

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 Internazionele 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

Medicina: ciências da saúde e pesquisa interdisciplinar 3

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

CAPÍTULO 4

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

Data de aceite: 01/09/2021

Data de submissão: 19/07/2021

Davi Fonseca Ferreira Silva

Universidade Estadual de Ciências da Saúde
de Alagoas, Faculdade de Medicina
Maceió – Alagoas
<http://lattes.cnpq.br/0043457721774300>

Márcia Cristina Pena Figueiredo

Universidade Paulista – UNIP
São Paulo - SP
<http://lattes.cnpq.br/6480585034469640>

Geone Pimentel dos Santos Bulhões de Almeida

Universidade Estadual de Ciências da Saúde
de Alagoas – Uncisal, Centro de Patologia e
Medicina Laboratorial - CPML
Maceió – Alagoas
<http://lattes.cnpq.br/5333454587677306>

Bruno Coêlho Cavalcanti

Universidade Federal do Ceará – UFC,
Departamento de Fisiologia e Farmacologia
Fortaleza - Ceará
<http://lattes.cnpq.br/5431203157672972>

Aníbal de Freitas Santos Júnior

Universidade de do Estado da Bahia – Uneb
Programa de Pós Graduação em Ciências
Farmacêuticas
Salvador - Bahia
<http://lattes.cnpq.br/4848541531516979>

Hemerson Iury Ferreira Magalhães

Universidade Federal da Paraíba – UFPB,
Programa de Pós Graduação em Produtos
Naturais e Sintéticos Bioativos
João Pessoa - Paraíba
Universidade Estadual da Bahia – Uneb,
Programa de Pós Graduação em Ciências
Farmacêuticas, Salvador - Bahia
<http://lattes.cnpq.br/4966844003711861>

José Roberto de Oliveira Ferreira

Universidade Estadual de Ciências da Saúde
de Alagoas – Uncisal, Núcleo de Ciências
Biológicas
Maceió – Alagoas
<http://lattes.cnpq.br/3262521030310185>

RESUMO: O câncer de mama é o tipo de câncer mais frequentemente diagnosticado em mulheres no mundo. Dentre os subtipos moleculares, o câncer de mama triplo negativo mostra-se como o mais desafiador, já que não possui receptores ER (*estrogen receptor*), PR (*progesterone receptor*) e HER2 (*human epidermal growth receptor 2*), que são alvos farmacológicos com terapias já estabelecidas. O PD-1 (*programmed cell-death protein 1*) é um receptor de checkpoint imunológico presente na membrana de linfócitos e outras células do sistema imune. É ativado pelo seu ligante PD-L1, que é expresso na membrana de células de diversos tecidos, incluindo células tumorais. A interação entre PD-1 e PD-L1 determina respostas de tolerância imunológica pelos linfócitos. Tendo em vista a importância da via do PD-1/PD-L1 como mecanismo de evasão à resposta imune pelo câncer, realizamos uma

pesquisa de ensaios clínicos investigando de agentes anti-PD-1/PD-L1 no câncer de mama triplo negativo. Apesar do potencial promissor desta terapia no câncer de mama triplo negativo, muitas questões permanecem em aberto, tais como toxicidade medicamentosa e determinação de biomarcadores mais confiáveis. O intuito deste trabalho é discutir a literatura relacionada às características clínicas e farmacológicas do uso de tais medicações e seu potencial especificamente no câncer de mama triplo negativo.

PALAVRAS-CHAVE: PD-1; PD-L1; Câncer de mama triplo negativo.

ANTI PD-1/PD-L1 AGENTS IN TRIPLE NEGATIVE BREAST CANCER

ABSTRACT: Breast cancer is the most commonly diagnosed kind of cancer in woman worldwide. Among molecular subtypes, triple negative breast cancer (TNBC) is the most challenging, since it lacks ER, PR and HER2 receptors, which are pharmacological targets with already established therapies. PD-1 is an immune checkpoint receptor present in lymphocytes and other immune system cells. It is activated by its ligand PD-L1, which is expressed on cell membrane of several tissues, including tumor cells. Interaction between PD-1 and PD-L1 determines immune tolerance responses by lymphocytes. Considering the importance of PD-1/PD-L1 pathway as a cancer evading mechanism from immune response, we searched for clinical trials investigating the use of anti-PD-1/PD-L1 agents in triple negative breast cancer. Besides the promising potential of this therapy in TNBC, several questions remain open, such as drug toxicity and determination of more reliable biomarkers. The aim of this work is to evaluate the clinical and pharmacological features of such medications and their potential specifically in TNBC.

KEYWORDS: PD-1; PD-L1; Triple negative breast cancer.

INTRODUÇÃO

O câncer de mama é o câncer mais frequente entre as mulheres no mundo (HUANG; CHAN; LOK; CHEN *et al.*, 2021), além de uma das principais causas de morte deste mesmo grupo. (GARCÍA-ARANDA; REDONDO, 2019) É uma das neoplasias de maior incidência em mulheres no Brasil, atrás apenas do câncer de pele não melanoma. De acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA), as estimativas de novos casos de câncer de mama para o triênio 2020-2022 são de 66.280 casos. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019) Ademais, segundo dados coletados no DATASUS, de 2008 a 2020, houveram em média 55.458 casos de câncer de mama no Brasil a cada ano, observando-se uma tendência de aumento de casos. A mortalidade média foi de 8,31% no mesmo período. No estado de Alagoas, a média anual de casos no mesmo período foi de 539, com taxa de mortalidade média de 10,44%. Somente até abril deste ano, foram registrados mais de 17 mil novos casos em todo o país. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021)

CLASSIFICAÇÃO MOLECULAR DO CÂNCER DE MAMA

Apesar das diversas classificações histológicas, é bem aceito que o câncer de

mama é uma doença que se apresenta de forma heterogênea, o que significa que tumores do mesmo subtipo histológico, e até com o mesmo nível de estadiamento pelo sistema TNM, que considera parâmetros do tumor primário, acometimento linfonodal e metástases, apresentam variações substanciais na taxa de sobrevivência. Com os avanços nas tecnologias diagnósticas, observou-se que os fatores prognósticos estão mais relacionados com a biologia do tumor. (ELIYATKIN; YALÇIN; ZENGEL; AKTAŞ *et al.*, 2015) Isto posto, considera-se que a classificação em tipos histológicos e parâmetros patológicos, de maneira isolada, são insuficientes como fatores preditivos do câncer de mama. (NASCIMENTO; OTONI, 2020)

A classificação molecular do câncer de mama é baseada na presença dos seguintes marcadores imunohistoquímicos: ER (receptor de estrogênio), PR (receptor de progesterona), HER2 (receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2) e Ki-67 (regulador de proliferação celular), a partir dos quais se definem cinco subtipos moleculares: luminal A, luminal B, HER2+ (positivo) e triplo negativo. Esta classificação abre a possibilidade de estratificar o câncer de mama em entidades moleculares distintas e que requerem tratamentos alvo-específicos de acordo com cada perfil, possibilitando a obtenção de melhores desfechos clínicos. Diversos métodos são utilizados para traçar o perfil do câncer de mama, dentre eles, técnicas de imunohistoquímica e microarranjo de DNA, de acordo com as quais é possível indicar o prognóstico maior precisão a depender do subtipo identificado. (BORRI; GRANAGLIA, 2021; NASCIMENTO; OTONI, 2020) Os subtipos positivos para ER e HER2 possuem uma gama de opções terapêuticas efetivas. (LYONS; TRAINA, 2019) Observe as diferentes classificações moleculares a seguir na tabela 1.

Subtipos moleculares	Luminal A	Luminal B		HER2+	Triplo negativo
		(HER2-)	(HER2+)		
Marcadores	ER+ PR+ HER2- Ki-67 baixo	ER+ PR- HER2- Ki-67 elevado	ER+ PR-/+ HER2+ Ki-67 baixo/elevado	ER- PR- HER2+ Ki-67 elevado	ER- PR- HER2- Ki-67 elevado
Frequência de casos	40-50	20-30		15-20	10-20
Prognóstico	Bom	Intermediário		Pobre	Pobre
Resposta a terapias	Endócrina	Endócrina Quimioterapia	Endócrina Quimioterapia Terapia alvo	Terapia alvo Quimioterapia	Quimioterapia Inibidores de PARP

ER: receptor de estrogênio; PR: receptor de progesterona; HER2: receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2; Ki-67: regulador de proliferação celular; PARP: poli ADP ribose polimerase (proteína de reparo de danos ao DNA). Adaptado de Nascimento. (NASCIMENTO; OTONI, 2020)

Tabela 01: Classificação molecular do câncer de mama. (NASCIMENTO; OTONI, 2020).

CÂNCER DE MAMA TRIPLO NEGATIVO

O câncer de mama triplo negativo (TNBC, do inglês: *triple negative breast cancer*) é o subtipo mais agressivo entre os cânceres de mama, com evolução precoce para doença metastática, predominantemente visceral (LYONS; TRAINA, 2019), além de maior risco de recorrência. (LIU; TENG; FU; WANG *et al.*, 2021) Representa cerca de 20% do total de cânceres de mama diagnosticados. (CARRARO; KOIKE FOLGUEIRA; GARCIA LISBOA; RIBEIRO OLIVIERI *et al.*, 2013) É caracterizado pela ausência de receptores de progesterona (PR), receptores de estrogênio (ER) e HER2. (DERMANI; SAMADI; RAHMANI; KOHLAN *et al.*, 2019) É o tipo de neoplasia de mama de pior prognóstico, devido a suas características agressivas e à escassez de marcadores moleculares que possam ser alvos farmacológicos. Quimioterapia padrão permanece como tratamento sistêmico principal, porém resistência a estas drogas costuma surgir precocemente e a tolerância dos pacientes é péssima. (LIU; LIU; LI; LI *et al.*, 2020)

Como definido por Hanahan e Weinberg, a capacidade de evadir a apoptose é um dos seis importantes marcos que um tumor desenvolve para chegar ao *status* de malignidade. (HANAHAN; WEINBERG, 2000) Mais tarde, os mesmos autores propuseram a capacidade de uma célula tumoral de evadir à destruição pelo sistema imunológico como um dos marcos emergentes no desenvolvimento da malignidade. (HANAHAN; WEINBERG, 2011) Tendo em vista que o eixo PD-1/PD-L1 é um dos responsáveis pelo escape imunológico do câncer, torna-se uma oportunidade de alvo terapêutico importante. (HAN; LIU; LI, 2020)

Dentre as terapêuticas em desenvolvimento para o TNBC, estão os inibidores da PARP (poli ADP-ribose polimerase), uma proteína responsável pelo reparo de danos ao DNA que pode ser utilizada como alvo em indivíduos com mutação no gene *BRCA 1* ou *2*. Entretanto, estas mutações estão presentes em apenas cerca de 20% dos pacientes com TNBC. Outras terapias emergentes incluem o bloqueio de receptores androgênicos (AR), e bloqueio da via PIK3/AKT/mTOR. (LYONS; TRAINA, 2019) Foi reportado que o subtipo de câncer de mama triplo negativo AR (*androgen receptor*) positivo é ainda mais desafiador, devido a sua menor responsividade à quimioterapia. Apesar do AR ser apontado como possível alvo terapêutico, o papel dos andrógenos no TNBC ainda é controverso. (BRUMEC; SOBOČAN; TAKAČ; ARKO, 2021)

Poucas drogas estão aprovadas pela FDA (*Food and Drug Administration*) para uso no TNBC, entretanto, apenas em situações específicas. (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2018; 2019)

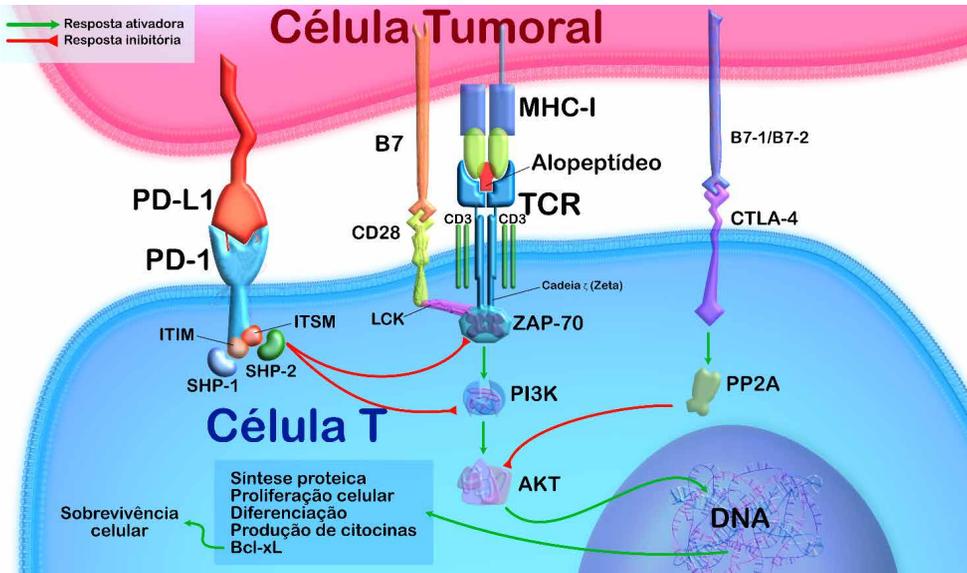
PD-1 E PD-L1

O receptor de morte programada 1 (PD-1) é uma proteína de membrana tipo I (LEE; LEE; LIM; LEE *et al.*, 2017), presentes em linfócitos T, linfócitos B, células NK (VADDEPALLY; KHAREL; PANDEY; GARJE *et al.*, 2020), mas particularmente em linfócitos

T citotóxicos (DERMANI; SAMADI; RAHMANI; KOHLAN *et al.*, 2019), enquanto seus ligantes (PD-L1 e 2) estão comumente presentes em células dendríticas, macrófagos e em células de diversos órgãos, incluindo células hematopoiéticas (QIN; HU; ZHANG; JIANG *et al.*, 2019), além de células cancerosas. (VADDEPALLY; KHAREL; PANDEY; GARJE *et al.*, 2020) São proteínas transmembrana, responsáveis pela modulação da resposta imune, atuando como “freios” à resposta imune adaptativa mediada por linfócitos T (QIN; HU; ZHANG; JIANG *et al.*, 2019; VADDEPALLY; KHAREL; PANDEY; GARJE *et al.*, 2020). O PD-L1 é expresso por células tumorais como uma forma de adaptação imunológica que permite a estas células escaparem da resposta anti-tumoral. (HAN; LIU; LI, 2020)

A interação entre o ligante PD-L1 presente nas células cancerosas ao receptor PD-1 presente nos linfócitos desencadeia um mecanismo de *downregulation* na atividade dos linfócitos T, incluindo diminuição na produção de citocinas e tolerância a antígenos. (SCHÜTZ; STEFANOVIC; MAYER; VON AU *et al.*, 2017) Esta interação entre pode resultar ainda em anergia e apoptose da célula T. (QIN; HU; ZHANG; JIANG *et al.*, 2019)

De maneira mais específica, a ativação do PD-1 pelo PD-L1 leva à fosforilação do imunorreceptor motivo de mudança baseado em tirosina (ITSM) e do imunorreceptor motivo de inibição (ITIM), presentes na porção citoplasmática do mesmo. (LOTFINEJAD; KAZEMI; MOKHTARZADEH; SHANEHBANDI *et al.*, 2020) Esta fosforilação desencadeia a ativação das fosfatases SHP-1 e SHP-2 (GIANCHECCHI; DELFINO; FIERABRACCI, 2013), que através de desfosforilação de moléculas efetoras (LEE; LEE; LIM; LEE *et al.*, 2017), inibem a ativação das quinases proximais ao receptor de célula T (TCR), resultando em diminuição da fosforilação de das cadeias ζ (zeta) de CD3, além da ZAP-70. (DERMANI; SAMADI; RAHMANI; KOHLAN *et al.*, 2019) Por consequência, este sinal inativa a cascata PI3K/ AKT (QIN; HU; ZHANG; JIANG *et al.*, 2019) através da inibição de seus ativadores cascata acima. (GIANCHECCHI; DELFINO; FIERABRACCI, 2013) Observe a figura 1:



A ativação do PD-1 induz a fosforilação de ITSM no interior do linfócito T, resultando em recrutamento de SHP-2. SHP-2 retira grupamentos fosfato de outras proteínas constituintes da cascata de sinalização do TCR, resultando em sua inativação, e em última análise, em anergia ou apoptose da célula T. Na ausência da sinalização do PD-1, a ativação da via do TCR resulta em aumento da atividade citotóxica. Adaptado de Gianchecchi e Vaddepally. (GIANCHECCHI; DELFINO; FIERABRACCI, 2013; VADDEPALLY; KHAREL; PANDEY; GARJE *et al.*, 2020)

Figura 1: efeitos da cascata do PD-1/PD-L1 na sinalização do TCR.

Em suma, a expressão de PD-L1 pelas células cancerígenas é considerada um dos principais mecanismos de escape imunológico, especialmente no microambiente tumoral. (SCHÜTZ; STEFANOVIC; MAYER; VON AU *et al.*, 2017) Considera-se que o bloqueio desta via especificamente no TNBC tem maior potencial de sucesso, devido a sua característica de alta imunogenicidade (KWAPISZ, 2021) e intensa infiltração linfocitária (MASSA; KARN; DENKERT; SCHNEEWEISS *et al.*, 2020), característica associada a melhor prognóstico no TNBC. (LOTFINEJAD; ASGHARI JAFARABADI; ABDOLI SHADBAD; KAZEMI *et al.*, 2020) Apesar de ser um parâmetro bastante variável dentro dos TNBCs (BARRETT; LENKIEWICZ; MALASI; BASU *et al.*, 2018), vários estudos demonstram um aumento da expressão de PD-L1 no TNBC em comparação com não-TNBC. (EMENS; CRUZ; EDER; BRAITEH *et al.*, 2019; WANG; MILNE; DEROCHE; WEBB *et al.*, 2017)

AGENTES ANTI-PD-1/PD-L1

Para a terapia de câncer em geral, há seis drogas anti-PD-1/PD-L1 aprovadas pela FDA. Inibidores de PD-1: Nivolumab, Pembrolizumab e Cemiplimab. Inibidores de PD-L1: Atezolizumab, Durvalumab e Avelumab. Apesar de não ser o foco deste capítulo, vale mencionar também o Ipilimumab, um inibidor de CTLA-4 (VADDEPALLY; KHAREL;

PANDEY; GARJE *et al.*, 2020), que estimula a fosfatase de proteína 2 (PP2A) a inibir a quinase de proteína B (AKT), porém de forma menos intensa do que a via de sinalização do PD-1. (GIANCHECCHI; DELFINO; FIERABRACCI, 2013)

Até o momento apenas o Atezolizumab em associação com Nab-Paclitaxel está aprovado especificamente para o TNBC com impossibilidade de ressecção cirúrgica e com expressão de PD-L1 superior a 1%. A dosagem recomendada é de 840 mg de Atezolizumab, administrado em infusão endovenosa durante 60 minutos e 100 mg/m² de Nab-Paclitaxel. Atezolizumab é aplicado nos dias 01 e 15, e o Nab-Paclitaxel, nos dias 01, 08 e 15, considerando ciclos de aplicação de 28 dias. A administração dos medicamentos é feita até a progressão da doença ou aparecimento de toxicidade inaceitável. Os efeitos colaterais mais comuns, presentes em mais de 20% da população testada, incluem: inapetência, alopecia, anemia, neutropenia, vômitos, tosse, constipação e cefaléia. (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2019) Estes eventos adversos podem ocorrer por mecanismos complexos, ainda pouco entendidos, porém, provavelmente conectados à resposta imune excessiva, secundária à perda da auto tolerância imunológica. (DURRECHOU; DOMBLIDES; SIONNEAU; LEFORT *et al.*, 2020)

Apesar da alta expressão de PD-L1 no câncer de mama estar associada a comportamento agressivo da doença (BORRI; GRANAGLIA, 2021; ZHU; ZHANG; WANG; LIU *et al.*, 2019), um aumento na expressão deste também está associado a melhores desfechos clínicos no TNBC (PARVATHAREDDY; SIRAJ; AHMED; GHAZWANI *et al.*, 2021), quando da utilização de monoterapia com inibidores de PD-1/PD-L1, em comparação com pacientes PD-L1 negativos. (QI; ZHANG; WANG; KONG *et al.*, 2021)

Em um estudo que avaliou a associação de inibidores de PD-1/PD-L1 e ERK1/ERK2 (*extracellular signal-regulated kinase 1/2*) em cânceres de mama, foi demonstrado redução da proliferação de células de TNBCs em maior grau do que de não-TNBCs, sugerindo efeitos favoráveis para uma nova estratégia terapêutica a partir da combinação de inibidores ambas vias, com melhores resultados em linhagens de células de TNBCs do que em células não-TNBC. (BRÄUTIGAM; KABORE-WOLFF; HUSSAIN; POLACK *et al.*, 2021)

ENSAIOS CLÍNICOS INVESTIGANDO AGENTES ANTI-PD/PD-L1 NO CÂNCER DE MAMA TRIPLO NEGATIVO

De acordo com a importância clínica dos tumores triplo negativos foi realizada uma pesquisa de ensaios clínicos na base de dados ClinicalTrials.gov utilizando os descritores “*triple negative breast cancer*” and “*anti-pd*”, sendo encontrados 58 ensaios clínicos. Para selecionar os trabalhos, foram utilizados os filtros de ensaios clínicos com situação completados ou terminados, sendo encontrados 09 trabalhos, que podem ser visualizados na tabela 02. Dentre os trabalhos selecionados, alguns possuem resultados publicados, que seguem:

Um estudo publicado a partir do ensaio clínico NCT02838823, mostrou perfil de

segurança favorável de JS001 (Toripalimab), obtendo-se uma taxa de controle da doença em 35% de um total de 20 pacientes, nos quais verificou-se que 45% expressavam PD-L1, A sobrevida média livre de progressão foi de 1,8 meses. Relatou-se que um dos pacientes, fortemente positivo para PD-L1 (mais de 50%) na biópsia tumoral, obteve resposta parcial e sobrevida por 24 meses na data do último seguimento. (BIAN; ZHANG; WANG; ZHANG *et al.*, 2019)

O estudo publicado a partir do ensaio NCT03394287 avaliou a resposta ao tratamento com Camrelizumab (anti-PD-1) diariamente, em associação com Apatinib (antiangiogênico) diariamente ou intermitentemente, obtendo-se resultados terapêuticos favoráveis, com taxa de resposta ao tratamento significativamente superior em comparação com agentes anti-PD-1/PD-L1 ou Apatinib isoladamente. (LIU; LIU; LI; LI *et al.*, 2020) O estudo publicado a partir do ensaio NCT02555657, que avaliou terapia com Pembrolizumab (anti-PD-1) em comparação com quimioterapia, concluiu que não houve diferença significativa da sobrevida entre estes dois grupos. (WINER; LIPATOV; IM; GONCALVES *et al.*, 2021)

Um estudo publicado a partir do ensaio NCT02685059 concluiu que após a fase 2 do estudo houve decréscimo de 90% de células B e 50% de células T CD4 e NK, enquanto a população de células T CD8 não foi afetada, sugerindo que as populações celulares reagem de maneiras distintas a diferentes agentes quimioterápicos, fato importante para entender o impacto da associação destes últimos com agentes imunobiológicos. (MASSA; KARN; DENKERT; SCHNEEWEISS *et al.*, 2020) Outro estudo publicado a partir do mesmo ensaio avaliou Atezolizumab no câncer de mama triplo negativo, concluindo-se como monoterapia, este possui taxa de resposta superior se utilizado como tratamento de primeira linha em comparação segunda linha. Quando associado à quimioterapia padrão, verificou-se que apenas um pequeno grupo apresentou aumento no tempo de sobrevida, sugerindo-se que a associação de anti-PDs com quimioterapia pode potencializar a resposta antitumoral. (PÉREZ-GARCÍA; SOBERINO; RACCA; GION *et al.*, 2020) Um terceiro estudo a partir do mesmo ensaio concluiu que Durvalumab em associação com antraciclinas e taxanos resultou em resposta patológica completa superior. (LOIBL; UNTCH; BURCHARDI; HUOBER *et al.*, 2019)

Os ensaios NCT02628132, NCT03343613, NCT02543645 e NCT02309177 não apresentaram publicações específicas envolvendo câncer de mama triplo negativo ou ainda não apresentam nenhuma publicação associada.

Identificação – Status – Principais objetivos	Condição clínica	Intervenção/Tratamento
NCT02838823 – Completo – Avaliar anticorpo anti-PD-1 JS001 (Toripalimab) como monoterapia em pacientes com câncer de mama triplo negativo que falharam no tratamento sistêmico de rotina anterior.	Câncer de mama triplo negativo	Toripalimab: inicialmente três grupos recebem 1 mg/kg, 3 mg/kg ou 10 mg/mg EV, e então observados por 4 semanas, como teste de toxicidade limitadora de dose. Se não houver toxicidade, três grupos recebem 1mg/kg, 3mg/kg ou 10mg/mg EV a cada duas semanas, até que a doença progrida ou que ocorra toxicidade.
NCT03394287 – Completo – Analisar SHR-1210 (anticorpo anti-PD-1) em combinação com Apatinib (inibidor de VEGFR2) em indivíduos com câncer de mama triplo negativo avançado.	Câncer de mama triplo negativo	SHR-1210 200 mg ou 3 mg/kg EV durante 30 min, a cada duas semanas, em associação com Apatinib 250 mg VO diariamente, até o surgimento de toxicidade inaceitável, progressão da doença ou outro critério de descontinuação. SHR-1210 200 mg ou 3 mg/kg EV durante 30 min, a cada duas semanas, em associação com Apatinib 250 mg VO em esquema intermitente (administração contínua por 07 dias a cada ciclo de 14 dias), até o surgimento de toxicidade inaceitável, progressão da doença ou outro critério de descontinuação.
NCT02628132 – Completo – Investigar Durvalumab em combinação com Paclitaxel em pacientes com câncer de mama triplo-negativo metastático.	Câncer de mama triplo negativo	Paclitaxel administrado semanalmente durante 6 ciclos. Durvalumab administrado a cada duas semanas, iniciando após o primeiro ciclo de Paclitaxel e continuado até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável.
NCT03343613 – Terminado – Avaliar a segurança de LY3381916 administrado sozinho ou em combinação com LY3300054 (anti PD-L1).	Câncer de mama triplo negativo Câncer de pulmão de células não pequenas Carcinoma de células renais Tumores sólidos	LY3381916 (Anti-IDO) administrado VO, em dose e duração não especificados. LY3300054 (Anti-PD-L1) administrado EV, em dose e duração não especificados.
NCT02555657 – Completo – Comparar Pembrolizumab versus monoterapia com os quimioterápicos capecitabine, eribulin, gemcitabine ou vinorelbine, escolhidos a critério médico, em pacientes com câncer de mama triplo negativo metastático.	Câncer de mama triplo negativo metastático	Pembrolizumab 200 mg EV uma vez a cada três semanas, por até 35 ciclos. Capecitabine, Eribulin, Gemcitabine ou Vinorelbine de acordo com regulamentos e guidelines de cada local.

<p>NCT02685059 – Completo – Determinar a taxa de resposta patológica completa da terapia neoadjuvante com Paclitaxel seguida de MEDI4736 (anticorpo PD-L1) em pacientes com câncer de mama triplo negativo precoce.</p>	<p>Câncer de mama triplo negativo</p>	<p>MEDI4736 (Anti PD-L1) 1,5 g EV a cada 4 semanas, sendo 0,75 g como monoterapia nas duas primeiras semanas, seguido de associação com nab-Paclitaxel 125 mg/m² semanalmente por 12 semanas, depois associação com Epirubicin 90 mg/m² + Cyclophosphamide 600 mg/m² a cada duas semanas, por 8 semanas. Placebo nas primeiras duas semanas, seguido de placebo por 20 semanas.</p>
<p>NCT02543645 – Terminado – Analisar a segurança, tolerância e eficácia do anticorpo anti-CD27 Varlilumab em combinação com Atezolizumab.</p>	<p>Câncer de mama triplo negativo Outras condições*</p>	<p>Varlilumab 0.3 mg/kg, 1 mg/kg, ou 3 mg/kg uma vez a cada três semanas, por três ciclos de 12 semanas. Quarto ciclo dependente de discussão médica. Atezolizumab 1200 mg uma vez a cada três semanas, por três ciclos de 12 semanas. Quarto ciclo dependente de discussão médica.</p>
<p>NCT02309177 – Completo – Determinar a segurança da quimioterapia com nab-Paclitaxel administrado antes e/ou em combinação com Nivolumab em câncer de pâncreas, câncer de pulmão de células não pequenas e câncer de mama metastático.</p>	<p>Câncer de mama metastático Câncer de pâncreas Carcinoma de pulmão de células não pequenas</p>	<p>Nab-Paclitaxel 125 mg/m² nos dias 1, 8 e 15, associado a Nivolumab nos dias 1 e 15 de cada ciclo de 28 dias. Nab-Paclitaxel 125 mg/m² nos dias 1, 8 e 15, associado a Gencitabine 1000 mg/m² nos dias 1, 8 e 15 e Nivolumab nos dias 1 e 15 de cada ciclo de 28 dias. Nab-Paclitaxel 100 mg/m² nos dias 1, 8 e 15 e Carboplatina AUC 6 no dia 1 (ciclos 1 a 4 apenas) de cada ciclo de 21 dias; Nivolumab no dia 15 de cada ciclo de 21 dias, começando no ciclo 1. Nab-Paclitaxel 100 mg/m² nos Dias 1, 8 e 15 e Carboplatina AUC 6 no dia 1 (ciclos 1 a 4 apenas) de cada ciclo de 21 dias; Nivolumab no dia 15 de cada ciclo de 21 dias, começando no ciclo 3. Nab-Paclitaxel 100 mg/m² nos dias 1, 8 e 15 de cada ciclo de 28 dias, mais Nivolumab nos dias 1 e 15 começando no ciclo 3. Nab-Paclitaxel 260 mg/m² nos dias 1 de cada ciclo de 21 dias, mais Nivolumab nos dias 15 começando no ciclo 3.</p>
<p>NCT02403271 – Terminado – Avaliar e a segurança e eficácia de Ibrutinib em combinação com MEDI4736 (Durvalumab) em participantes com tumores sólidos refratários ou recidivantes.</p>	<p>Câncer de mama Câncer de pâncreas Carcinoma de pulmão de células não pequenas</p>	<p>Ibrutinib 560 mg e 10 mg/kg de Durvalumab.</p>

* Outras condições: carcinoma de células renais, doenças renais, neoplasias renais, neoplasias urogenitais, doenças urológicas, neoplasias urológicas, neoplasias por tipo histológico, neoplasias, carcinoma de células renais de células claras metastático, melanoma, câncer de bexiga, câncer de cabeça e pescoço, câncer de pulmão de células não pequenas.

Tabela 02: Ensaios clínicos que investigam agentes anti-PD em pacientes com câncer de mama triplo negativo (U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE, 2021)

Fonte: ClinicalTrials.gov [Internet]. 2021 Apr 25. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/result?term=triple+negative+breast+cancer&cond=anti-pd&Search=Apply&recrs=h&recrs=e&age_v=&gndr=&type=&rslt=

PERSPECTIVAS FUTURAS

Devido à grande heterogeneidade da doença, dificilmente obter-se-á sucesso completo ao utilizar drogas orientadas a apenas um alvo, pois a eliminação de apenas uma população de células específicas não garante a remissão completa do tumor. O PD-L1 é expresso apenas por cerca de 20% dos cânceres de mama triplo negativos. (SCHÜTZ; STEFANOVIC; MAYER; VON AU *et al.*, 2017) No entanto, a expressão de PD-L1 isoladamente não se mostra como um biomarcador confiável, pois pode excluir pacientes de um tratamento que na verdade se beneficiariam do tratamento com anti-PD-1/PD-L1. (SCHÜTZ; STEFANOVIC; MAYER; VON AU *et al.*, 2017) Portanto, é razoável supor que as terapias futuras para o câncer de mama triplo negativo envolverão tantos alvos quanto forem possíveis, de outras vias de checkpoint imunológico, já evidenciado por melhores resultados obtidos da comparação entre terapia com agente único e agentes combinados. (KWAPISZ, 2021) Para tal, enfatiza-se a necessidade de estabelecimento de marcadores preditivos mais confiáveis, rastreando pacientes que poderiam se beneficiar da terapia alvo com agentes anti-PD-1/PD-L1 ou outros métodos.

Há ainda uma preocupação com os efeitos colaterais do bloqueio da via de checkpoint imunológico do PD-1/PD-L1, pois o PD-L1 é expresso em diversos órgãos do corpo, podendo resultar em desordens autoimunes. (QIN; HU; ZHANG; JIANG *et al.*, 2019) É necessário entender qual momento para administração destes inibidores de checkpoint imunológico determina maior eficácia, se em regime adjuvante ou neoadjuvante, e se este fator tem influência sobre a incidência e intensidade dos efeitos colaterais provenientes deste tipo de medicamento. (PAUKEN; TORCHIA; CHAUDHRI; SHARPE *et al.*, 2021)

Para além destas questões, discute-se a necessidade de desenvolvimento de anticorpos de menor peso molecular, uma vez que os anticorpos monoclonais possuem alto peso molecular, dificultando a penetrância no tumor, especialmente nos sólidos. (LEE; LEE; LIM; LEE *et al.*, 2017) À vista dessa condição, é provável que no futuro será possível observar ensaios clínicos de maior sucesso ao utilizar agentes com peso molecular otimizado.

REFERÊNCIAS

BARRETT, M. T.; LENKIEWICZ, E.; MALASI, S.; BASU, A. *et al.* **The association of genomic lesions and PD-1/PD-L1 expression in resected triple-negative breast cancers.** *Breast Cancer Research*, 20, n. 1, p. 71, Jul 11 2018.

BIAN, L.; ZHANG, H.; WANG, T.; ZHANG, S. *et al.* **JS001, an anti-PD-1 mAb for advanced triple negative breast cancer patients after multi-line systemic therapy in a phase I trial.** 2019, 7, n. 18, p. 12, 2019.

BORRI, F.; GRANAGLIA, A. **Pathology of triple negative breast cancer.** *Seminars in Cancer Biology*, 72, p. 136-145, Jul 01 2021.

BRÄUTIGAM, K.; KABORE-WOLFF, E.; HUSSAIN, A. F.; POLACK, S. *et al.* **Inhibitors of PD-1/PD-L1 and ERK1/2 impede the proliferation of receptor positive and triple-negative breast cancer cell lines.** *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, Jun 29 2021.

BRUMEC, M.; SOBOČAN, M.; TAKAČ, I.; ARKO, D. **Clinical Implications of Androgen-Positive Triple-Negative Breast Cancer.** *Cancers*, 13, n. 7, p. 1642, 2021.

CARRARO, D. M.; KOIKE FOLGUEIRA, M. A. A.; GARCIA LISBOA, B. C.; RIBEIRO OLIVIERI, E. H. *et al.* **Comprehensive Analysis of BRCA1, BRCA2 and TP53 Germline Mutation and Tumor Characterization: A Portrait of Early-Onset Breast Cancer in Brazil.** *PLOS ONE*, 8, n. 3, p. e57581, 2013.

DERMANI, F. K.; SAMADI, P.; RAHMANI, G.; KOHLAN, A. K. *et al.* **PD-1/PD-L1 immune checkpoint: Potential target for cancer therapy.** 234, n. 2, p. 1313-1325, 2019.

DURRECHOU, Q.; DOMBLIDES, C.; SIONNEAU, B.; LEFORT, F. *et al.* **Management of Immune Checkpoint Inhibitor Toxicities.** *Cancer management and research*, 12, p. 9139-9158, 2020.

ELIYATKIN, N.; YALÇIN, E.; ZENGEL, B.; AKTAŞ, S. *et al.* **Molecular Classification of Breast Carcinoma: From Traditional, Old-Fashioned Way to A New Age, and A New Way.** *J Breast Health*, 11, n. 2, p. 59-66, Apr 2015.

EMENS, L. A.; CRUZ, C.; EDER, J. P.; BRAITEH, F. *et al.* **Long-term Clinical Outcomes and Biomarker Analyses of Atezolizumab Therapy for Patients With Metastatic Triple-Negative Breast Cancer: A Phase 1 Study.** *JAMA Oncology*, 5, n. 1, p. 74-82, 2019.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **FDA approves olaparib for germline BRCA-mutated metastatic breast cancer.** 2018. Disponível em: <<https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-olaparib-germline-brca-mutated-metastatic-breast-cancer>>. Acesso em: Jun 14 2021.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **FDA approves atezolizumab for PD-L1 positive unresectable locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer.** 2019. Disponível em: <<https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-atezolizumab-pd-l1-positive-unresectable-locally-advanced-or-metastatic-triple-negative>>. Acesso em: Jun 14 2021.

GARCÍA-ARANDA, M.; REDONDO, M. **Immunotherapy: A Challenge of Breast Cancer Treatment.** *Cancers (Basel)*, 11, n. 12, Nov 20 2019.

GIANCIECCHI, E.; DELFINO, D. V.; FIERABRACCI, A. **Recent insights into the role of the PD-1/PD-L1 pathway in immunological tolerance and autoimmunity.** *Autoimmunity Reviews*, 12, n. 11, p. 1091-1100, Sep 01 2013.

HAN, Y.; LIU, D.; LI, L. **PD-1/PD-L1 pathway: current researches in cancer.** *American journal of cancer research*, 10, n. 3, p. 727-742, 2020.

HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. **The hallmarks of cancer.** *Cell*, 100, n. 1, p. 57-70, Jan 07 2000.

HANAHAN, D.; WEINBERG, Robert A. **Hallmarks of Cancer: The Next Generation.** *Cell*, 144, n. 5, p. 646-674, 2011.

HUANG, J.; CHAN, P. S.; LOK, V.; CHEN, X. *et al.* **Global incidence and mortality of breast cancer: a trend analysis.** *Aging (Albany NY)*, 13, n. 4, p. 5748-5803, Feb 11 2021.

KWAPISZ, D. **Pembrolizumab and atezolizumab in triple-negative breast cancer.** *Cancer Immunology, Immunotherapy*, 70, n. 3, p. 607-617, Mar 01 2021.

LEE, H. T.; LEE, J. Y.; LIM, H.; LEE, S. H. *et al.* **Molecular mechanism of PD-1/PD-L1 blockade via anti-PD-L1 antibodies atezolizumab and durvalumab.** *Scientific Reports*, 7, n. 1, p. 5532, Jul 17 2017.

LIU, J.; LIU, Q.; LI, Y.; LI, Q. *et al.* **Efficacy and safety of camrelizumab combined with apatinib in advanced triple-negative breast cancer: an open-label phase II trial.** 8, n. 1, p. e000696, 2020.

LIU, Y.; TENG, L.; FU, S.; WANG, G. *et al.* **Highly heterogeneous-related genes of triple-negative breast cancer: potential diagnostic and prognostic biomarkers.** *BMC Cancer*, 21, n. 1, p. 644, May 31 2021.

LOIBL, S.; UNTCH, M.; BURCHARDI, N.; HUOBER, J. *et al.* **A randomised phase II study investigating durvalumab in addition to an anthracycline taxane-based neoadjuvant therapy in early triple-negative breast cancer: clinical results and biomarker analysis of GeparNuevo study.** *Annals of Oncology*, 30, n. 8, p. 1279-1288, 2019.

LOTFINEJAD, P.; ASGHARI JAFARABADI, M.; ABDOLI SHADBAD, M.; KAZEMI, T. *et al.* **Prognostic Role and Clinical Significance of Tumor-Infiltrating Lymphocyte (TIL) and Programmed Death Ligand 1 (PD-L1) Expression in Triple-Negative Breast Cancer (TNBC): A Systematic Review and Meta-Analysis Study.** 10, n. 9, p. 704, 2020.

LOTFINEJAD, P.; KAZEMI, T.; MOKHTARZADEH, A.; SHANEHBANDI, D. *et al.* **PD-1/PD-L1 axis importance and tumor microenvironment immune cells.** *Life Sciences*, 259, p. 118297, Oct 15 2020.

LYONS, T. G.; TRAINA, T. A. Emerging Novel Therapeutics in Triple-Negative Breast Cancer. *In*: AHMAD, A. (Ed.). **Breast Cancer Metastasis and Drug Resistance: Challenges and Progress.** Cham: Springer International Publishing, 2019. p. 377-399.

MASSA, C.; KARN, T.; DENKERT, C.; SCHNEEWEISS, A. *et al.* **Differential effect on different immune subsets of neoadjuvant chemotherapy in patients with TNBC.** 8, n. 2, p. e001261, 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Estimativa 2020: Incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva.** Rio de Janeiro: INCA: 2019. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>>. Acesso em: 07 Jun 2021.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. DATASUS. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br> 2021>. Acesso em: 08 Jun 2021.

NASCIMENTO, R.; OTONI, K. **Histological and molecular classification of breast cancer: what do we know?** *Mastology*, 30, p. 137-144, Jun 2020. Review article.

PARVATHAREDDY, S. K.; SIRAJ, A. K.; AHMED, S. O.; GHAZWANI, L. O. *et al.* **PD-L1 Protein Expression in Middle Eastern Breast Cancer Predicts Favorable Outcome in Triple-Negative Breast Cancer.** 10, n. 2, p. 229, 2021.

PAUKEN, K. E.; TORCHIA, J. A.; CHAUDHRI, A.; SHARPE, A. H. *et al.* **Emerging concepts in PD-1 checkpoint biology.** Seminars in Immunology, p. 101480, May 15 2021.

PÉREZ-GARCÍA, J.; SOBERINO, J.; RACCA, F.; GION, M. *et al.* **Atezolizumab in the treatment of metastatic triple-negative breast cancer.** Expert Opinion on Biological Therapy, 20, n. 9, p. 981-989, Sep 01 2020.

QI, Y.; ZHANG, L.; WANG, Z.; KONG, X. *et al.* **Efficacy and Safety of Anti-PD-1/ PD-L1 Monotherapy for Metastatic Breast Cancer: Clinical Evidence.** 12, n. 1463, 2021 Jun 29. Original Research.

QIN, W.; HU, L.; ZHANG, X.; JIANG, S. *et al.* **The Diverse Function of PD-1/PD-L Pathway Beyond Cancer.** 10, n. 2298, Oct 04 2019.

SCHÜTZ, F.; STEFANOVIC, S.; MAYER, L.; VON AU, A. *et al.* **PD-1/PD-L1 Pathway in Breast Cancer.** Oncology Research and Treatment, 40, n. 5, p. 294-297, 2017.

U. S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE. **Triple negative breast cancer** | Completed, Terminated Studies | anti-pd. ClinicalTrials.gov 2021. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=triple+negative+breast+cancer&cond=anti-pd&Search=Apply&recrs=h&recrs=e&age_v=&gndr=&type=&rslt=>>. Acesso em: Apr 25 2021.

VADDEPALLY, R. K.; KHAREL, P.; PANDEY, R.; GARJE, R. *et al.* **Review of Indications of FDA-Approved Immune Checkpoint Inhibitors per NCCN Guidelines with the Level of Evidence.** 12, n. 3, p. 738, 2020.

WANG, Z.-Q.; MILNE, K.; DEROCHE, H.; WEBB, J. R. *et al.* **PD-L1 and intratumoral immune response in breast cancer.** 8, n. 31, 2017.

WINER, E. P.; LIPATOV, O.; IM, S.-A.; GONCALVES, A. *et al.* **Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-119): a randomised, open-label, phase 3 trial.** The Lancet Oncology, 22, n. 4, p. 499-511, 2021.

ZHU, X.; ZHANG, Q.; WANG, D.; LIU, C. *et al.* **Expression of PD-L1 Attenuates the Positive Impacts of High-level Tumor-infiltrating Lymphocytes on Prognosis of Triple-negative Breast Cancer.** Cancer Biology & Therapy, 20, n. 8, p. 1105-1112, Mar 08 2019.

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
-  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