

MEDICINA:

Ciências da saúde e pesquisa interdisciplinar



*Benedito Rodrigues da Silva Neto
(Organizador)*

Atena
Editora
Ano 2021

MEDICINA:

Ciências da saúde e pesquisa interdisciplinar



3

Benedito Rodrigues da Silva Neto
(Organizador)

 **Atena**
Editora
Ano 2021

Editora chefe

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Assistentes editoriais

Natalia Oliveira

Flávia Roberta Barão

Bibliotecária

Janaina Ramos

Projeto gráfico

Natália Sandrini de Azevedo

Camila Alves de Cremo

Luiza Alves Batista

Maria Alice Pinheiro

Imagens da capa

iStock

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.

Open access publication by Atena Editora



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

Profª Drª Andréa Cristina Marques de Araújo – Universidade Fernando Pessoa

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. Arnaldo Oliveira Souza Júnior – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Carlos Antonio de Souza Moraes – Universidade Federal Fluminense
Prof. Dr. Crisóstomo Lima do Nascimento – Universidade Federal Fluminense
Prof^a Dr^a Cristina Gaio – Universidade de Lisboa
Prof. Dr. Daniel Richard Sant’Ana – Universidade de Brasília
Prof. Dr. Deyvison de Lima Oliveira – Universidade Federal de Rondônia
Prof^a Dr^a 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
Prof. Dr. Humberto Costa – Universidade Federal do Paraná
Prof^a Dr^a Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionale delle Figlie de Maria Ausiliatrice
Prof. Dr. Jadson Correia de Oliveira – Universidade Católica do Salvador
Prof. Dr. José Luis Montesillo-Cedillo – Universidad Autónoma del Estado de México
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense
Prof^a Dr^a Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins
Prof. Dr. Luis Ricardo Fernandes da Costa – Universidade Estadual de Montes Claros
Prof^a Dr^a Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Marcelo Pereira da Silva – Pontifícia Universidade Católica de Campinas
Prof^a Dr^a Maria Luzia da Silva Santana – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Miguel Rodrigues Netto – Universidade do Estado de Mato Grosso
Prof. Dr. Pablo Ricardo de Lima Falcão – Universidade de Pernambuco
Prof^a Dr^a Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof^a Dr^a 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
Prof^a Dr^a Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Prof^a Dr^a 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
Prof^a Dr^a Carla Cristina Bauermann Brasil – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. Cleberton Correia Santos – Universidade Federal da Grande Dourados
Prof^a Dr^a 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
Prof^a Dr^a 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
Prof^a Dr^a Lina Raquel Santos Araújo – Universidade Estadual do Ceará
Prof. Dr. Pedro Manuel Villa – Universidade Federal de Viçosa
Prof^a Dr^a Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará
Prof^a Dr^a 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. Ferlando 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 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
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 da Fontoura Custódio Monteiro – Universidade do Vale do Sapucaí
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 Gonçalo 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 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

Diagramação: Camila Alves de Cremo
Correção: Flávia Roberta Barão
Indexação: Gabriel Motomu Teshima
Revisão: Os autores
Organizador: Benedito Rodrigues da Silva Neto

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

M489 Medicina: ciências da saúde e pesquisa interdisciplinar 3 /
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 978-65-5983-468-6

DOI: <https://doi.org/10.22533/at.ed.686210809>

1. Medicina. 2. 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; 6. Autorizam a edição da obra, que incluem os registros de ficha catalográfica, ISBN, DOI e demais indexadores, projeto visual e criação de capa, diagramação de miolo, assim como lançamento e divulgação da mesma conforme critérios da Atena Editora.

DECLARAÇÃO DA EDITORA

A Atena Editora declara, para os devidos fins de direito, que: 1. A presente publicação constitui apenas transferência temporária dos direitos autorais, direito sobre a publicação, inclusive não constitui responsabilidade solidária na criação dos manuscritos publicados, nos termos previstos na Lei sobre direitos autorais (Lei 9610/98), no art. 184 do Código penal e no art. 927 do Código Civil; 2. Autoriza e incentiva os autores a assinarem contratos com repositórios institucionais, com fins exclusivos de divulgação da obra, desde que com o devido reconhecimento de autoria e edição e sem qualquer finalidade comercial; 3. Todos os e-book são *open access*, desta forma não os comercializa em seu site, sites parceiros, plataformas de *e-commerce*, ou qualquer outro meio virtual ou físico, portanto, está isenta de repasses de direitos autorais aos autores; 4. Todos os membros do conselho editorial são doutores e vinculados a instituições de ensino superior públicas, conforme recomendação da CAPES para obtenção do Qualis livro; 5. Não cede, comercializa ou autoriza a utilização dos nomes e e-mails dos autores, bem como nenhum outro dado dos mesmos, para qualquer finalidade que não o escopo da divulgação desta obra.

APRESENTAÇÃO

A interdisciplinaridade é fruto da tradição grega, onde os programas de ensino recebiam nome de *enkúklios Paidéia* e com objetivo de trabalhar a formação da personalidade integral do indivíduo, acumulando e justapondo conhecimentos e articulação entre as disciplinas. A partir da década de 70 esse conceito se tornou muito enfático em todos os campos do conhecimento, inclusive nas ciências médicas.

Sabemos que a saúde apresenta-se como campo totalmente interdisciplinar e também com alta complexidade, já que requer conhecimentos e práticas de diferentes áreas tais como as ambientais, clínicas, epidemiológicas, comportamentais, sociais, culturais etc. Deste modo, o trabalho em equipe de saúde, de forma interdisciplinar, compreende ações planejadas em função das necessidades do grupo populacional a ser atendido não se limitando às definições exclusivistas de cada profissional.

Tendo em vista a importância deste conceito, a Atena Editora nas suas atribuições de agente propagador de informação científica apresenta a nova obra no campo das Ciências Médicas intitulada “Medicina: Ciências da Saúde e Pesquisa Interdisciplinar” em seis volumes, fomentando a forma interdisciplinar de se pensar na medicina e mais especificadamente nas ciências da saúde. É um fundamento extremamente relevante direcionarmos ao nosso leitor uma produção científica com conhecimento de causa do seu título proposto, portanto, esta obra compreende uma comunicação de dados desenvolvidos em seus campos e categorizados em volumes de forma que ampliem a visão interdisciplinar do leitor.

Finalmente reforçamos que a divulgação científica é fundamental para romper com as limitações ainda existentes em nosso país, assim, mais uma vez parabenizamos a estrutura da Atena Editora por oferecer uma plataforma consolidada e confiável para estes pesquisadores divulguem seus resultados.

Desejo a todos uma proveitosa leitura!


Benedito Rodrigues da Silva Neto

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1..... 1

A EVOLUÇÃO DO CONHECIMENTO ACERCA DAS MUTAÇÕES *TP53* E SEU IMPACTO PARA A OCORRÊNCIA DE TUMORES HEREDITÁRIOS


Larissa Dill Gazzola
Fabiana Sanson Zagonel
Juliana Ferreira da Silva
Karin Rosa Persegona Ogradowski

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.6862108091>

CAPÍTULO 2..... 8

A INFLUÊNCIA DA TERAPIA NUTRICIONAL NO TRATAMENTO DO CÂNCER


João Paulo Pereira
Helder Cardoso Tavares
Cristiane Diogenes Bandeira Bulhões
Maria Algeni Tavares Landim
Rafaela Leandro de Lima
Edna Mori

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.6862108092>

CAPÍTULO 3..... 17

A RELAÇÃO ENTRE A TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL E O CÂNCER DE MAMA: REVISÃO DE LITERATURA


Maria Josilene Castro de Freitas
Fernanda Araújo Trindade
Rodolfo Marcony Nobre Lira
Ricardo Braga de Amorim
André Carvalho Matias
Raylana Tamires Carvalho Contente
Suellen Ferreira de Moura
Gisely Nascimento da Costa Maia
Roberta Nathalie Oliveira Silva
Taynah Cristina Marques Mourão
Marcielle Ferreira da Cunha Lopes
Dandara de Fátima Ribeiro Bendelaque

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.6862108093>

CAPÍTULO 4..... 20

AGENTES ANTI-PD-1/PD-L1 NO CÂNCER DE MAMA TRIPLO NEGATIVO

Davi Fonseca Ferreira Silva
Márcia Cristina Pena Figueiredo
Geone Pimentel dos Santos Bulhões de Almeida
Bruno Coêlho Cavalcanti
Aníbal de Freitas Santos Júnior
Hemerson Iury Ferreira Magalhães
José Roberto de Oliveira Ferreira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.6862108094>

CAPÍTULO 5..... 34

ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA DO CÂNCER DE BOCA E OROFARINGE EM PACIENTES IDOSOS NO BRASIL NOS ÚLTIMOS 5 ANOS


Danilo Brito Nogueira
Leticia Ferreira Santos Brito
Maria Beatriz Meneses Melo
Elomar Rezende Moura
Yane Passos de Oliveira
Ryan Fernando Menezes
Ana Clara Gonçalves Ferreira Batista
Felipe Rafael Batista Rocha

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.6862108095>

CAPÍTULO 6..... 36

APLICAÇÃO DA AURICULOTERAPIA COMO ADJUVANTE NO TRATAMENTO DE DOR ONCOLÓGICA EM PACIENTES SUBMETIDOS À ONCOTERAPIA

Murilo Elder Ferreira Costa
Ramon Ferreira Ribeiro
Armando Sequeira Penela
Thais Gomes Mateus
Remo Rodrigues Carneiro
João Paulo Saldanha Rodrigues
Érika Poça Cardoso
Ana Caroline Menezes Nunes
Hiago Vinícius Costa Silva
Valcilene Pereira da Costa Rodrigues
Kethelen Alana Matos Costa

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.6862108096>

CAPÍTULO 7..... 46

CÂNCER DE COLO UTERINO NEUROENDOCRINO – RELATO DE CASO


Samuel Layanno de Sousa Carvalho
Lucas Santana Passos
Graciete Helena Nascimento dos Santos

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.6862108097>

CAPÍTULO 8..... 52

CHARACTERIZATION OF NEURAL PRECURSORS OBTAINED FROM HUMAN ADIPOSE- DERIVED MESENCHYMAL STEM CELLS

Nathalia Barth de Oliveira
Ana Carolina Irioda
Priscila Elias Ferreira Stricker
Bassam Felipe Mogharbel
Nádia Nascimento da Rosa
Katherine Athayde Teixeira de Carvalho

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.6862108098>

CAPÍTULO 9..... 65

DIAGNÓSTICO PRECOCE NO CÂNCER INFANTIL COMO ESTRATÉGIA PARA GARANTIR QUALIDADE DE VIDA


Beatriz Palácio Andrade
Caroline Wolff
Fernanda Lima Saldanha
Gabriel Moraes Saldanha Flor de Oliveira
Isabella Bezerra de Araújo Lacerda Lima
Letícia Amorim de Souza Nelson
Luciano Victor Vasconcelos Saldanha
Pedro Barbosa Ribeiro
Priscila Sabino dos Santos

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.6862108099>

CAPÍTULO 10..... 73

DOR TOTAL DE MULHERES COM CÂNCER DE MAMA: UM RELATO DE EXPERIÊNCIA

Maria Clara Aguiar de Oliveira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.68621080910>

CAPÍTULO 11 81

EFEITOS DA TERAPIA A LASER DE BAIXA POTÊNCIA NO TRATAMENTO DE MUCOSITE ORAL EM PACIENTES SUBMETIDOS À ONCOTERAPIA DE CABEÇA E PESCOÇO


Ramon Ferreira Ribeiro
Murilo Elder Ferreira Costa
Armando Sequeira Penela

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.68621080911>

CAPÍTULO 12..... 90

EFEITOS TERATOGENICOS CAUSADOS POR ANTI-HISTAMÍNICOS


Nara Assis Salgarello
Isadora Estefânio Coelho
Victor Rocha Moreira Antunes

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.68621080912>

CAPÍTULO 13..... 94

LEVANTAMENTO DOS EFEITOS DE ORGANOFOSFORADOS SOBRE DIFERENTES SISTEMA ORGÂNICOS

Djanira Aparecida da Luz Veronez
Pietra Mancini Seibt
William Mattana dos Santos
Larissa Dayelle Osternack


 <https://doi.org/10.22533/at.ed.68621080913>

CAPÍTULO 14..... 111

MANIFESTO DE GLIOMAS E TUMORES MALIGNOS NO SISTEMA NERVOSO

Sérgio Manuel Coelho Fernando

Lucas dos Santos de Oliveira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.68621080914>

CAPÍTULO 15..... 113


MELANOMA COM METÁSTASE CARDÍACA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Bárbara Victoria Sena de Brito

João Rafael Pereira Bezerra Cavalcanti

Louenn Santos de Rezende

Luana Maria Leite Villarim Dias

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.68621080915>


CAPÍTULO 16..... 121

METÁSTASE EM LINFONODO CERVICAL COMO APRESENTAÇÃO INICIAL DE CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS DE TONSILA PALATINA: RELATO DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA

Tiago Seiki Gushiken Petrucci

Nábia Maria Moreira Salomão Simão

Argemiro José Terra Petrucci

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.68621080916>


CAPÍTULO 17..... 132

O BAÇO E A MEDICINA REGENERATIVA

Tatiane Santos de Oliveira

Marluce da Cunha Mantovani

Sérgio Paulo Bydlowski

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.68621080917>


CAPÍTULO 18..... 152

OSTEOGENESIS IMPERFECTA: UM NOVO PANORAMA ENVOLVENDO GENÉTICA, BIOMARCADORES E DIAGNÓSTICO PRECOCE

Solange Cristina Costa Cotlinsky

Wilhan Wiznieski Munari

Pâmella Thayse de Quadros Kassies

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.68621080918>

CAPÍTULO 19..... 156

PERFIL CLÍNICO DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM CÂNCER ADMITIDOS PELO HOSPITAL NAPOLEÃO LAUREANO


Thais Andrade de Araújo

Stéphanie Araújo de Andrade

Camila Pereira Nogueira

Vanessa Messias Muniz Fachine


Ana Paula Moraes Ventura

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.68621080919>

CAPÍTULO 20..... 165

PRINCIPAIS SINTOMAS GASTROINTESTINAIS PRESENTES EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA EM TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO DE UMA CLÍNICA PARTICULAR DO DISTRITO FEDERAL


Joyce Alves Lemos
Gislaine Queiroz da Silva
Daniela de Araújo Medeiros Dias
Paulina Nunes da Silva

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.68621080920>

CAPÍTULO 21..... 170

RELAÇÃO ENTRE TABAGISMO E CÂNCER DO COLO DO ÚTERO


Beatriz Bertoletti Mota
Amanda Cechelero Cruz
Luíza Maria Rocca de Paula
Samya Hamad Mehanna

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.68621080921>

CAPÍTULO 22..... 175

TIPOS DE PAPILOMA VÍRUS HUMANO (HPV) E SUA RELAÇÃO COM O CÂNCER DE COLO UTERINO

Gabriel Matias Borges Silvério
Gabriela Martins Rosini
Giovanni Di Lascio Sperotto
Júlia Cândido Dalmolin
Maria Cecília da Lozzo Garbelini
Nicole Ton
Oscar de Almeida Júnior

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.68621080922>

CAPÍTULO 23..... 184

USO PROLONGADO DE INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS E NEOPLASIA GASTROINTESTINAL: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Crístia Rosineiri Gonçalves Lopes Corrêa
Diúle Nunes Sales
Maria Clara Lopes Rezende
Mariana Schmidt Cheaitou
Sofia d'Anjos Rodrigues
Vitor de Paula Boechat Soares

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.68621080923>

SOBRE O ORGANIZADOR..... 193

ÍNDICE REMISSIVO..... 194

Data de aceite: 01/09/2021

Data de submissão: 04/06/2021

Tatiane Santos de Oliveira

Grupo de desenvolvimento de Organóides, Centro de Inovação e Medicina Translacional (CIMTRA). Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo. Universidade Paulista UNIP
São Paulo – SP
<http://lattes.cnpq.br/1313084589327428>

Marluce da Cunha Mantovani

Grupo de desenvolvimento de Organóides, Centro de Inovação e Medicina Translacional (CIMTRA). Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina. Universidade de São Paulo
São Paulo – SP
<http://lattes.cnpq.br/4012863214487776>
<https://orcid.org/0000-0001-8502-3970>

Sérgio Paulo Bydlowski

Grupo de Lípidos, Oxidação e Biologia Celular, Laboratório de Imunologia (LIM19), Instituto do Coração (InCor), Hospital das Clínicas - HCFMUSP. Grupo de desenvolvimento de Organóides, Centro de Inovação e Medicina Translacional (CIMTRA), Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo. São Paulo – SP
Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Medicina Regenerativa (INCT-Regenera), CNPq
Rio de Janeiro, RJ
<http://lattes.cnpq.br/2153506219894492>
<https://orcid.org/0000-0002-7582-5942>

RESUMO: Introdução: O baço tem funções básicas hematológicas e imunológicas, sendo o maior órgão linfóide do organismo. É um órgão pouco estudado, comparado aos demais órgãos sólidos. Nas últimas décadas ficou evidente que a ausência total do baço, geralmente por esplenectomia, e hiposplenía estão associadas a várias doenças, tais como anemia falciforme, câncer, infecção por HIV. A diminuição da função esplênica pode predispor a eventos tromboembólicos e muitas vezes leva a deficiências imunológicas. Por exemplo, em casos clínicos de COVID-19 foi demonstrada falência esplênica; em modelo experimental de infecção por SARS-CoV-2 foi observada linfopenia clínica e atrofia esplênica. **Objetivos:** Este capítulo reúne as principais informações da atualidade sobre o baço e a sua participação na Medicina Regenerativa com o intuito de difundir o conhecimento deste órgão e as novas perspectivas de seu uso para o delineamento de estudos interdisciplinares de modelo *in vitro* de doença, triagem de drogas e tratamentos, além de sua aplicação no âmbito da Hematologia e da Imunologia. **Métodos:** Este trabalho é uma revisão bibliográfica tradicional ou narrativa da literatura que analisou estudos publicados entre os anos de 2000 a 2020, nos idiomas português e inglês, utilizando os descritores: baço, medicina regenerativa, terapia celular, engenharia tecidual, organóides, descélularização, medicina translacional. **Resultados:** Diversos avanços na área de Medicina Regenerativa e Engenharia Tecidual do baço foram observados no século XXI, onde os pesquisadores: a) criaram o primeiro dispositivo de baço artificial; b)

descobriram uma grande variedade de células-tronco adultas pluripotentes no estroma do órgão; c) comprovaram sua atuação na regeneração de células produtoras de insulina de ilhotas pancreáticas; d) elucidaram mecanismos da regeneração esplênica; e) demonstraram seu potencial uso diagnóstico em imunotoxicidade a biomateriais; f) seu uso em tratamento do acidente vascular cerebral isquêmico; g) sua capacidade de suportar a hematopoiese e mielopoiese; h) desenvolvimento de protocolos para geração de organóides esplênicos que podem ser utilizados em diversas aplicações; e, i) a geração de arcabouços biológicos de matriz extracelular esplênica descelularizada, servindo de suporte para tecido hepático, pancreático e esplênico engenheirado. **Conclusão:** O baço vem se mostrando um órgão versátil e com múltiplas aplicabilidades em Medicina Regenerativa. Podemos vislumbrar que novos estudos surgirão não só para a geração de um baço bioartificial compatível e funcional, mas também, em sua grande maioria, utilizando o baço como ferramenta de estudo e aplicação nas diversas áreas acima mencionadas.

PALAVRAS-CHAVE: baço, Medicina Regenerativa, Terapia Celular, Engenharia Tecidual, organóides, descelularização, arcabouço biológico de baço.

SPLEEN AND REGENERATIVE MEDICINE

ABSTRACT: Introduction: The spleen has basic Hematological and Immunological functions, being the largest lymphoid organ in the body. It is a poorly studied organ compared to other solid organs. In recent decades it has become evident that the total absence of the spleen, usually by splenectomy, and hyposplenism are associated with several diseases, such as sickle cell anemia, cancer, HIV infection. Decreased splenic function can predispose to thromboembolic events and often leads to immune deficiencies. For example, in clinical cases of COVID-19 splenic failure has been demonstrated; in an experimental model of infection by SARS-CoV-2 clinical lymphopenia and splenic atrophy were observed. **Objectives:** This chapter assemble the main current information about the spleen and its participation in Regenerative Medicine showing new perspectives of its use for the design of interdisciplinary studies of *in vitro* model of disease, screening of drugs and treatments, in addition to their application in the field of Hematology and Immunology. **Methods:** This work is a traditional literature review that analyzed studies published between 2000 and 2020, in Portuguese and English, using the descriptors: spleen, regenerative medicine, cell therapy, tissue engineering, organoids, decellularization, translational medicine. **Results:** Several advances in the area of Spleen Regenerative Medicine were observed in the 21st century, where researchers: a) created the first artificial spleen device; b) discovered a wide variety of pluripotent adult stem cells in the organ's stroma; c) its action in the regeneration of insulin-producing cells from pancreatic islets; d) elucidated mechanisms of splenic regeneration; e) demonstrated its potential diagnostic use in immunotoxicity to biomaterials; f) its use in the treatment of ischemic stroke; g) its ability to support hematopoiesis and myelopoiesis; h) development of protocols for the generation of splenic organoids that can be used in different applications; and, i) the generation of biological scaffolds of decellularized splenic extracellular matrix, serving as support for engineered hepatic, pancreatic and splenic tissue. **Conclusion:** The spleen has proven to be a versatile organ with multiple applications in Regenerative Medicine. We can foresee that new studies will emerge not only for the generation of a compatible and

functional bioartificial spleen, but also, for the most part, using the spleen as a study and application tool in the various areas mentioned above.

KEYWORDS: spleen, Regenerative Medicine, Cell Therapy, Tissue Engineering, organoids, decellularization, spleen biological scaffolds.

1 | INTRODUÇÃO

O baço é um órgão sólido cujas funções básicas são fundamentalmente hematológicas e imunológicas. É um órgão pouco estudado, comparado aos demais órgãos sólidos, sendo visto ainda como um órgão não vital. A rotulação do baço como não vital tem feito com que não se dê muita importância à sua remoção parcial ou completa (esplenectomia / esplenectomia total) em pacientes. Também impactou na Pesquisa Científica, onde pode-se observar bem menos investimentos no estudo do baço, inclusive na Engenharia de Tecidos, em comparação com outros órgãos.¹

Porém, trabalhos recentes relatam que o baço: a) possui uma grande variedade de células tronco adultas pluripotentes; b) tem a capacidade dar suporte à hematopoiese; c) pode ser usado em diversas abordagens em imunoterapia; d) gera arcabouços biológicos viáveis; e, ainda, e) pode ser utilizado em modelos diagnósticos. Com isso, tem atraído a atenção no setor de Pesquisas, principalmente o campo da Medicina Regenerativa.

Este capítulo reúne as principais informações da atualidade sobre o baço e a sua participação na Medicina Regenerativa, com o intuito de difundir o conhecimento deste órgão e mostrar as novas perspectivas de seu uso para o delineamento de estudos interdisciplinares de modelo *in vitro* de doença, triagem de drogas e tratamentos, além de sua aplicação no âmbito da Hematologia e da Imunologia.^{1*}

2 | METODOLOGIA

Esse capítulo foi elaborado a partir de uma revisão bibliográfica tradicional ou narrativa da literatura, de caráter descritivo, com abordagem qualitativa. Este tipo de revisão tem como objetivo descrever ou discutir o desenvolvimento ou estado da arte de um determinado assunto do ponto de vista teórico ou contextual. Apresenta uma temática mais aberta, não exigindo um protocolo rígido para sua confecção; além disso, a busca das fontes não é predeterminada. Esta categoria tem um papel fundamental para a educação continuada, pois permite ao leitor adquirir e atualizar o conhecimento sobre uma temática específica em um curto espaço de tempo.²

A coleta de dados foi feita a partir da literatura disponível nas bibliotecas informatizadas, incluindo: *Scientific Eletronic Library Online* - SciELO, Biblioteca Digital USP – Teses, Biblioteca Virtual de Saúde – BIREME e *National Library of Medicine* –

¹ Esta revisão faz parte do projeto de Iniciação Científica da primeira autora, pelo Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) – Processo 136832/2020-2 (2020-2021).

PubMed. Os critérios para seleção das publicações foram relacionados a baço, Medicina Regenerativa, Terapia Celular, Engenharia Tecidual, organóides, descellularização, Medicina Translacional. Estudos publicados entre os anos de 2000 a 2020, nos idiomas português e inglês.

3 | REVISÃO DA LITERATURA

3.1 O Baço

O baço é um órgão encontrado em praticamente todos os vertebrados, desempenhando um papel na homeostase eritrocitária, no metabolismo do ferro, além de atuar como um filtro e na geração de respostas imunes antígeno-específicas que protegem o corpo contra infecções bacterianas, virais e fúngicas transmitidas pelo sangue. É o maior órgão linfóide do organismo, pesando cerca de 150 a 200 gramas, localizado no hipocôndrio esquerdo, sob a proteção da arcada costal, apresentando uma relação anatômica com o fundo do estômago, pólo superior do rim esquerdo e a cauda do pâncreas. Suas funções básicas são fundamentalmente hematológicas e imunológicas.³

3.1.1 Breve Histórico

O baço foi por muitos séculos considerado um órgão misterioso com funções incertas. As primeiras descrições do baço datam de tempos remotos, uma das mais antigas é de por volta de 1500 a.C. no papiro de Ebers. O termo baço, através de análise etimológica, indica que as palavras usadas para indicar o órgão nas diferentes línguas estavam relacionadas principalmente à sua anatomia (forma e cor) do que à sua função, uma vez que esta ainda era desconhecida. O baço foi associado inicialmente a um reservatório de líquidos estritamente ligado à digestão estomacal e, em diferentes culturas, à melancolia e à tristeza pelo acúmulo de bile negra. Sua descrição anatômica detalhada foi feita pela primeira vez por Vesalius durante a Renascença, e posteriormente implementada com a descrição de sua estrutura microscópica por Marcello Malpighi no século XVII. Os primeiros relatos de caso relacionados às funções e patologia do baço discorriam sobre causas comuns de esplenomegalia, como infecção por malária e ruptura traumática. No início do século XIX, resumiu-se as principais características e funções do baço e os conceitos fundamentais de hipo e hiperesplenismo, juntamente com as evidências cumulativas da relação entre a remoção do baço e o aumento da suscetibilidade a infecções e tromboembolismo.^{1,4}

3.1.2 Embriogênese esplênica

A origem embrionária do baço em humanos tem início na 5ª semana de gestação a partir da mesoderme esplênica intraembrionária. Entre a 6ª e 7ª semanas de desenvolvimento, a rotação do estômago e o desenvolvimento do mesogástrio dorsal causam o movimento

do baço de sua localização original no plano mediano em direção ao lado esquerdo da cavidade abdominal. No final da 12ª semana, a atividade hematopoiética, que era exercida pelo fígado, é reduzida, e o baço assume essa função até a 28ª semana de gestação, quando a medula óssea se torna o principal local deste processo. Além disso, durante o período fetal inicial o baço tem morfologia lobular (baço lobulado), que vai desaparecendo lentamente e não é mais observável no nascimento.⁵⁻⁷

3.1.3 *Histologia*

O baço é circundado por uma camada fibroelástica (peritônio visceral) e possui duas superfícies: a visceral e a diafragmática. A visceral possui áreas com protuberâncias associadas aos órgãos adjacentes ao baço como o estômago, pâncreas, cólon e rins.⁶ Na região central dessa superfície visceral existe uma fissura denominada hilo, que traz o acesso a veias, artéria e componentes nervosos esplênicos. Já a superfície diafragmática é completamente arqueada e uniforme e está intimamente relacionada com o inferior do diafragma.⁷

O abastecimento de sangue arterial ocorre através da artéria esplênica, que alcança o baço pela conexão esplenorrenal, onde a origem arterial é do tronco celíaco, que surge a partir da aorta abdominal. A drenagem venosa ocorre pela veia esplênica (na qual a veia mesentérica inferior termina), que ao se unificar com a veia mesentérica superior dá origem à veia porta. A inervação ocorre pelos nervos autônomos do plexo celíaco, que abastecem o baço tanto com nervos simpáticos quanto parassimpáticos. Esses nervos formam o plexo esplênico, que chegam ao hilo ao longo da artéria esplênica e seus ramos.⁷ A região do hilo é ilustrada de forma esquemática na Figura 1.

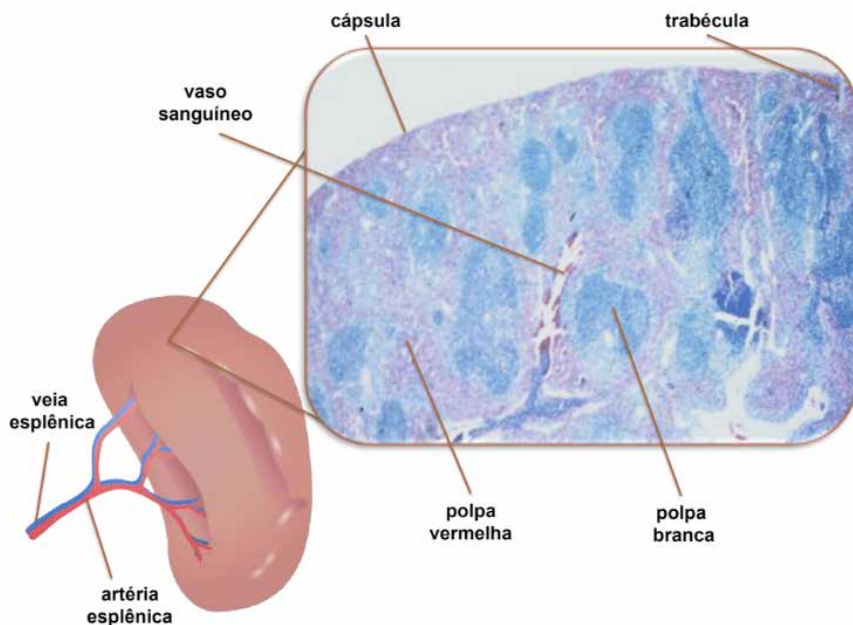


Figura 1.: **O Baço - anatomia e histologia.** A Figura ilustra o baço macroscopicamente. A Figura também ilustra microscopicamente a distribuição do parênquima e do estroma, destacando a cápsula esplênica, as trabéculas, a polpa branca e a polpa vermelha, além da presença dos vasos sanguíneos.

Fonte: os autores, utilizando um molde disponível gratuitamente em: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:201405_spleen.png.

Histologicamente o baço pode ser dividido em parênquima e estroma. O parênquima é a parte funcional do tecido, dividido por sua vez em polpa branca e polpa vermelha. O estroma contém os componentes que mantêm a estrutura do órgão, e compreende a cápsula (camada fibroelástica), as trabéculas e uma extensa rede de fibras reticulares compostas por tecido conjuntivo.⁹ (Figura 1) Na composição de um corte histológico de baço, é possível observar as seguintes estruturas na polpa branca: bainha periarteriolar, onde os linfócitos T estão em maior número, e folículos linfoides, onde temos a presença de um centro germinativo com predominância de linfócitos B. Na polpa vermelha temos a presença de artérias, cordões e sinusóides esplênicos.^{8,9}

3.1.4 Fisiologia

As funções básicas do baço, como acima já assinalado, são fundamentalmente hematológicas e imunológicas. Já foi previamente reportado que sua função fagocitária representa 25% do total de fagocitose do organismo, e que a sua ausência provoca uma incapacidade na remoção de bactérias e células revestidas por anticorpos da circulação, além de ser possível observar um retardo no aparecimento e títulos máximos mais baixos de anticorpos.¹

A função hematológica do baço é realizada pela polpa vermelha, que tem em sua estrutura um sistema venoso complexo que lhe dá a capacidade de remoção de hemácias e plaquetas alteradas, mesmo que por envelhecimento, mantendo assim sua homeostase. Essa dinâmica tem início quando o sangue chega aos cordões da polpa vermelha; nesses cordões existem inúmeros macrófagos que irão fagocitar as células alteradas que ficaram presas na estrutura da polpa vermelha. Os macrófagos as degradam, e os constituintes celulares que estão no interior do macrófago são reutilizados em outros locais, como, por exemplo, o ferro, que será reutilizado na hematopoiese pela medula óssea ou na síntese de biliverdina hepática, que originará a bilirrubina.⁵⁻¹²

Já a função imunológica do baço é desenvolvida pela polpa branca que é organizada em nódulos linfoides, com compartimentos de células T e B, ao redor dos vasos arteriais ramificados, de modo que se assemelha à estrutura de um linfonodo. A correta organização e manutenção da polpa branca é controlada por quimiocinas específicas que atraem células T e B para seus respectivos domínios, estabelecendo zonas específicas dentro da polpa branca. A zona de células T é chamada de bainha linfóide periarteriolar porque se forma em torno da arteríola central que atravessa a polpa branca em direção a fronteira com a polpa vermelha. As zonas de células B são os folículos e centro germinativo durante a resposta imunológica ativa.⁵⁻¹²

As células B tem seu papel essencial na imunidade humoral, mas além disso medeiam / regulam muitas outras funções essenciais para a homeostase imune, como: apresentação de antígenos para células T, coestimulação de células T, manutenção do balanço de citocinas, regulação de células dendríticas, produção de citocinas, organogênese de tecidos linfoides, imunidade tumoral, rejeição a transplantes e reparo tecidual. Além disso, é descrito na literatura que alterações no desenvolvimento de células B levam a certos tipos de imunodeficiência congênita, leucemia / linfoma e doença autoimune.¹³

Uma vez danificado, o baço tem a capacidade de se regenerar, bem como a capacidade de autotransplante em outras partes do corpo, um processo conhecido como esplenose. Assim, esse crescimento regenerativo do baço é frequentemente aproveitado na Medicina para regenerar baços danificados por meio de uma esplenectomia parcial, subtotal e até mesmo em autotransplante esplênico.¹⁴

3.2 Medicina Regenerativa

A definição mais utilizada para a Medicina Regenerativa é o uso de diferentes campos da ciência manuseando células, principalmente células tronco, ou produtos orgânicos que tem um grande potencial de diferenciação além da engenharia de tecido para restaurar, manter, melhorar ou substituir órgãos, devolvendo assim as suas funções perdidas devido a uma doença base. Postula-se que qualquer produto biológico com competência de estimular o recrutamento de células-tronco, proteínas e outros fatores de regeneração tecidual pertencem a área de Medicina Regenerativa. Assim, a Medicina Regenerativa tem

como base a recuperação, substituição ou a reconstrução de tecidos, e é baseada em três grandes pilares: engenharia de tecidos, biomateriais e terapia celular.¹⁵⁻¹⁸

Mesmo com os avanços obtidos na Medicina nos últimos anos, algumas lesões patológicas não são completamente recuperadas, diminuindo assim a qualidade de vida do paciente. Assim, estudos nessa área tem se aperfeiçoado nos últimos anos, utilizando inúmeras abordagens como enxertos, materiais, arcabouços, fatores peptídicos de crescimento e diferenciação celular, que controlam a formação dos tecidos e manipulação de fontes celulares.^{19, 20}

A abrangência desta inovação favorece a otimização de tecidos e órgãos para o tratamento de tecidos injuriados ou degenerados.²¹⁻²³ Mais recentemente voltou-se a atenção para as células-tronco pluripotentes induzidas (iPSCs, do inglês *induced pluripotent stem cells*) que tornam a terapia celular com células autólogas uma expectativa da realidade para a medicina translacional, e esses avanços estão cada vez mais rápidos a caminho da prática clínica.²⁴

Em Medicina Regenerativa a restauração das funcionalidades do órgão através do uso de células é chamada de Terapia Celular. Atualmente as mais usadas são as células-tronco, que estão divididas em: células residentes, progenitoras adultas multipotentes e as embrionárias, além de bombas de fatores tróficos que tem a capacidade de estimular as células-tronco residentes para proliferar e diferenciar no tecido alvo.^{24, 25}

Assim como o transplante de órgãos, a Terapia Celular é indicada, porém com uma vantagem de não ter a necessidade de uma complicada cirurgia, e ainda alcançar um público maior diminuindo assim a fila dos transplantes.²⁵

Atualmente existem algumas terapias já estabelecidas como as terapias de sangue²⁶, pele artificial derivada de queratinócitos²⁷, implante de condrócitos autólogos em defeitos condrais²⁸, células do limbo corneano²⁹ e transplante de ilhotas pancreáticas.³⁰

3.3 O Baço na Medicina Regenerativa

Pelo fato do baço desempenhar um papel vital na filtração do sangue, um dos maiores fatores de motivação para o desenvolvimento de um dispositivo de baço bioartificial ou artificial são seus benefícios potenciais no tratamento da sepse. A sepse é causada pela disseminação descontrolada de patógenos infecciosos e liberação de toxinas, levando ao desenvolvimento de uma Síndrome de Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS). A sepse é responsável anualmente por cerca de 8 milhões de mortes decorrentes de complicações e acometimento de 18 milhões de pacientes, em todo o mundo.³¹

Em 2008, Grikscheit *et al.*¹⁴ comprovaram que miniestructuras funcionais de baço engenheirado protegiam ratos esplenectomizados contra septicemia bacteriana de forma superior a ratos que foram transplantados com fatias de baço (similar ao auto transplante empregado na clínica médica). Mostraram a capacidade de sobrevivência superior (85,7%) no grupo que recebeu os minibaços engenheirados em comparação com 71,43% do grupo

que recebeu apenas as fatias de baço¹⁴, sendo o primeiro relato na literatura de um tecido engenheirado de baço.

Em 2015, temos a publicação da criação do primeiro dispositivo de baço artificial criado. Os autores descrevem o desenvolvimento de um dispositivo de hemoadsorção extracorpórea para terapia de sepse, que emprega filtros de fibra oca de polissulfona ou polietersulfona disponíveis comercialmente, semelhantes aos usados clinicamente para hemodiálise, revestidos covalentemente com uma forma geneticamente modificada da opsonina humana, permitindo a remoção de uma ampla gama de patógenos e endotoxinas do fluxo sanguíneo sem necessitar determinar sua primeira a sua identidade, alcançando a eficácia de 90-99%.³¹

Além desse papel na filtração sanguínea, o baço possui uma grande variedade de células-tronco adultas pluripotentes em seu estroma, o que vem atraindo o setor de pesquisas, principalmente o campo da Medicina Regenerativa. Essa variedade de células-tronco inclui células-tronco neurais³², hematopoiéticas^{33,34}, células-tronco produtoras de matriz óssea^{35,36}, e pode também contribuir na regeneração de células produtoras de ilhotas pancreáticas auxiliando na cura do diabetes³⁷⁻³⁹, assim como o uso de células estromais do baço para a regeneração do próprio órgão⁴⁰. Existem igualmente outros estudos significativos que utilizam o baço para dar continuidade a pesquisas de regeneração tecidual como auxiliar na identificação da imunotoxicidade de Biomateriais.⁴¹

Atualmente, o baço vem sendo usado como um alvo relevante na terapia com células-tronco para o acidente vascular cerebral isquêmico, graças à sua relação imunomoduladora sistêmica, devido à ativação no sistema nervoso autônomo e liberação de antígenos e quimiocinas no sistema nervoso central que fazem a comunicação entre cérebro e baço.⁴²

Outra linha de pesquisa que vem chamando atenção deriva da capacidade do baço em suportar a hematopoiese em estado estacionário fisiológico. Já é de conhecimento que o baço pode assumir essa função em duas situações: a primeira é na vida intrauterina, onde exerce essa função por um curto período e, a segunda, é após alguma patologia ou estresse fisiológico na medula óssea, pois existe a presença de células-tronco hematopoiéticas na polpa vermelha do estroma esplênico. Assim, uma comparação de vários estudos sobre o baço, demonstram que ele suporta a hematopoiese, sugerindo que a transfusão de células-tronco hematopoiéticas da medula para esse órgão, pode garantir a manutenção e regeneração dessas células no organismo trazendo esperança para pacientes que passaram por tratamentos mieloablativos, além de abrir novas opções terapêuticas para pacientes imunocomprometidos que necessitam de imunoterapias para o tratamento de suas patologias.⁴³

Existem ainda pesquisas, que investigam a capacidade do baço de suportar a hematopoiese *in vitro* e a mielopoiese.^{33, 34} Um dos estudos, onde, embora o foco principal tenha sido a identificação de células do estroma que refletem células reticulares perivasculares semelhantes às descritas na medula óssea, também confirmam que

algumas frações do estroma têm capacidade de expandir progenitores hematopoiéticos.³³ O segundo estudo segue a mesma linha, onde mostram que o baço contém tipos de células do estroma que podem funcionar como um nicho para células-tronco hematopoiéticas e células progenitoras que apoiam o desenvolvimento restrito de vários tipos de células mieloides. Identificando o baço como um local competente para suportar a mielopoiese e pode atuar como um reservatório para células-tronco hematopoiéticas e células progenitoras.³⁴

A ideia da existência de células-tronco no baço não é nova; porém, a novidade é em seu uso em Medicina Regenerativa, atualmente existem pesquisas em modelos experimentais que revelam que o baço abriga uma variedade de células-tronco, não apenas aquelas que podem se diferenciar em células do sangue, mas também aquelas que podem produzir matriz óssea ou se desenvolver em células de ilhotas pancreáticas (produtoras de insulina células).³⁵

Embora não haja consenso sobre quais tipos de células são responsáveis pela regeneração das ilhotas e como as ilhotas se regeneram, estudos sugerem a atuação das células-tronco adultas do baço. Em 2001, Ryu *et al.*⁴⁴ relatam a existência de uma subpopulação de células-tronco de ilhotas em baço, em camundongos. E que, após sua infusão em um hospedeiro doente, podem migrar para o pâncreas e se tornar ilhotas funcionais que restauram os níveis de açúcar no sangue ao normal.⁴⁴ Além disso, estudos mostram a importância do baço como local ideal para o transplante de ilhotas, bem como fonte de células-tronco mesenquimais.^{37,38} Assim, o uso dessas células-tronco adultas também contorna as dificuldades práticas e as controvérsias éticas do uso de células-tronco embrionárias.

Também já foi reportado que o baço também pode ser utilizado para a análise da imunotoxicidade de Biomateriais. Em 2012, Shieh *et al.*⁴¹, buscaram desenvolver um novo método de avaliação da resposta imune sistêmica de biomateriais através da contagem de células CD4⁺ e CD8⁺ no tecido esplênico. Os biomateriais selecionados foram implantados no subcutâneo de ratos que posteriormente foram esplenectomizados, e realizada a contagem celular. Como resultado, os autores não obtiveram diferenças significativas dos biomateriais implantados, e afirmam ser o primeiro estudo sobre linfócitos citotóxicos no baço para quantificar a resposta imune sistêmica a um biomaterial.⁴¹

A embriogênese do tecido esplênico também é de grande interesse para a Medicina Regenerativa. Em 2014, Tan & Watanabe⁴⁵ demonstraram por meio de transplante de cápsulas de baço neonatal murino que, em contraste com as fatias do baço, as células do estroma sozinhas são capazes de regeneração do tecido do baço, e que este processo é estritamente mediado pela via de linfotóxica.⁴⁵ O desenvolvimento do tecido linfoide é determinado por interações entre as células do tecido linfoide organizador do estroma e as células indutoras do tecido linfoide hematopoiético. A falha das células do tecido linfoide organizador do estroma em receber os sinais de ativação apropriados durante a embriogênese por meio do envolvimento da linfotóxica leva a uma cessação completa

do linfonodo, identificando-o como uma população estromal chave para a organogênese do tecido linfóide. Em 2017, os mesmos pesquisadores identificaram um tipo de célula organizadora do estroma do baço MAdCAM-1 + CD31 + CD201 + crítica para a formação de novo tecido. Esta descoberta forneceu uma visão sobre a regulação da organogênese do tecido do baço pós natal e pode ser explorada no desenvolvimento de terapias regenerativas do baço.⁴⁰

3.3.1 Organóides de baço

Organóides, ou popularmente “miniórgãos”, são cultivados de maneira tridimensional (3D) em laboratórios especializados em Medicina Regenerativa. Eles têm atraído a atenção como modelos ideais de doença, que devem recapitular a estrutura e o perfil genético do tecido em estudo, representar a heterogeneidade e os diferentes estágios da doença e responder aos estímulos de maneira fisiológica.

O desenvolvimento de Organóides de baço é vantajoso em vários aspectos como o estudo da fisiologia e fisiopatologias esplênicas, autotransplantes que podem reduzir o risco de rejeição, abordagens em imunoterapia, além de ter uma acessibilidade experimental mais fácil e atuar na redução do uso de animais de laboratório.^{14, 46-52}

Os organóides constituem um novo termo de modelo *ex vivo* que se refere a um grupo de células crescendo como uma estrutura 3D, sendo gerados a partir de tecidos primários, células-tronco embrionárias ou células-tronco pluripotentes, com capacidade de autorrenovação e auto-organização, mantendo aparência e funcionalidade como a do tecido original.^{49,50} Reproduzem uma ou mais características do órgão de origem e podem ser produzidos a partir de células de tecidos saudáveis ou não, de diversos órgãos. O grande diferencial do uso desse tipo de cultura é poder ter em um organoide vários tipos celulares, o que significa que a cultura 3D se assemelha muito ao tecido *in vivo* saudável e do tecido tumoral, favorecendo a pesquisa de uma terapia mais personalizada.^{46, 52}

Com as funções de homeostase hematológicas e imunológicas do baço, os traumas, doenças e ressecções desse órgão trazem grandes problemas infecciosos ao indivíduo, pois ele fica muito mais suscetível e leva a uma alta taxa de mortalidade.^{49,50} Dessa forma, organóides de baço podem ser utilizados, por exemplo, em Medicina Translacional com o objetivo de reduzir o número de mortes. Além disso, os organóides podem ser utilizados para estudos da biologia do desenvolvimento humano e estudos funcionais.^{46, 52}

Existe ainda a possibilidade de aplicação em testes de *screening* de drogas e a análise individual de fármacos em sistema microfisiológico ou chips humanos que reproduz de forma fiel toda a resposta fisiológica de medicamentos, melhorando os estudos clínicos para seres humanos, atuando na redução/extinção dos testes realizados em animais.⁵⁰

Podemos ainda, com os organóides de baço, desenvolver estudos imunológicos sobre o órgão, que pode nos trazer respostas úteis sobre o desenvolvimento e diferenciação

da função imunológica do baço.⁵¹

Conforme já mencionado anteriormente, em 2008, Grikscheit *et al.*¹⁴ comprovaram que mini-baços engenheirados protegiam ratos esplenectomizados contra septicemia bacteriana. Esses mini-baços são os organoides de baço, que foram engenheirados em arcabouços de polímero hidrolisado biodegradável de ácido poliglicólico com ácido láctico poli-L em formato de tubo. A técnica utilizada para a geração desses organoides de baço foi desenvolvida a partir de protocolos desenvolvidos anteriormente pelo grupo para a geração de organoides de intestino e cólon sigmóide.¹⁴

Em 2016, Purwada e Singh⁵¹ criam organoides imunológicos com o objetivo de compreender a evolução e produção de células B e anticorpos, e para isso é desenvolvido em um biomaterial gelatinoso onde são acondicionados os esplenócitos, que são os glóbulos brancos presentes no baço. Porém, é importante ressaltar que no artigo em questão não é mencionado em nenhum momento a criação efetiva de um organoide de baço, mas sim de um organoide imunológico semelhante a um centro germinativo utilizando células esplênicas específicas.⁵¹

Já em 2019, Gee *et al.*⁴⁹, inovam criando um modelo de Organoide de baço misto, combinando componentes esplênicos totais humanos e murinos (células da polpa branca e vermelha) pela digestão enzimática com colagenase, em um arcabouço de polímero hidrolisado biodegradável de ácido poliglicólico com ácido láctico poli-L com o objetivo final de implantar em camundongos esplenectomizados. Os resultados dos testes imunológicos, histológicos e sanguíneos realizados nos camundongos após a implantação do tecido engenheirado foram positivos, indicando que as unidades de Organoides de baço eram funcionais.⁴⁹

3.3.2 Matriz Extracelular descelularizada de baço

Conforme visto anteriormente, a associação de unidades esplênicas funcionais em associação a arcabouços é bastante promissora. Além de arcabouços feitos de biomateriais naturais e sintéticos, o arcabouço biológico, proveniente de matriz extracelular descelularizada é uma alternativa muito atraente em Medicina Regenerativa. A matriz extracelular (MEC) é responsável por manter a arquitetura tridimensional de um tecido, composta por uma série de proteínas fibrosas, glicosaminoglicanos e glicoproteínas, que é variada de acordo com a função e características do órgão, atuando no comportamento celular, oferecendo um ambiente químico e estrutural ideal para manutenção da homeostase tecidual.⁵³⁻⁵⁵ Assim, o intuito da utilização do arcabouço seria de reproduzir tais aspectos, onde a utilização da MEC traria inúmeros benefícios, sendo uma das melhores maneiras para se obter sucesso na produção de tecidos tridimensionais e auxiliando na regeneração de injúrias teciduais sintéticos.⁵⁵

Para a utilização da MEC como um arcabouço biológico, essa MEC precisa ser

utilizada sem a presença de células; para isso, é utilizada a técnica de descclularização, com isso evitando uma resposta imunológica negativa do hospedeiro após implantação. Em 1973, foi realizado o primeiro relato de tecido descclularizado para o uso clínico em indivíduos com queimaduras.⁵³ Nos dias atuais o seu uso foi expandido para outras enfermidades como doenças no miocárdio, músculo esquelético, tendão, cartilagem, osso, tecidos neurais, derme, pâncreas, fígado, pulmão, entre outras aplicações. Existem atualmente diversas técnicas efetivas para descclularização de tecidos, e após esse processo podem ainda ser usadas em forma de hidrogéis, folhas 2D, pó, e até mesmo em sua estrutura original; a escolha do tipo de MEC descclularizada vai depender da aplicação desejada.^{53,54}

Em 2015, Xiang *et al.*⁵⁶, conseguiram realizar a descclularização de baço de rato (órgão total) através da associação de métodos, iniciando pelo congelamento (agente físico); seguido da perfusão com diversas soluções, incluindo: tripsina e ácido etilenoglicol-bis-aminoetilertetracético - EGTA (agentes biológicos); água destilada, detergente Triton X-100, solução salina tamponada com fosfato – PBS, ácido peracético e etanol (agentes químicos). Seus resultados mostram a geração de um arcabouço esplênico descclularizado, com a preservação dos componentes da matriz extracelular e arquitetura original do tecido, apresentando características estruturais e funcionais da rede microvascular nativa e biocompatibilidade. Evidenciaram que é possível gerar um arcabouço de matriz extracelular esplênica decclularizada tridimensional com um potencial considerável na Medicina Regenerativa e Engenharia de Tecidos, abrindo caminhos para novas possibilidades de estudos na área.⁵⁶

Recentemente, em 2019, o mesmo grupo conseguiu utilizar o arcabouço gerado de baço murino para a recclularização com hepatócitos de rato. Esse arcabouço foi recoberto com heparina, mostrando exercer efeitos anticoagulantes de curto prazo e compensar em um certo grau a função hepática. Esse estudo mostra que a matriz descclularizada de baço pode ser utilizada para a construção de um fígado bioartificial para transplantes.⁵⁷

Já em 2020, Zanardo *et al.*⁵⁸, conseguiram realizar a descclularização de baço de rato (órgão total) através da perfusão com solução salina tamponada com fosfato (PBS) com heparina e detergentes dodecil sulfato de sódio (SDS) e Triton X-100. O resultado foi promissor, pois através de testes histológicos, testes de DNA residual, e quantificação de colágeno e glicosaminoglicanos foi demonstrado que os componentes essenciais da MEC foram preservados. Os arcabouços descclularizados foram recclularizados com células estromais de baço de ratos neonatos, mostrando que a capacidade de adesão e proliferação dessas células no arcabouço. Assim, este trabalho demonstrou um método simples e eficiente para descclularização do baço visando sua reconstrução, podendo suportar a adesão e proliferação celular e manter a viabilidade das células após a recclularização, permitindo novos estudos visando a geração de um baço bioartificial.⁵⁸

Os principais marcos históricos de pesquisa científica em Medicina Regenerativa do

Baço estão elencados na Figura 2.



Figura 2.: **Linha do tempo histórica.** Linha do tempo com fatos históricos importantes para pesquisa científica em Medicina Regenerativa do Baço. MCT: Ministério de Ciências e Tecnologia.

4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Medicina Regenerativa surge como uma excelente alternativa para regenerar, reparar ou substituir órgãos e tecidos doentes ou ausentes. A rotulação do baço como órgão não vital impactou no desenvolvimento de pesquisas científicas na área, em comparação com outros órgãos. Porém, nas últimas décadas, evidenciou-se que a ausência total do baço, geralmente por esplenectomia, e hiposplenia, estão associadas a várias doenças, tais como anemia falciforme, câncer e infecção por HIV. Além disso, a deficiência da função esplênica pode predispor a eventos tromboembólicos e muitas vezes leva a deficiências imunológicas. Ademais, recentemente no ano de 2020, falência esplênica foi demonstrada em casos de doença por Coronavírus 2019 (COVID-19) e em modelo experimental de infecção por SARS-CoV-2, onde foi observada atrofia esplênica, bem como linfopenia clínica.

O século XXI foi marcado por diversos avanços na área de Medicina Regenerativa do baço, com a criação do primeiro dispositivo de baço artificial, descoberta da grande variedade de células-tronco adultas pluripotentes em seu estroma, incluindo células-tronco neurais, hematopoiéticas, produtoras de matriz óssea, sua contribuição na regeneração de células produtoras de insulina de ilhotas pancreáticas, e presença de células estromais para a regeneração do próprio órgão. Além disso, outros estudos foram significativos em utilizar o baço na identificação da imunotoxicidade, em biomateriais, no tratamento do

acidente vascular cerebral isquêmico e no suporte da hematopoiese e mielopoiese. Ainda, vale ressaltar os estudos envolvendo o desenvolvimento de protocolos para geração de organoides esplênicos e arcabouços de matriz extracelular esplênica descelularizada.

Com isso, podemos perceber que o baço vem atraindo a atenção no setor de Pesquisas, principalmente o campo de Medicina Regenerativa, por conta de sua versatilidade de aplicação nas mais diversas áreas acima citadas. Pode-se dizer, então, que o órgão que sempre foi menosprezado e pouco estudado agora vem chamando a atenção cada vez mais no meio científico pelo seu uso potencial, com aplicações cada vez mais promissoras.

REFERÊNCIAS

1. Paraskevas GK, Koutsouflianiotis KN, Nitsa Z, Demesticha T, Skandalakis P. **Knowledge of the anatomy and physiology of the spleen throughout Antiquity and the Early Middle Ages.** *Anat Sci Int.* [Internet] 2016 [citado 2019 Mai 14] 91(1):43-55. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12565-015-0305-y>
2. Rother ET. **Revisão sistemática X revisão narrativa.** *Acta paul. enferm.* [Internet]. 2007 [citado 2021 Mar 22]; 20(2): v-vi. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-21002007000200001&lng=en
3. Schlittler LA, Dallagasperina VW. **Non-parasitic splenic cysts.** *Rev Col Bras Cir.* [Internet] 2010 [citado 2020 Fev 18] 37(6):442-446. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-69912010000600011&lng=en&nrm=iso&tlng=en
4. Riva MA, Ferraina F, Paleari A, Lenti MV, Di Sabatino A. **From sadness to stiffness: the spleen's progress.** *Intern Emerg Med.* [Internet] 2019 [citado 2021 Mar 18] 14(5):739-743. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11739-019-02115-2>
5. Chadburn A. **The spleen: anatomy and anatomical function.** *Semin Hematol.* [Internet] 2000 [citado 2021 Mar 27] 37(1):13-21. Disponível em <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0037196300901136?via%3Dihub>
6. Mebius RE, Kraal G. **Structure and function of the spleen.** *Nat Rev Immunol.* [Internet] 2005 [citado 2021 Mar 26] 5(8):606-16. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nri1669>
7. Varga I, Babala J, Kachlik D. **Anatomic variations of the spleen: current state of terminology, classification, and embryological background.** *Surg Radiol Anat.* [Internet] 2018 [citado 2021 Mar 26] 40(1):21-29. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00276-017-1893-0>
8. Chauveau A, Pirogova G, Cheng HW, De Martin A, Zhou FY, Wideman S. et al. **Visualization of T Cell Migration in the Spleen Reveals a Network of Perivascular Pathways that Guide Entry into T Zones.** *Immunity.* [Internet] 2020 [citado 2020 Dez 3] 52(5):794-807. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7237890/>
9. Steiniger BS. **Human spleen microanatomy: why mice do not suffice.** *Immunology.* [Internet] 2015 [citado 2021 Mar 23] 145(3):334-346. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4479533/>

10. Skandalakis PN, Colborn GL, Skandalakis LJ, Richardson DD, Mitchell WE Jr, Skandalakis JE. **The surgical anatomy of the spleen.** Surg Clin North Am. [Internet] 1993 [citado 2019 Mai 14] 73(4):747-68. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0039610916460834?via%3Dihub>
11. Vandevelde K. **Immunological barriers: Functional histology of the spleen.** Vet J. [Internet] 2015 [citado 2019 Mai 14] 205(1):3-4. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1090023315001756?via%3Dihub>
12. Lewis SM, Williams A, Eisenbarth SC. **Structure and function of the immune system in the spleen.** Sci Immunol. [Internet] 2019 [citado 2020 Fev 17] 4(33):eaau6085. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6495537/>
13. Huch M, Knoblich JA, Lutolf MP, Martinez-Arias A. **The hope and the hype of organoid research.** [Internet] 2017 [citado 2020 Fev 17] 144(6):938-941. Disponível em: <https://journals.biologists.com/dev/article/144/6/938/48390/The-hope-and-the-hype-of-organoid-research>
14. Grikscheit TC, Sala FG, Ogilvie J, Bower KA, Ochoa ER, Alsberg E, et al. **Tissue-engineered spleen protects against overwhelming pneumococcal sepsis in a rodent model.** J Surg Res. [Internet] 2008 [citado 2021 Mar 25] 149(2):214-8. Disponível em: [https://www.journalofsurgicalresearch.com/article/S0022-4804\(08\)00015-2/fulltext](https://www.journalofsurgicalresearch.com/article/S0022-4804(08)00015-2/fulltext)
15. Sampogna G, Guraya Y, Forgione A. **Regenerative medicine: Historical roots and potential strategies in modern medicine.** J Microsc Ultrastruct. [Internet]. 2015 [citado 2021 Fev 10]; 3(3):101-107 Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6014277/>
16. Porcellini A. **Regenerative medicine: a review.** Rev Bras Hematol Hemoter. [Internet]. 2009 [citado 2021 Mar 06]; 31(2):63-66. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842009000800017&lng=en.
17. Muraca M, Piccoli M, Franzin C, Tolomeo AM, Jurga M, Pozzobon M, et al. **Diverging Concepts and Novel Perspectives in Regenerative Medicine.** Int J Mol Sci. [Internet] 2017 [citado 2021 Mar 15]; 18(5):1021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5454934/>
18. Mason C, Dunnill P. **A brief definition of regenerative medicine.** Regen Med. [Internet] 2008 [citado 2021 Mar 20]; 3(1): :1-5. Disponível em: https://www.futuremedicine.com/doi/full/10.2217/17460751.3.1.1?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org
19. Stoltz JF, Decot V, Huseltein C, He X, Zhang L, Magdalou J, et al. **Introduction to regenerative medicine and tissue engineering.** Biomed Mater Eng. [Internet]. 2012 [citado 2021 Fev 5]; 22 (1-3): 3-16. Disponível em: <https://content.iospress.com/articles/bio-medical-materials-and-engineering/bme684>
20. Fisher MB e Mauck RL. **Tissue Engineering and Regenerative Medicine: Recent Innovations and the Transition to Translation.** Tissue Eng Part B Rev. [Internet]. 2013 [citado 2021 Fev 5]; 19(1): 1-13. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3564480/>
21. Langer R e Vacanti JP. **Tissue engineering. Science.** [Internet]. 1993 [citado 2021 Fev 5]; 260(5110):920-926. Disponível em: <https://science.sciencemag.org/content/260/5110/920>

22. Griffith LG e Naughton G. **Tissue engineering: current challenges and expanding opportunities.** Science. [Internet]. 2002 [citado 2021 Fev 5]; 295(5557): 1009-1023. Disponível em: <https://science.sciencemag.org/content/295/5557/1009.long>
23. Orlando G, Baptista P, Birchall M, De Coppi P, Farney A, Guimaraes-Souza NK, et al. **Regenerative medicine as applied to solid organ transplantation: current status and future challenges.** Transpl Int. [Internet]. 2010 [citado 2021 Fev 5]; 24(3):223-255. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3817209/>
24. Wobma H e Vunjak-Novakovic G. **Tissue Engineering and Regenerative Medicine 2015: A Year in Review.** Tissue Eng Part B Rev. [Internet]. 2016 [citado 2021 Fev 5]; 22(2):101-13. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4817587/>.
25. Sánchez A, Schimmang T, García-Sancho J. **Cell and tissue therapy in regenerative medicine.** Adv Exp Med Biol. [Internet] 2012 citado 2021 Mar 20]; 741 :89-102. Disponível em: https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-1-4614-2098-9_7
26. Freire MRM, da Silva PMC, Azevedo AR, Silva DS, da Silva RBB, Cardoso JC. **Comparative Effect between Infiltration of Platelet-rich Plasma and the Use of Corticosteroids in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Prospective and Randomized Clinical Trial.** Rev Bras Ortop (Sao Paulo). [Internet] 2020 [citado 2021 Mar 09]; 55(5):551-556. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7575359/>
27. Tharakan S, Pontiggia L, Biedermann T, Böttcher-Haberzeth S, Schiestl C, Reichmann E, Meuli M. **Transglutaminases, involucrin, and lorocrin as markers of epidermal differentiation in skin substitutes derived from human sweat gland cells.** [Internet] 2010 [citado 2021 Mar 29]; 26(1):71-7. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00383-009-2517-5>
28. Mistry H, Connock M, Pink J, Shyangdan D, Clar C, Royle P, et al. A, Waugh N. **Autologous chondrocyte implantation in the knee: systematic review and economic evaluation.** Health Technol Assess. [Internet] 2017 [citado 2021 Mar 29]; 21(6):1-294. Disponível em: <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/hta21060/#/abstract>
29. Bremond-Gignac D, Copin H, Benkhalifa M. **Corneal epithelial stem cells for corneal injury.** Expert Opin Biol Ther. [Internet] 2018 [citado 2021 Mar 19] 18(9):997-1003. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14712598.2018.1508443?journalCode=iebt20>
30. Rickels MR, Robertson RP. **Pancreatic Islet Transplantation in Humans: Recent Progress and Future Directions.** Endocr Rev. [Internet] 2019 [citado 2021 Mar 24] 40(2):631-668. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6424003/>
31. Didar TF, Cartwright MJ, Rottman M, Graveline AR, Gamini N, Watters AL, et al. **Improved treatment of systemic blood infections using antibiotics with extracorporeal opsonin hemoadsorption.** Biomaterials. [Internet] 2015 [citado 2021 Abr 24] 67:382-92. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0142961215006341?via%3Dihub>
32. Tomita K, Ishikawa H. **Existence of Neural Stem Cells in Mouse Spleen.** ScientificWorldJournal. [Internet] 2019 [citado 2021 Mar 17] 2019:6264072. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6343157/>

33. Short C, Lim HK, Tan J, O'Neill HC. **Targeting the Spleen as an Alternative Site for Hematopoiesis.** *Bioessays.* [Internet] 2019 [citado 2021 Mar 17] 41(5):e1800234. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/bies.201800234>
34. Lim HK, C O'Neill H. **Identification of Stromal Cells in Spleen Which Support Myelopoiesis.** *Front Cell Dev Biol.* [Internet] 2019 [citado 2021 Mar 17] 7(1) : doi:10.3389/fcell.2019.00001. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6354566/>
35. O'Neill HC, Lim HK, Periasamy P, Kumarappan L, Tan JKH, O'Neill TJ. **Transplanted spleen stromal cells with osteogenic potential support ectopic myelopoiesis.** *PLoS One.* [Internet] 2019 [citado 2021 Mar 17] 14(10):e0223416. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6777786/>
36. Faustman DL. **Regenerative medicine: Stem cell research turns to the spleen.** *Discov Med.* [Internet] 2005 [citado 2021 Mar 18] 5(29):447-449. Disponível em: <https://www.discoverymedicine.com/Denise-L-Faustman/2009/07/26/regenerative-medicine-stem-cell-research-turns-to-the-spleen/>
37. Itoh T, Nishinakamura H, Kumano K, Takahashi H, Kodama S. **The Spleen Is an Ideal Site for Inducing Transplanted Islet Graft Expansion in Mice.** *PLoS One.* [Internet] 2017 [citado 2021 Mar 18] 12(1):e0170899. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5279780/>
38. Sakata N, Yoshimatsu G, Kodama S. **The Spleen as an Optimal Site for Islet Transplantation and a Source of Mesenchymal Stem Cells.** *Int J Mol Sci.* [Internet] 2018 [citado 2021 Mar 18] 19(5):1391. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5983746/>
39. Chong AS, Shen J, Tao J, Yin D, Kuznetsov A, Hara M, et al. **Reversal of diabetes in non-obese diabetic mice without spleen cell-derived beta cell regeneration.** *Science.* [Internet] 2006 [citado 2021 Mar 22] 311(5768):1774-5. Disponível em: <https://science.sciencemag.org/content/311/5768/1774.long>
40. Tan JK, Watanabe T. **Stromal Cell Subsets Directing Neonatal Spleen Regeneration.** *Sci Rep.* [Internet] 2019 [citado 2021 Mar 22] 7:40401. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5220291/>
41. Shieh SJ, Varkey P, Chen PY, Chang SY, Huang LL. **Counting CD4(+) and CD8(+) T cells in the spleen: a novel in vivo method for assessing biomaterial immunotoxicity.** *Regen Biomater.* [Internet] 2014 [citado 2021 Mar 22] 1(1):11-6. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4669000/>
42. Wang Z, He D, Zeng YY, Zhu L, Yang C, Lu YJ, et al. **The spleen may be an important target of stem cell therapy for stroke.** *J Neuroinflammation.* . [Internet] 2019 [citado 2021 Mar 22] 16(1):20. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6352449/>
43. Short C, Lim HK, Tan J, O'Neill HC. **Targeting the Spleen as an Alternative Site for Hematopoiesis.** *Bioessays.* [Internet] 2019 [citado 2021 Mar 22] 41(5):e1800234. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/bies.201800234>
44. Ryu S, Kodama S, Ryu K, Schoenfeld DA, Faustman DL. **Reversal of established autoimmune diabetes by restoration of endogenous beta cell function.** *J Clin Invest.* [Internet] 2001 [citado 2021 Mar 23] 108(1):63-72. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC209340/>

45. Tan JK, Watanabe T. **Murine spleen tissue regeneration from neonatal spleen capsule requires lymphotoxin priming of stromal cells.** J Immunol. [Internet] 2014 [citado 2021 Mar 23] 193(3):1194-1203. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4105237/>
46. Huch M, Knoblich JA, Lutolf MP, Martinez-Arias A. **The hope and the hype of organoid research.** [Internet] 2017 [citado 2020 Fev 17] 144(6):938-941. Disponível em: <https://journals.biologists.com/dev/article/144/6/938/48390/The-hope-and-the-hype-of-organoid-research>
47. . Rossi, G., Manfrin, A. & Lutolf, M.P. **Progress and potential in organoid research.** Nat Rev Genet. [Internet] 2018 [citado 2021 Mar 23] 9(11):671-687. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41576-018-0051-9>
48. Dutta D, Heo I, Clevers H. **Disease Modeling in Stem Cell-Derived 3D Organoid Systems.** Trends Mol Med. [Internet] 2017 [citado 2021 Mar 23] 23(5):393-410. Disponível em: [https://www.cell.com/trends/molecular-medicine/fulltext/S1471-4914\(17\)30027-8?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1471491417300278%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/trends/molecular-medicine/fulltext/S1471-4914(17)30027-8?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1471491417300278%3Fshowall%3Dtrue)
49. Gee K, Isani MA, Fode A, Maselli KM, Zuber SM, Fowler KL et al. **Spleen Organoid Units Generate Functional Human and Mouse Tissue-Engineered Spleen in a Murine Model.** Tissue Eng Part A. [Internet] 2019 [citado 2021 Mar 23] 26(7-8):411-418. Disponível em: https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/ten.TEA.2019.0178?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed&
50. Marin TM, Pagani E. **Microphysiological systems composed of human organoids in microfluidic devices: advances and challenges.** Rev. Visa Em Debate, sociedade, ciência e tecnologia. [Internet] 2018 [citado 2021 Mar 23] 6(2):74-91. Disponível em: <https://visaemdebate.incqs.fiocruz.br/index.php/visaemdebate/article/download/1053/561/>
51. Purwada A, Singh A. **Immuno-engineered organoids for regulating the kinetics of B-cell development and antibody production.** Nat Protoc. [Internet] 2017 [citado 2021 Mar 25] 12(1):168-182. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6355337/>
52. Schutgens F, Clevers H. **Human Organoids: Tools for Understanding Biology and Treating Diseases.** Annu Rev Pathol. [Internet] 2020 [citado 2021 Mar 25] 15:211-234. Disponível em: https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032611?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed
53. Saldin LT, Cramer MC, Velankar SS, White LJ, Badyalak SF. **Extracellular matrix hydrogels from decellularized tissues: Structure and function.** [Internet] 2016 [citado 2021 Mar 10] 49:1-15. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5253110/>
54. Spang MT, Christman KL. **Extracellular matrix hydrogel therapies: In vivo applications and development.** Acta Biomater. [Internet] 2018 [citado 2021 Mar 10] 68:1-14. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5857190/>
55. Kim BS, Kim H, Gao G, Jang J, Cho DW. **Decellularized extracellular matrix: a step towards the next generation source for bioink manufacturing.** Biofabrication. [Internet] 2017 [citado 2021 Mar 10] 9(3):034104. Disponível em: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1758-5090/aa7e98>

56. Xiang JX, Zheng XL, Gao R, Wu WQ, Zhu XL, Li JH, et al. **Liver regeneration using decellularized splenic scaffold: a novel approach in tissue engineering.** *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* [Internet] 2015 [citado 2021 Mar 10] 14(5):502-508. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1499387215604234?via%3Dihub>
57. Liu P, Tian B, Yang L, Zheng X, Zhang X, Li J, et al. **Hemocompatibility improvement of decellularized spleen matrix for constructing transplantable bioartificial liver.** *Biomed Mater.* [Internet] 2019 [citado 2021 Mar 16] 14(2):025003. Disponível em: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1748-605X/aaf375>
58. Zanardo TÉC, Amorim FG, Taufner GH, Pereira RHA, Baiense IM, Destefani AC, et al. **Decellularized Splenic Matrix as a Scaffold for Spleen Bioengineering.** *Front Bioeng Biotechnol.* [Internet] 2020 [citado 2021 Mar 15] 8:573461. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7567156/>
59. Pinkel D. **Successful Cultivation of Spleen Fragments in Organ Culture.** *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine.* [Internet] 1963 [citado 2021 Mai 5] 112(1):242-245. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.3181/00379727-112-28005?journalCode=ebma>
60. Prescott, L, Harley, J, Klein, D. 1996. **Microbiology** (3^o ed.). Wm. C. Brown, Boston, 935 pp.
61. Barbosa, BS; Santos, FA; Pimentel, MML; Fernandes, DP; Prexedes, EA; Bezerra, MB. **Histórico do desenvolvimento do cultivo de células animais.** Uma Revisão Revista Brasileira de Higiene e Sanidade Animal. [Internet] 2015 [citado 2021 Mai 5] 9 (2) 334-347 . Disponível em: <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/5203754.pdf>
62. Mota, ACA, Soares, MBP & Santos, RR. **Uso de terapia regenerativa com células-tronco da medula óssea em doenças cardiovasculares: perspectiva do hematologista.** *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia.* [Internet] 2005 [citado 2021 Mar 5] 27(2): 126-132. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842005000200013
63. Vishwakarma SK., Lakkireddy C, Bardia A, Basha PSA, Tripura C, Habeeb MA., et al. **Biofabricated humanized insulin producing neo- organs generates secondary neo-organoids through ectopic transplantation.** *Cell Mol. Bioeng.* [Internet] 2019 [citado 2021 Mai 5] 12, 569–582. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12195-019-00586-z#citeas>
64. Zorzaneli RT, Speroni AV, Menezes RA, Leibing A. **Pesquisa com células-tronco no Brasil: a produção de um novo campo científico.** *Hist Cienc Saude Manguinhos .* [Internet] 2017 [citado 2021 Mar 06]; 24 (1) 129-144. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-59702017000100129&lng=en

ÍNDICE REMISSIVO

A

Aconselhamento genético 1, 6
Auriculoterapia 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44
Avaliação nutricional 8, 10, 11, 12, 15, 16, 169

B

Baço 49, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146
Biopolímero 53

C

Câncer 1, 3, 4, 5, 8, 9, 10, 11, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 32, 34, 36, 37, 38, 41, 43, 44, 46, 49, 50, 51, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 85, 86, 102, 113, 114, 115, 116, 117, 119, 122, 132, 145, 156, 157, 158, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 186, 188, 189, 190, 191
Câncer de mama 4, 10, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 26, 27, 28, 29, 30, 41, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 165, 166, 167, 168, 169
Câncer de mama triplo negativo 20, 21, 23, 26, 27, 28, 29, 30
Câncer pediátrico 66, 156, 157, 160, 163, 164
Câncer uterino 175, 176, 177, 178, 180
Carcinoma 7, 28, 29, 31, 35, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 120, 121, 122, 123, 124, 129, 130
Carcinoma em tonsila palatina 121
Células-tronco mesenquimais 53, 100, 141
Colo uterino 46, 49, 50, 51, 130, 170, 172, 173, 175, 176, 177, 178, 179, 180
Compostos organofosforados 94, 99, 100, 101, 103
Coração 101, 113, 114, 118, 132
Corpo humano 94, 114, 115

D

Descelularização 132, 133, 135, 144
Diagnóstico 1, 2, 3, 5, 8, 10, 11, 12, 13, 34, 48, 49, 50, 51, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 74, 76, 77, 111, 113, 115, 116, 118, 119, 122, 129, 130, 133, 152, 153, 156, 158, 159, 161, 163, 164, 165, 166, 167, 175, 176, 178, 179, 182
Doença de Lobstein 153
Dor oncológica 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44

E

Engenharia tecidual 132, 133, 135
Epidemiologia 35, 119, 175, 176, 180
Expectativa de vida 65
Expressão gênica 153

G

Genes supressores 1, 122, 123, 129
Gravidez 74, 90, 91, 92

H

Herbicidas 94
Hipergastrinemia 184, 185, 188
Hospital Napoleão Laureano 156, 157, 158, 159, 161, 162, 163, 164
HPV 46, 47, 48, 50, 69, 121, 122, 128, 129, 130, 131, 170, 171, 172, 173, 175, 176, 177, 178, 180, 181, 182, 183

I

Influência 8, 9, 11, 30, 121, 188
Inibidores 10, 13, 22, 23, 25, 26, 30, 184, 185, 186, 187, 188
Inseticidas 94
IST 175, 176

M

Medicina regenerativa 53, 132, 133, 134, 135, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146
Melanoma 21, 29, 66, 74, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120
Menopausa 17, 18, 19, 74, 75
Metástase 113, 114, 115, 116, 117, 118, 121, 129, 175, 177, 178
Metástase linfonodal 121, 129

N

Neoplasia gastrointestinal 184, 185, 186, 188, 190
Neoplasias bucais 35
Neoplasias da mama 73
Neoplasias orofaríngeas 35
Neuroesferas 53

Neurologia 111

Nutrição 8, 15, 16, 82, 156, 169

O

Oncologia 6, 13, 14, 41, 49, 50, 76, 80, 111, 158, 161, 163, 164, 166, 176, 182

Organoides 142, 143, 146

Osteogênese imperfeita 153

P

PD-1 20, 21, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 30, 31, 32, 33

PD-L1 20, 21, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33

Perfil clínico 156, 157, 158, 159, 164

Precursoras neuronais 53

Prevenção 5, 16, 18, 51, 74, 85, 87, 88, 107, 158, 163, 170, 173, 175, 176, 180, 181, 182, 186, 188

Q

Quimioterapia 9, 11, 12, 14, 22, 23, 27, 29, 41, 50, 79, 82, 83, 85, 86, 87, 88, 111, 116, 117, 119, 156, 159, 161, 164, 165, 166, 167, 169, 175, 180

S

Saúde da criança 65

Saúde da mulher 73

Sinais 1, 12, 49, 69, 92, 98, 99, 115, 118, 123, 141, 165

Sintomas 4, 5, 8, 10, 15, 37, 41, 42, 43, 44, 66, 69, 73, 75, 76, 77, 88, 91, 92, 113, 116, 117, 118, 152, 165, 166, 167, 168, 176, 178, 182, 187

T

Tecido adiposo 53, 102, 103

Temefós 94

Terapia celular 132, 133, 135, 139

Tratamento 2, 3, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 23, 27, 28, 30, 36, 37, 38, 39, 41, 42, 43, 44, 48, 49, 51, 53, 65, 66, 67, 68, 71, 73, 74, 76, 77, 79, 80, 81, 82, 83, 85, 86, 87, 88, 91, 92, 113, 116, 117, 118, 119, 124, 133, 139, 140, 145, 156, 158, 160, 161, 164, 165, 166, 167, 169, 175, 176, 179, 180, 182, 186, 187, 188, 189, 190

Tumor cerebral 111

MEDICINA:

Ciências da saúde e pesquisa interdisciplinar



3

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

MEDICINA:

Ciências da saúde e pesquisa interdisciplinar



3

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

 **Atena**
Editora

Ano 2021