

MEDICINA:

Aspectos Epidemiológicos, Clínicos e Estratégicos de Tratamento **6**



Benedito Rodrigues da Silva Neto
(Organizador)

Atena
Editora

Ano 2021

MEDICINA:

Aspectos Epidemiológicos, Clínicos e Estratégicos de Tratamento **6**



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 Cremo

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 Internazionale 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
Prof. Dr. Pablo Ricardo de Lima Falcão – Universidade de Pernambuco
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. Saulo Cerqueira de Aguiar Soares – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Profª Drª Vanessa Ribeiro Simon Cavalcanti – Universidade Católica do Salvador
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
Prof. Dr. Arinaldo Pereira da Silva – Universidade Federal do Sul e Sudeste do Pará
Prof. Dr. Antonio Pasqualetto – Pontifícia Universidade Católica de Goiás
Profª Drª Carla Cristina Bauermann Brasil – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. Cleberton Correia Santos – Universidade Federal da Grande Dourados
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. Jayme Augusto Peres – Universidade Estadual do Centro-Oeste
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
Profª Drª Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás
Profª Drª Daniela Reis Joaquim de Freitas – Universidade Federal do Piauí
Profª Drª 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
Profª Drª Elizabeth Cordeiro Fernandes – Faculdade Integrada Medicina
Profª Drª Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília
Profª Drª Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina
Profª Drª Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira
Prof. Dr. Fernando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Profª Drª Fernanda Miguel de Andrade – Universidade Federal de Pernambuco
Prof. Dr. Fernando Mendes – Instituto Politécnico de Coimbra – Escola Superior de Saúde de Coimbra
Profª Drª 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
Profª Drª 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
Profª Drª Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Profª Drª Maria Tatiane Gonçalves Sá – Universidade do Estado do Pará
Profª Drª Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federacl 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
Profª Drª Regiane Luz Carvalho – Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino
Profª Drª Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Profª Drª Welma Emidio da Silva – Universidade Federal Rural de Pernambuco

Ciências Exatas e da Terra e Engenharias

Prof. Dr. Adélio Alcino Sampaio Castro Machado – Universidade do Porto
Profª Drª Ana Grasielle Dionísio Corrêa – Universidade Presbiteriana Mackenzie
Prof. Dr. Carlos Eduardo Sanches de Andrade – Universidade Federal de Goiás
Profª Drª 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. Sidney Gonçalves de Lima – Universidade Federal do Piauí
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
Profª Drª Edna Alencar da Silva Rivera – Instituto Federal de São Paulo
Profª Drª Fernanda Tonelli – Instituto Federal de São Paulo,
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 Miraniide 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. Adaylson 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
Profª Ma. Adriana Regina Vettorazzi Schmitt – Instituto Federal de Santa Catarina
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
Profª Drª Amanda Vasconcelos Guimarães – Universidade Federal de Lavras
Prof. Me. André Flávio Gonçalves Silva – Universidade Federal do Maranhão
Profª Ma. Andréa Cristina Marques de Araújo – Universidade Fernando Pessoa
Profª Drª Andrezza 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. Carlos Augusto Zilli – Instituto Federal de Santa Catarina
Prof. Me. Christopher Smith Bignardi Neves – Universidade Federal do Paraná
Profª Drª 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. Edson Ribeiro de Britto de Almeida Junior – Universidade Estadual de Maringá
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
Prof. Me. Francisco Sérgio Lopes Vasconcelos Filho – Universidade Federal do Cariri
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/UFGA
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. Lilian de Souza – Faculdade de Tecnologia de Itu
Profª Ma. Liliani Aparecida Sereno Fontes de Medeiros – Consórcio CEDERJ
Profª Drª Lúvia 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
Prof. Me. Luiz Renato da Silva Rocha – Faculdade de Música do Espírito Santo
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. Dr. Pedro Henrique Abreu Moura – Empresa de Pesquisa Agropecuária de Minas Gerais
Prof. Me. Pedro Panhoca da Silva – Universidade Presbiteriana Mackenzie
Profª Drª Poliana Arruda Fajardo – Universidade Federal de São Carlos
Prof. Me. Rafael Cunha Ferro – Universidade Anhembi Morumbi
Prof. Me. Ricardo Sérgio da Silva – Universidade Federal de Pernambuco
Prof. Me. Renan Monteiro do Nascimento – Universidade de Brasília
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: aspectos epidemiológicos, clínicos e estratégicos de tratamento 6

Bibliotecária: Janaina Ramos
Diagramação: Camila Alves de Cremona
Correção: Mariane Aparecida Freitas
Edição de Arte: Luiza Alves Batista
Revisão: Os Autores
Organizador: Benedito Rodrigues da Silva Neto

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

M489 Medicina: aspectos epidemiológicos, clínicos e estratégicos de tratamento 6 / 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 978-65-5983-055-8

DOI 10.22533/at.ed.558211205

1. Medicina. 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

De forma geral sabemos que a Epidemiologia “é a ciência que tem como foco de estudo a distribuição e os determinantes dos problemas de saúde – assim como seus fenômenos e processos associados - nas populações humanas”. Ousamos dizer que é a ciência básica para a saúde coletiva, principal ciência de informação de saúde, fornecendo informações substanciais para atividades que envolvem cuidado, promoção de saúde, prevenção e/ou terapia pós dano ou pós adoecimento, envolvendo escuta, diagnóstico e orientação/tratamento.

As Ciências médicas são o campo que desenvolve estudos relacionados a saúde, vida e doença, formando profissionais com habilidades técnicas e atuação humanística, que se preocupam com o bem estar dos pacientes, sendo responsáveis pela investigação e estudo da origem de doenças humanas. Além disso, buscam proporcionar o tratamento adequado à recuperação da saúde.

Ressaltamos com propriedade que a formação e capacitação do profissional da área médica parte do princípio de conceitos e aplicações teóricas bem fundamentadas desde o estabelecimento da causa da patologia individual ou sobre a comunidade até os procedimentos estratégicos paliativos e/ou de mitigação da enfermidade.

Portanto, esta obra apresentada aqui em seis volumes, objetiva oferecer ao leitor (aluno, residente ou profissional) material de qualidade fundamentado na premissa que compõe o título da obra, ou seja, identificação de processos causadores de doenças na população e conseqüentemente o tratamento. A identificação, clínica, diagnóstico e tratamento, e conseqüentemente 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,

De forma integrada e colaborativa a nossa proposta, apoiada pela Atena Editora, consegue entregar ao leitor produções acadêmicas relevantes desenvolvidas no território nacional abrangendo informações e estudos científicos no campo das ciências médicas. 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.

Desejo uma excelente leitura a todos!

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1..... 1

A NECESSIDADE DO DIAGNÓSTICO PARA DEFINIÇÃO TERAPÊUTICA DA AMAN, VARIANTE DA SÍNDROME DE GUILLAIN BARRÉ

Heitor Gaudard Azevedo Abreu
Larissa Borges Machado
Camila Santos Goddard Borges
Thaíssa Caroline Oliveira Martins
Aline Santos Amichi
Michele Verliane Chaves
Isabela Marques Drumond
Mariana Miranda Garcia
Isabela Hermont Duarte
Luana Albuquerque Pessoa

DOI 10.22533/at.ed.5582112051

CAPÍTULO 2..... 11

A PERCEÇÃO DO ENFERMEIRO FRENTE AO MODELO DE VISITA AMPLIADA: UM OLHAR PARA A HUMANIZAÇÃO

Vanessa Gomes Maziero
Jackelyne Alves de Medeiros Vilela
Roberta Lazari Padavini

DOI 10.22533/at.ed.5582112052

CAPÍTULO 3..... 22

ANÁLISE RETROSPECTIVA DE PRONTUÁRIO DE PACIENTES VÍTIMAS DE TRAUMA ABDOMINAL FECHADO SUBMETIDOS AO FAST (FOCUSED ASSESMENT WITH SONOGRAPHY FOR TRAUMA) NO SETOR DE EMERGÊNCIA DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DO SUL DO BRASIL

Carolina Leite Molina
Thiago Henrique Crema
Bruno Felipe Viotto Petta
Renato Fernando Cazanti
Carlos Edmundo Rodrigues Fontes

DOI 10.22533/at.ed.5582112053

CAPÍTULO 4..... 28

ASSOCIAÇÃO DOS VALORES DE KI-67 COM FATORES PROGNÓSTICOS NO CÂNCER DE MAMA

Maria Fernanda de Anhaia Arrieira
Fábio Postiglione Mansani
Mario Rodrigues Montemor Netto
Mariane Marcelino Fernandes
Marina Besbati Bertucci
José Koehler

DOI 10.22533/at.ed.5582112054

CAPÍTULO 5.....39

AVALIAÇÃO DA CONTAGEM DE CARBOIDRATOS EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM DIABETES *MELITUS* TIPO 1 DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

Letícia Marcondes Vilar

Raphael Del Roio Liberatore Junior

DOI 10.22533/at.ed.5582112055

CAPÍTULO 6.....52

CARACTERIZAÇÃO DA VIOLÊNCIA CONTRA MULHERES NOTIFICADA EM SALVADOR, BAHIA ENTRE 2017 A 2018

Viviane de Oliveira Costa Lima

Ana Carolina Silva Mendonça dos Santos

Daniela Batista de Santana

Eduardo Brito do Nascimento Neto

Albert Ramon Oliveira Santos

Amanda Cibele Gaspar dos Santos

Macio Wilson Ferreira da Silva

Rafael Eduardo Gurgel de Medeiros

Carlos Jefferson do Nascimento Andrade

DOI 10.22533/at.ed.5582112056

CAPÍTULO 7.....65

COMO PREVENIR A QUEDA? CONTRIBUIÇÃO PARA A COMPREENSÃO DOS FATORES DE RISCO EM ADULTOS MAIS VELHOS A RESIDIR NA COMUNIDADE

Edite Teixeira de Lemos

Luís Pedro Teixeira de Lemos

João Páscoa Pinheiro

Jorge Oliveira

Catarina Caçador

Ana Paula Melo

Anabela Correia Martins

DOI 10.22533/at.ed.5582112057

CAPÍTULO 8.....81

COMPARAÇÃO ENTRE O MÉTODO TRADICIONAL E MÉTODO LÚDICO DE APRENDIZAGEM PARA ESTUDANTES DA ÁREA DA SAÚDE: UM RELATO DE EXPERIÊNCIA

Arthur Vartuli Yokoo

Lucas Oliveira Dabien Haddad

Lucas Soares do Valle

Luiza Zaidan de Souza Prado

Mariana Vidal Montebeller

Matheus Eduardo Lopes Fraga

Daniel Ananias da Silva

Vinicius Moura de Castro

DOI 10.22533/at.ed.5582112058

CAPÍTULO 9.....	93
CONSIDERAÇÕES ACERCA DO ENVELHECIMENTO E SUA RELAÇÃO COM A QUEDA NO IDOSO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DE LITERATURA	
Kamilla Henrique Moreira Mayara Vieira Rodrigues Vivian Silva de Medeiros Carolina Veneranda Vieira Patrícia Otávia Amorim Santa Roza	
DOI 10.22533/at.ed.5582112059	
CAPÍTULO 10.....	100
ESTIMATIVAS DE DISTÚRBIOS GASTROINTESTINAIS DE 2009 A 2018 EM IDOSOS DE UM MUNICÍPIO DO LITORAL DO RIO GRANDE DO SUL	
Thalia Mesquita Quintanilha Gabriel Corteze Netto Camilla Lazzaretti	
DOI 10.22533/at.ed.55821120510	
CAPÍTULO 11.....	108
ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO DO AVC AGUDO NO OESTE DA BAHIA	
Luís Fernando da Cunha Lopes Reis Bianca da Silva Steffany Bruno Angelo Silva Lara Domingues Masini Lawren Wirginia Pereira Dantas Leila de Oliveira Nunes	
DOI 10.22533/at.ed.55821120511	
CAPÍTULO 12.....	120
EVIDÊNCIAS NO TRATAMENTO DA ESTEATOSE HEPÁTICA: UMA REVISÃO DE LITERATURA	
Christian Mendes Ferreira de Oliveira Danielly Ferreira Melo Giullyana Florentina Belchior Izabela Silva Rezende Juliana Baesse de Brito	
DOI 10.22533/at.ed.55821120512	
CAPÍTULO 13.....	130
EXAME DE PREVENÇÃO DO CÂNCER DO COLO DO ÚTERO COLETADO POR PROFISSIONAIS DO SEXO MASCULINO: PERCEPÇÕES FEMININAS	
Renê Ferreira da Silva Junior Ricardo Otávio Maia Gusmão Emile Lilian Pereira de Oliveira Marcell Gonçalves Grillo Daniel Silva Moraes Renato da Silva Alves	

Aparecida Samanta Lima Gonçalves
Karla Talita Santos Silva
Jaqueline D'Paula Ribeiro Vieira Torres
Marlete Scremin
Sylmara Corrêa Monteiro
Carla Silvana de Oliveira e Silva

DOI 10.22533/at.ed.55821120513

CAPÍTULO 14..... 140

FRAGILIDADE, QUALIDADE DE VIDA E O PAPEL DA ATENÇÃO PRIMÁRIA NA SAÚDE DO IDOSO

Raíssa Oliveira Cordeiro
Luiz Phelippe Santos Magalhães
Allana Renally Cavalcante Santos de Moraes
Edenilson Cavalcante Santos

DOI 10.22533/at.ed.55821120514

CAPÍTULO 15..... 154

IMPLANTAÇÃO DE PROTEÇÃO RADIOLÓGICA EM HOSPITAL DE ENSINO

Mônica Oliveira Bernardo
Flávio Morgado
Alair Augusto Sarmet Moreira Damas dos Santos
Fernando Antônio de Almeida

DOI 10.22533/at.ed.55821120515

CAPÍTULO 16..... 166

IMPLICAÇÕES DA QUIMIOTERAPIA NA SEXUALIDADE DA MULHER

Ricardo Otávio Maia Gusmão
Franciele Evangelista Silva
Karla Talita Santos Silva
Ana Paula de Oliveira Nascimento
Sylmara Corrêa Monteiro
Cristiano Leonardo de Oliveira Dias
Bruno de Pinho Amaral
Manuela Gomes Campos Borel
Silvânia Paiva dos Santos
Edila Alves Moraes
Virgínia Ruas Santos
Renê Ferreira da Silva Junior

DOI 10.22533/at.ed.55821120516

CAPÍTULO 17..... 174

INTERDISCIPLINARIDADE NA SAÚDE

Giuliana Mafra Barbosa
Moema Alves Macedo
Cicera Trindade Santos de Souza
Ana Neri Alves da Rocha
Ivancildo Costa Ferreira

Luzia Maria da Guia Malta Prata
Tatyana Rocha de Mello Toledo Guedes

DOI 10.22533/at.ed.55821120517

CAPÍTULO 18..... 181

NOT TODAY – RELATO DE EXPERIÊNCIA

Brenda Alcântara Vieira Pasini
Camilla Flach Weinmann
Evandro Lopes Bezerra
Helva Kisa Matias Batista
Júlia de Araújo Vianna
Júlia Éboli Lacerda

DOI 10.22533/at.ed.55821120518

CAPÍTULO 19..... 184

O EFEITO DA NUTRIÇÃO ENTERAL PRECOCE NA EVOLUÇÃO CLÍNICA DE RECÉM-NASCIDOS PRÉ-TERMO DE MUITO BAIXO PESO AO NASCER

Priscilla Araújo Duprat de Britto Pereira
Daniela Marques de Lima Mota Ferreira
Vânia Olivetti Steffen Abdallah
Vivian Mara Gonçalves de Oliveira Azevedo
Wallisen Tadashi Hattori

DOI 10.22533/at.ed.55821120519

CAPÍTULO 20..... 194

OS EFEITOS DA MEDITAÇÃO E SUA IMPORTÂNCIA CLÍNICA NO PROCESSO SAÚDE-DOENÇA

Matheus Garcia Ribeiro
Ana Carla Pereira Oliveira
Daniel Vinicius Elói
Sara Moraes Borba
Geovanna Versiani de Britto Brandão
Gabriela Fonseca Marçal
Gabriela Nunes de Sousa
Lívia Andrade Duarte
Nicolli Bellotti de Souza

DOI 10.22533/at.ed.55821120520

CAPÍTULO 21..... 199

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DA PNEUMONIA EM ARAGUAÍNA-TO NO PERÍODO DE 2017 A 2020

Emanuell Felipe Silva Lima
Luana Portes Costa Caetano
Thays Lima Alves

DOI 10.22533/at.ed.55821120521

CAPÍTULO 22..... 206

POR QUE A ANTIBIOTICOTERAPIA AINDA NÃO DEVE SER A PRIMEIRA ESCOLHA

DE TRATAMENTO PARA A APENDICITE AGUDA

Lorrana Alves Medeiros
Ana Carolina Betto Castro
Vinícius Magalhães Rodrigues Silva

DOI 10.22533/at.ed.55821120522

CAPÍTULO 23.....213

RELATO DE CASO: ANAFILAXIA ALÉRGICA MEDIADA POR IGE EM LACTENTE

Laura Minelli Cantoia
Júlia Pentagna Pereira da Silva
Leonardo Pavan Mamed Bonini
Marcela Petean Madureira
Vanessa Cristina Estevão Soares de Ávila Orso

DOI 10.22533/at.ed.55821120523

CAPÍTULO 24.....216

STENTS DE 1ª, 2ª E 3ª GERAÇÕES: COMPARAÇÃO E COMPLICAÇÕES

Nícolas Guimarães Tondati
Laura Minelli Cantoia
Luiz Garcia Neto
Ana Beatriz Galhardo
Murilo Santana Fonseca
Samara Ariane de Melo
Claudia Helena Cury Domingues

DOI 10.22533/at.ed.55821120524

CAPÍTULO 25.....219

TREINAMENTO PRÁTICO EM ULTRASSONOGRRAFIA MAMÁRIA DESENVOLVIDO POR UMA LIGA ACADÊMICA DE RADIOLOGIA – UM RELATO DE EXPERIÊNCIA

Ritamaris de Arruda Regis
Thiago Ushida
Anna Beatriz Meira Pinheiro
John Nascimento da Conceição

DOI 10.22533/at.ed.55821120525

CAPÍTULO 26.....221

VULNERABILIDADE DAS MULHERES IDOSAS BRASILEIRAS ÀS INFECÇÕES SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS

Ana Luiza Patricio Ferreira Costa
Aline Gonçalves Pereira

DOI 10.22533/at.ed.55821120526

SOBRE O ORGANIZADOR.....224

ÍNDICE REMISSIVO.....225

ASSOCIAÇÃO DOS VALORES DE KI-67 COM FATORES PROGNÓSTICOS NO CÂNCER DE MAMA

Data de aceite: 03/05/2021

Data de submissão: 03/02/2021

Maria Fernanda de Anhaia Arrieira

Universidade Estadual de Ponta Grossa –
UEPG
Ponta Grossa – Paraná
<http://lattes.cnpq.br/4067159627970869>

Fábio Postiglione Mansani

Universidade Estadual de Ponta Grossa
Ponta Grossa- Paraná
<https://orcid.org/0000-0001-7017-1591>

Mario Rodrigues Montemor Netto

Universidade Estadual de Ponta Grossa
Ponta Grossa- Paraná
<https://orcid.org/0000-0002-6617-2951>

Mariane Marcelino Fernandes

Universidade Estadual de Ponta Grossa
Ponta Grossa- Paraná
<http://lattes.cnpq.br/5527268156633153>

Marina Besbati Bertucci

Universidade Estadual de Ponta Grossa
Ponta Grossa- Paraná
<https://orcid.org/0000-0003-0593-3785>

José Koehler

Universidade Estadual de Ponta Grossa
Ponta Grossa- Paraná
<http://lattes.cnpq.br/0295285027880545>

e buscou quais pontos de corte seriam os melhores na predição do estadiamento tumoral. Foram analisados prontuários do Instituto Sul Paranaense de Oncologia (Ponta Grossa – PR) de casos com diagnóstico de carcinoma de mama durante o período de 2016 a 2017 e, posteriormente, realizados testes estatísticos para avaliar a relação entre o ki-67 e os fatores prognósticos e encontrar o ponto de corte com melhor sensibilidade e especificidade na caracterização do estadiamento tumoral. Os maiores valores de ki-67 foram encontrados em pacientes mais jovens e tumores grau histológico III. O ponto de corte de ki-67 de 30% obteve sensibilidade de 64,06% e especificidade de 62,67% na diferenciação entre tumores com metástase linfonodal (N+) ou sem metástase linfonodal (N0). O valor de corte de 40% obteve sensibilidade de 74,3% e especificidade de 70% na predição de tumores precoces ou avançados. Os valores de ki-67 foram positivamente associados com fatores prognósticos como grau histológico, perfil molecular, idade, tamanho tumoral e acometimento linfonodal. A ausência de trabalhos na literatura de base que tenham utilizado a mesma metodologia para o cálculo da sensibilidade dos pontos de corte de ki-67 na predição de metástase linfonodal foi um diferencial neste estudo, o que pode trazer novas perspectivas para o uso deste marcador na orientação clínica e terapêutica do câncer de mama.

PALAVRAS-CHAVE: Câncer de mama, antígeno ki-67, fatores prognósticos, imuno-histoquímica, proliferação celular.

RESUMO: Este estudo observou a relação dos valores de ki-67 com fatores prognósticos

ASSOCIATION OF KI-67 VALUES AND PROGNOSTIC FACTORS IN BREAST CANCER

ABSTRACT: This study observed the relation of ki-67 values with prognostic factors and sought which cutoff points would be the best predictors for tumor staging. The medical records patients diagnosed with breast cancer from the Instituto Sul Paranaense de Oncologia (Ponta Grossa – PR) during the period from 2016 to 2017 were analyzed and then statistical tests were performed to evaluate the relationship between ki-67 and prognostic factors in order to find the cutoff point with better sensitivity and specificity in the characterization of tumor staging. The highest values of ki-67 were found in younger patients and histological grade III tumors. The 30% ki-67 cutoff point obtained 64.06% sensitivity and 62.67% specificity in differentiating tumors with lymph node metastasis (N +) or without lymph node metastasis (N0). The cutoff point of 40% obtained sensitivity of 74.3% and specificity of 70% in the prediction of early or advanced tumors. Ki-67 values were positively associated with prognostic factors such as histological grade, molecular profile, age, tumor size and lymph node involvement. The lack of studies in the literature that used the same methodology to calculate the sensitivity of ki-67 cutoff points in the prediction of lymph node metastasis was a differential in this study, which may bring new perspectives for the use of this marker in the study. clinical and therapeutic orientation of breast cancer.

KEYWORDS: Breast cancer, ki-67 antigen, immunohistochemistry, prognostic factors, cell proliferation.

1 | INTRODUÇÃO

O ki67 é um marcador imuno-histoquímico que está presente nas células em proliferação e é utilizado como fator de risco na determinação da estratégia terapêutica a ser utilizada no tratamento do carcinoma da mama. Alguns estudos demonstraram que os níveis altos de expressão imuno-histoquímica do Ki-67 em lesões metastáticas distantes foram independentemente associados a piores prognósticos (POLLEY et al, 2015; DOWSETT et al, 2011; INCA, 2017; INARI et al, 2017) e, quanto maior o seu índice, maior a proliferação celular, sendo um dos mais importantes marcadores imuno-histoquímicos no diagnóstico dos cânceres em geral. Sua medição é realizada a partir da porcentagem de células coradas com um reagente específico, e cortes diferentes variam para cada tipo de câncer (INCA, 2017; CSERNI, 2014). O câncer mamário é o tumor maligno mais frequente na mulher, exceto o tumor de pele não melanoma. No Brasil, é a primeira causa de morte por câncer em mulheres com uma incidência estimada de 59.700 casos em 2018 (INCA, 2017). Nesse grupo de neoplasias, a avaliação do ki-67 tem potencial para prever prognóstico, responsividade ou resistência à quimioterapia ou endócrinoterapia, bem como estimando o risco residual em pacientes com terapia padrão (DOSETT et al, 2011; CSERNI et al, 2014; CHRISTGEN, 2015). Diversos cortes do ki-67 são utilizados, variando entre estudos e laboratórios diferentes. Alguns trabalhos falam a favor do corte de 20% de núcleos corados (TASHIMA et al, 2015) outros utilizam como corte o valor de 14% (ALESKANDARANY et al,

2016), bem como outros utilizam 25% (PETRELLI et al, 2015; DUFFY et al, 2017) e outros ainda utilizam variações mais amplas, como entre 8% e 28% (TOBIN, 2014).

Diversos marcadores podem ser utilizados para tumores de mama. Neste trabalho foi utilizado o ki-67, que é uma proteína diretamente associada à replicação celular e tende a corar os núcleos em qualquer fase do ciclo celular, excetuando G0 (PARTHASARATHI, K, 2015). Por terem um valor preditivo limitado, os marcadores moleculares têm sido utilizados principalmente na diferenciação de subgrupos prognósticos em que a quimioterapia é duvidosa e o prognóstico é favorável o suficiente para evitar a quimioterapia (COATS, 2015). Os fatores prognósticos que foram escolhidos para este trabalho foram a idade, o grau histológico, o perfil molecular e o estadiamento patológico dos tumores.

O perfil molecular dos tumores inclui o receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2) e receptores hormonais de estrogênio (RE) e de progesterona (RP), que são proteínas nucleares que se ligam aos hormônios circulantes. Eles funcionam não só como fatores preditivos para terapia endócrina como também podem fornecer informações prognósticas. Vários estudos comprovaram que pacientes com ER e PR positivos tendem a ter melhor prognóstico do que aqueles que não os possuem (KHOSHNOUD, M.R., FORNANDER, T, JOHANSONN H, 2008).

Este estudo se propôs a observar a associação dos fatores prognósticos com os índices de ki-67, e, havendo significância estatística poderá auxiliar tomada de decisões quanto ao planejamento terapêutico de cada subtipo tumoral, evitando assim tratamentos desnecessários e diminuindo a morbidade.

2 | METODOLOGIA

Estudo observacional transversal retrospectivo para análise dos casos com diagnóstico de câncer de mama, que tinham avaliação anatomopatológica e histopatológica a partir do imunomarcador ki-67 e estavam disponíveis para análise no banco de histopatologia mamária do laboratório Patologia Médica (Ponta Grossa - PR) e prontuários no Instituto Sul Paranaense de Oncologia (Ponta Grossa – PR) no período de 2016 a 2017 (critérios de inclusão). Foi realizado o exame imuno-histoquímico (IHQ) com índice proliferativo ki-67 nas lâminas de histopatologia e, a partir disso, foram avaliados dados clínicos e dados obtidos através da IHQ na interpretação do patologista responsável, comparando os diagnósticos anatomopatológicos dos blocos cirúrgicos, com a variação dos cortes do imunomarcador selecionado. Os dados coletados foram a idade, o estadiamento cirúrgico, o grau histológico, o índice de ki-67 e o perfil molecular incluindo a presença ou ausência de receptores de estrogênio (RE) e receptores de progesterona (RP). Todas as pacientes eram do sexo feminino.

Para a associação entre a idade das pacientes e a porcentagem de ki-67 foi utilizada a Análise de Variância (ANOVA). O ki-67 foi subdividido em faixas de acordo com os pontos

de corte contidos no guideline do European Group on Tumor Markers (EGTM). Foram utilizados os seguintes pontos de corte: <10% (FAIXA 1), 10-25% (FAIXA 2) e > 25% (FAIXA 3), como o demonstrado no gráfico 1.

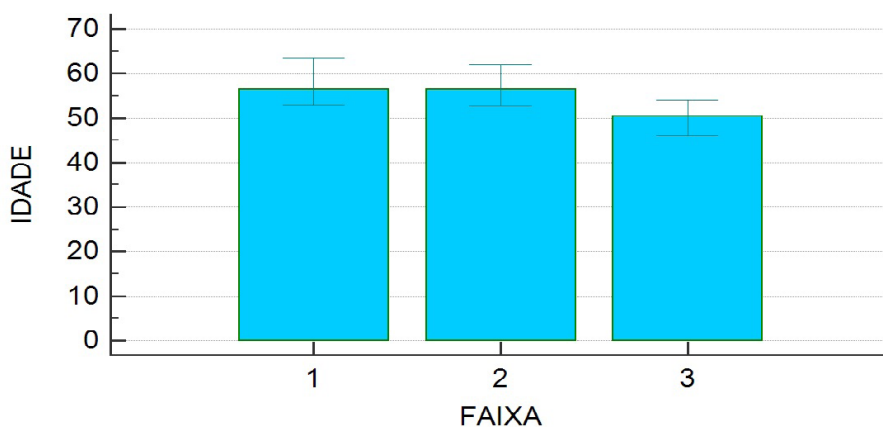


Gráfico 1 – Comparação das faixas de ki-67 com a idade das pacientes (ANOVA).

Fonte: os autores.

O teste de qui-quadrado de Pearson foi utilizado para correlacionar as variáveis categóricas. Foi utilizado o teste de não-paramétrico de Kruskal-Wallis e o teste não paramétrico de Mann-Whitney para a comparação das idades das pacientes segundo as categorias de ki-67 (<10%, entre 10 e 25% e >25%).

Através da análise da curva de ROC foi calculado o valor de corte preditivo para a expressão do ki-67. Foram excluídos 6 pacientes que apresentavam estadiamento Tx pela impossibilidade de diferenciação entre tumores precoces e avançados, ficando então um n=142. O valor de corte encontrado foi associado à diferenciação entre tumores precoces (Tis, T0, T1, T2) e tumores avançados (T3 e T4).

Foi também utilizada a análise da curva de ROC para calcular o valor de corte preditivo para a expressão de ki-67 na diferenciação entre tumores com metástase linfonodal ausente (N0) ou presente (N+).

Os casos selecionados atendem aos critérios de inclusão: pacientes do sexo feminino, exame imuno-histoquímico com mensuração do índice de ki-67 e receptores hormonais, prontuários disponíveis no sistema do Instituto Paranaense de Oncologia (Ponta Grossa – PR) e diagnóstico de carcinoma de mama pelos laudos de exame anatomopatológico do banco de dados do laboratório Patologia Médica de Ponta Grossa (PR) no período de 2016 a 2017.

Os critérios de exclusão foram a indisponibilidade do laudo imuno-histoquímico e

laudo anatomopatológico não correspondente com carcinoma de mama.

3 | RESULTADOS

No grupo de 148 pacientes, todos os casos (100%) eram do sexo feminino e apresentaram uma idade média de 53,4 anos, com desvio padrão de 12,4. As idades variaram de 27 a 82 anos, e a mediana encontrada foi de 53 anos.

Os índices de ki-67 foram categorizados em três grupos (<10%, 10-25% e >25%) e os resultados encontrados para cada um dos grupos foram os seguintes: 16 pacientes com valores de ki-67 abaixo de 10% (10,8%), 48 pacientes com valores de ki-67 entre 10 e 25% (32,4%) e 84 pacientes com valores de ki-67 maiores que 25% (56,7%). Utilizando-se a Análise de Variância (ANOVA) verificou-se que existia significância estatística entre as idades das pacientes e seus respectivos valores de ki-67. ($p=0,002$ [Gráfico 1]).

A tabela 1 demonstra a comparação da idade das pacientes segundo cada faixa de ki-67. Quando foram comparadas as idades das pacientes do grupo A (ki-67 <10%) com as do grupo B (de 10 a 25 %) e C (> 25%), houve diferença significativa ($p < 0,01$). A idade das pacientes dos grupos A e B foi semelhante, não apresentando diferença significativa ($p=0,39$). A idade das pacientes do grupo A foi significativamente maior que a do grupo C ($p=0,01$). Comparando-se as idades dos grupos B e C, a idade das pacientes do grupo B foi significativamente maior ($p < 0,01$).

Na associação das faixas de ki-67 com o grau histológico (graus I, II e III pela classificação de Nottingham) foi obtido um p valor de < 0,0001 (pelo teste qui-quadrado). Para a associação estatística de cada grupo de grau histológico e cada faixa de ki-67 separadamente, foi feita a análise dos resíduos ajustados e consideradas como associações significativas os valores maiores de 1,96. Os resultados demonstraram que houve associação significativa entre Ki67<10% e Grau histológico I, entre 10 - 25% com Grau histológico II e >25% com Grau histológico III. Esses resultados demonstraram que os tumores com grau histológico I tenderam a apresentar valores de ki-67 menores que 10%, os de grau histológico II valores entre 10 e 25% e grau histológico III valores de ki-67 maiores que 25%.

Idade	Categorias Ki-67			Resultado	p
	<10% (A)	10 a 25% (B)	>25% (C)		
média	59,2	57,1	50,7	A+B+C	<0,01*
(desvio-padrão)	(8,71)	(10,1)	(13,4)	A~B	0,39**
mediana	56,5	56,5	50,5	A>C	0,01**
				B>C	<0,01**

*Teste de Kruskal-Wallis

**Teste de Mann Whitney

Tabela 1 – Comparações das idades das pacientes, segundo categorias do Ki67.

Fonte: os autores, 2019

Ao associar as faixas de ki-67 e os grupos de perfil molecular RE+/RP+, RE+/RP- e RE-/RE- (utilizando-se o teste qui-quadrado) obteve-se um $p < 0,0001$. Para a comparação de cada grupo de perfil molecular com as categorias de ki-67 isoladamente foi feita a análise dos resíduos ajustados. Houve associação significativa entre os tumores RE+/RP+ e ki-67 <10%, RE+/RP- e ki-67 entre 10 – 25% e RE-/RE- com ki-67 >25%.

Quando realizada a análise dos resíduos ajustados para verificar a associação do estadiamento T com as faixas de ki-67, houve relação significativa entre os tumores T1 com ki-67 <10% e tumores estágio T3 com ki-67 >25%.

As características anteriormente citadas das pacientes e suas porcentagens em relação às faixas de ki-67 estão contidas na tabela 2.

Foi utilizada a análise da curva ROC para calcular o valor de corte ideal para classificar a expressão de Ki-67 e prever se os tumores eram precoces (t1s, t0, t1 e t2) ou avançados (t3 e t4) (Gráfico 2). A área sob a curva ROC (AUC) para expressão de Ki-67 foi de 0,760 ($p < 0,001$; intervalo de confiança de 95%, 0,682-0,828). Usando a análise da curva ROC, identificamos 40% como o melhor nível de corte para a expressão do Ki-67 na predição de tumores precoces ou avançados. Este valor de corte foi associado a uma sensibilidade ótima de 74,3% e uma especificidade de 70% (Gráfico 2). Os valores de corte $\geq 5\%$ apresentaram uma sensibilidade de 100% e especificidade de 0,00%. Valores >90% apresentaram especificidade de 100% e sensibilidade de 2,86%.

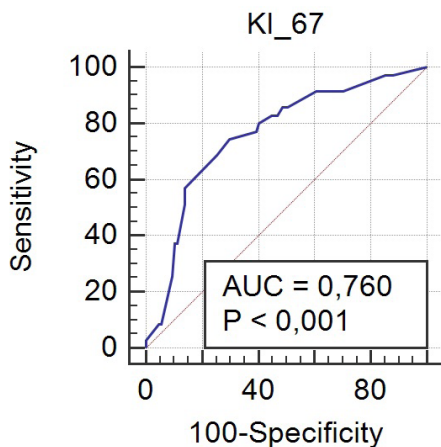


Gráfico 2 – Curva ROC para valor de ki-67 preditivo de tumores precoces e avançados.

Fonte: os autores.

	Categorias Ki-67 (%)						P
	<10%		10 - 25%		>25%		
	No.	%	No.	%	No.	%	
Grau histológico							<0,001
I	10	62,5	8	16,6	3	3,5	
II	5	31,3	32	66,6	44	52,3	
III	1	6,3	8	16,6	37	44,0	
Perfil molecular							<0,001
RP- e RE-	0	0,0	3	6,2	33	39,2	
RP- e RE+	1	6,3	5	10,4	10	11,9	
RP+ e RE+	15	93,7	40	83,3	41	48,8	
Estadiamento (T)							0,02
Tx	0	0,0	2	4,1	4	4,7	
Tis	1	6,3	4	8,3	3	3,5	
T0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
T1	9	56,2	18	37,5	16	19,0	
T2	5	31,2	19	39,5	32	38,0	
T3	1	6,3	1	2,0	15	17,8	
T4	0	0,0	4	8,3	14	16,6	

Tabela 2- Características clínicas das pacientes

Fonte: os autores.

Na análise da curva de ROC para calcular o valor de corte ideal para a expressão de ki-67 e prever se os tumores possuíam ou não metástase linfonodal a área sobre a curva (AUC) para expressão de Ki-67 foi de 0,652 ($p < 0,001$; intervalo de confiança de 95%, 0,566-0,731). Usando a análise da curva ROC, identificamos 30% como o melhor nível de corte para a expressão do Ki-67 na predição de metástases linfonodais. Este valor de corte foi associado a uma sensibilidade ótima de 64,06% e uma especificidade de 62,67% (Gráfico 3). Os valores de corte $\geq 5\%$ apresentaram uma sensibilidade de 100% e especificidade de 0,00%. Valores $>90\%$ apresentaram especificidade de 100% e sensibilidade de 1,56%.

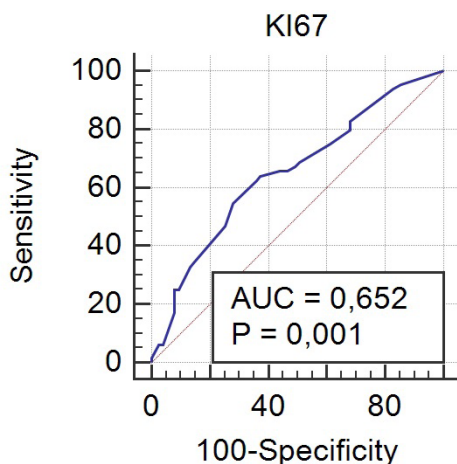


Gráfico 3 – Curva ROC para valor de ki-67 preditivo de metástase linfonodal

Fonte: os autores.

4 | DISCUSSÃO

O estabelecimento de um valor de corte adequado para o ki-67 tem sido um desafio para os grupos de pesquisa atuais. Neste trabalho optou-se por adotar os valores de corte de 10% e 25% para a associação com as idades das pacientes. Segundo o EGTM o Ki-67 pode ser utilizado em combinação com fatores prognósticos estabelecidos para a determinação do prognóstico, especialmente se os valores forem baixos (por exemplo, $<10\%$ de coloração celular) ou altos ($> 25\%$ de coloração celular) (DUFFY et al, 2017).

Foram incluídos no trabalho 148 pacientes com carcinoma de mama do banco de dados da Patologia Médica e do Instituto Sul Paranaense de Oncologia sendo encontrados 21 pacientes grau histológico I (14,2%), 81 pacientes grau histológico II (54,7%) e 46 pacientes grau histológico III (31%). A distribuição do grau histológico dos tumores demonstrou semelhança estatística com a literatura revisada, sendo o grupo mais prevalente os tumores grau histológico II (FASCHING et al, 2019).

Quanto aos receptores hormonais, 46 pacientes apresentaram RE e RP negativos (31%), 16 pacientes apresentaram RE positivo e RP negativo (10,8%) e 96 pacientes apresentaram os dois receptores hormonais positivos (64,9%). O valor de 64,9% corresponde ao encontrado nas revisões sobre o assunto (JUNG et al, 2015). Segundo a literatura revisada, os tumores que apresentam RE e RP negativos tendem a apresentar valores mais altos de ki-67 (corte de 60% para triplo-negativo) (ZENZOLA, 2018), o que correspondeu aos resultados encontrados neste estudo que apontaram que a maioria dos tumores RE-/RP- estava acima do corte de 25%.

O ponto de corte que obteve maior sensibilidade e especificidade na diferenciação entre tumores precoces (Tis, T0, T1 e T2) e tardios (T3 e T4) foi de 40%, sendo que na literatura utilizada como referência valores de ki-67 maiores que 14% estão associados a tumores T3 e T4 (DIRICAN e KILIK, 2018) e o ponto de corte de 25% pode ser utilizado como auxílio na conduta terapêutica a ser tomada (COATS, 2015).

Para a diferenciação entre tumores com metástase linfonodal (N+) e sem metástase linfonodal (N0) o ponto de corte com maior sensibilidade e especificidade foi o de 30%. A literatura de base não mostra nenhum trabalho que tenha calculado um ponto de corte preditivo de metástase linfonodal com a mesma metodologia deste estudo. Um trabalho que utilizou o corte de 14% em pacientes com biópsia de linfonodo sentinela positiva, mostrou que valores ki-67 >14% são preditivos de linfonodo axilar não-sentinela acometido por metástases (p=0,043, calculado pelo teste qui-quadrado) (COSTA et al, 2017). Outro estudo que utilizou o corte de 14% na diferenciação entre tumores N0 e N+ encontrou um p valor de 0,001 calculado pelo teste qui-quadrado (ZHANG et al, 2018).

5 | CONCLUSÃO

Pelo presente estudo podemos concluir os valores de ki-67 foram positivamente associados com fatores prognósticos como grau histológico, perfil molecular, idade, tamanho tumoral e metástase linfonodal.

A ausência de trabalhos na literatura de base que tenham utilizado a mesma metodologia para o cálculo da sensibilidade dos pontos de corte de ki-67 na predição de metástase linfonodal foi um diferencial neste estudo, o que pode trazer novas perspectivas para o uso deste marcador na orientação clínica e terapêutica do câncer de mama.

REFERÊNCIAS

ALESKANDARANY, M.A. et al. **Impact of intratumoural heterogeneity on the assessment of Ki67 expression in breast cancer.** EUA: Breast Cancer Res Treat, 2016.

CHRISTGEN, M et al. **The region-of-interest size impacts on Ki67 quantification by computer-assisted image analysis in breast cancer.** EUA:Hum Pathol, 2015.

COATS, A.S. et al. **Tailoring therapies—improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early.** Breast Cancer, 2015.

COSTA, O.F.N. et al. **Predictive factors of axillary metastasis in patients with breast cancer and positive sentinel lymph node biopsy.** Brasil: Revista do Colegió Brasileiro de Cirurgioes, 2017.

CSERNI, G. et al. **Distribution pattern of the Ki67 labelling index in breast cancer and its implications for choosing cut-off values.** Estados Unidos: Breast, 2014.

DIRICAN, E and KILIK, E. **A Machine Learning Approach for the Association of ki-67 Scoring with Prognostic Factors.** Journal of Oncology. [online], 2018 [acesso em junho de 2019]. Disponível em <https://www.hindawi.com/journals/jo/2018/1912438/abs/>.

DOWSETT, M. et al. **Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer working group.** Oxford: J Natl Cancer Inst, 2011

DUFFY, M.J. et al. **Clinical use of biomarkers in breast cancer: updated guidelines from the European Group on Tumor Markers (EGTM).** Eur J Cancer, 2017

FASCHING, P.A. et al. **Prognostic effect of Ki-67 in common clinical subgroups of patients with HER2-negative, hormone receptor-positive early breast cancer.** Breast Cancer Res Treat, 2019.

INARI, H. et al. **Clinicopathological and prognostic significance of Ki-67 immunohistochemical expression of distant metastatic lesions in patients with metastatic breast cancer.** Breast Cancer, 2017

INSTITUTO NACIONAL DO CANCER. **Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil.** Rio de Janeiro: INCA, 2017.

JUNG, H.A. et al. **Prognostic relevance of biological subtype overrides that of TNM staging in breast cancer: discordance between stage and biology.** Tumour Biol, 2015.

KHOSHNOUD, M.R., FORNANDER, T, JOHANSONN H. et al. **Long-term pattern of disease recurrence among patients with early-stage breast cancer according to estrogen receptor status and use of adjuvant tamoxifen.** Breast Cancer Res Treat, 2008.

PARTHASARATHI, K. **Ki-67: a review of utility in breast cancer.** Aust Med Student J, 2015.

PETRELLI, F. et al. **Prognostic value of different cut-off levels of Ki-67 in breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 64,196 patients.** Breast Cancer Res Treat, 2015.

POLLEY M.Y.C. et al. **An international study to increase concordance in Ki67 scoring.** Estados Unidos: Modern Pathology, 2015.

TASHIMA, R. et al. **Evaluation of an optimal cut-off point for the Ki-67 index as a prognostic factor in primary breast cancer: a retrospective study.** PLoS One, 2015

TOBIN, N.P. et al. **Multi-level gene expression signatures, but not binary, outperform Ki67 for the long term prognostication of breast cancer patients.** Mol Oncol, 2014.

ZENZOLA, V. et al. **Prognostic value of Ki-67 according to age in patients with triple-negative breast cancer.** Clin Transl Oncol, 2018.

ZHANG, H et al. **Correlation of conventional ultrasound characteristics of breast tumors with axillary lymph node metastasis and Ki-67 expression in patients with breast.** J Ultrasound Med, 2018.

ÍNDICE REMISSIVO

A

Acidente vascular cerebral (AVC) 40, 108, 109, 114

Adolescentes 39, 41, 42, 43, 47, 48, 49, 50

Adultos mais velhos 65, 66, 67, 71, 73, 75, 77

Antígeno ki-67 28

Área da saúde 81, 82, 85, 87, 157, 162, 176, 177, 180

Atenção primária à saúde 60, 106, 131, 140, 195, 197

Avaliação 6, 14, 23, 26, 27, 29, 30, 39, 49, 50, 65, 66, 68, 69, 71, 72, 73, 75, 77, 78, 90, 94, 95, 96, 98, 105, 110, 112, 143, 144, 145, 146, 147, 149, 150, 151, 159, 204, 220

C

Câncer 28, 29, 30, 36, 37, 121, 130, 131, 132, 133, 135, 137, 138, 139, 145, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 197, 219, 220

Câncer de mama 28, 30, 36, 167, 169, 170, 171, 172, 173, 219, 220

Comissão 132, 154, 155, 157, 158, 159, 162

Comorbidades associadas 108

Contagem de carboidratos 39, 41, 42, 43, 44, 45, 47, 48, 49, 50, 51

Crianças 39, 41, 42, 43, 47, 48, 50, 91, 123, 156, 160, 161, 163, 185, 199, 202, 203, 204, 208

Cuidados de enfermagem 98, 131

D

Depressão 97, 142, 181, 182, 183, 196

Diabetes mellitus tipo 1 39, 40, 47, 48, 49

Diagnóstico 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 17, 18, 22, 26, 28, 29, 30, 31, 43, 44, 46, 50, 84, 96, 101, 102, 107, 114, 120, 122, 123, 132, 135, 143, 149, 154, 156, 167, 168, 169, 171, 188, 203, 204, 211, 214, 215, 219

Diarreia 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 126, 214

E

Enfermagem 11, 13, 17, 18, 19, 20, 21, 50, 52, 62, 63, 87, 96, 98, 130, 131, 133, 136, 137, 138, 139, 140, 150, 159, 166, 168, 172, 173, 180, 220, 224

Envelhecimento 50, 67, 68, 75, 76, 93, 94, 95, 96, 97, 105, 140, 141, 142, 150, 151, 195, 197, 203, 204, 221, 222

Epidemiologia 10, 53, 78, 93, 96, 108, 114, 115, 151, 177, 204, 220

Esteatose hepática 120, 121, 122, 123, 124, 126, 127

Estratégia saúde da família 63, 131, 148, 151

Exame Fast 22

F

Fatores de risco 10, 65, 66, 67, 68, 77, 93, 95, 96, 97, 109, 110, 112, 113, 115, 120, 121, 122, 124, 141, 167, 200, 203

Fatores prognósticos 28, 30, 35, 36

G

Gastroenterite 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106

Gestão da mudança 155

Gestão da qualidade 155

H

Hospital de ensino 154, 155, 157, 162

Humanização da assistência 11, 20

I

Idoso fragilizado 140

Idosos 68, 73, 75, 79, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 109, 140, 141, 142, 144, 149, 150, 151, 199, 203, 204, 208, 217, 221, 222, 223

Imuno-histoquímica 28, 29

Independentes 66, 68, 193

Injúria abdominal 22

Interdisciplinaridade 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180

Interprofissional 174, 175, 176, 178, 179, 180

J

Jogos educativos 81, 82, 85, 86, 88, 91

L

Leite humano 184, 185, 186, 188

Ludificação da aprendizagem 82

M

Metodologia ativa de ensino 82

Modelo logístico 184

Mulher 29, 52, 53, 54, 55, 56, 60, 61, 63, 64, 75, 131, 132, 133, 135, 136, 166, 167, 168, 171, 172, 223

Mulheres 29, 52, 53, 55, 57, 60, 61, 62, 63, 64, 67, 68, 70, 71, 74, 75, 100, 103, 104, 108, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 219, 221,

222, 223

N

Neuropatia axonal motora aguda 1, 2, 3, 5, 6, 7, 9

Neuropatias periféricas 1, 2, 8

Notificação 52, 53, 55, 60, 62, 63

Nutrição enteral 184, 185, 186, 188, 189, 191, 192, 193

P

Patogênese 120, 121, 122

Polimedicação 65, 66, 68, 69, 70, 76

Pré-termo 184, 185, 191

Proliferação celular 28, 29

Proteção radiológica 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162

Q

Qualidade de vida 47, 50, 77, 93, 94, 96, 97, 100, 140, 148, 149, 150, 167, 168, 171, 172, 195, 197, 210

Quedas 65, 66, 67, 68, 69, 70, 72, 75, 76, 79, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 149

Quimioterapia 29, 30, 166, 167, 168, 169, 170, 171

S

Saneamento básico 100, 102, 104, 105

Síndrome de Guillain-Barré 1, 2, 4, 5, 7, 10

Suicídio 181, 182, 183

SUS 12, 14, 20, 55, 98, 99, 100, 101, 102, 114, 131, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 199, 201, 203

T

Teste de papanicolaou 131

Tratamentos 18, 30, 76, 120, 122, 194, 197

U

Unidades de terapia intensiva 11, 13, 20

V

Vestibular 181, 182, 183

Violência contra a mulher 52, 53, 56, 63, 64

MEDICINA:



Aspectos Epidemiológicos, Clínicos e Estratégicos de Tratamento **6**

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

Atena
Editora

Ano 2021

MEDICINA:

Aspectos Epidemiológicos, Clínicos e Estratégicos de Tratamento **6**

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

 **Atena**
Editora

Ano 2021