

Luis Henrique Almeida Castro
(Organizador)

CIÊNCIAS DA SAÚDE:

PLURALIDADE DOS
ASPECTOS QUE
INTERFEREM NA
SAÚDE HUMANA

5


Atena
Editora
Ano 2021

Luis Henrique Almeida Castro
(Organizador)

CIÊNCIAS DA SAÚDE:

PLURALIDADE DOS
ASPECTOS QUE
INTERFEREM NA
SAÚDE HUMANA



5

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
Profª Drª Cristina Gaio – Universidade de Lisboa
Prof. Dr. Daniel Richard Sant’Ana – Universidade de Brasília
Prof. Dr. Deyvison de Lima Oliveira – Universidade Federal de Rondônia
Profª Drª Dilma Antunes Silva – Universidade Federal de São Paulo
Prof. Dr. Edvaldo Antunes de Farias – Universidade Estácio de Sá
Prof. Dr. Elson Ferreira Costa – Universidade do Estado do Pará
Prof. Dr. Eloi Martins Senhora – Universidade Federal de Roraima
Prof. Dr. Gustavo Henrique Cepolini Ferreira – Universidade Estadual de Montes Claros
Prof. Dr. Humberto Costa – Universidade Federal do Paraná
Profª Drª 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
Profª Drª Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins
Prof. Dr. Luis Ricardo Fernandes da Costa – Universidade Estadual de Montes Claros
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Marcelo Pereira da Silva – Pontifícia Universidade Católica de Campinas
Profª Drª Maria Luzia da Silva Santana – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Miguel Rodrigues Netto – Universidade do Estado de Mato Grosso
Prof. Dr. Pablo Ricardo de Lima Falcão – Universidade de Pernambuco
Profª Drª Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Rita de Cássia da Silva Oliveira – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof. Dr. Rui Maia Diamantino – Universidade Salvador
Prof. Dr. Saulo Cerqueira de Aguiar Soares – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Profª Drª Vanessa Ribeiro Simon Cavalcanti – Universidade Católica do Rio de Janeiro
Prof. Dr. William Cleber Domingues Silva – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

Ciências Agrárias e Multidisciplinar

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

Prof. Dr. Tiago da Silva Teófilo – Universidade Federal Rural do Semi-Árido
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas

Ciências Biológicas e da Saúde

Prof. Dr. André Ribeiro da Silva – Universidade de Brasília
Profª Drª Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás
Profª Drª Daniela Reis Joaquim de Freitas – Universidade Federal do Piauí
Profª Drª Débora Luana Ribeiro Pessoa – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Douglas Siqueira de Almeida Chaves – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
Profª Drª Elizabeth Cordeiro Fernandes – Faculdade Integrada Medicina
Profª Drª Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília
Profª Drª Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina
Profª Drª Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira
Prof. Dr. 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 Miraniilde 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

Ciências da saúde: pluralidade dos aspectos que interferem na saúde humana 5

Diagramação: Camila Alves de Cremo
Correção: Maiara Ferreira
Indexação: Gabriel Motomu Teshima
Revisão: Os autores
Organizador: Luis Henrique Almeida Castro

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

C569 Ciências da saúde: pluralidade dos aspectos que interferem na saúde humana 5 / Organizador Luis Henrique Almeida Castro. – Ponta Grossa - PR: Atena, 2021.

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia

ISBN 978-65-5983-479-2

DOI: <https://doi.org/10.22533/at.ed.792211309>

1. Ciências da Saúde. I. Castro, Luis Henrique Almeida (Organizador). II. Título.

CDD 613

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

Este e-book intitulado “Ciências da saúde: pluralidade dos aspectos que interferem na saúde humana” leva ao leitor um retrato da diversidade conceitual e da multiplicidade clínica do binômio saúde-doença no contexto brasileiro indo ao encontro do versado por Moacyr Scliar em seu texto “História do Conceito de Saúde” (PHYSIS: Rev. Saúde Coletiva, Rio de Janeiro, 17(1):29-41, 2007): “O conceito de saúde reflete a conjuntura social, econômica, política e cultural. Ou seja: saúde não representa a mesma coisa para todas as pessoas. Dependerá da época, do lugar, da classe social. Dependerá de valores individuais, dependerá de concepções científicas, religiosas, filosóficas”.

Neste sentido, de modo a dinamizar a leitura, a presente obra que é composta por 107 artigos técnicos e científicos originais elaborados por pesquisadores de Instituições de Ensino públicas e privadas de todo o país, foi organizada em cinco volumes: em seus dois primeiros, este e-book compila os textos referentes à promoção da saúde abordando temáticas como o Sistema Único de Saúde, acesso à saúde básica e análises sociais acerca da saúde pública no Brasil; já os últimos três volumes são dedicados aos temas de vigilância em saúde e às implicações clínicas e sociais das patologias de maior destaque no cenário epidemiológico nacional.

Além de tornar público o agradecimento aos autores por suas contribuições a este e-book, é desejo da organização desta obra que o conteúdo aqui disponibilizado possa subsidiar novos estudos e contribuir para o desenvolvimento das políticas públicas em saúde em nosso país. Boa leitura!

Luis Henrique Almeida Castro

SUMÁRIO

PATOLOGIAS E VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA, PARTE III

CAPÍTULO 1..... 1

O IMPACTO DO TREINAMENTO AQUÁTICO AERÓBICO NO TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DE MULHERES COM FIBROMIALGIA

Nathália Paula Franco Santos

Lilia Beatriz Oliveira

Gilson Caixeta Borges

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.7922113091>

CAPÍTULO 2..... 12

O PAPEL DO ATENDIMENTO PSQUIÁTRICO FRENTE AOS TRANSTORNOS ALIMENTARES - RELATO DE EXPERIÊNCIA

Danilo Marques de Aquino

Alane Camila Sousa Medeiros

Marília Oliveira Aguiar

Marcelo Salomão Aros

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.7922113092>

CAPÍTULO 3..... 20

PERFIL CLÍNICO E SOCIODEMOGRÁFICO DAS GESTANTES TABAGISTAS EM UM AMBULATÓRIO DE ARAGUARI-MG

Ana Flávia Silva Borges

Ana Luísa Aguiar Amorim

Ana Luísa Araújo Costa Rios

Ana Marcella Cunha Paes

Karen Caroline de Carvalho

Lara Andrade Barcelos e Silva

Lohane Araújo Martins

Nathalia Laport Guimarães Borges

Vanessa Silva Lemos

Patrícia Dias Neto Guimarães

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.7922113093>

CAPÍTULO 4..... 29

PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DA EPILEPSIA NO MUNICÍPIO DE CHAPECÓ-SC

Luísa Scaravelli Mario

Isabella Schwingel

Carlos Alberto do Amaral Medeiros

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.7922113094>

CAPÍTULO 5..... 35

PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES SUBMETIDOS A PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS REALIZADOS NAS REGIÕES TORÁCICAS E

ABDOMINAIS ALTAS

Ilaise Brilhante Batista
Alessandra Cruz Silva
Debora Ellen Sousa Costa
Isadora Yashara Torres Rego
Liana Priscilla Lima de Melo
Simony Fabíola Lopes Nunes
Floriacy Stabnow Santos
Marcelino Santos Neto
Lívia Maia Pascoal

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.7922113095>

CAPÍTULO 6..... 46

PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DOS CASOS NOVOS DA HANSENÍASE EM MENORES DE QUINZE ANOS DE IDADE NA I REGIÃO DE SAÚDE DE PERNAMBUCO, 2007 A 2016

Ana Luisa Antunes Gonçalves Guerra
Celivane Cavalcanti Barbosa
Rosalva Raimundo da Silva
Joseilda Alves da Silva

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.7922113096>

CAPÍTULO 7..... 57

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO SOBRE MORTALIDADE INFANTIL EM RIO VERDE-GOIÁS ENTRE 2007 A 2017

Ely Paula de Oliveira
Geovanna Borges do Nascimento
Amanda Ferreira França
Glêndha Santos Pereira
Amanda Maris Ferreira Silva
Lara Cândida de Sousa Machado

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.7922113097>

CAPÍTULO 8..... 62

POSSÍVEIS CAUSAS DO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA: COMPLEXIDADE GENÉTICA, FENOTÍPICA E CLÍNICA

Bárbara Queiroz de Figueiredo
Francyele dos Reis Amaral
José Lucas Lopes Gonçalves
Júlia Fernandes Nogueira
Laura Cecília Santana e Silva
Thainá Gabrielle Miquelanti
Francis Jardim Pfeilsticker
Natália de Fátima Gonçalves Amâncio

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.7922113098>

CAPÍTULO 9..... 76

POTENCIAIS EVOCADOS AUDITIVOS DE MÉDIA LATÊNCIA EM POPULAÇÕES INFANTIS

Viviane Borim de Góes
Milena Sonsini Machado
Ana Claudia Figueiredo Frizzo

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.7922113099>

CAPÍTULO 10..... 85

POTENCIAL TERAPÊUTICO DA MELATONINA SOBRE OS EFEITOS ADVERSOS CAUSADOS PELO ALCOOLISMO

Anthony Marcos Gomes dos Santos
Maria Vanessa da Silva
Érique Ricardo Alves
Laís Caroline da Silva Santos
Ana Cláudia Carvalho de Sousa
Bruno José do Nascimento
Yasmim Barbosa dos Santos
Valéria Wanderley Teixeira
Álvaro Aguiar Coelho Teixeira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.79221130910>

CAPÍTULO 11 97

PROCESSO SAÚDE-DOENÇA: O ESTILO DE VIDA COMO UM DETERMINANTE SOCIAL A SER CONSIDERADO NA ANAMNESE

Luana Catramby
Gabriel Gonçalves
Leila Chevitaresh
Flavia Gomes Lopes

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.79221130911>

CAPÍTULO 12..... 106

PROLACTIN: A HORMONE OF SEVERAL PROTECTIVE EFFECTS

Lorena Araújo da Cunha
Carlos Alberto Machado da Rocha

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.79221130912>

CAPÍTULO 13..... 122

RELAÇÃO ENTRE A EXPRESSÃO DA PROTEÍNA PTEN E O CARCINOMA EPIDERMÓIDE BUCAL: REVISÃO DE LITERATURA

Valdenira de Jesus Oliveira Kato
Alberto Mitsuyuki de Brito Kato
Rommel Mário Rodriguez Burbano
Helder Antonio Rebelo Pontes
Edna Cristina Santos Franco

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.79221130913>

CAPÍTULO 14..... 139

RELAÇÃO ENTRE O CONSUMO CRÔNICO DE ÁLCOOL DURANTE A GESTAÇÃO SOBRE AS CITOCINAS INFLAMATÓRIAS NA PLACENTA

Maria Vanessa da Silva
Bruno José do Nascimento
Yasmim Barbosa dos Santos
Érique Ricardo Alves
Álvaro Aguiar Coelho Teixeira
Valeria Wanderley Teixeira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.79221130914>

CAPÍTULO 15..... 151

RELAÇÃO ENTRE GÊNERO E ESTRESSE EM HIPERTENSOS DE PAULO AFONSO, BA

Sabrina Canonici Macário de Carvalho
Adriana Gradela
Patrícia Avello Nicola

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.79221130915>

CAPÍTULO 16..... 162

REPERCUSSÕES HEMODINÂMICAS DA VENTILAÇÃO NÃO INVASIVA EM DIFERENTES MODALIDADES EM PREMATUROS: REVISÃO DA LITERATURA

Brena Mirelly da Silva Vidal
Andrezza Tayonara Lins Melo
Andrezza de Lemos Bezerra

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.79221130916>

CAPÍTULO 17..... 172

RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA NA MEDICINA VETERINÁRIA E SEU IMPACTO NA SAÚDE ÚNICA

Júlia Regis Rodrigues Vaz Teixeira
Elysa Alencar Pinto
Luísa Regis Rodrigues Vaz Teixeira
Elizabeth Schwegler
Juliano Santos Gueretz

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.79221130917>

CAPÍTULO 18..... 183

SINTOMAS VOCAIS AUTORREFERIDOS POR PROFESSORES DA REDE MUNICIPAL DE SÃO PAULO

Léslie Piccolotto Ferreira
Marcela Pereira da Silva
Junia Rusig
Alfredo Tabith Junior
Thelma Mello Thomé de Souza
Thamiris Pereira Fonseca
Susana Pimentel Pinto Gianinni

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.79221130918>

CAPÍTULO 19..... 198

TÉCNICAS DE ANÁLISE ESPACIAL APLICADAS NA ATENÇÃO PRIMÁRIA EM SAÚDE EM FORTALEZA NO CEARÁ: ESTUDO DE CASO DA DENGUE NO CONTEXTO SÓCIO SANITÁRIO DA PANDEMIA DA COVID-19 NA UAPS MAURÍCIO MATTOS DOURADO

Débora Gaspar Soares

Ivan Paulo Bianco da Silva

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.79221130919>

CAPÍTULO 20..... 214

TRANSTORNO DISFÓRICO PRÉ-MENSTRUAL: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Ana Beatriz Pereira Castro Camilo

Pedro Gabriel Yeis Petri

Ana Carolinne Figueirêdo Alencar

José Walter Lima Prado

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.79221130920>

SOBRE O ORGANIZADOR..... 219

ÍNDICE REMISSIVO..... 220

RELAÇÃO ENTRE A EXPRESSÃO DA PROTEÍNA PTEN E O CARCINOMA EPIDERMÓIDE BUCAL: REVISÃO DE LITERATURA

Data de aceite: 01/09/2021

Data de submissão: 06/08/2021

Valdenira de Jesus Oliveira Kato

UFPA, ICB, Programa de Pós Graduação
Belém-Pará
<http://lattes.cnpq.br/7923119003867976>

Alberto Mitsuyuki de Brito Kato

UFPA, ICB - Programa de Pós Graduação
Belém-Pará
HOL, Hospital Ophir Loyola
Belém-Pará
<http://lattes.cnpq.br/3792699340718188>

Rommel Mário Rodriguez Burbano

UFPA, ICB, Laboratório Biologia Molecular
Belém-Pará
HOL, Hospital Ophir Loyola
Belém-Pará
<http://lattes.cnpq.br/4362051219348099>

Helder Antonio Rebelo Pontes

UFPA, ICS - Universidade Federal do Pará
Belém-Pará
<http://lattes.cnpq.br/80765557131891>

Edna Cristina Santos Franco

SEPAT, Instituto Evandro Chagas
Ananindeua – Pará
<http://lattes.cnpq.br/5939607544965550>

RESUMO: O carcinoma de células escamosas (CCE) é a neoplasia maligna mais comum que afeta a cavidade oral, sendo responsável por mais de 90% dos casos diagnosticados neste

sítio anatômico. Apesar dos recentes avanços no tratamento, a taxa de sobrevivência de 5 anos ainda gira em torno de 30-50%. A compreensão dos mecanismos moleculares de agressividade das lesões pode ajudar na identificação de quimioterápicos capazes de melhorar a taxa de sobrevivência dos pacientes. O objetivo deste estudo foi investigar a relação entre a expressão da proteína PTEN e o carcinoma epidermóide de boca (CEB), descrevendo as vias de sinalização envolvidas neste processo. Para tanto, realizou-se uma revisão de literatura sobre o assunto na base de dados Pubmed utilizando como indexadores os termos “PTEN protein AND oral squamous cell carcinoma”. Os resultados demonstraram que a proteína expressa pelo gene *PTEN* pode ser considerada como um importante marcador molecular de prognóstico em CEB, pois, quando comparado aos fatores clinico-patológicos, PTEN tem valor prognóstico mais forte que qualquer outra variável considerada, incluindo a infiltração de linfonodo no pescoço e a expressão de EGFR. Em relação a prognóstico, a literatura demonstra que pacientes com elevada expressão de PTEN tem um resultado mais favorável após radioterapia em comparação com aqueles pacientes com baixa expressão desta proteína.

PALAVRAS-CHAVE: PTEN; Carcinoma epidermóide bucal; Vias de sinalização.

RELATIONSHIP BETWEEN PTEN
PROTEIN EXPRESSION AND ORAL
EPIDERMOID CARCINOMA: LITERATURE
REVIEW

ABSTRACT: Squamous cell carcinoma (SCC) is

the most common malignant neoplasm that affects the oral cavity, accounting for more than 90% of the cases diagnosed in this anatomical site. Despite recent advances in the treatment, the 5-year survival rate is still around 30-50%. Understanding the molecular mechanisms of injury aggressiveness can help identify chemotherapeutics capable of improving the patient's survival rate. The aim of this study was to investigate the relationship between PTEN protein expression and oral squamous cell carcinoma (SCC), describing the signaling pathways involved in this process. Therefore, a literature review on the subject was carried out on the Pubmed database using the terms "PTEN protein AND oral squamous cell carcinoma" as indexers. The results demonstrated that the protein expressed by the PTEN gene is an important molecular marker for the BCC prognosis, when compared to clinic pathological factors; PTEN has a stronger prognostic value than any other variable considered, including lymph node infiltration and EGFR expression. Regarding prognosis, the literature shows that patients with high PTEN expression have a more favorable outcome after radiotherapy compared to those patients with low expression of this protein.

KEYWORDS: PTEN; Oral Squamous Cell Carcinoma; Signaling pathways.

11 INTRODUÇÃO

O carcinoma epidermoide é a neoplasia maligna mais comum que afeta a boca sendo responsável por mais de 90% dos casos diagnosticados neste sítio anatômico. Apesar dos avanços no campo da quimioterapia e radioterapia, além das técnicas cirúrgicas, a sobrevida dos pacientes com carcinoma epidermoide de boca (CEB), avaliada em cinco anos, não tem melhorado nas últimas décadas, variando em torno de 30 a 50% em várias partes do mundo (GALBIATTI et al., 2013; PATHARE et al., 2011).

Atualmente, a avaliação do prognóstico e as decisões sobre estratégias de tratamento do CEB são baseadas no sistema tumor nódulo metástase (TNM) proposto pela Union for International Cancer Control (UICC) e pela American Joint Committee on Cancer (AJCC) (GREENE; PAGE; MORROW, 2002; GOSPODAROWICZ; WITTEKIND; SOBIN, 2009).

Em virtude de tais fatores clínicos possuírem limitado valor prognóstico para o CEB é importante identificar novos marcadores moleculares que auxiliem na avaliação da agressividade da doença a fim de fornecer melhor caracterização terapêutica para os pacientes e, em última análise, validar a ação de quimioterápicos, o que seria importante para a diminuição da morbidade provocada pelas cirurgias mutiladoras (VORA et al., 2003; KUDO et al., 2004; HAGEN; SIMON JUNIOR, 2007; LINDENBLATT et al., 2012).

Jing Li et al (1997) identificaram um gene supressor de tumor denominado *PTEN* (Phosphatase and Tensin Homologue) que funciona como uma fosfatase em uma variedade de neoplasias humanas, tais como glioma, câncer de mama, próstata, endométrio e pele. O gene *PTEN* está localizado no cromossomo 10q23 e a proteína por ele expressa é constituída de 403 aminoácidos, sendo o seu principal substrato *in vivo* o fosfatidilinositol 3-4-5 trifosfato (PIP3) presente na membrana celular (MYERS et al., 1997). A proteína

PTEN atua como uma supressora de tumor no citoplasma desfosforilando a molécula PIP3, convertendo-a em fosfatidilinositol 4-5 difosfato (PIP2). Desta forma, PTEN mantém níveis baixos de PIP3 e níveis altos de PIP2, antagonizando diretamente a atividade da proteína fosfatidilinositol 3-cinase (PI3K), necessária para a ativação da proteína cinase serina/ treonina (AKT), uma proteína associada à proliferação celular, apoptose, invasão e metástase em vários estudos de carcinogênese oral (PLANCHON; WAITE; ENG, 2008; PONTES et al., 2014).

Deste modo, o objetivo do presente estudo é a realização de uma revisão sobre a relação da expressão da proteína PTEN e o CEB, correlacionando a expressão dessa proteína com alguns parâmetros clínicos-patológicos - idade, gênero, tabagismo, etilismo, localização, tamanho do tumor, envolvimento linfonodal e estadiamento, e com a sobrevida dos pacientes.

2 | MÉTODOS

Realizou-se pesquisa bibliográfica na base de dados PUBMED (US National Library of Medicine e Institute of Health) / MEDLINE utilizando como indexadores “PTEN protein AND oral squamous cell carcinoma” como termos de busca. Após a leitura dos artigos, foram selecionados os trabalhos que se encaixavam na temática em análise independente do ano de publicação.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

Carcinoma epidermoide bucal (CEB)

A prevalência do CEB em diferentes países e regiões é demonstrada por dados epidemiológicos que evidenciam um número em torno de 95% de todos os tumores malignos diagnosticados na cavidade oral (LO et al., 2003; VIGNESWARAN; WILLIAMS, 2014). O monitoramento realizado pelo Instituto Nacional do Câncer (INCA) estimou que o número de novos casos de câncer da cavidade oral no Brasil foi de 15.490 novos casos, sendo a sétima neoplasia maligna mais comum em homens com 11.140 casos e a nona em mulheres com 4.350 casos (Gráfico 1) (INCA, 2016). O carcinoma epidermoide é responsável por nove em cada dez lesões malignas diagnosticadas (LO et al., 2003; VIGNESWARAN; WILLIAMS, 2014).

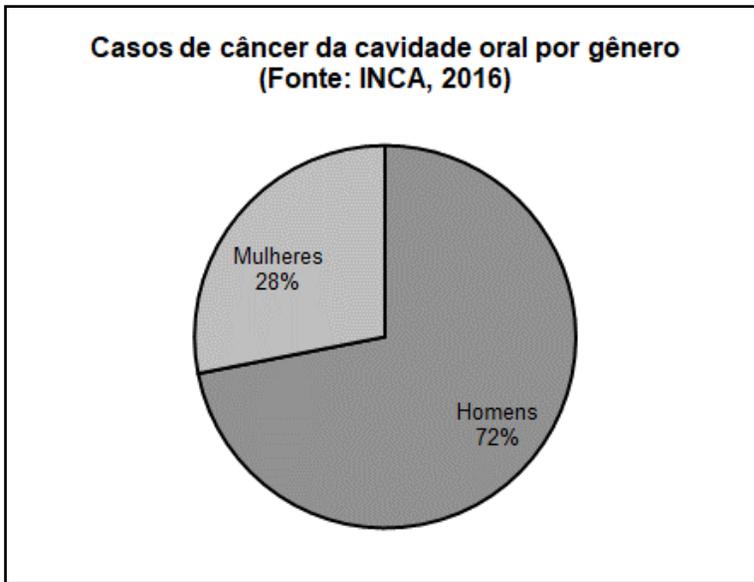


Gráfico 1. Porcentagem de casos de câncer de cavidade oral por gênero.

O hábito de fumar tabaco é o fator predisponente mais importante para o desenvolvimento do CEB. Ao observar aspectos do tabagismo (frequência do hábito, quantidade e tipo de fumo), observa-se que ex-fumantes, que abandonaram o hábito do vício por um período maior que 10 anos, apresentam menor probabilidade de desenvolver a doença, enquanto que fumantes de cigarros com alta concentração de substâncias nocivas podem ter um aumento do risco em até dez vezes para o carcinoma de língua e de até catorze vezes para outros sítios bucais em comparação com os não fumantes. Portanto, a probabilidade de desenvolvimento de carcinoma para ambos os locais está ligada diretamente com o aumento do número de cigarros e a duração do hábito de fumar, pois os riscos associados ao consumo de cigarros cresce com o aumento do consumo, ou seja, existe um efeito de dose-resposta (FRANCESCHI et al., 1992; MORENO-LÓPEZ et al., 2000; SEBASTIAN et al., 2014).

Dentre as substâncias carcinogênicas existentes no tabaco, destacam-se as N-nitrosaminas: N-nitrosornicotina (NNN), 4-metil-N-nitrosamina (NNK), N-nitrosoanatabina (NAT) e N-nitrosoanabasina (NAB), além de radicais livres que impedem a ação de enzimas antioxidantes glutationa-S-transferase (GST), glutationa-redutase, superóxido dismutase (SOD), catalase, e glutationa peroxidase (SCULLY, 2011).

A exposição persistente do trato aerodigestivo superior aos carcinógenos do tabaco causa alterações genéticas que afetam a mucosa da boca, nariz, faringe, traqueia, brônquios e pulmões. Tais alterações persistem por muitos anos, mesmo quando o paciente para de fumar. Há também aumento de tumores em outros sítios, devido à circulação no sangue de cancerígenos absorvidos para outros órgãos, tais como pulmão, esôfago e bexiga. Existe

ainda outras possíveis consequências adversas para a saúde: doença pulmonar obstrutiva crônica e doença cardíaca aterosclerótica (WARNAKULASURIYA; SUTHERLAND; SCULLY, 2005; SCULLY, 2011).

Outro fator importante a ser considerado é o consumo isolado de álcool, que apesar de não ser considerado um fator causal do CEB, pode, quando consumido conjuntamente com o tabaco, induzir a liberação de substâncias genotóxicas, tais como o etanol e o acetaldeído, potencializando os riscos (BLOCHING et al., 2010). Assim, a combinação do abuso do álcool e tabaco por longos períodos pode aumentar o risco de uma pessoa adquirir o CEB em mais de quinze vezes (NEVILLE et al., 2009).

A maior prevalência do câncer de boca em homens é perceptível mundialmente numa proporção 2:1 (2♂:1♀), principalmente devido ao fato destes estarem mais expostos aos fatores de risco citados anteriormente. Contudo, essa patologia tem aumentado em mulheres em muitas partes do mundo especialmente em função das mudanças comportamentais da sociedade atual (JOHNSON; JAYASEKARA; AMARASINGHE, 2011; RAO et al., 2013; NASHER et al., 2014). O CEB acomete, geralmente, pacientes a partir da sexta década de vida, portanto, pacientes com menos de 45 anos são considerados jovens. A relação do aumento do CEB com a idade ocorre tanto pelo aumento do tempo de exposição do indivíduo ao carcinógeno quanto pela alteração no equilíbrio metabólico e hormonal do indivíduo que propicia falhas na defesa contra os processos de iniciação e promoção do processo neoplásico (VORA et al., 2003). Em relação aos locais de acometimento, a língua e o soalho bucal são os sítios mais comuns de origem do CEB, representando aproximadamente 50% das amostras, sendo também o principal local em pacientes que não apresentam o hábito de fumar e naqueles pacientes considerados jovens (VORA et al., 2003).

A má higiene bucal também é um fator etiológico para o desenvolvimento do CEB. Bloching et al (2007) conduziram um estudo clínico prospectivo e verificaram que tanto a presença de constituintes genotóxicos da placa dental, como a polimicrobiota, quanto o estado precário de conservação da dentição dos indivíduos, podem possuir relevante interação mutagênica atuando como cofator no processo da carcinogênese. Dentre estes aspectos, destaca-se o índice de placa, número de dentes extraídos e a não reabilitação protética, assim como, fatores relacionados à atividade genotóxica de elementos encontrados na saliva. Portanto, a higiene regular da cavidade oral possui significativa ação de limpeza e remoção de elementos prejudiciais à saúde oral, reduzindo a ação de toxinas microbiológicas e metabólitos. Assim, a má higiene bucal mostrou ser um fator de aumento de riscos para câncer de cabeça e pescoço (BLOCHING et al., 2007). Quando comparados com pacientes com boa higiene periodontal, pacientes com periodontite também foram mais propensos a ter carcinoma epidermoide bucal pouco diferenciado (TEZAL et al., 2009). Curiosamente, a prática da má higiene bucal também confere um risco maior para o câncer de esôfago (ABNET et al, 2008). O quadro 1 resume os principais fatores relacionados a

predisposição do CEB.

Em relação a escolha do tratamento a ser realizado, este depende da localização e do tamanho do tumor primário, da idade e saúde geral do paciente, da morbidade associada ao tratamento, da experiência e habilidade do cirurgião e do radiologista oncológico, além dos anseios do próprio paciente (HUSSEINY et al., 2000). Convém ressaltar que a radioterapia é a terapia de eleição para os casos avançados, independente do sítio bucal de acometimento, complementada, quando possível, com a cirurgia ou mesmo associada à quimioterapia (HADDADIN et al., 2000).

Tabagismo	<ul style="list-style-type: none">- Frequência;- Quantidade;- Tipo de fumo;- Concentração de substâncias nocivas;- Tempo (duração) do hábito;- Substâncias carcinogênicas existentes.
Etilismo	<ul style="list-style-type: none">- Combinação com o tabaco;- Liberação de substâncias genotóxicas;- Tempo (duração) do hábito.
Má higiene bucal	<ul style="list-style-type: none">- Polimicrobiota (constituintes genotóxicas);- Índice de placa (constituintes genotóxicas);- Número de dentes extraídos;- Não reabilitação protética.
Outros	<ul style="list-style-type: none">- Gênero (2♂:1♀);- Herança genética;- Hábitos culturais;- Idade.

Quadro 1. Fatores de predisposição para o CEB.

Gene PTEN: expressão, função e vias de sinalização

O gene Phosphatase and Tensin Homologue Chromosome (PTEN), também denominado de Mutated in Multiple Advanced Cancers 1 (MMAC1) ou TGF β -regulated and epithelial cell-enriched phosphatase (TEP), é um gene supressor de tumor de 200 kb localizado no cromossomo 10 (10q23) que foi descrito pela primeira vez em 1997 por diferentes pesquisadores (STECK et al., 1997; LI et al., 2012).

Este gene codifica a proteína PTEN, formada por 403 aminoácidos, que pertence à família das proteínas tirosino-fosfatases. A estrutura cristalizada de PTEN revela uma sequência N-terminal associada ao domínio fosfatase e uma sequência C-terminal associada ao domínio C2. A cauda C-terminal contém sítios de fosforilação que parecem ser responsáveis por manter a estabilidade da proteína PTEN e possui um sítio de ligação para proteínas que contém o domínio PDZ¹. A fosforilação de PTEN ocorre especialmente nos resíduos de serina 370 e treonina 385 (GERICKE; MUNSON; ROSS, 2006). A fosforilação nos sítios formados por resíduos de serina 380 e treonina 382 e 383, aumenta

1 PDZ é uma combinação das primeiras letras de três proteínas PSD95,DlgA e zo-1.

a estabilidade da proteína PTEN (CHOW; BAKER, 2006).

PTEN é classificada como uma enzima interfacial do tipo hopping enzyme, ou seja, ela solta-se facilmente tanto da membrana quanto de outras vesículas (GERICKE; MUNSON; ROSS, 2006), atuando como supressor tumoral ao desfosforilar o fosfatidilinositol 3-4-5-trifosfato (PI3P) em fosfatidilinositol 4-5 bifosfato (PI2P). Desta forma, PTEN antagoniza diretamente a atividade da PI3K, provocando a diminuição dos níveis de PIP3 e o aumento de PIP2, inibindo a atividade de AKT, uma proteína cinase serina/treonina, que é a chave em múltiplos processos celulares, tais como metabolismo da glicose, apoptose, proliferação celular e migração celular. Quando PTEN bloqueia a ativação de AKT, ela atua de forma a inibir a migração, a invasão e a progressão do ciclo celular (Figura 1) (PLANCHON; WAITE; ENG, 2008; GIUDICE; SQUARIZE, 2013).

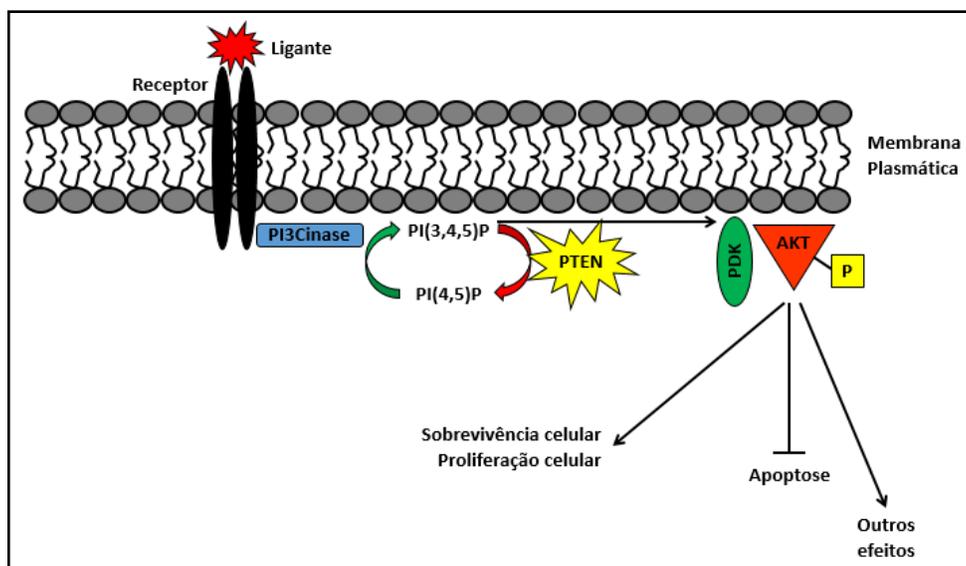


Figura 1. Via de sinalização PI3K/AKT/PTEN. A ativação do receptor pelo ligante promove a fosforilação da fosfatidilinositol, transformando o PI2P em PI3P. O PI3P irá fosforilar a proteína AKT, ativando-a. O resultado desta ativação é a sobrevivência e proliferação celular, bloqueio da apoptose, além de outros efeitos intracelulares. PI2P = *fosfatidilinositol 4-5 bifosfato*; PI3P = *fosfatidilinositol 3-4-5-trifosfato*.

Fonte: Adaptado de PLANCHON; WAITE; ENG, 2008.

A PI3K (Fosfatidilinositol 3-Cinase) pertence a uma família de cinases lipídicas intracelulares que fosforilam o grupo 3'-hidroxil do fosfatidilinositol. De acordo com suas características estruturais, as proteínas PI3K são divididas em classe I, classe II e classe III. É uma proteína composta de uma subunidade catalítica, denominada p110, e uma subunidade regulatória, denominada p85. Os produtos lipídicos da PI3K atuam como segundos mensageiros por ligação e ativação de várias moléculas da via de sinalização (GIUDICE; SQUARIZE, 2013).

A ativação de PI3K ocorre através de fatores de crescimento, via receptor Tiroso-Cinase, ou por meio da ativação de RAS. A ligação da subunidade 85 kDa com o receptor conduz a subunidade catalítica 110 kDa de PI3K para próximo da membrana, a qual irá catalisar a fosforilação dos fosfoinosítídeos, produzindo PI3P a partir de PI2P (CIDADO; PARK, 2012). A via PI3K está envolvida no controle de funções celulares e propriedades fundamentais, incluindo o crescimento celular, a proliferação, a diferenciação, a sobrevivência, o metabolismo, o tráfego vesicular, o rearranjo do citoesqueleto e a motilidade (KATSO et al., 2001; CANTLEY, 2002).

A proteína HRAS, uma isoforma da proteína RAS, também ativa as isoformas PI3K Classe I (CHANG et al., 2003). HRAS é frequentemente mutado em carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço, especialmente em tumores de pacientes asiáticos (GIUDICE; SQUARIZE, 2013). Alterações genéticas em genes PI3K e aberrações epigenéticas na sinalização PI3K são comumente encontradas no desenvolvimento e progressão do câncer em vários tumores: cólon, cérebro, estômago, mama e pulmão.

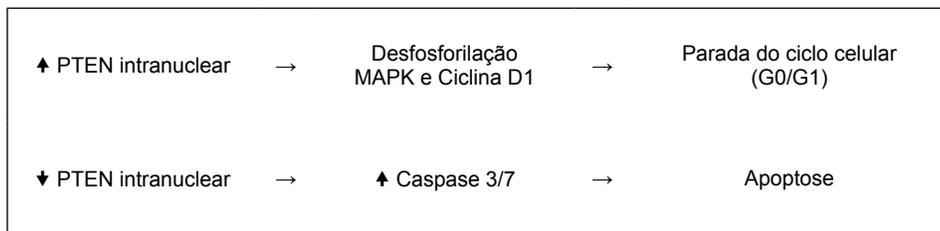
Aproximadamente 30,5% dos casos de carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço apresenta uma elevada frequência de mutações da via PI3K (STRANSKY et al., 2011). Outras vias, além da PI3K, também podem estar mutadas, tais como a via MAPK. Tais mutações podem resultar em uma má resposta à quimioterapia, uma vez que tumores com genes da família de PI3K alterados, incluindo PI3KCA e PTEN, são extremamente sensíveis a inibidores de PI3K/mTOR (do inglês, *mamalian target of rifamycin*), sugerindo que esses inibidores da via podem ser utilizados como um tratamento quimioterápico (JANKU, et al., 2011; LUI et al., 2013).

O fosfatidilinositol 3-4-5-trifosfato (PI3P) é um mediador lipídico que também possui a função de recrutar para a membrana celular as proteínas AKT (Alpha serine/threonine-protein kinase) e PDK (Pyruvate dehydrogenase lipoamide kinase). Uma vez na membrana, a fosforilação dessas proteínas promove sua ativação (CIDADO; PARK, 2012). Nesse conteúdo, PTEN possui ação fosfatase que antagoniza a ação da PI3K, funcionando como um regulador negativo por ubiquitinar a via de transdução de sinal, regulando o crescimento, a proliferação e a sobrevivência celular (CHOW; BAKER, 2006; PLANCHON; WAITE; ENG, 2008).

AKT é uma família de genes (*AKT1*, *AKT2* e *AKT3*) expressos na maioria dos tecidos do corpo. Estes genes codificam as proteínas AKT1 / PKB- α , AKT2 / PKB- β e AKT3 / PKB- γ , que partilham um elevado grau de similaridade de aminoácidos e são ativados por vias semelhantes de uma maneira dependente da PI3K (HERS; VICENT; TAVARÉ, 2011). A ativação de AKT ocorre em lesões pré-malignas e em fase tardia de carcinomas de cabeça e pescoço, estando relacionada com seu prognóstico clínico (YU et al., 2007). A superexpressão de AKT1 resulta em lesões orais em virtude da senescência e/ou silenciamento de p53 que permite a progressão maligna (MORAL et al., 2009).

A proteína PTEN apresenta aproximadamente 47.000 Daltons, entra no núcleo tanto

por difusão passiva quanto pela ligação com a MVP (Major Vault Protein) (PLANCHON; WAITE; ENG, 2008). A localização de PTEN é predominantemente citoplasmática, mas em culturas de células observa-se a presença de PTEN intranuclear. Apesar do mecanismo de entrada de PTEN no compartimento nuclear ainda ser controverso, dentro do núcleo PTEN tem a função de manter a estabilidade cromossômica através da checagem do ciclo celular, protegendo as células de danos oxidativos (MING; HE, 2012). A atividade desta proteína no núcleo resulta em regulação negativa por desfosforilação de MAPK (Mitogen-activated protein kinases) e ciclina D1, que induz a parada da multiplicação celular em G0/G1. Este evento produz a diminuição do crescimento tumoral, demonstrando a função supressora de tumor de PTEN. Assim, o equilíbrio entre o PTEN citoplasmático e nuclear é importante para a estabilidade celular, uma vez que o PTEN no citoplasma pode estar relacionada com a inibição da via PI3K/AKT, enquanto que no núcleo ela promove o reparo do DNA. Deve-se mencionar também que a diminuição dos níveis de PTEN intranuclear aumenta a atividade das caspases 3/7, mecanismo associado a apoptose (Quadro 2). (PLANCHON; WAITE; ENG, 2008).



Quadro 2. Funções da proteína PTEN intranuclear.

A interação entre PTEN e p53 ocorre por acetilação mediada pela enzima acetiltransferase chamada p300/CBP, que promove uma mudança conformacional de p53 formando um tetrâmero que permite a interação entre PTEN e p53. Essa interação é importante para a manutenção da acetilação de p53 em resposta ao dano no DNA e encontra-se significativamente aumentada após tratamento com radiação ionizante e radiação ultravioleta. (LI et al., 2006). A perda funcional de p53 tem sido demonstrado em muitos tumores e desempenha um papel crítico na transformação maligna (HOLLSTEIN et al., 1991).

Alterações de p53 estão presentes precocemente nas lesões pré-malignas como displasias da cavidade oral e a prevalência destas mutações aumenta com a progressão histopatológica da displasia para carcinoma invasivo (BOYLE et al., 1993). Em circunstâncias normais, em resposta a danos no DNA, a p53 se acumula no interior do núcleo e causa a parada do ciclo celular para que ocorra checagem e reparo do dano. Caso o reparo do DNA não seja bem-sucedido, a proteína p53 desencadeia a senescência ou apoptose (HAUPT

et al., 2003). No entanto, as células que albergam mutações desta proteína não irão sofrer checagem do ciclo celular, apoptose ou senescência.

Células deficientes da proteína p53 podem replicar a presença do DNA danificado e o acúmulo de mutações genéticas adicionais, levando a divisão de células não reparadas e a formação e progressão de tumores (Quadro 3). Em CEB as mutações no gene *TP53* estão associadas com a resposta limitada ao tratamento cirúrgico, radioterápico ou quimioterápico e, conseqüentemente, morte. Arranjos de *TP53* por mutação, deleção ou outros mecanismos de inativação foram encontrados em 95% dos tumores de carcinoma epidermóide refratários à radiação. Observa-se riscos de recorrência loco-regional e morte após uma terapia de radiação primária ou pós-operatório significativamente maior em pacientes com mutações em *TP53* (GANLY et al., 2000; SKINNER et al, 2011; TAN; MYERS; AGRAWAL, 2013).

Níveis normais de p53	→	Bloqueio do ciclo celular	· Reparo do DNA danificado; · Senescência celular; · Apoptose.
Baixos níveis / ausência de p53	→	Replicação e acúmulo de células com danos no DNA	· Formação e progressão de tumores

Quadro 3. Funções da proteína p53 e as conseqüências de alterações de seu nível no núcleo.

PTEN está relacionada, também ao controle da estabilidade da proteína p53 ao antagonizar a via AKT-MDM2. Quando a proteína AKT está ativada ela fosforila a MDM2 (murine double minute 2), uma ubiquitina-ligase. Essa fosforilação promove a translocação de MDM2 do citoplasma para o núcleo, contribuindo para a degradação da proteína p53. Assim, a proteína AKT age indiretamente na regulação de p53 (OGAWARA et al, 2002; MAYO; DONNER, 2002).

PTEN em carcinoma epidermóide bucal

Durante a transformação maligna, o epitélio normal adjacente ao tumor expressa PTEN em maior quantidade. Aparentemente essa expressão aumentada de PTEN nessas células aparece ser uma resposta protetora inicial a este processo. Assim, a maioria dos pacientes com tumores de boca expressa moderada quantidade da proteína PTEN nos tecidos normais adjacentes ao tumor, contudo, a proteína não está expressa na camada basal de lesões potencialmente malignas. Muitas displasias e carcinomas epidermóides invasivos de cavidade oral apresentam diminuição da expressão de PTEN, especialmente observado nas zonas de invasão epitelial no estroma circundante, indicando que PTEN pode ser regulada pela interação das células tumorais com o microambiente celular do paciente. A expressão reduzida de PTEN também está relacionada com a disseminação

linfática linfonodal do CEB, pois a expressão diminuída de PTEN em pacientes com doença linfonodal metastática avançada tem sobrevida curta e prognóstico reservado (Quadro 4) (LEE et al., 2001; MOLINOLO et al., 2007; SQUARIZE et al., 2013).

Mecanismo avaliado	Expressão de PTEN	Finalidade / Consequência
Transformação maligna do epitélio	Expressão aumentada de PTEN	· Resposta protetora inicial ao processo de transformação maligna.
Lesões potencialmente malignas, displasias e carcinomas epidermóides invasivos de cavidade oral	Ausência e/ou baixa expressão de PTEN	· Invasão epitelial no estroma circundante · Disseminação linfática linfonodal do CEB · Sobrevida curta; · Prognóstico reservado.

Quadro 4. Relação da expressão da PTEN em CEB.

A mutação observada no gene *PTEN* pode ocorrer em fases iniciais ou tardias da carcinogênese oral. Essa mutação não é um evento iniciador de CEB, mas sim um evento tardio (SQUARIZE; CASTILHO; PINTO JÚNIOR, 2002). Contudo, estudo experimental em ratos demonstraram que a ativação da via PI3K/Akt devido à supressão de PTEN acontece nas fases iniciais da formação do tumor (BIAN et al., 2012). Assim, a deleção de *PTEN* e de TGF- β , em combinação com a perda adicional de fator receptor de TGF- β Tipo 1 (TGFBR1 - que é inibidor de proliferação epitelial), resulta em células com potencial de malignidade que podem progredir para o carcinoma através da perda da senescência e expansão de células-tronco epiteliais. A diminuição de TGFBR1 também pode concorrer pela ativação da via do NF- κ B, - que culmina com o aumento da produção de quimiocinas no estroma tumoral resultando em um incremento da inflamação, angiogênese e imunossupressão, fatores influenciadores da aquisição do fenótipo maligno (Quadro 5).

Via PI3K/Akt	Via NF- κ B
Crescimento celular desordenado ↓ Formação de tumor (fase inicial)	↓ TGFBR1 ↓ ↑ Produção de quimiocinas (estroma tumoral) ↓ Fenótipo Maligno (inflamação, angiogênese, imunossupressão)

Quadro 5. Consequências da ativação das vias PI3K/Akt e NF- κ B na ausência de PTEN.

Hall et al (2013), produziu carcinoma epidermóide em cobaias a fim de testar novas drogas que possam prevenir ou tratar o carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço. Eles encontraram deleção dos dois genes supressores de tumor no epitélio da boca: *TGFBR1*

e *PTEN*, que promove o desenvolvimento do carcinoma epidermóide com penetrância de 100%. Dentre as alterações bioquímicas encontradas em CEB em humanos, destacam-se o aumento da expressão de citocinas inflamatórias que promovem a proliferação e o crescimento do tumor.

Lee et al (2001) analisaram 41 pacientes com carcinoma epidermóide invasivo de língua e a perda de expressão de *PTEN* ocorreu em 41% dos pacientes. Neste estudo, a análise do tempo de sobrevida dos pacientes revelou uma correlação significativa entre a perda de expressão de *PTEN* e o tempo de sobrevida global ($p = 0.03$) e a sobrevida livre de eventos ($p = 0.01$). Quando compararam com outros fatores prognósticos clínicos clássicos, tais como o envolvimento de linfonodos ou estadiamento da doença, por meio de análise multivariada para a sobrevida livre de recidiva, o valor prognóstico de *PTEN* foi mantido, sugerindo que a perda de *PTEN* pode levar um comportamento biológico mais agressivo nos tumores estudados. Assim, *PTEN* pode servir como um promissor marcador de prognóstico e como ferramenta de intervenção no tratamento do carcinoma epidermóide da língua.

Estudo com 60 pacientes conduzido por Rahmani et al (2012) mostrou que a perda de expressão de *PTEN* em amostras clínicas de CEB foi significativamente relacionada com a expressão aumentada de Bcl-2 (B-cell lymphoma 2), uma proteína que regula a apoptose, inibindo as células da morte celular programada. O estudo também mostrou que a perda de expressão de *PTEN*, somada a expressão aumentada de Bcl-2 estão significativamente correlacionados com o estadiamento do câncer de boca. Ambas as atividades podem desempenhar um papel importante no desenvolvimento e progressão do carcinoma de boca. Esses resultados sugerem que *PTEN* pode desempenhar um papel importante na regulação da progressão tumoral e formação de metástases durante o desenvolvimento do carcinoma oral. A expressão de Bcl-2 mostrou-se aumentada em tumores de alto grau de malignidade em comparação com tumores menos agressivos.

Gan e Zhang (2009), publicaram um estudo que avaliou os efeitos de uma droga, o trichostatin A (TSA), que inibe a enzima HDAC (histonas deacetilase) em culturas de células de CEB. Eles demonstraram que o TSA produz inibição do crescimento celular e a apoptose de células de carcinoma epidermóide de boca através da ativação de *PTEN* e inativação de Akt, considerando que tais drogas podem ser potenciais fármacos anticancerígenos na quimioterapia do CEB.

Burgucu et al (2012) analisaram a expressão do *TBX3* e *PTEN* em CEB. Os genes *T-BOX*, uma família de genes que codificam as proteínas *TBX* (*TBX2*, *TBX3*, *TBX4* e *TBX5*) que são fatores de transcrição importantes na proliferação e desenvolvimento celular. A expressão aumentada de *TBX3* provoca diminuição da expressão de *PTEN* em pacientes com CEB, dando a célula neoplásica a capacidade de sobreviver ao controle da apoptose e o ganho da capacidade de metastatizar para diferentes órgãos a distância causando progressão do câncer.

Won et al (2012) publicaram um estudo de caso-controle que comparou a frequência da mutação de *PTEN* em 121 pacientes com CEB e orofaringe, relacionados ou não com a presença de HPV. Eles encontraram maior frequência de mutações do *PTEN* em CEB / HPV negativos, apresentando pior prognóstico. Já na orofaringe esses pacientes apresentaram menor frequência de mutação de *PTEN* e maior frequência de HPV positivos, com melhor prognóstico.

4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Além do uso de fatores clínico-patológicos comumente descritos para selecionar pacientes para tratamento complementar com radioterapia e quimioterapia, a saber: (i) margens cirúrgicas positivas, (ii) invasão de mais de um linfonodo no pescoço, (iii) invasão linfonodal extracapsular e (iv) tumor de estadiamento maior que T1N0M0; a proteína expressa pelo gene *PTEN* tem sido considerada como um excelente marcador molecular de prognóstico em CEB. Em relação aos fatores clínico-patológicos, *PTEN* tem valor prognóstico mais forte que qualquer outra variável considerada, incluindo a infiltração de linfonodo no pescoço e a expressão de EGFR. Em relação ao prognóstico, a literatura demonstra que pacientes com elevada expressão de *PTEN* tem um resultado favorável após radioterapia pós-operatória com acelerador linear, em comparação com pacientes tratados com fracionamento convencional e com aqueles com baixa expressão desta proteína.

REFERÊNCIAS

- ABNET, C.C. et al. Tooth loss and lack of regular oral hygiene are associated with higher risk of esophageal squamous cell carcinoma. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, v.17, p.3062-3068, 2008.
- BIAN, Y. et al. Loss of TGF- β Signaling and *PTEN* Promotes Head and Neck Squamous Cell Carcinoma through Cellular Senescence Evasion and Cancer-related Inflammation. **Oncogene**, v.31, p.3322-3332, 2012.
- BLOCHING, M. et al. The influence of oral hygiene on salivary quality in the Ames Test, as a marker for genotoxic effects. **Oral Oncol**, v.43, p.933-939, 2007.
- BOESPFLUG, A. et al. Primary lung adenocarcinoma occurring in a *PTEN* related syndrome (Cowden's disease): routine EGFR sequencing also highlights two rare somatic mutations S768I and V769L. **Lung Cancer**, v.79, p.318-20, 2013.
- BOYLE, J.O. et al. The incidence of p53 mutations increases with progression of head and neck cancer. **Cancer Res**, v.53, p.4477, 1993.
- BURGUCU, D. et al. Tbx3 represses *PTEN* and is over-expressed in head and neck squamous cell carcinoma. **BMC Cancer**, p.1471-2407, 2012.

CANTLEY, L.C. The Phosphoinositide 3-kinase pathway. **Science**, v.296, p.1655–1657, 2002.

CHANG, F. et al. Involvement of PI3K/Akt pathway in cell cycle progression, apoptosis, and neoplastic transformation: a target for cancer chemotherapy. **Leukemia**, v.17, p.590–603, 2003.

CHOW, L.M. L.; BAKER, S.J. PTEN function in normal and neoplastic growth. **Cancer Letters**, v. 24, p.184-196, 2006.

CIDADO, J.; PARK, B.H. Targeting the PI3K/Akt/mTOR Pathway for Breast Cancer Therapy. **J Mammary Gland Neoplasia**, v.17, p.205-216, 2012.

COOPER, J.S. et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. **N Engl J Med**, v.350, p.1937–1944, 2004.

FRANCESCHI, S. et al. Risk factors for cancer of the tongue and the mouth. A case-control study from northern Italy. **Cancer**, v.70, p.2227-2233, 1992.

GALBIATTI, A.L.S. et al. Head and neck cancer: causes, prevention and treatment. **Braz. J Otorhinolaryngol**, v.79, p. 239-247, 2013.

GAN, Y.H.; ZHANG, S. PTEN/AKT pathway involved in histone deacetylases inhibitor induced cell growth inhibition and apoptosis of oral squamous cell carcinoma cells **Oral Oncology**, v.45, p.150–154, 2009.

GANLY, I. et al. p53 alterations in recurrent squamous cell cancer of the head and neck refractory to radiotherapy. **Br J Cancer**, v.82, p.392, 2000.

GERICKE, A; MUNSON, M.; ROSS, A.H. Regulation of PTEN phosphatase. **Gene**, v.374, p.1-9, 2006.

GIUDICE, F.S.; SQUARIZE C.H. The determinants of head and neck cancer: Unmasking the PI3K pathway mutations. **J Carcinog Mutagen**, Suppl 5. p.1-32, 2013.

GOSPODAROWICZ, M.; WITTEKIND, C.; SOBIN, L. **TNM Classification of Malignant Tumours**. 7th ed., 2009.

GREENE, F.L.; PAGE, D.; MORROW, M. **AJCC cancer staging manual**. 6th ed. New York: Springer, 2002.

HADDADIN, K. J et al. Natural history and patters of recurrence of tongue tumours. **Br J Plast Surg**, v. 53, p.279-285, 2000.

HAGEN, B.; SIMON JUNIOR, R. Comparative study of the expression of p53, Ki67, E-cadherin and MMP-1 in verrucous hyperplasia and verrucous carcinoma of the Oral cavity. **Head Neck Pathol**, v.1, p.118–122, 2007.

HALL, B. et al. Targeting of interleukin-13 receptor $\alpha 2$ for treatment of head and neck squamous cell carcinoma induced by conditional deletion of TGF- β and PTEN signaling. **Journal of Translational Medicine**, v.11, p.45, 2013.

- HAUPT, Susan et al. Apoptosis - the p53 network. **J Cell Sci**, v.116, p.4077-4085, 2003.
- HERS, I.; VINCENT, E.E; TAVARÉ, J.M. Akt signalling in health and disease. **Cell Signal**, v.23, p.1515–1527, 2011.
- HOLLSTEIN, M. et al. p53 mutations in human cancers. **Science**, v. 253, p.49-53, 1991.
- HUSSEINY, G.E et al. Squamous cell carcinoma of the oral tongue: an analysis of prognostic factors. **Br J Oral Maxillofac Surg**, v. 38, p.193-199, 2000.
- INSTITUTO NACIONAL DO CANCER. **Estimativa 2016**: Incidência do câncer no Brasil. 2015.
- JANKU, F. et al. PIK3CA mutations in patients with advanced cancers treated with PI3K/AKT/mTOR axis inhibitors. **Mol Cancer Ther**, v.10, p.558–565, 2011.
- JOHNSON, N.W; JAYASEKARA, P.; AMARASINGHE, A.A. Squamous cell carcinoma and precursor lesions of the oral cavity: epidemiology and aetiology. **Periodontol 2000**, v.57, p.19-37, 2011.
- KATSO, R. et al. Cellular function of phosphoinositide 3-kinases: implications for development, homeostasis, and cancer. **Annu Rev Cell Dev Biol**, v.17, p.615–675, 2001.
- KUDO, Y. et al. Invasion and metastasis of oral cancer Cells require methylation of E-cadherin and/or degradation of membranous B-catenin. **Clin. Cancer Res**, v.10, p.5455-5463, 2004.
- LEE, J.I. et al. Loss of PTEN expression as a prognostic marker for tongue cancer. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg**, v.127, p.1441-1445, 2001.
- LI, G. et al. The mechanism involved in the loss of PTEN expression in NSCLC tumor cells. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 418, p.547-552, 2012.
- LINDENBLATT, R.C. et al. Oral squamous cell carcinoma grading systems--analysis of the best survival predictor. **J Oral Pathol Med**, v. 41, p. 34-39, 2012.
- LO, W. L. et al. Outcomes of oral squamous cell carcinoma in Taiwan after surgical therapy: factors affecting survival. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 61, p. 751-758, 2003.
- LUI, L. et al. Frequent mutation of the PI3K pathway in head and neck cancer defines predictive biomarkers. **Cancer Discov**, v.3, p.761-769, 2013.
- MAYO, L.D.; DONNER, D.B. The PTEN, Mdm2, p53 tumor suppressor-oncoprotein network. **Trends Biochem Sci**, v. 27, p.462-7, 2002.
- MING, M.; HE, Y. PTEN in DNA Damage Repair. **Cancer Letters**, v.312, p.125-129, 2012.
- MOLINOLO, A.A. et al. Dissecting the Akt/mammalian target of rapamycin signaling network: emerging results from the head and neck cancer tissue array initiative. **Clin Cancer Res**, v.13, p.4964-4973, 2007.

- MORAL, M. et al. Akt activation synergizes with Trp53 loss in oral epithelium to produce a novel mouse model for head and neck squamous cell carcinoma. **Cancer Res**, v. 69, p.1099–1108, 2009.
- MORENO-LÓPEZ, L.A. et al. Risk of oral cancer associated with tobacco smoking, alcohol consumption and oral hygiene: a case-control study in Madrid, Spain. **Oral Oncol**, v.36, p.170-174, 2000.
- MYERS, M.P. et al. P-TEN, the tumor suppressor from human chromosome 10q23, is a dual-specificity phosphatase. **Proc Natl Acad Sci USA**, v.94, p.9052-9057, 1997.
- NASHER, A.T. et al. Viral infection and oral habits as risk factors for oral squamous cell carcinoma in Yemen: a case-control study. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol**, v.118, p.566-572, 2014.
- NEVILLE, B.W. et al. **Patologia Oral & Maxilofacial**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.
- OGAWARA, Y. et al. Akt Enhances Mdm2-mediated Ubiquitination and Degradation of p53. **The Journal of Biological Chemistry**, v.277, p. 21843-21850, 2002.
- PATHARE, S.M. et al. Clinicopathological and prognostic implications of genetic alterations in oral cancers. **Oncology Letter**, v.2, p.445-451, 2011.
- PLANCHON, S.M.; WAITE, K.; ENG, C. The nuclear affairs of PTEN. **J Cell Sci**, v.121, p.249-253, 2008.
- PONTES, H.A.R. et al. P-Akt and its relationship with clinicopathological features and survival in oral squamous cell carcinoma: an immunohistochemical study. **J Oral Pathol Med**, v.44, p.1-6, 2014.
- RAHMANI, A. et al. Clinicopathological significance of PTEN and bcl2 expressions in oral squamous cell carcinoma. **Int J Clin Exp Pathol**, v.5, p.965-971, 2012.
- RAO, S.V.K. et al. Epidemiology of Oral Cancer in Asia in the Past Decade- An Update (2000-2012). **Asian Pac J Cancer Prev**, v.14, p.5567-5577, 2013.
- SCULLY, C. Oral cancer aetiopathogenesis; past, present and future aspects. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**, v.16, p.306-11, 2011.
- SEBASTIAN, P. et al. Anterior tongue cancer with no history of tobacco and alcohol use may be a distinct molecular and clinical entity. **J Oral Pathol Med**, v.43, p.593-599, 2014.
- SKINNER, H.D. et al. TP53 disruptive mutations lead to head and neck cancer treatment failure through inhibition of radiation-induced senescence. **Clin Cancer Res**, v.18, p.290-300, 2011.
- SNIETURA, M. et al. PTEN as a Prognostic and Predictive Marker in Postoperative. Radiotherapy for Squamous Cell Cancer of the Head and Neck. **PLoS ONE**, v.7, 2012.
- SQUARIZE, C.H. et al. PTEN Deficiency Contributes to the Development and Progression of Head and Neck Cancer. **Neoplasia**, v.15, p.461-471, 2013.

SQUARIZE, C.H.; CASTILHO, R.M.; PINTO JÚNIOR, D.S. Immunohistochemical evidence of PTEN in oral squamous cell carcinoma and its correlation with the histological malignancy grading system. **J Oral Pathol Med**, v.31, p.379-784, 2002.

STECK, P.A. et al. Identification of a candidate tumour suppressor gene, MMAC1, at chromosome 10q23.3 that is mutated in multiple advanced cancers. **Nat Genet**, v.15, p.356-362, 1997.

STRANSKY, N. et al. The Mutational landscape of head and neck squamous cell carcinoma. **Science**, v.333, p.1157-1160, 2011.

SUWINSKI, R. et al. Randomized clinical trial on 7-days-a-week postoperative radiotherapy for high-risk squamous cell head and neck cancer. **Radiother Oncol**, v.87, p.155-163, 2008.

TAN, M.; MYERS, J.N.; AGRAWAL, N. Oral Cavity and Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. **Genomics Otolaryngol Clin North Am**, v. 46, p.545–566, 2013.

TEZAL, M. et al. Chronic periodontitis and the incidence of head and neck squamous cell carcinoma. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, v.18, p. 2406-2412, 2009.

VIGNESWARAN, N.; WILLIAMS, M.D. Epidemiologic Trends in Head and Neck Cancer and Aids in Diagnosis. **Oral Maxillofacial Surg Clin N Am**, v. 26, p. 123–141, 2014.

VORA, H. H. et al. Prognostic significance of biomarkers in squamous cell carcinoma of the tongue: multivariate analysis. **J Surg Oncol**, v.82, p.34-50, 2003.

WARNAKULASURIYA, S.; SUTHERLAND, G.; SCULLY, C. Tobacco, oral cancer, and treatment of dependence. **Oral Oncol**, v.41, p.244-260, 2005.

WON, H.S. Difference in expression of EGFR, pAkt, and PTEN between oropharyngeal and oral cavity squamous cell carcinoma. **Oral Oncology**, v.48, p.985-990, 2012.

YU, Z. et al. Phosphorylation of Akt (Ser473) predicts poor clinical outcome in oropharyngeal squamous cell cancer. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, v.16, p.553–558, 2007.

ÍNDICE REMISSIVO

A

Alcoolismo 32, 85, 86, 87, 88, 91, 92, 96, 139, 141, 144, 146

Análise espacial 198, 200, 201, 202, 203, 211

Anamnese 15, 97, 98, 99, 100, 104, 105

Atenção primária em saúde 198

Atendimento psiquiátrico 12

C

Carcinoma epidermoide bucal 122, 124, 126

Cirurgia torácica 40

Citocinas pró-inflamatórias 67, 139, 144, 145

Coronavírus 199, 200, 201, 203, 211, 212, 213

COVID-19 44, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 208, 210, 211, 212, 213

D

Dengue 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212

Determinante social 97

Disfonia 184

Distúrbios da voz 184

E

Epilepsia 29, 30, 31, 32, 33, 34, 67, 74, 217

Estilo de vida 43, 97, 98, 99, 101, 105, 152, 159, 194

Estresse 9, 16, 67, 68, 85, 86, 87, 88, 89, 143, 144, 151, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 215

Evocados auditivos de média latência 76, 82, 83, 84

F

Fibromialgia 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11

G

Gênero 31, 33, 87, 124, 125, 127, 151, 153, 154, 155, 156, 157

Gestação 20, 21, 22, 23, 24, 26, 27, 28, 65, 67, 87, 88, 94, 139, 140, 143, 144, 145, 149, 166

Gestante tabagista 26

H

Hanseníase 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 66

Hipertensão arterial sistêmica 38, 151, 152, 158, 159, 160

M

Medicina veterinária 151, 172, 182

Melatonina 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 216

Mortalidade infantil 57, 58, 59, 60, 61

P

Pandemia 44, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 206, 208, 210, 211, 212

Placenta 21, 68, 107, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 149, 150, 166

Prolactina 106, 107, 120

Proteína PTEN 122, 123, 124, 127, 128, 129, 130, 131

Q

Qualidade de vida 29, 33, 52, 60, 61, 93, 100, 158, 160, 202, 218

R

Resistência antimicrobiana 172, 173, 176

Rouquidão 184, 185, 187, 189, 192

S

Saúde única 172, 173

Saúde vocal 185

Sistema único de saúde 21, 26, 31, 53, 57, 58, 158

T

Transtorno disfórico pré-menstrual 214, 215, 217, 218

Transtorno do espectro autista 62, 67, 72, 73, 75, 80

Transtornos alimentares 12, 13, 14, 18, 19

Treinamento aquático aeróbico 3

V

Ventilação não invasiva 162, 164, 165, 167, 169, 170, 171, 177

Vigilância sanitária 173, 180

CIÊNCIAS DA SAÚDE:

PLURALIDADE DOS
ASPECTOS QUE
INTERFEREM NA
SAÚDE HUMANA

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

5

CIÊNCIAS DA SAÚDE:

PLURALIDADE DOS
ASPECTOS QUE
INTERFEREM NA
SAÚDE HUMANA



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

5