TPA), antígeno do carcinoma de células escamosas (SCC-Ag), cromogranina A (Chr A), enolase neurônio-específica (NSE), fragmentos de citoqueratina avaliados no sangue por meio dos anticorpos monoclonais KS19-1 e BM19-21 (CYFRA21.1), molécula de adesão celular neural (NCAM), creatina fosfoquinase – BB (CPK-BB) e receptor de interleucina solúvel-2 (sIL-2R) (SILVA; MAINENTI; LAIZO, 2015).

Os mecanismos de tumorigênese pulmonar incluem mutações ativadoras de genes codificadores de fatores de crescimento, tais como os proto-oncogenes K-RAS, EGFR, BRAF, MEK-1, HER2, MET e rearranjos do gene ALK, bem como mutações inativadoras de genes supressores tumorais como o TP53 e PTEN (SOUSA, 2013).

As mutações somáticas no gene supressor tumoral TP53 ocorrem em aproximadamente 50% dos CPCNP acometendo pacientes em idade mais avançada e geralmente associadas ao tabagismo (SIEGEL et al., 2015). Mutações no proto-oncogene K-RAS são observadas em 25-40% dos tumores de pacientes com adenocarcinoma pulmonar e frequentemente associadas a um pior prognóstico (ROBERTS, STINCHCOMBE, 2013). As mutações no gene EGFR são encontradas em aproximadamente 15 a 40% das neoplasias pulmonares do subtipo adenocarcinoma e ocorrem com maior frequência em mulheres (ROSELL, et al., 2009).

Marcador	Sigla	Características biológica	Função
Antígeno carcinoembrionário	CEA	Glicoproteína produzida pelas células de epitélio glandular secretor de mucinas do feto, sua expressão elevada promove inibição do apoptose, má adesão das células tumorais e favorece o processo metastático	Principal marcador tumoral relacionado a neoplasias pulmonares e prognóstico da doença
Antígeno polipeptídeo tecidual	TPA	Proteínas de peso molecular variável de 22 a 45kDa, encontrada no citoesqueleto, produzida durante as fases S e G2 do ciclo celular, é uma proteína produzida e liberada por células proliferadoras	Aumento no CPCNP, utilizado como diferenciação celular e monitoramento terapêutico
Antígeno do carcinoma de células escamosas	SCC-Ag	membro da família serpin, inibidores de proteinase que inibem a catepsina L	diagnóstico diferencial de câncer de pulmão
Cromogranina A	Chr-A	proteínas ácidas que constituem um componente principal dos grânulos secretos de várias células endócrinas e neuroendócrinas,	Diagnóstico diferencial em CPCP
Enolase neurônio-específica	NSE	Enzima catalisadora da via glicolítica anaeróbica encontra-se distribuído em todos os tecidos dos mamíferos	Aumento no CPCP, utilizado como diferenciação celular e monitoramento terapêutico.
Fragmentos de citoqueratina 19	CYFRA21. 1	O Cyfra 21-1 é um antígeno formado por um fragmento da citoqueratina 19 (proteínas epiteliais) presente em amostras de soro.	marcador diagnóstico e prognóstico para câncer de pulmão avançado sendo mais sensível em pacientes com CPCNP.
Molécula de adesão celular neural	NCAM	está envolvido no crescimento celular, migração e diferenciação. Sua expressão e/ou polisialação parecem ser desreguladas em muitos tipos diferentes de câncer.	mecanismos modulados envolvidos na progressão do carcinoma pulmonar e representa um alvo atraente para controlar a progressão metastática.
Creatina fosfoquinase – BB	CPK-BB	Enzima do grupo das transferases, proteína presentes em músculo, cérebro e outros tecidos que catalisa a conversão reversível de creatina à fosfocreatina consumindo ATP e gerando ADP	Marcador diagnóstico e prognóstico de CPCNP

Receptor de interleucina solúvel-2	sIL-2R	Receptor associado a processos de origem neoplásica e inflamatória,	seus níveis séricos aumentados são indicativos de gravidade e mal prognóstico.
Hormônio peptídeo mitógenos	HGF, EGF, VEGF e TGFT- β	Células neoplásicas apresentam um aumento de receptores para fatores de crescimento e são estimuladas de maneira autócrino ou parácrino, mediam a angiogênese, proliferação celular e disseminação	Marcador diagnóstico e prognóstico de CPCNP com também a resistência a quimioterapia

Tabela 2: Marcadores biológicos séricos mais estudados em neoplasias pulmonares.

Fonte: Próprio autor, 2020.

Nota: Fatores de crescimento: de hepatócito (HGF), fator de crescimento epidérmico (EGF), fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e fator de crescimento transformador beta (TGF- β). Carcinoma Pulmonar de Células Não Pequenas (CPCNP) e Carcinoma Pulmonar de Células Pequenas (CPCP),

Apesar dos estudos supracitados, os quais identificaram genes importantes condutores da tumorigênese em CPCNP, aproximadamente 40% das alterações condutoras da tumorigênese em CPCNP ainda são desconhecidas. Portanto, estudos são necessários para a identificação e a elucidação do papel de outros genes ou RNAs reguladores da expressão gênica como condutores da tumorigênese pulmonar (SOUZA, 2016).

Como os miRNA, que desempenham um papel regulatório importante em processos biológicos, tais como o desenvolvimento embrionário, a proliferação e diferenciação celulares e apoptose. Tem sido associado a diversas patologias incluindo mecanismos de oncogênese. Vários mecanismos podem levar a alterações na expressão de miRNAs, incluindo alterações genômicas como ampliações e deleções, mutações, polimorfismos, alterações epigenéticas e alterações na maquinaria de biogênese de miRNAs. Essas alterações são responsáveis pela desregulação dos níveis de expressão de miRNAs ou por alterações nos genes-alvo dos miRNAs em células tumorais. Perfis de expressão global de miRNAs foram identificados como úteis para distinguir tecido normal de tumoral, como também para identificar o tecido primário de uma metástase, discriminar diferentes subtipos histológicos de tumores ou associados a anormalidades genéticas específicas (LANDI, et al., 2010; SAITO, et al., 2014; SOUZA, 2016).

3 | METODOLOGIA

Este trabalho trata-se de uma revisão da literatura realizado através do levantamento bibliográfico nos bancos dos dados da PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) e Portal regional da BVS (<https://bvsalud.org/>). Foram utilizando os seguintes descritores e sua combinação; *lung cancer* OR Non-small cell lung cancer OR Small cell lung cancer

AND *EGFR* mutation AND/OR prognosis. Foi utilizado como filtro artigos publicados entre 2010 a 2020 nos idiomas inglês e português.

Os critérios de elegibilidade foram: (i) presença de um dos tipos de câncer pulmonar de células pequenas e/ou não pequenas; (ii) identificação de pelo menos uma mutação genética (iii) prognóstico associada a mutação. Os principais critérios de exclusão foram: (i) revisões e meta-análises; (ii) casos clínicos e estudos de casos; (iii) publicação em duplicata; (iv) trabalho com tratamentos, (v) dados não disponíveis ou em outro idioma a não ser inglês e português.

Foram comparados ambos os bancos de dados utilizados na pesquisa para retirar as duplicadas e os artigos finais foram analisados e lidos na íntegra e seus achados serão apresentados em forma de tabelas. Para avaliar qualitativamente os resultados e chegar a uma conclusão, foi criado um instrumento para simplificar e documentar as informações, incluindo alterações genéticas encontradas em pacientes com tipos diversos de cânceres pulmonares, marcadores utilizados, quantidade de amostras / pacientes, ano de publicação, tipo de câncer pulmonar e prognóstico.

4 | RESULTADOS E DISCUSSÕES

O aparecimento do câncer, células cancerígenas, ocorre pelo acúmulo de alterações genéticas somáticas que resultam em uma proliferação celular anormal interrompendo a apoptose celular. Essas alterações podem ser do tipo de substituição de base única, translocações, alterações no número de cópias e deleções (DE SOUSA; CARVALHO, 2018). Embora numerosas mutações tenham sido descritas na literatura, o estado de mutação permanece desconhecido em mais de 50% dos casos, sendo mais relatado o subgrupo carcinoma de células escamosas e adenocarcinoma. Ambos divergem quanto ao tecido histológico, quanto a aberrações genômicas, que podem ser observadas 70% delas em adenocarcinoma (nos cromossomos 1 a 8) e 30% em carcinoma de células escamosas (cromossomos 2, 7, 8 e 17) (GESTHALTER et al., 2017; MICKE et al., 2011).

4.1 Receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR)

O gene *EGFR* localizado no braço curto do cromossomo 7 (7p11.2) codifica uma proteína transmembrana do tipo I de 170 kDa com atividade de tirosina quinase (fosforila grupos de tirosina). O gene pertence à família HER receptores de quinase (RTKs do inglês *receptor tyrosine kinases*); HER1 (*EGFR/erbB1*), HER2 (*neu, erbB2*); HER3 (*erbB3*) e HER4 (*erbB4*). Esses receptores apresentam estruturas similares, um domínio extracelular de ligação rico em cisteína, um único domínio transmembrana α -hélice, um domínio de tirosina quinase no citoplasma e sinal de terminal carboxílico citoplasmático (**figura 1A**). Sendo necessário a dimerização induzida pelo ligante para a proteína tornar-se ativa, sua porção citoplasmática se autofosforila permitindo a interação com diversas vias de sinalização, como a via de RAS-MAPK e PI3K-AKT, uma vez ativa essas vias induzem a

proliferação, angiogênese e diminuição da apoptose (DA CUNHA SANTOS; SHEPHERD; TSAO, 2011; YASUDA; KOBAYASHI; COSTA, 2012).

Células que expressam *EGFR* mutando induz a hiperfosforilação da proteína Erbb1 (supressor tumoral, também conhecido como Mig6) que promove a dimerização do receptor. Seu mecanismo de ação (**figura 1B**), baseia-se no controle negativo da Erbb1 para Egfr, inibindo a atividade quinase do receptor, promovendo o seu transporte e degradação em endossomos e lisossomos. Quando a Egfr se encontra ativa, ela fosforila os resíduos de tirosina Y394/Y395 das proteínas Erbb1 que é mantida “prisioneira” permitindo a homodimerização e a ativação das vias de EGFR aumento a via de sinalização via RAS e PI3K. Quando o gene EGFR encontra-se mutado induz essa hiperfosforilação permite que as proteínas ERRF1 e EGFR mutante aumentam a ligação entre eles, essa associação impede que a EGFR seja não seja degradado, dando mais estabilidade a proteína aumento a divisão celular e progressão da doença (MAITY, et al., 2015; WANG, 2017).

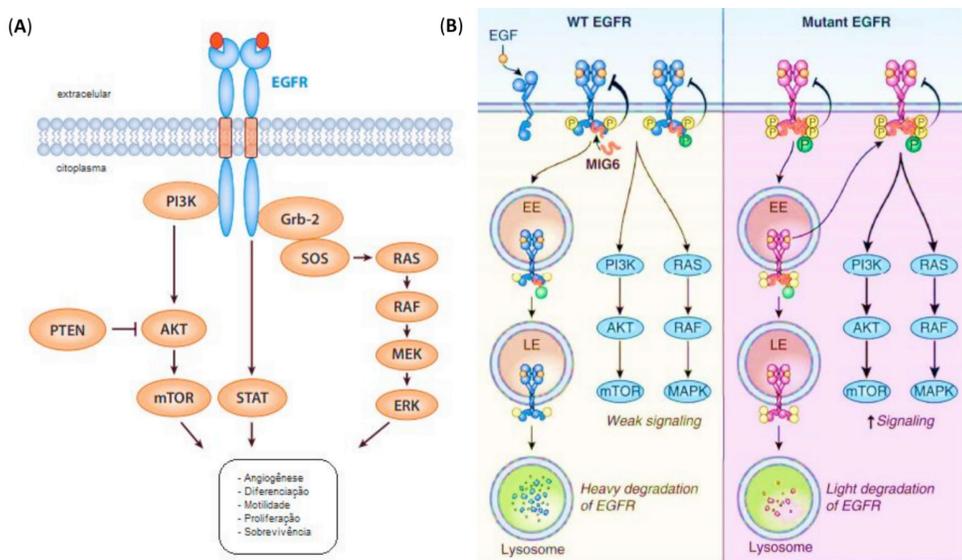


Figura 1: Em (A) apresenta o esquema da proteína EGFR e suas vias sinalização e em (B) mecanismo de ação da EGFR mutada ou não.

Fonte: Adaptado de Santos; Shepherd e Tsao (2010) EGFR has become an important therapeutic target for the treatment of these tumors. Inhibitors that target the kinase domain of EGFR have been developed and are clinically active. More importantly, such tyrosine kinase inhibitors (TKIs).

A alteração no gene *EGFR* acometendo 10 a 15% dos pacientes com câncer de pulmão de células pequenas (CPNPC) sendo mais associada aos não fumantes. As mutações estão localizadas no sítio do domínio quinase, localizado entre os éxon 18 ao 21

(figura 2). De acordo com as alterações de nucleotídeos, as mutações são classificadas em três tipos. Mutações classe I incluem exclusões curtas no quadro que resultam na perda de quatro a seis aminoácidos codificados por éxon 19. Mutações classe II são substituições de nucleotídeos únicos que podem ocorrer ao longo dos éxons 18 a 21. Mutações classe III são duplicações no quadro e/ou inserções que ocorrem principalmente no éxon 20. Entre todas as mutações de domínio TK, 85-90% delas ocorrem no éxon 19 classe I e no éxon 21 mutações Leu858Arg (DA CUNHA SANTOS; SHEPHERD; TSAO, 2011; YASUDA; KOBAYASHI; COSTA, 2012) EGFR has become an important therapeutic target for the treatment of these tumors. Inhibitors that target the kinase domain of EGFR have been developed and are clinically active. More importantly, such tyrosine kinase inhibitors (TKIs).

Os polimorfismos de nucleotídeo único (SNP) na posição Leu858Arg (correm 40% dos casos), Leu861Gln (2%) e Gly719Ser (3%), essas mudanças levam desequilíbrio entre estados ativos e inativos do domínio tirosina quinase que favorece a permanência no estado ativado (YASUDA; KOBAYASHI; COSTA, 2012). Esses dados vão de acordo com He et al., (2014), no entanto suas amostras eram de pacientes fumantes, com 48% deles apresentando essas mutações no domínio de tirosina. Enquanto as deleções no éxon 19, em especial na sequência de aminoácidos “LREA” é considerada a forma mais comum de mutação ao gene, chamada “clássica” (ocorrem em 45% dos casos), mostra-se associada a pacientes do sexo feminino não fumantes. Por fim, as inserções no éxon 20, representa 4% das mutações, ocorrem entre os resíduos Glu762 ao Cys775 também muito recorrente em pacientes do sexo feminino e sem histórico de fumante. Essas inserções afetam uma região de importante mudança conformacional, uma inserção nesse local induz ao processo oncogênico (ARCILA, et al., 2013; O’KANE, et al., 2017).

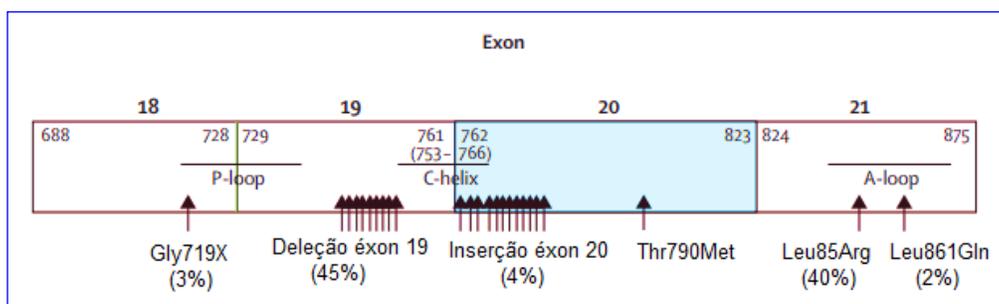


Figura 2: Domínio de tirosina quinase do gene EGFR, com as indicações das mutações mais comuns nos éxons 18, 19, 20 e 21.

Fonte: Adaptado de Yasuda; Kobayashi e Costa (2012).

As mutações *EGFR* mostra-se mais frequente na população feminina sem histórico de fumante em especial a mutação de classe II. A mutação Thr790Met mostra-se relacionada

com resistência ao tratamento quimioterápico (SUN et al., 2013), como as deleções no éxon 19 sugere um tumor mais agressivo e uma diminuição da curva de sobrevivência do paciente para 5 anos (SUN, et al., 2014).

4.2 Tratamento direcionada para EGFR

A medicina de precisão no tratamento do câncer de pulmão tem impactado drasticamente a patologia diagnóstica, e a medicina de precisão fornece uma melhor compreensão tanto do mecanismo da doença no nível molecular. A mutação EGFR foi a primeira alteração molecular no câncer de pulmão que é demonstrada para conferir sensibilidade a terapias específicas direcionadas. Essa terapia busca inibir a ativação e autofosforilação do EGFR como das suas vias de sinalização, mediante uma competição com o sítio de ligação no domínio extracelular da proteína. A primeira geração de tratamento com os medicamentos Gefitinibe e Erlotinibe melhorou a sobrevivência do paciente, no entanto, eventualmente ocorre o surgimento de resistência e progressão da doença em quase todos os pacientes. O mecanismo mais comum de resistência adquirida é a mutação pontual do éxon 20 a Thr790Met, com incidência de aproximadamente 50% a 60% dos casos (HE, et al., 2014; RIELY; YU, 2015).

A segunda geração de terapia direcionada foram projetados, a fim de contornar o problema da resistência (afatinibe, dacomitinibe, neratinibe e canertinibe), foi melhorada para obter uma maior afinidade ao alvo e mais especificidade, no entanto não conseguiu superar os mecanismos de resistência à primeira geração. A próxima geração buscou vincular a capacidade de se ligar ao receptor que tenha mutação do tipo T790M (osimertinibe) ele mostrou-se bem tolerada, mas o problema da resistência persiste, como novas mutações no genoma Cys797Ser (LIU et al., 2017).

5 | CONCLUSÕES

O diagnóstico e tratamento do câncer de pulmão tornaram-se foco de pesquisas, devido ao aumento das taxas de morbidade e mortalidade nos últimos anos. Cada vez mais métodos de diagnósticos estão sendo desenvolvidos no mundo inteiro, visando uma identificação precoce da patologia. Bons hospitais, rápidos diagnósticos e mais agilidade no início do tratamento, são fundamentais para tornar o tratamento mais efetivo e a doença menos agressiva. Apesar de novas terapias, a sobrevida no câncer pulmonar ainda permanece baixa. Marcadores moleculares podem representar uma importante ferramenta na compreensão da carcinogênese pulmonar, no diagnóstico precoce, na determinação do prognóstico e na identificação de novos tratamentos para os pacientes.

REFERÊNCIAS

ARAUJO, L. H. et al. **Lung cancer in Brazil**. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 44, n. 1, p. 55-64, jan./fev. 2018.

BAILEY-WILSON, J. E. **Evidence for a major gene effect in early-onset lung cancer**. *The Journal of the Louisiana State Medical Society: official organ of the Louisiana State Medical Society*. v.145 n.4, p.157-162, 1993.

DUFFY, M.J. et al. **Tissue and Blood Biomarkers in Lung Cancer: A Review**. *Advances in clinical chemistry*. v. 86, p.1-21, 2018.

HERBST, R. S.; MORGENZTERN D.; BOSHOF C. **The biology and management of non-small cell lung cancer**. v. 553, p.1-9, jan. 2018.

INCA. **Estatística de Câncer**. Ministério da Saúde, Brasil. 2020. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>>. Acesso em: 20 de abr. 2020.

INCA. **Relatório Painel-Oncologia para os cinco cânceres mais incidentes no Brasil**. Ministério da Saúde, Brasil. maio, 2019. Disponível em <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document/painel_relatorio_mai_2019_0.pdf>. Acesso em: 20 de abr. 2020.

IRULEGUI, R. D. S. C. **Epidemiological and anatomopathological aspects of lung cancer diagnosed in a laboratory in a hospital in the South of Minas Gerais**. *Revista Ciências em Saúde*, v. 9, n. 3, p. 15-19, 2019.

LANDI, M.T. et al. **MicroRNA expression differentiates histology and predicts survival of lung cancer**. *Cancer Research*, p. 430-441, jan. 2010.

LOPES, G.L. et al. **Identificação de mutações ativadoras no gene EGFR: implicações no prognóstico e no tratamento do carcinoma pulmonar de células não pequenas**. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. v. 41, n. 4, p. 365-375, Ag. 2015.

MALHOTRA, J. et al. **Risk factors for lung cancer worldwide**. *European Respiratory Journal*, p.1-14, 2016.

MENDONÇA, M. C. B. et al. **Aumento da incidência de câncer de pulmão em mulheres**. *Cadernos da Medicina-UNIFESO*, v. 2, n. 3, 2019.

NASIM, F., et al. **Lung Cancer**. *The Medical clinics of North America*, v. 103, p. 399-600, 2019.

NAVANI, N. et al. **Lung cancer diagnosis and staging with endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration compared with conventional approaches: an open-label, pragmatic, randomised controlled trial**. *The Lancet Respiratory Medicine*, v. 3, p.1-8, apr. 2015.

NAVES, M. M. V. et al. **Diferenciação celular: importância na hepatocarcinogênese e papel modulador do β -caroteno**. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 46, n. 4, p. 389-99, 2000.

OSMANI L, et al. **Current WHO guidelines and the critical role of immunohistochemical markers in the subclassification of non-small cell lung carcinoma (NSCLC):** Moving from targeted therapy to immunotherapy. *Semin Cancer Biol.* p. 1-27, out. 2018.

RECK, M. et al. **Precision diagnosis and treatment for advanced non–small-cell lung cancer.** *New England Journal of Medicine*, v. 377, n. 9, p. 849-861, 2017.

ROBERTS, P. J. et al. **KRAS mutation:** should we test for it, and does it matter. *Journal of clinical oncology.* v. 31, p.1112-1121, 2013.

ROSELL, R. M. D. et al. **Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer.** *The New England Journal of Medicine.* p. 958-967, 2009.

SAITO, Y. et al. **Epigenetic alterations and microRNA misexpression in cancer and autoimmune diseases: a critical review.** *Clinical reviews in allergy & immunology.* v. 47, n. 2, p.128-135, 2013.

SANTOS, Gilda da Cunha; SHEPHERD, Frances A; TSAO, Ming Sound. **EGFR Mutations and Lung Cancer.** *Rev. Pathol. Mech.* v. 6, p. 49–69, set. 2010. Disponível em: <<https://sci-hub.scihubtw.tw/10.1146/annurev-pathol-011110-130206>>. Acesso em: 18 de out. 2020.

SIEGEL, R. L. et al. **Cancer statistics CA.** *A Cancer Journal for Clinicians.* v. 65, n.1, p. 5-29, 2015.

SILVA, H. A. P. et al. **O papel de marcadores tumorais no câncer de pulmão: revisão da literatura.** *Revista Médica de Minas Gerais.* v. 25, n.4, 2015.

SOUZA, P. H. N. et al. **Perfil imunohistoquímico dos marcadores PCNA e BRDU em pacientes portadores de neoplasias de pulmão, procedentes de um hospital universitário da cidade do Recife-PE.** “Master’s thesis”, Universidade Federal de Pernambuco, 2019.

VAN MEERBEECK, J. P. **Small-cell lung cancer.** *Lancet (London, England)*, v.378, n. 9804, p.1741–1755, 2011.

WANG, R. et al. **Clinical evaluation and cost-effectiveness analysis of serum tumor markers in lung cancer.** *BioMed Research International.* 2013.

YASUDA, Hiroyuki; KOBAYASHI, Susumu; COSTA, Daniel B. **EGFR exon 20 insertion mutations in non-small-cell lung cancer: preclinical data and clinical implications.** v.13, p. 23-31, Jan. 2012. Disponível em: <[https://sci-hub.scihubtw.tw/10.1016/s1470-2045\(11\)70129-2](https://sci-hub.scihubtw.tw/10.1016/s1470-2045(11)70129-2)>. Acesso em: 18 de out. 2020.

ÍNDICE REMISSIVO

A

Aborto 169, 172, 176, 178

Ácido Fólico 55, 56, 57, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66

Alergia Alimentar 9, 11

Alimentos 40, 56, 68, 75, 85, 87, 191

Anemia Falciforme 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154

Anticoncepcionais 27, 30

APLV 9, 10, 11

Atendimentos 44, 45, 46, 59, 112

Atividade Física 116, 134

Autismo 55, 56, 57, 58, 59, 61, 62, 63, 64, 65, 66

B

Bioprótese 16, 17, 19

Brasil 18, 35, 37, 38, 40, 41, 44, 45, 53, 54, 56, 58, 59, 60, 61, 63, 64, 65, 69, 73, 75, 78, 86, 88, 89, 91, 93, 100, 104, 133, 139, 144, 147, 148, 154, 170, 177, 178, 181, 184, 187, 189, 190, 193, 200, 202

C

Câncer Pulmonar 88, 89, 90, 91, 92, 96, 99

Cuidados 17, 19, 20, 34, 37, 38, 66, 104, 109, 111, 112, 114, 115, 148, 171, 178, 188, 191, 192, 193, 194, 195, 197, 199, 200, 201, 202

D

Diabetes Mellitus 5, 12, 13, 32, 33, 34, 35, 38, 54, 67, 68, 69, 70, 71, 73, 77, 78, 79, 105, 106, 115, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 144, 180, 181, 182, 190

Diabetes Mellitus Tipo 2 53, 180, 181, 182, 190

E

EGFR 88, 89, 90, 91, 93, 94, 96, 97, 98, 99, 100, 101

Enfermagem 16, 17, 18, 19, 20, 23, 24, 25, 32, 33, 34, 37, 38, 53, 54, 55, 62, 63, 64, 77, 78, 104, 108, 110, 112, 115, 154, 170, 202, 203

Epilepsia 156, 157, 160, 161

Epilepsia Refratária 156, 159, 161, 165

Esclerose Múltipla 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87

Estudantes 116, 134

F

Fatores de Risco 23, 27, 30, 35, 37, 50, 52, 53, 54, 67, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 78, 89, 91, 134, 139, 183, 189

Febre Reumática 16, 17, 18, 19, 20, 24, 25

Fitoterapia 135, 140, 169, 175, 178, 190

G

Gestação 55, 60, 61, 64, 65, 67, 68, 69, 70, 75, 76, 77, 163, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178

H

Hipoglicemiantes 77, 79, 140, 143, 180, 182, 183, 188, 189

I

Imunidade 80, 81, 83, 85

Imunossupressores 102, 103

Insuficiência Mitral 16, 17, 18, 19, 24, 25

Intoxicação 40, 41, 42, 43

L

Leite de Vaca 9, 10, 11

Leptina 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8

M

Medicamentos 27, 28, 30, 37, 59, 69, 84, 99, 112, 141, 156, 163, 164, 176, 179, 181, 184, 186, 188

Mutação 2, 88, 90, 91, 96, 98, 99, 146

N

Neuropatia Diabética 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 113, 114, 115

O

Obesidade 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 36, 37, 52, 67, 69, 75, 77, 113, 117, 120, 122, 123, 127, 129, 133, 181, 183

Oligodendroglioma 161, 162, 164, 165, 166, 167

P

Pé Diabético 44, 45, 46, 47, 48, 50, 52, 53, 54, 106, 107, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115

Perfil de Saúde 145, 146

Plantas Medicinais 140

Prevenção 2, 5, 10, 35, 38, 46, 52, 54, 61, 62, 63, 66, 87, 104, 109, 111, 112, 117, 118, 140, 141, 186, 190, 191, 193, 198

Q

Qualidade de Vida 35, 62, 80, 81, 82, 83, 85, 86, 90, 106, 108, 112, 114, 116, 117, 118, 128, 130, 131, 133, 145, 146, 147, 148, 150, 151, 153, 154, 156, 159, 160, 165, 181, 191, 193, 194, 198, 200

S

Saciedade 1, 2, 4, 7

SUS 5, 8, 10, 41, 44, 45, 46, 51, 65, 164, 182, 189, 202

T

Transplante 37, 102, 103

Tratamento 2, 1, 5, 10, 18, 21, 22, 25, 30, 32, 33, 34, 37, 56, 58, 59, 65, 67, 70, 74, 75, 76, 77, 80, 82, 84, 85, 87, 90, 92, 93, 99, 100, 104, 106, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 137, 139, 140, 141, 142, 144, 145, 147, 150, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 169, 173, 174, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 188, 190, 193, 194

Tumor Cerebral Primário 161, 162

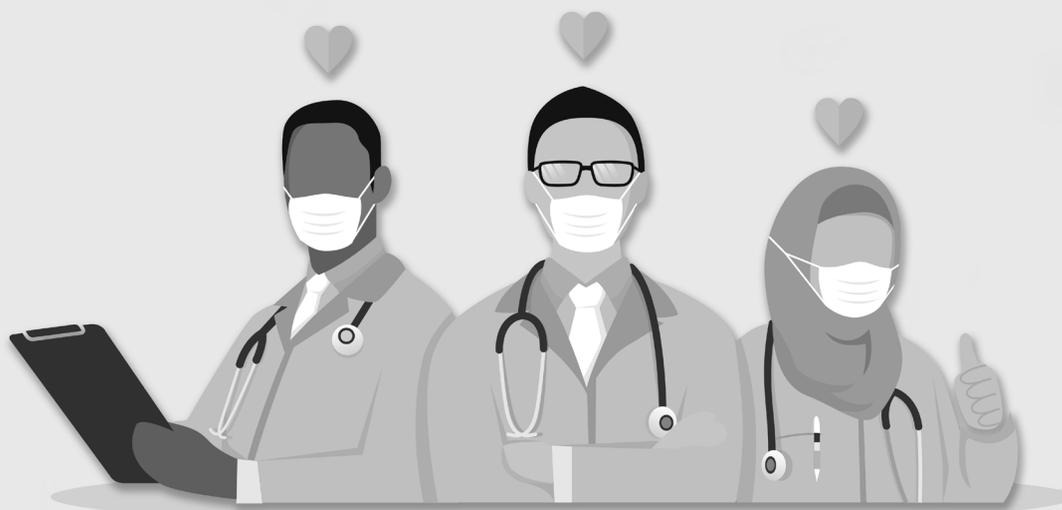
U

Uso Vitamina D 80, 83

Medicina:

Esforço Comum da Promoção da Saúde e Prevenção e Tratamento das Doenças

4



-  www.atenaeditora.com.br
-  contato@atenaeditora.com.br
-  [@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)
-  www.facebook.com/atenaeditora.com.br

Medicina:

Esforço Comum da Promoção da Saúde e Prevenção e Tratamento das Doenças

4



- 🌐 www.atenaeditora.com.br
- ✉ contato@atenaeditora.com.br
- 📷 [@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)
- 📘 www.facebook.com/atenaeditora.com.br