

CIÊNCIAS DA SAÚDE 2



**Nayara Araújo Cardoso
Renan Rhonalty Rocha
(Organizadores)**

Atena
Editora

Ano 2019

Nayara Araújo Cardoso
Renan Rhonaly Rocha
(Organizadores)

Ciências da Saúde 2

Atena Editora
2019

2019 by Atena Editora

Copyright © da Atena Editora

Editora Chefe: Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Diagramação e Edição de Arte: Geraldo Alves e Natália Sandrini

Revisão: Os autores

Conselho Editorial

- Prof. Dr. Alan Mario Zuffo – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Álvaro Augusto de Borba Barreto – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. Antonio Isidro-Filho – Universidade de Brasília
Profª Drª Cristina Gaio – Universidade de Lisboa
Prof. Dr. Constantino Ribeiro de Oliveira Junior – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Daiane Garabeli Trojan – Universidade Norte do Paraná
Prof. Dr. Darllan Collins da Cunha e Silva – Universidade Estadual Paulista
Profª Drª Deusilene Souza Vieira Dall’Acqua – Universidade Federal de Rondônia
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Profª Drª Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Profª Drª Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionele delle Figlie de Maria Ausiliatrice
Profª Drª Juliane Sant’Ana Bento – Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense
Prof. Dr. Jorge González Aguilera – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Profª Drª Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Profª Drª Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista
Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)

C569 Ciências da saúde 2 [recurso eletrônico] / Organizadores Nayara Araújo Cardoso, Renan Rhonalty Rocha. – Ponta Grossa (PR): Atena Editora, 2019. – (Ciências da Saúde; v. 2)

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia.

ISBN 978-85-7247-127-5

DOI 10.22533/at.ed.275191802

1. Médico e paciente. 2. Pacientes – Medidas de segurança.
3. Saúde – Ciência. I. Cardoso, Nayara Araújo. II. Rocha, Renan Rhonalty. III. Série.

CDD 614.4

Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores.

2019

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.

www.atenaeditora.com.br

APRESENTAÇÃO

A obra “*As Ciências da Saúde*” aborda uma série de livros de publicação da Atena Editora, em seus 30 capítulos do volume II, apresenta a importância de ações voltadas para segurança e o bem estar de pacientes e profissionais da saúde, buscando elevar a qualidade da saúde pública brasileira.

Os profissionais de saúde estão se reinventando em busca de melhorar a qualidade do tratamento e cuidado com pacientes. Aumentar a segurança do paciente gera benefícios não só para os mesmos, mas para todos os envolvidos. Entender os sentimentos e o que pensam as pessoas que necessitam de cuidados com a saúde, buscar perfis em epidemiologia para entender o contexto desses atores, promover e buscar melhorias no processo saúde/doença, avaliar a qualidade do cuidado recebido, são apenas algumas formas de se garantir tal segurança.

Dessa forma, a junção de pesquisas, a modernização da tecnologia e o interesse dos profissionais em promover o melhor cuidado possível compõem um contexto que eleva a qualidade de vida de pacientes.

Colaborando com esta transformação na saúde, este volume II é dedicado aos profissionais de saúde e pesquisadores que buscam crescer, melhorar seus conhecimentos acerca do cuidado com o paciente e se reinventar para melhor atendê-los. Dessa maneira, os artigos apresentados neste volume abordam espiritualidade/religiosidade no contexto de saúde/doença, violência contra a mulher e as ações do centro de referência de atendimento a mulher, desafios do diagnóstico de infecções sexualmente transmissíveis em idosos, perfil socioeconômico e demográfico e consumo de bebidas alcoólicas em pessoas com hanseníase, qualidade da assistência pré-natal prestada às puérperas internadas em uma maternidade pública, humanização do atendimento em unidade de atenção primária à saúde e incidência e prevalência de lesão por pressão em pacientes de Unidade de Terapia Intensiva.

Portanto, esperamos que este livro possa contribuir para melhorar a qualidade do atendimento e cuidado de profissionais para com pacientes minimizando ou eliminando consequências que acarretam prejuízos nos resultados clínicos e funcionais dos pacientes, insatisfação da população usuária e custos desnecessários para os serviços de saúde e o sistema.

Nayara Araújo Cardoso
Renan Rhonalty Rocha

SUMÁRIO

| | |
|--|-----------|
| CAPÍTULO 1 | 1 |
| A ESPIRITUALIDADE/RELIGIOSIDADE NO CONTEXTO DE SAÚDE/DOENÇA DAS PESSOAS COM PSORÍASE | |
| Cristyeleadjerfferssa Katariny Vasconcelos Mauricio Valéria Leite Soares | |
| DOI 10.22533/at.ed.2751918021 | |
| CAPÍTULO 2 | 15 |
| ANÁLISE DO PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE CÂNCER GÁSTRICO NOS MUNICÍPIOS DE BELÉM E ANANINDEUA NO PERÍODO DE 2010 A 2014 | |
| Deliane Silva de Souza Jaqueline Dantas Neres Martins Samara Machado Castilho Manuela Furtado Veloso de Oliveira Luan Cardoso e Cardoso Luan Ricardo Jaques Queiroz Fernanda Carmo dos Santos Luciana Ferreira dos Santos | |
| DOI 10.22533/at.ed.2751918022 | |
| CAPÍTULO 3 | 25 |
| ASCUS ASSOCIADO AO HPV E CONDUTA CLÍNICA PRECONIZADA: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA | |
| Maria Angélica de Oliveira Luciano Vilela Ana Claudia Camargo Campos Sandra Oliveira Santos | |
| DOI 10.22533/at.ed.2751918023 | |
| CAPÍTULO 4 | 36 |
| ASPECTOS SOCIOECONÔMICOS RELACIONADOS À PREVALÊNCIA DA DEPRESSÃO PÓS-PARTO | |
| Sara Silva de Brito Márcia Berbert-Ferreira Míria Benincasa Gomes Adriana Navarro Romagnolo Michele Cristine Tomaz | |
| DOI 10.22533/at.ed.2751918024 | |
| CAPÍTULO 5 | 47 |
| AVALIAÇÃO DA ASSISTÊNCIA AO PRÉ-NATAL DE BAIXO RISCO EM UNIDADES DA ESTRATÉGIA SAÚDE DA FAMÍLIA SEGUNDO INDICADORES DO PMAQ-AB NO MUNICÍPIO DE CAAPORÃ, PARAÍBA | |
| Pierre Patrick Pacheco Lira | |
| DOI 10.22533/at.ed.2751918025 | |

CAPÍTULO 6 64

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DA VIOLÊNCIA CONTRA O IDOSO NO BRASIL

Bárbara Lima Sousa
Maria Eli Lima Sousa
Mirella Hipólito Moreira de Anchieta
Rafael Ayres de Queiroz
Roberto Sousa

DOI 10.22533/at.ed.2751918026

CAPÍTULO 7 73

CÂNCER DE MAMA: SENTIMENTOS E RESSIGNIFICAÇÕES DA VIDA SOB O OLHAR DA MULHER EM QUIMIOTERAPIA

Hyanara Sâmea de Sousa Freire
Ana Kelly da Silva Oliveira
Ilse Maria Tigre de Arruda Leitão

DOI 10.22533/at.ed.2751918027

CAPÍTULO 8 83

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE MEDIDA DE FORÇA E PROFUNDIDADE NA RESSUSCITAÇÃO CARDIOPULMONAR (RCP) POR INSTRUMENTO MANEQUIM EM CADETES BOMBEIROS MILITAR DA PARAÍBA

Vinicius de Gusmão Rocha
Janyeliton Alencar de Oliveira
Robson Fernandes de Sena
Michelle Salles Barros de Aguiar

DOI 10.22533/at.ed.2751918028

CAPÍTULO 9 104

COMBATE À VIOLÊNCIA CONTRA A MULHER: AÇÕES DO CENTRO DE REFERÊNCIA DE ATENDIMENTO A MULHER

Patricia Pereira Tavares de Alcantara
Zuleide Fernandes de Queiroz
Verônica Salgueiro do Nascimento
Antonio Germane Alves Pinto
Maria Rosilene Candido Moreira

DOI 10.22533/at.ed.2751918029

CAPÍTULO 10 115

CONSTRUINDO O APRENDIZADO EM ENFERMAGEM: A EXPERIÊNCIA DO ESTÁGIO SUPERVISIONADO NA ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE

Ana Kelly da Silva Oliveira
Hyanara Sâmea de Sousa Freire
Mônica Kallyne Portela Soares
Francisca Fátima dos Santos Freire

DOI 10.22533/at.ed.27519180210

CAPÍTULO 11 126

CORRELAÇÃO DA EPISIOTOMIA COM O GRAU DE PERDA URINÁRIA FEMININA

Bianca Carvalho dos Santos
Adilson Mendes
Agda Ramyli da Silva Sousa

DOI 10.22533/at.ed.27519180211

CAPÍTULO 12 134

DESAFIOS DO DIAGNÓSTICO DE INFECÇÕES SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS EM IDOSOS

Maria Mileny Alves da Silva
Francisco João de Carvalho Neto
Fellipe Batista de Oliveira
Gabriela Araújo Rocha
David de Sousa Carvalho
Raissy Alves Bernardes
Renata Kelly dos Santos e Silva
Jéssica Anjos Ramos de Carvalho
Laryssa Lyssia Matildes Rodrigues
Vicente Rubens Reges Brito
Camila Karennine Leal Nascimento
Jéssica Denise Vieira Leal

DOI 10.22533/at.ed.27519180212

CAPÍTULO 13 144

DOENÇA RENAL CRÔNICA: ANÁLISE DAS CAUSAS DA PERDA DA FUNÇÃO RENAL E IDENTIFICAÇÃO DE AGRAVOS DA DOENÇA E DO TRATAMENTO SUBSTITUTIVO

Elisangela Giachini
Camila Zanesco
Francielli Gomes
Bianca Devens Oliveira
Bruna Laís Hardt
Maiara Vanusa Guedes Ribeiro
Cristina Berger Fadel
Débora Tavares Resende e Silva

DOI 10.22533/at.ed.27519180213

CAPÍTULO 14 154

O PRONTUÁRIO ELETRÔNICO DO PACIENTE: UMA ABORDAGEM SOBRE O TEMA E RELATO DE SUA UTILIZAÇÃO NAS CLÍNICAS DA FAMÍLIA NO MUNICÍPIO DO RIO DE JANEIRO

William Volino

DOI 10.22533/at.ed.27519180214

CAPÍTULO 15 169

PERFIL SOCIOECONÔMICO E DEMOGRÁFICO E CONSUMO DE BEBIDAS ALCOÓLICAS EM PESSOAS COM HANSENÍASE

Manoel Borges da Silva Júnior
Giovanna de Oliveira Libório Dourado
Maurilo de Sousa Franco
Francimar Sousa Marques
Lidya Tolstenko Nogueira

DOI 10.22533/at.ed.27519180215

CAPÍTULO 16 182

QUALIDADE DA ASSISTÊNCIA PRÉ-NATAL PRESTADA ÀS PUÉRPERAS INTERNADAS EM UMA MATERNIDADE PÚBLICA DE GOIÂNIA-GO

Ana Paula Felix Arantes
Dionilson Mendes Gomes Pinheiro

DOI 10.22533/at.ed.27519180216

CAPÍTULO 17 189

RELATO DE EXPERIÊNCIA: A ROTINA DE UM BANCO DE LEITE NO INTERIOR DO CEARÁ

Joanderson Nunes Cardoso
Joice Fabrício de Souza
Luciene Gomes de Santana Lima
Maria Jeanne de Alencar Tavares

DOI 10.22533/at.ed.27519180217

CAPÍTULO 18 196

RELATO DE EXPERIÊNCIA: XXIX SEMANA DE PREVENÇÃO À HIPERTENSÃO ARTERIAL E AO DIABETES MELLITUS

Sarah Feitosa Nunes

DOI 10.22533/at.ed.27519180218

CAPÍTULO 19 199

USO DA EPIDEMIOLOGIA NOS SERVIÇOS DE SAÚDE NA PREVENÇÃO E TRATAMENTO ACERCA DA HANSENIASE NO TERRITÓRIO BRASILEIRO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Lívia Maria Mendes de Lima
Ruy Formiga Barros Neto
Anne Karoline Mendes
Saulo Nascimento Eulálio Filho
Igor de Melo Oliveira
Felipe Xavier Camargo
Paulo Roberto da Silva Lima

DOI 10.22533/at.ed.27519180219

CAPÍTULO 20 208

USO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE PELO ENFERMEIRO NA ATENÇÃO PRIMÁRIA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Francisco João de Carvalho Neto
Renata Kelly dos Santos e Silva
Maria Mileny Alves da Silva
Gabriela Araújo Rocha
David de Sousa Carvalho
Denival Nascimento Vieira Júnior
João Matheus Ferreira do Nascimento
Zeila Ribeiro Braz
Camila Karenine Leal Nascimento
Maria da Glória Sobreiro Ramos
Ana Karoline Lima de Oliveira
Sarah Nilkece Mesquita Araújo Nogueira Bastos

DOI 10.22533/at.ed.27519180220

CAPÍTULO 21 221

VALOR PROGNÓSTICO DE DIFERENTES PARÂMETROS CLÍNICOS EM TUMORES DE MAMA TRIPLO-NEGATIVOS

Thamara Gonçalves Reis
Fabrícia De Matos Oliveira
Victor Piana de Andrade
Fernando Augusto Soares
Luiz Ricardo Goulart Filho
Thaise Gonçalves de Araújo

DOI 10.22533/at.ed.27519180221

CAPÍTULO 22 238

WHOQOL-100: ABORDAGENS NAS PUBLICAÇÕES ACADÊMICAS NACIONAIS

Beatriz Ferreira de Carvalho
Carla Caroline Inocêncio
Carolina Faraco Calheiros Milani
Maria Silva Gomes
Paula Vilhena Carnevale Vianna

DOI 10.22533/at.ed.27519180222

CAPÍTULO 23 247

ZIKA VÍRUS: UM DESAFIO PARA A SAÚDE PÚBLICA NO BRASIL

Cristiane Alves da Fonseca do Espírito Santo
Carlos Filipe Camilo Cotrim
Thiago Henrique Silva
Fernanda Patrícia Araújo Silva
Flávio Monteiro Ayres
Andreia Juliana Rodrigues Caldeira

DOI 10.22533/at.ed.27519180223

CAPÍTULO 24 263

ESTUDANTES DE ENFERMAGEM: DESENVOLVIMENTO DA IDENTIDADE PESSOAL EM CONTEXTO DA PRÁTICA CLÍNICA

Laura Maria de Almeida dos Reis

DOI 10.22533/at.ed.27519180224

CAPÍTULO 25 274

ESTUDO DO PERFIL MATERNO NA MORTALIDADE NEONATAL NO MUNICÍPIO DE JOÃO PESSOA – PB

Mácio Augusto de Albuquerque
Tarsyla Medeiros de Albuquerque
Alfredo Victor de Albuquerque Araújo
Bruno Leão Caminha
Marta Lúcia de Albuquerque

DOI 10.22533/at.ed.27519180225

CAPÍTULO 26 289

FATORES ASSOCIADOS À VARIAÇÃO DO PICO DE FLUXO GERADO DURANTE A TÉCNICA DE HIPERINSUFLAÇÃO MANUAL BRUSCA

Luan Rodrigues da Silva
Ana Paula Felix Arantes
Fernando Guimarães Cruvinel
Giulliano Gardenghi
Renato Canevari Dutra da Silva

DOI 10.22533/at.ed.27519180226

CAPÍTULO 27 296

HUMANIZAÇÃO DO ATENDIMENTO EM UNIDADE DE ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE

Richel Bruno Oliveira Castelo Branco
Rita Luana Castro Lima
José Musse Costa Lima Jereissati
Ana Cláudia Fortes Ferreira
Viviane Bezerra de Souza
Yara de Oliveira Sampaio
Eurenir da Silva Souza

DOI 10.22533/at.ed.27519180227

CAPÍTULO 28 306

IDENTIFICAÇÃO DOS FATORES PREDITIVOS DE AUMENTO DE PERMANÊNCIA HOSPITALAR NO INTRA E PÓS- OPERATÓRIO DE CANDIDATOS A COLECISTECTOMIA VIDEOLAPAROSCÓPICA

Camila Sales Andrade
Zailton Bezerra de Lima Junior
Felipe Siqueira Teixeira

DOI 10.22533/at.ed.27519180228

CAPÍTULO 29 316

INCIDÊNCIA E PREVALÊNCIA DE LESÃO POR PRESSÃO EM PACIENTES DE UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA: REVISÃO INTEGRATIVA

Amelina de Brito Belchior
Maria Eunice Nogueira Galeno Rodrigues
Rosalice Araújo de Sousa Albuquerque
Fabianne Ferreira Costa Róseo
Lidiane do Nascimento Rodrigues
Janaina dos Santos Mendes

DOI 10.22533/at.ed.27519180229

CAPÍTULO 30 323

MORTALIDADE INFANTIL NA MICRO REGIÃO DE CAMPINA GRANDE, PB NO PERÍODO DE 2013 E 2014

Mácio Augusto de Albuquerque
Tarsyla Medeiros de Albuquerque
Alfredo Victor de Albuquerque Araújo
Bruno Leão Caminha
Marta Lúcia de Albuquerque

DOI 10.22533/at.ed.27519180230

SOBRE OS ORGANIZADORES..... 335

VALOR PROGNÓSTICO DE DIFERENTES PARÂMETROS CLÍNICOS EM TUMORES DE MAMA TRIPLO-NEGATIVOS

Thamara Gonçalves Reis

Universidade Federal de Uberlândia, Laboratório de Genética e Biotecnologia, Instituto de Genética e Bioquímica, Patos de Minas-MG.

Fabília De Matos Oliveira

Universidade Federal de Uberlândia, Faculdade de Matemática, Patos de Minas-MG.

Victor Piana de Andrade

A.C.Camargo Cancer Center, São Paulo-SP.

Fernando Augusto Soares

A.C.Camargo Cancer Center, São Paulo-SP.

Luiz Ricardo Goulart Filho

Universidade Federal de Uberlândia, Laboratório de Nanobiotecnologia, Instituto de Genética e Bioquímica, Uberlândia-MG.

Thaise Gonçalves de Araújo

Universidade Federal de Uberlândia, Laboratório de Genética e Biotecnologia, Instituto de Genética e Bioquímica, Patos de Minas-MG.

RESUMO: O câncer de mama caracteriza-se como uma doença heterogênea e multifatorial, cuja complexidade é traduzida nos diferentes comportamentos clínicos de seus subtipos moleculares, sobretudo os definidos como triplo-negativos (CMTN). Anticorpos recombinantes capazes de reconhecer a diversidade antigênica de células malignas são moléculas interessantes para o diagnóstico e prognóstico da doença. O objetivo do presente trabalho

foi avaliar o papel do fragmento de anticorpo FabC4 em CMTN e sua correlação com dados clínicos, laboratoriais e nutricionais. Para isso o FabC4 foi produzido em sua forma solúvel, purificado e detectado por *dot blot*. Ensaios de imunohistoquímica foram realizados para a caracterização das pacientes e para a detecção do FabC4. As análises de sobrevivência utilizando o modelo de regressão Log-normal e Log-Burr XII mostraram que a radioterapia adjuvante, a utilização do medicamento Taxano, a terapia de reposição hormonal, as gestações completas, a ausência de necrose e a não realização de mastectomia diminuem a probabilidade de óbito das pacientes. Já a presença de invasão vascular sanguínea e linfática, do segundo tumor primário na mama e não mamário, a retirada dos linfonodos, a realização de quimioterapia neoadjuvante, a idade avançada e a menopausa são fatores que contribuem para a morte das pacientes. Quanto ao FabC4, este apresentou-se como fator preponderante no modelo proposto. Conclui-se que a forma de tratamento adotada e os fatores de risco possuem grande importância prognóstica no CMTN.

PALAVRAS-CHAVE: Câncer de mama triplo-negativo. Imunohistoquímica. Anticorpo recombinante. Prognóstico. Análise de sobrevivência.

ABSTRACT: Breast cancer is characterized as a heterogeneous and multifactorial disease which complexity is translated into different clinical behaviors of its molecular subtypes, especially those defined as triple-negative (TNBC). Recombinant antibodies have the ability to recognize the antigenic diversity of malignant cells and, thus, are promising molecules in the diagnosis and prognosis of this disease. The objective of the present study was to evaluate the role of the FabC4 antibody fragment in triple-negative tumors and its correlation with clinical, laboratorial and nutritional data. FabC4 was produced in soluble form, purified and detected by dot blot. Immunohistochemical assays were performed for characterization of patients and for detection of FabC4. Survival analyzes using the Log-normal regression and Log-BurrXII showed that adjuvant radiotherapy, administration of Taxane drug, hormone replacement therapy, complete pregnancies, not performing mastectomy and the absence of necrosis, abortion and recurrence of the disease decreased the probability of patients' death. The presence of blood and lymphatic vascular invasion, second primary tumor in breast and non-breast, the removal of lymph nodes, neoadjuvant chemotherapy, advanced age, high body mass index and menopause are all factors contributing to patients' death. The FabC4 was a preponderant factor in the Log-BurrXII model. Therefore, the treatment strategy adopted and the risk factors are of great prognostic importance in CMTN.

KEYWORDS: *Triple-negative Breast Cancer. Immunohistochemistry. Recombinant Antibody. Prognostic. Survival Analyzes.*

1 | INTRODUÇÃO

O câncer é a segunda maior causa de mortes nos Estados Unidos, sendo o câncer de mama (CM) a neoplasia mais comum, após o câncer de pele não melanoma, em mulheres brasileiras (INCA, 2017; SIEGEL et al., 2017). O CM é uma patologia heterogênea, com características morfológicas e clínicas distintas, associadas à sua diversidade genética, epigenética, alterações transcricionais e padrões moleculares aberrantes (WEIGELT; REIS-FILHO, 2009). Dessa forma, tumores que possuem a mesma histologia podem apresentar comportamento clínico diverso (GEYER; MARCHIO; REIS-FILHO, 2009), o que justifica sua classificação em subtipos baseados em sua expressão gênica. Esses subgrupos são definidos com base na presença do receptor de estrogênio (ER), do receptor de progesterona (PR) e do receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2), os quais influenciam na escolha da terapia. O tumor que não apresenta a expressão de nenhum desses marcadores é chamado de câncer de mama triplo negativo (CMTN), de evolução não definida e ainda sem terapia específica disponível (CRISCITIELLO et al., 2012).

Os CMTNs representam cerca de 15-20% dos casos diagnosticados (BLOWS et al., 2010) e, em geral, afeta mulheres jovens com menos de 50 anos e possui maior prevalência em afro-americanas (BAUER et al., 2007). É mais agressivo

quando comparado aos demais subtipos e apresenta invasão dos linfonodos ao ser diagnosticado. Possui prognóstico ruim e não pode ser tratado com terapias hormonais (SEAL; CHIA, 2010), apenas citotóxica e radioterapia (GOLDHIRSCH et al., 2011).

Uma das alternativas para esses tumores, portanto, inclui a imunoterapia. Anticorpos monoclonais já transformaram o tratamento de muitas doenças. Contudo, muito se tem a desenvolver para novos alvos biológicos, selecionando e otimizando suas ações. Em um curto período, anticorpos monoclonais tornaram-se o foco na terapia oncogênica (SLIWKOWSKI; MELLMAN, 2013), pois são uma classe de medicamentos com alta eficácia e menor taxa de eliminação e toxicidade quando comparados aos agentes quimioterápicos tradicionais (GLASSMAN; BALTHASAR, 2014).

O crescente número de anticorpos presentes nos ensaios clínicos são moléculas humanas derivadas da tecnologia de *Phage Display* ou de camundongos transgênicos capazes de expressar o repertório gênico das imunoglobulinas. Trata-se de tecnologias que oferecem novos caminhos na geração de anticorpos humanos (CARTER, 2006). Na última década, a tecnologia de *Phage Display* tem se mostrado uma ferramenta robusta, versátil e amplamente utilizada na apresentação e seleção de fragmentos de anticorpos e peptídeos *antibody-like* na superfície de fagos que mimetizam a seleção clonal do sistema imune (ZHAO et al., 2016). Embora exista uma ampla aprovação pela FDA de moléculas convencionais de imunoglobulinas, a utilização de anticorpos engenheirados e de novos peptídeos *antibody-like* tem crescido substancialmente nas triagens clínicas (SLIWKOWSKI; MELLMAN, 2013).

Dado o potencial dos anticorpos para diagnóstico do câncer, Araújo e colaboradores construíram, por *Phage Display*, uma biblioteca de anticorpos Fab recombinantes utilizando o sangue de vinte pacientes com CM. O fragmento de anticorpo FabC4 conseguiu distinguir a neoplasia maligna das doenças benignas e do tecido normal com sensibilidade de 70% e especificidade de 62%. Logo, o FabC4, descrito e caracterizado por nosso grupo de pesquisa, representa um importante fragmento de anticorpo monoclonal mama específico com potencial diagnóstico e com possível papel terapêutico. O alvo desse anticorpo, determinado por espectrometria de massa, foi a citoqueratina 10 (CK10), que está associada com controle do ciclo celular e função estrutural preponderante. Além de sua capacidade de diagnóstico do CM, o FabC4 apresentou importante valor prognóstico para o CMTN, pois pacientes positivas apresentaram maior sobrevida da doença (ARAÚJO et al., 2014).

Portanto, avaliar o papel do anticorpo FabC4 no câncer de mama triplo-negativo é de suma importância para determinar sua capacidade diagnóstica e prognóstica nesse subtipo. Sendo assim, o presente trabalho visa determinar o papel do fragmento de anticorpo FabC4 em tumores triplo-negativos e sua correlação com dados clínicos, laboratoriais e nutricionais. Além disso, objetiva-se correlacionar esses dados com o tempo de sobrevida das pacientes diagnosticadas com CMTN.

2 | MATERIAL E MÉTODOS

2.1 Grupo de Estudo

Foram utilizadas para esse estudo 34 mulheres diagnosticadas com CMTN, cujos laudos dos exames anatomopatológicos fornecidos pelo Hospital de Clínicas da UFU e Hospital AC Camargo Cancer Center em São Paulo. As neoplasias malignas da mama foram classificadas de acordo com a sexta edição do Sistema TNM, da American Joint Committee on Cancer (AJCC) (GREENE et al., 2002) e esse estudo retrospectivo foi aprovado pelo Comitê de Ética institucional. O CMTN foi confirmado por ensaios de imunohistoquímica rotineiramente realizados no departamento de patologia. Marcações para ER e PR inferior a 1% foram consideradas negativas ao passo que pacientes HER2- incluíram aquelas sem marcação e/ou amplificação para HER2 confirmadas.

Quanto as características das pacientes, treze delas tinham idade inferior a 40 anos, dezenove tinham entre 40 e 60 e duas estavam acima dos 60 anos. Vinte e quatro mulheres estavam na pré-menopausa e dez menopausadas. Seis já haviam utilizado a terapia de reposição hormonal (TRH) enquanto que vinte e nove não utilizaram. Com relação ao índice de massa corpórea (IMC), dezesseis pacientes possuíam um índice menor que 25, onze delas estavam entre 25 e 29,9, e sete apresentavam um índice maior que 30. Dez mulheres não geraram filhos e vinte e quatro geraram, além disso, sete sofreram abortos enquanto que vinte e sete não.

O tipo de cirurgia realizada em vinte e cinco pacientes foi mastectomia e nove realizaram cirurgia de setor. Vinte e oito sofreram necrose e seis não, duas tiveram invasão vascular sanguínea (IVS) e oito tiveram invasão vascular linfática (IVL). Das pacientes, vinte e três realizaram esvaziamento axilar e onze não, vinte e quatro fizeram radioterapia adjuvante e dez não, treze utilizaram a quimioterapia neoadjuvante e as demais não, e apenas três pacientes não fizeram uso de taxano. Onze mulheres sofreram recidivas enquanto vinte e três não, duas pacientes tiveram segundo tumor primário de mama e uma descobriu um segundo tumor primário não mamário.

2.2 Produção de Fab na forma solúvel

Para a produção solúvel do anticorpo recombinante FabC4, 2,0uL do clone foram inoculados em 5mL de meio SB (peptona de caseína 3,0% p/v; extrato de levedura 2,0% p/v e MOPS 1,0% p/v; pH=7,0) contendo 50ug/mL de carbenicilina e 2% de glicose e crescidos durante a noite sob agitação a 37°C. O sobrenadante de cultura foi transferido para um novo recipiente e armazenado a 4°C até ser purificado.

2.3 Purificação do Fab e ensaio de *dot blot*

Para a purificação foi utilizada a coluna HisTrap (GE Healthcare) e o sobrenadante de cultura diluído em tampão fosfato e solução de imidazol para uma concentração

final de 40mM, ajustado o pH=7.4. O protocolo utilizado seguiu as recomendações do fabricante.

Para o *dot blot* foram pipetados 5 mL do purificado em membrana de nitrocelulose 0,22 mm (Hybond ECL, Amersham Biosciences) e deixados secar à temperatura ambiente. Em seguida, a membrana foi bloqueada com uma solução de BSA 3% em PBS 1x diluído a partir de solução estoque de PBS 10x (NaCl 137 mM, KCl 2,7 mM, Na₂HPO₄ 12 mM e KH₂PO₄ 1,2 mM, pH 7,4) e incubada à temperatura ambiente durante 1 hora. A membrana foi lavada, rapidamente, por 3 vezes com PBST (Tween) 0,05%, imersa em uma solução contendo o anticorpo anti-HA conjugado com peroxidase (Sigma) (diluído 1:5.000 em BSA 3%) e incubada durante 2 horas à temperatura ambiente, sob agitação. O ensaio foi revelado com o substrato DAB (Sigma Fast™ DAB). Para parar a reação, a membrana foi lavada em água destilada.

2.4 Imunohistoquímica para detecção do FabC4

Após purificação do FabC4, sua afinidade de ligação ao tecido mamário foi verificada por imunohistoquímica. Os cortes foram desparafinizados em banho de xilol a 110°C e hidratados em álcool etílico nas concentrações decrescentes de 100%, 80%, 50%. Posteriormente as secções foram incubadas com peróxido de hidrogênio 3% por três vezes de 5 minutos para bloqueio da peroxidase endógena.

Para a recuperação antigênica, as lâminas foram imersas em tampão citrato de sódio (1M, pH 6,0) a 95°C durante 35 minutos e em seguida incubadas com PBS-BSA 10% durante 30 minutos à temperatura ambiente para bloqueio de sítios inespecíficos. O FabC4 purificado foi então adicionado aos cortes previamente lavados com PBS, e incubado overnight a 4°C. A ligação do fragmento de anticorpo ao antígeno foi verificada pela incubação com o anticorpo anti-HA conjugado com peroxidase (Sigma-Aldrich) diluído no tampão (Novocastra IHC Diluent) na proporção de 1:200.

Após esta etapa, para realçar a marcação da peroxidase as lâminas foram incubadas com o reagente Advance HRP Enzyme (Dako) a 37° C durante 30 minutos e a detecção realizada com DAB líquido (3-3' –diaminobenzidine tetrahydrochloride, Dako código K3468). As lâminas foram contracoradas com Hematoxilina de Mayer durante 30 segundos e, por fim, os cortes foram desidratados com álcool etílico e diafanizadas em xilol.

2.5 Leitura dos resultados e análises estatísticas

A intensidade e a área da marcação foram quantificadas pelo equipamento ACIS (Dako) do Hospital AC Camargo, São Paulo utilizando o sistema HistoQuant™ (3DHistech™, Budapeste, Hungria). A intensidade da coloração e a área da marcação de cada paciente foram avaliadas em triplicata, considerando três regiões diferentes de cada spot.

Para as análises estatísticas foi utilizado o software R versão i386 3.3.2. Foi

calculada a sobrevida global (OS) através da regressão log-normal utilizando como *end-point* a morte da paciente por CM em um *follow up* de cerca de 10 anos. Para a análise das 25 pacientes marcadas para o FabC4, foi utilizado o modelo Log-Burr XII (HASHIMOTO et al, 2012). As variáveis: idade, índice de massa corpórea (IMC), menopausa, terapia de reposição hormonal (TRH), gestações, aborto, cirurgia, esvaziamento axilar (EA), invasão vascular sanguínea (IVS), necrose, radioterapia (RT) adjuvante, invasão vascular linfática (IVL), quimioterapia neoadjuvante, recidiva, uso de taxano, segundo tumor primário na mama e segundo tumor primário não mamário foram utilizadas nas análises de regressão log-normal. Foram considerados significantes valores de $p < 0,05$.

3 I RESULTADOS

3.1 Regressão log-normal

Quanto às características patológicas, a IVS foi o parâmetro nitidamente mais relevante na sobrevida das pacientes, de modo que aquelas com invasão de vasos sanguíneos apresentaram 207,289% de chance de morrer pela doença. Já a IVL contribuiu em torno de 30% para o pior prognóstico. A ausência do segundo tumor primário, seja mamário ou não, diminuiu a chance de morte em cerca de 85% e a ausência de necrose diminuiu em 20,972% a probabilidade de óbito (Tabela 1).

Considerando a estratégia de tratamento dessas pacientes, pacientes não submetidas à mastectomia apresentaram uma chance 25,458% menor de falecer, assim como as que não realizaram esvaziamento axilar também exibiram menor risco de morte (21,589%). A realização de radioterapia adjuvante e o uso de taxano diminuíram o risco em 31,944 e 29,685%, respectivamente. Finalmente, aquelas pacientes que realizaram quimioterapia neoadjuvante exibiram uma chance de óbito de 47,09% (Tabela 1).

Fatores considerados de risco também influenciaram na sobrevida das pacientes. Parâmetros como idade avançada, menopausa e IMC contribuíam com 34,796%, 31,539% e 10,326%, respectivamente, para um pior prognóstico. Por fim, as pacientes que realizaram a TRH apresentaram melhor prognóstico e, para aquelas que tiveram gestações completas e não sofreram abortos, a probabilidade de vir a óbito foi respectivamente 26,435 e 15,757% menor. Todos os valores apresentaram $p < 0,005$ (Tabela 1).

| Grupo | Parâmetro | Estimativa | Erro padrão | z | Pr>z | Probabilidade |
|------------------|-------------------------------|------------|-------------|----------|----------|---------------|
| Patologia | Intercept | 9.715763 | 0.8417 | 11.54271 | 8.04e-31 | |
| | Necrose | -0.235374 | 0.1295 | -1.81792 | 6.91e-02 | 20,972% |
| | Invasão vascular | 1.122620 | 0.2730 | 4.11192 | 3.92e-05 | 207,289% |
| | Invasão linfática | 0.312455 | 0.1626 | 1.92144 | 5.47e-02 | 36,678% |
| | Recidiva | -0.096295 | 0.1455 | -0.66181 | 5.08e-01 | 9,1804% |
| | 2º tumor primário na mama | -1.737798 | 0.2759 | -6.29955 | 2.99e-10 | 82,409% |
| | 2º tumor primário não mamário | -2.111972 | 0.4516 | -4.67699 | 2.91e-06 | 87,9% |
| Tratamento | Taxano | -0.351480 | 0.2276 | -1.54417 | 1.23e-01 | 29,685% |
| | Quimioterapia neoadjuvante | 0.385900 | 0.1837 | 2.10072 | 3.57e-02 | 47,094% |
| | Radioterapia | -0.384835 | 0.1155 | -3.33270 | 8.60e-04 | 31,944% |
| | Cirurgia | -0.293810 | 0.1576 | -1.86455 | 6.22e-02 | 25,458% |
| | Esvaziamento axilar | -0.243203 | 0.2246 | -1.08268 | 2.79e-01 | 21,589% |
| Fatores de Risco | IMC | -0.108989 | 0.0773 | -1.41009 | 1.59e-01 | 10,326% |
| | Idade | 0.298590 | 0.1270 | 2.35079 | 1.87e-02 | 34,796% |
| | Menopausa | 0.274136 | 0.1759 | 1.55872 | 1.19e-01 | 31,539% |
| | Gestações | 0.234557 | 0.1276 | 1.83835 | 6.60e-02 | 26,435% |
| | Aborto | -0.171466 | 0.1286 | -1.33297 | 1.83e-01 | 15,757% |
| | Reposição | -0.106774 | 0.1891 | -0.56458 | 5.72e-01 | 10,127% |

Tabela 1. Estimativa de sobrevivência das pacientes com Câncer de Mama triplo-negativo utilizando modelo de regressão log-normal

3.2 Perfil clínico do anticorpo recombinante FabC4

O anticorpo FabC4 demonstrou marcação específica para as células neoplásicas, não reconhecendo o estroma nem linfócitos presentes no microambiente tumoral (Figura 1A).

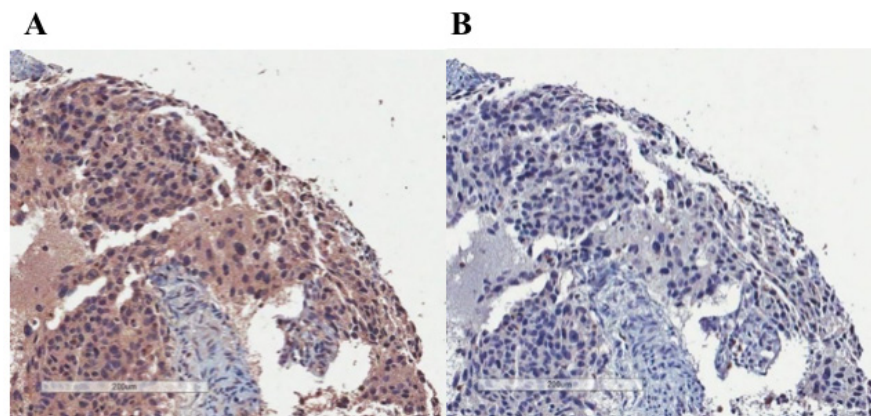


Figura 1. Ensaio de imunohistoquímica utilizando o anticorpo recombinante FabC4. (A) Tecido mamário diagnosticado com tumor triplo-negativo. (B) Controle do ensaio de imunohistoquímica.

As pacientes que não apresentaram IVS e o 2º tumor primário não mamário apresentaram tempo médio de sobrevivência de 15 e 14 vezes maior, respectivamente, em relação ao grupo que apresentou (Tabela 2).

| Parâmetro | Estimativa | Erro padrão | Valor p | RR _j | IC _{95%} (RR _j) |
|-------------------------------|------------|-------------|---------|-----------------|---------------------------------------|
| k | 9.2869 | 0.0023 | 0.0001 | - | - |
| σ | 0.2471 | 0.0998 | 0.0211 | - | - |
| β_0 | 2.7794 | 0.6735 | 0.0004 | - | - |
| FabC4 | -0.0241 | 0.2403 | 0.9211 | 0.9762 | (0.5937; 1.6049) |
| Invasão vascular | 2.7794 | 0.6736 | 0.0004 | 16.1093 | (3.9988; 64.8904) |
| Invasão linfática | 0.4787 | 0.2890 | 0.1113 | 1.6140 | (0.8876; 2.9346) |
| Radioterapia adjuvante | 0.0507 | 0.2426 | 0.8364 | 1.1520 | (0.6368; 1.7377) |
| 2º tumor primário não mamário | 2.7502 | 0.0130 | <0.0001 | 15.6457 | (15.2289; 16.0723) |

Tabela 2. Modelo Log-Burr XII para pacientes com câncer de mama triplo-negativo.

4 | DISCUSSÃO

O tumor triplo-negativo é um dos subtipos do CM que apresenta maior agressividade que comumente afeta mulheres mais jovens e afro-americanas, está relacionado com mutações no gene *BRCA1* e apresenta pior sobrevida global. Quanto ao tratamento, a terapia citotóxica é uma das formas mais utilizadas, pois esse subtipo não responde significativamente as terapias hormonais e/ou pelos anticorpos rotineiramente utilizados, pois não expressa os receptores hormonais e/ou não possui expressão significativa de HER2 (HURVITZ; MEAD, 2015). Patologicamente, são tumores caracterizados por um fenótipo extremamente heterogêneo, com alto grau, histologia não específica, altas taxas de mitose, baixa formação de túbulos e grau de pleomorfismo nuclear bem característico (PALMA et al., 2015).

A presença de necrose em tecidos tumorais tem sido considerada um marcador de agressividade (KOMORI et al., 2013) e está associada a características patológicas

de alto risco como invasão vascular, estágio avançado e elevado grau do tumor (RICHARDS et al., 2012), como já descrito em tumores uroteliais, colorretais e em melanoma cutâneo (LADSTEIN et al., 2012). Também, em nosso trabalho, a ausência de necrose foi associada a um melhor prognóstico.

Além disso, pacientes com IVS ou IVL apresentaram maior probabilidade de óbito. A invasão dos vasos linfáticos e sanguíneos pelas células tumorais está associada ao processo de metástase do tumor, seja para linfonodos ou para órgãos distantes do sítio inicial da doença, o que se traduz em um pior prognóstico. Essa realidade clínica desfavorável é característica em mulheres com CMTN, pois esse subtipo apresenta alta densidade de vasos linfáticos comprometidos pelas células tumorais (LIU et al., 2016; PISTELLI et al., 2013).

Nesse contexto, a recidiva da doença é uma situação associada ao CMTN e, conforme nossos dados, apresenta impacto negativo na sobrevida das pacientes. Os resultados são consonantes com outros trabalhos, em que a ocorrência de recidiva distante afetou significativamente a sobrevida global decorrente do CM (SOPIK et al., 2016; VAN ROOZENDAAL et al., 2016). Ainda nossos dados demonstram que as pacientes que possuíam um segundo tumor primário, seja de mama ou não, apresentaram menor sobrevida global.

De fato, mulheres com CMTN após recorrência tendem a apresentar maior mortalidade que os outros subtipos e a ausência de terapias mais específicas pode contribuir para esse realidade (WU et al., 2016). A quimioterapia e radioterapia são as estratégias amplamente utilizadas para o tratamento dessas pacientes as quais, conforme nossos dados, contribuíram diretamente para sua sobrevida.

Uma das classes de medicamentos utilizada na quimioterapia são os taxanos, conhecidamente associados a uma maior sobrevida em pacientes com resposta patológica completa (RPC). Dentre os subtipos do CM, o TN é aquele que apresenta maior quimiossensibilidade e maiores taxas de RPC, sobretudo nos casos em que o taxano é utilizado (MUSTACCHI; DE LAURENTIIS, 2015). Este é associado a menor risco de recidivas e de morte por CM (KONTANI et al., 2014) e nossas análises de sobrevivência também evidenciaram essa eficácia.

Quanto à quimioterapia neoadjuvante, nossos dados a associaram a uma menor chance de sobrevivência das pacientes. No entanto, essa forma de tratamento é empregada, em especial, no caso de tumores agressivos e em estágios avançados, o que pode explicar sua influência negativa na sobrevida das pacientes. Nesse cenário, quando a RPC não é alcançada, há alto risco de recidiva. De fato, pacientes com tumor metastático com RPC e quimiossensibilidade possuem menor sobrevida (MUSTACCHI; DE LAURENTIIS, 2015).

Outra estratégia terapêutica contra o CMTN é a RT adjuvante e nossos dados demonstraram que quando utilizada, aumenta as chances de sobrevivência. A utilização dessa terapia tem sido demonstrada como benéfica ao aumentar a sobrevida das pacientes TN com tumores de risco alto e intermediário. Para as que não utilizaram

RT o intervalo de sobrevida livre de doença foi menor. Além disso, a presença de IVL foi associada com um maior risco de recorrência loco-regional (CHEN et al., 2013). Em outro estudo a RT possibilitou um aumento na sobrevida livre de recorrência loco-regional em pacientes com CMTN, independentemente do tipo de cirurgia recebida durante o início do tratamento da doença (WU et al., 2016).

Considerando a estratégia cirúrgica como forma de tratamento, nossas análises indicaram que as pacientes que realizaram mastectomia apresentaram menor chance de sobrevivência. Essa cirurgia é associada à reincidência da doença, além de apresentarem pior prognóstico (CINKAYA; AKIN; SENGUL, 2016; LOWERY et al., 2012). De fato, a cirurgia conservadora da mama (CCM) associada à radioterapia apresenta melhores taxas de sobrevivência (AGARWAL et al., 2014; KURIAN et al., 2014), corroborando com nossos resultados.

O esvaziamento axilar (EA) está associado com a mortalidade a curto e longo prazo e também com a menor qualidade de vida (ASHIKAGA et al., 2010; LOPEZ PENHA et al., 2014). No entanto, um melhor prognóstico também tem sido associado ao EA (LI et al., 2016; YOUSSEF et al., 2016). Em nosso estudo, as pacientes que não o realizaram apresentaram maior probabilidade de falecer, o que evidencia a importância desse procedimento para o prognóstico das mulheres com CMTN.

Entre os fatores que contribuem para o aumento do risco de desenvolvimento do CM estão o índice de massa corporal (IMC), idade, status da menopausa, nuliparidade e utilização de TRH (MCPHERSON; STEEL; DIXON, 2000). Nossos dados mostraram que esses fatores de risco exercem influência, seja positiva ou negativa, no tempo de sobrevivência das pacientes como já demonstrado anteriormente (LEE; OH, 2014; OBI et al., 2016; ZHU et al., 2015).

Nosso estudo também mostrou que pacientes com IMC menores apresentaram um prognóstico melhor em relação àquelas com o índice elevado. Alguns trabalhos descrevem a existência de correlação entre obesidade e menor sobrevida de mulheres com CM, seja em fase de pré-menopausa ou pós-menopausa (BAO et al., 2016; CHAN et al., 2014). O mecanismo de atuação da obesidade na redução da sobrevida em mulheres com CMTN ainda não é claro, no entanto, diferentes aspectos podem contribuir para o quadro. A secreção de proteínas como leptina e adiponectina pelo tecido adiposo, associadas com a proliferação, apoptose e/ou migração das células tumorais mamárias (OH et al., 2011) podem contribuir para o pior prognóstico dessas pacientes. Essa menor sobrevida também pode estar relacionada ao surgimento de outras enfermidades decorrentes do excesso de peso, como diabetes e doenças cardiovasculares (SWEDE et al., 2016). Ao mesmo tempo, pode ocorrer subdosagem no tratamento dessas pacientes, pois pacientes com sobrepeso e obesas recebem doses limitadas da terapia, uma vez que estas não se baseiam em seu peso corporal real e sim na dose limite de segurança (GRIGGS et al., 2012). Considerando que, conforme descrito nos resultados, o uso de Taxano também diminui as chances de morte, a relação entre obesidade e subdosagem contribui para o aumento da

mortalidade gerando um prognóstico desfavorável nessas pacientes, tanto associado ao fator de risco, quanto ao sub-tratamento quimioterápico recebido.

A idade avançada, um dos fatores de risco mais bem caracterizados para o CM, apresentou valor prognóstico negativo no nosso grupo de pacientes triplo-negativas. Outro estudo descreveu resultados muito semelhantes, em que pacientes com CMTN e idade elevada apresentaram maior índice de mortalidade e menor tempo de sobrevida (ZHU et al., 2015). Ainda que mulheres jovens apresentem uma doença mais agressiva que se traduz em menor tempo de vida, pacientes idosas, mesmo com tumores que tendem a ser menos agressivos, podem desenvolver comorbidades debilitantes à saúde. Nesse cenário, a estratégia de tratamento também pode contribuir para a sobrevivência (ACEVEDO; CAMUS; SANCHEZ, 2015). Como o CMTN não conta com tratamentos específicos, utiliza-se a quimioterapia como terapia sistêmica e cirurgia e radioterapia como formas de terapia local para combater a doença (KUMAR; AGGARWAL, 2016). Contudo, as pacientes idosas são menos propensas a receber terapia local por riscos de complicações pós operatórias e por sua condição física possivelmente debilitada (LAVELLE et al., 2014; ROCCO et al., 2013). Além disso, as preferências pessoais também são relevantes pois, mesmo com recomendação médica, muitas pacientes idosas tendem a recusar a radioterapia e a quimioterapia (ZHU et al., 2015). Essa realidade compromete a taxa de sobrevida conforme demonstrado em nossos resultados.

O status da menopausa é um fator cujo papel prognóstico ainda é contraditório. Mulheres menopausadas no diagnóstico, conforme nossas análises, possuíram menores chances de sobrevivência, o que foi também identificado por outros trabalhos (MAKANJUOLA; POPOOLA; OLUDARA, 2014). Por outro lado, pacientes com CM bilateral na pré-menopausa foram também descritas como associadas a menor taxa de sobrevida e tumores mais agressivos (CHOLLET-HINTON et al., 2016).

Nossos resultados demonstraram que a gestação influenciou positivamente na sobrevivência das pacientes. Mulheres que geraram filhos apresentaram menor probabilidade de óbito em relação às nulíparas. A gravidez tem sido associada à maior sobrevida global e específica para o CM em mulheres na pré-menopausa, independentemente da idade da paciente no momento da primeira gestação e que pode aumentar a sobrevivência das pacientes em 10 anos (LEE; OH, 2014; WARREN ANDERSEN et al., 2011). A gravidez induz alterações hormonais no organismo, gera mudanças no tecido epitelial mamário e modificações na remodelagem da cromatina e expressão gênica na mama. Assim, o perfil gênico encontrado em mulheres que geraram filhos é diferente das demais (ASZTALOS et al., 2010). A ausência de maturação da mama, que ocorre durante a gravidez, também pode explicar o papel negativo da nuliparidade na sobrevivência das pacientes (SLAOUI et al., 2016).

Não são descritas associações entre o aborto e as características do CM, como grau do tumor, estágio, expressão dos receptores hormonais e sobrevida de pacientes (JIA et al., 2015). Entretanto, observamos que as mulheres com CMTN que sofreram

abortos apresentaram maior sobrevida que aquelas que não o fizeram.

Finalmente, avaliamos o papel da TRH no prognóstico de pacientes com CMTN. A TRH é uma das formas de tratamento mais eficazes para os sintomas da menopausa, no entanto é correlacionada ao aumento do risco de desenvolvimento do CM (CHLEBOWSKI; ANDERSON, 2015; BARNABEI et al., 2005). Ainda, elevadas taxas de mortalidade têm sido verificadas em mulheres com CM que utilizaram a terapia. A utilização de estrogênio e progestina, além de aumentar a incidência do CM, interfere na detecção da doença, pois relaciona-se ao aumento da densidade da mama, o que dificulta diagnóstico do tumor (POCOBELLI et al., 2014). Por esses motivos, o TRH é um importante objeto de estudo na avaliação de seu impacto na sobrevida das mulheres com CM, uma vez que os resultados permanecem controversos. Em nosso estudo a utilização de TRH reduziu a probabilidade de óbito das pacientes, o que já foi descrito em outros estudos, os quais não encontraram associação entre o uso de estrogênio e o risco de CM fatal, relacionando a TRH a um prognóstico favorável sem aumento na mortalidade e menor incidência de metástases e recidivas (BIESHEUVEL et al., 2011; REDING et al., 2011).

Apesar de inúmeros aspectos rotineiramente utilizados na avaliação e tratamento do CMTN, torna-se necessária a busca de novos marcadores, sobretudo prognósticos e preditivos, uma vez que indicarão a evolução clínica das pacientes (MENKE et al, 2000) e auxiliarão no direcionamento de terapias mais eficazes (GULBEN et al, 2007).

Para o câncer de mama estão disponíveis poucos biomarcadores prognósticos e preditivos (GEYER; MARCHIO; REIS-FILHO, 2009), porém muitos trabalhos estão investigando possíveis moléculas com essa capacidade (SANA; MALIK, 2015). Uma destas é a CSPG4, uma proteoglicana presente na superfície celular e expressa em diferentes tipos de tumores, incluindo o CMTN, promovendo a proliferação, síntese proteica, crescimento, metástases e angiogênese (WANG et al., 2010). O anticorpo monoclonal CSPG4-específico vem sendo estudado como um biomarcador diagnóstico e possivelmente terapêutico, uma vez que consegue inibir vias de sinalização extremamente importantes para o desenvolvimento do CMTN (CATTARUZZA et al., 2013). A enzima Cox-2, que converte ácido araquidônico a prostaglandinas e cuja expressão está alterada em alguns casos de CM também vem sendo investigada, uma vez que pode ser utilizada como marcador de resposta a quimioterapia neoadjuvante (YADAV; CHANANA; JHAMB, 2015). Além disso, está relacionada a um pior prognóstico, invasão tumoral e metástase (HUGO et al., 2015). Por fim, a alta expressão de integrina $\alpha\beta 6$ também está associada a um pior prognóstico ao promover a invasão e migração celular resultando em metástases (LIU et al., 2017). Nesse cenário, novas abordagens biotecnológicas vêm se destacando, como a tecnologia de *Phage Display*, uma vez que permite caracterizar novas e promissoras moléculas.

O *Phage Display* é um método econômico e altamente eficiente que possibilita a seleção de peptídeos longos, curtos, lineares ou cíclicos simples, além de identificar ligantes mesmo sem conhecimento prévio sobre qual é seu receptor na célula. Através

dessa metodologia vários anticorpos e peptídeos com valor diagnóstico, prognóstico e terapêutico têm sido identificados para diversos tipos de tumores (LIU et al., 2017). O fragmento de anticorpo FabC4 foi selecionado utilizando o *Phage Display* e foi associado a tumores mais agressivos e considerado um bom biomarcador prognóstico no CMTN (ARAÚJO et al., 2014). A marcação FabC4 foi essencial para o ajuste do modelo de sobrevida utilizada nesse estudo, o que sugere seu papel importante na avaliação clínica das pacientes. Dessa forma torna-se evidente a necessidade de mais estudos para avaliar e determinar o papel do anticorpo nos tumores de mama, em especial nos triplo-negativos, que apresentam maior agressividade e que ainda apresentam poucas opções quimioterápicas eficazes.

5 | CONCLUSÃO

Nosso estudo avaliou a importância de diferentes aspectos clínicos, patológicos e fatores de risco na sobrevida de pacientes com CMTN. As variáveis RT adjuvante, utilização do medicamento Taxano, TRH, ausência de necrose e não realização de mastectomia diminuíram a probabilidade de óbito das pacientes. Já a presença do segundo tumor primário na mama e não mamário, a IVS e IVL, a retirada dos linfonodos, a realização de quimioterapia neoadjuvante, a idade avançada e a menopausa são fatores que contribuíram para a morte das pacientes. O anticorpo FabC4 apresentou-se como variável modificadora de efeito. Sendo assim, a forma de tratamento adotada e os fatores de risco possuem grande importância prognóstica no CMTN. No entanto, novos estudos são necessários para melhor compreendermos o papel do anticorpo FabC4, além de validarmos novos biomarcadores para o tratamento de casos de CMTN.

REFERÊNCIAS

ACEVEDO, F.; CAMUS, M.; SANCHEZ, C. Breast cancer at extreme ages--a comparative analysis in Chile. **Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP**, v. 16, n. 4, p. 1455–1461, 2015.

AGARWAL, S. et al. Effect of breast conservation therapy vs mastectomy on disease-specific survival for early-stage breast cancer. **JAMA surgery**, v. 149, n. 3, p. 267–274, mar. 2014.

ARAÚJO, T. G. et al. A novel highly reactive Fab antibody for breast cancer tissue diagnostics and staging also discriminates a subset of good prognostic triple-negative breast cancers. **Cancer Letters**, v. 343, n. 2, p. 275–285, 2014.

ASHIKAGA, T. et al. Morbidity results from the NSABP B-32 trial comparing sentinel lymph node dissection versus axillary dissection. **Journal of surgical oncology**, v. 102, n. 2, p. 111–118, ago. 2010.

ASZTALOS, S. et al. Gene expression patterns in the human breast after pregnancy. **Cancer prevention research (Philadelphia, Pa.)**, v. 3, n. 3, p. 301–311, mar. 2010.

BAO, P.-P. et al. Body mass index and weight change in relation to triple-negative breast cancer survival. **Cancer causes & control : CCC**, v. 27, n. 2, p. 229–236, fev. 2016.

BAUER, K. R. et al. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: a population-based study from the California cancer Registry. **Cancer**, v. 109, n. 9, p. 1721–1728, maio 2007.

BIESHEUVEL, C. et al. The role of mammography screening attendance and detection mode in predicting breast cancer survival-is there added prognostic value? **Cancer epidemiology**, v. 35, n. 6, p. 545–550, dez. 2011.

BLOWS, F. M. et al. Subtyping of Breast Cancer by Immunohistochemistry to Investigate a Relationship between Subtype and Short and Long Term Survival: A Collaborative Analysis of Data for 10,159 Cases from 12 Studies. **PLoS Medicine**, v. 7, n. 5, p. e1000279, 25 maio 2010.

CARTER, P. J. Potent antibody therapeutics by design. **Nature Reviews Immunology**, v. 6, p. 343, 7 abr. 2006.

CATTARUZZA, S. et al. **NG2/CSPG4collagen type VI interplays putatively involved in the microenvironmental control of tumour engraftment and local expansion.** [s.l: s.n.]. v. 5

CHAN, D. S. M. et al. Body mass index and survival in women with breast cancer-systematic literature review and meta-analysis of 82 follow-up studies. **Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology**, v. 25, n. 10, p. 1901–1914, out. 2014.

CHEN, X. et al. Analysis in early stage triple-negative breast cancer treated with mastectomy without adjuvant radiotherapy: Patterns of failure and prognostic factors. **Cancer**, v. 119, n. 13, p. 2366–2374, 2013.

CHLEBOWSKI, R. T.; ANDERSON, G. L. Menopausal hormone therapy and breast cancer mortality: clinical implications. **Therapeutic advances in drug safety**, v. 6, n. 2, p. 45–56, abr. 2015.

CHOLLET-HINTON, L. et al. Breast cancer biologic and etiologic heterogeneity by young age and menopausal status in the Carolina Breast Cancer Study: a case-control study. **Breast cancer research : BCR**, v. 18, n. 1, p. 79, 2016.

CINKAYA, A.; AKIN, M.; SENGUL, A. Evaluation of treatment outcomes of triple-negative breast cancer. **Journal of cancer research and therapeutics**, v. 12, n. 1, p. 150–4, 2016.

CRISCITIELLO, C. et al. Understanding the biology of triple-negative breast cancer. **Annals of Oncology**, v. 23, n. SUPPL. 6, 2012.

GEYER, F. C.; MARCHIO, C.; REIS-FILHO, J. S. The role of molecular analysis in breast cancer. **Pathology**, v. 41, n. 1, p. 77–88, 2009.

GLASSMAN, P. M.; BALTHASAR, J. P. Mechanistic considerations for the use of monoclonal antibodies for cancer therapy. **Cancer biology & medicine**, v. 11, n. 1, p. 20–33, 2014.

GOLDHIRSCH, A. et al. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. **Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology**England, ago. 2011.

GRIGGS, J. J. et al. Appropriate chemotherapy dosing for obese adult patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. **Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 30, n. 13, p. 1553–1561, maio 2012.

HUGO, H. J. et al. New Insights on COX-2 in Chronic Inflammation Driving Breast Cancer Growth and Metastasis. **Journal of mammary gland biology and neoplasia**, v. 20, n. 3–4, p. 109–119, dez. 2015.

HURVITZ, S.; MEAD, M. Triple-negative breast cancer. **Current Opinion in Obstetrics and Gynecology**, v. 28, n. 1, p. 1, 2015.

INCA, I. N. D. C. **Estimativa 2018: Incidência de Câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: [s.n.].

JIA, X. et al. Reproductive factors and hormone receptor status among very young (<35 years) breast cancer patients. **Oncotarget**, v. 6, n. 27, p. 24571–24580, 2015.

KOMORI, K. et al. Tumor necrosis in patients with TNM stage IV colorectal cancer without residual disease (R0 status) is associated with a poor prognosis. **Anticancer Research**, v. 33, n. 3, p. 1099–1106, 2013.

KONTANI, K. et al. Factors responsible for long-term survival in metastatic breast cancer. **World journal of surgical oncology**, v. 12, p. 344, 2014.

KUMAR, P.; AGGARWAL, R. An overview of triple-negative breast cancer. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, v. 293, n. 2, p. 247–269, 2016.

KURIAN, A. W. et al. Use of and mortality after bilateral mastectomy compared with other surgical treatments for breast cancer in California, 1998-2011. **JAMA**, v. 312, n. 9, p. 902–914, set. 2014.

LADSTEIN, R. G. et al. Tumor Necrosis Is a Prognostic Factor in Thick Cutaneous Melanoma. **American Journal of Surgical Pathology**, v. 36, n. 10, p. 1477–1482, 2012.

LAVELLE, K. et al. Is lack of surgery for older breast cancer patients in the UK explained by patient choice or poor health? A prospective cohort study. **British journal of cancer**, v. 110, n. 3, p. 573–583, fev. 2014.

LEE, J. S.; OH, M. Reproductive factors and subtypes of breast cancer defined by estrogen receptor, progesterone receptor, and human epidermal growth factor receptor 2: A register-based study from Korea. **Clinical Breast Cancer**, v. 14, n. 6, p. 426–434, 2014.

LI, S. et al. The Extent of Axillary Surgery Is Associated With Breast Cancer-specific Survival in T1-2 Breast Cancer Patients With 1 or 2 Positive Lymph Nodes: A SEER-Population Study. **Medicine**, v. 95, n. 14, p. e3254, 2016.

LIU, R. et al. Tumor-targeting peptides from combinatorial libraries. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 110–111, p. 13–37, 2017.

LIU, Y. L. et al. Lymphovascular invasion is an independent predictor of survival in breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 157, n. 3, p. 555–564, 2016.

LOPEZ PENHA, T. R. et al. The quality of life in long-term breast cancer survivors with breast cancer related lymphedema. **Acta chirurgica Belgica**, v. 114, n. 4, p. 239–244, 2014.

MAKANJUOLA, S. B. L.; POPOOLA, A. O.; OLUDARA, M. A. Radiation therapy: A major factor in the five-year survival analysis of women with breast cancer in Lagos, Nigeria. **Radiotherapy and Oncology**, v. 111, n. 2, p. 321–326, 2014.

MCPHERSON, K.; STEEL, C. M.; DIXON, J. M. ABC of breast diseases. Breast cancer-epidemiology, risk factors, and genetics. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 321, n. 7261, p. 624–628, set. 2000.

- MUSTACCHI, G.; DE LAURENTIIS, M. The role of taxanes in triple-negative breast cancer: Literature review. **Drug Design, Development and Therapy**, v. 9, p. 4303–4318, 2015.
- OBI, N. et al. Relationship between menopausal hormone therapy and mortality after breast cancer the MARIEplus study, a prospective case cohort. **International Journal of Cancer**, v. 138, n. 9, p. 2098–2108, 2016.
- OH, S. W. et al. Adipokines, insulin resistance, metabolic syndrome, and breast cancer recurrence: a cohort study. **Breast cancer research : BCR**, v. 13, n. 2, p. R34, mar. 2011.
- PALMA, G. et al. Triple negative breast cancer: looking for the missing link between biology and treatments. **Oncotarget**, v. 6, n. 29, p. 26560–26574, 2015.
- PISTELLI, M. et al. Prognostic factors in early-stage triple-negative breast cancer: Lessons and limits from clinical practice. **Anticancer Research**, v. 33, n. 6, p. 2737–2742, 2013.
- POCOBELLI, G. et al. Fatal breast cancer risk in relation to use of unopposed estrogen and combined hormone therapy. **Breast cancer research and treatment**, v. 145, n. 2, p. 439–447, jun. 2014.
- REDING, K. W. et al. NIH Public Access. v. 126, n. 3, p. 749–761, 2011.
- RICHARDS, C. H. et al. Prognostic value of tumour necrosis and host inflammatory responses in colorectal cancer. **British Journal of Surgery**, v. 99, n. 2, p. 287–294, 2012.
- SANA, M.; MALIK, H. J. Current and emerging breast cancer biomarkers. **Journal of cancer research and therapeutics**, v. 11, n. 3, p. 508–13, 2015.
- SEAL, M. D.; CHIA, S. K. What is the difference between triple-negative and basal breast cancers? **Cancer journal (Sudbury, Mass.)**, v. 16, n. 1, p. 12–16, 2010.
- SIEGEL, R. L. et al. Colorectal Cancer Statistics , 2017. v. 67, n. 3, p. 177–193, 2017.
- SLAOUI, M. et al. Outcome of breast cancer in Moroccan young women correlated to clinic-pathological features, risk factors and treatment: A comparative study of 716 cases in a single institution. **PLoS ONE**, v. 11, n. 10, p. 1–14, 2016.
- SLIWKOWSKI, M. X.; MELLMAN, I. Antibody therapeutics in cancer. **Science (New York, N.Y.)**, v. 341, n. 6151, p. 1192–1198, set. 2013.
- SOPIK, V. et al. The relationship between local recurrence and death in early-stage breast cancer. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 155, n. 1, p. 175–185, 2016.
- SWEDE, H. et al. Mortality risk from comorbidities independent of triple-negative breast cancer status: NCI-SEER-based cohort analysis. **Cancer Causes and Control**, v. 27, n. 5, p. 627–636, 2016.
- VAN ROOZENDAAL, L. M. et al. Risk of regional recurrence in triple-negative breast cancer patients: a Dutch cohort study. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 156, n. 3, p. 465–472, 2016.
- WANG, X. et al. CSPG4 in cancer: multiple roles. **Current molecular medicine**, v. 10, n. 4, p. 419–429, jun. 2010.
- WEIGELT, B.; REIS-FILHO, J. S. Histological and molecular types of breast cancer: is there a unifying taxonomy? **Nature reviews. Clinical oncology**, v. 6, n. 12, p. 718–730, dez. 2009.

WU, X. et al. Pattern of Local Recurrence and Distant Metastasis in Breast Cancer By Molecular Subtype. **Cureus**, v. 8, n. 12, p. e924, 2016.

YADAV, B. S.; CHANANA, P.; JHAMB, S. Biomarkers in triple negative breast cancer: A review. **World journal of clinical oncology**, v. 6, n. 6, p. 252–63, 2015.

YOUSSEF, M. M. G. et al. The significance of sentinel lymph node micrometastasis in breast cancer: Comparing outcomes with and without axillary clearance. **Breast**, v. 30, p. 101–104, 2016.

ZHAO, A. et al. Phage antibody display libraries: a powerful antibody discovery platform for immunotherapy. **Critical reviews in biotechnology**, v. 36, n. 2, p. 276–89, 2016.

ZHU, W. et al. Age-related disparity in immediate prognosis of Patients with Triple-negative breast cancer: A population-based study from SEER cancer registries. **PLoS ONE**, v. 10, n. 5, p. 1–15, 2015.

SOBRE OS ORGANIZADORES

NAYARA ARAÚJO CARDOSO Graduada com titulação de Bacharel em Farmácia com formação generalista pelo Instituto Superior de Teologia Aplicada – INTA. Especialista em Farmácia Clínica e Cuidados Farmacêuticos pela Escola Superior da Amazônia – ESAMAZ. Mestre em Biotecnologia pela Universidade Federal do Ceará – *Campus* Sobral. Membro do Laboratório de Fisiologia e Neurociência, da Universidade Federal do Ceará – *Campus* Sobral, no qual desenvolve pesquisas na área de neurofarmacologia, com ênfase em modelos animais de depressão, ansiedade e convulsão. Atualmente é Farmacêutica Assistente Técnica na empresa Farmácia São João, Sobral – Ceará e Farmacêutica Supervisora no Hospital Regional Norte, Sobral – Ceará.

RENAN RHONALTY ROCHA Graduado com titulação de Bacharel em Farmácia com formação generalista pelo Instituto Superior de Teologia Aplicada - INTA. Especialista em Gestão da Assistência Farmacêutica e Gestão de Farmácia Hospitalar pela Universidade Cândido Mendes. Especialista em Análises Clínicas e Toxicológicas pela Faculdade Farias Brito. Especialista em Farmácia Clínica e Cuidados Farmacêuticos pela Escola Superior da Amazônia - ESAMAZ. Especialista em Micropolítica da Gestão e Trabalho em Saúde do Sistema Único de Saúde pela Universidade Federal Fluminense. Farmacêutico da Farmácia Satélite da Emergência da Santa Casa de Sobral, possuindo experiência também em Farmácia Satélite do Centro Cirúrgico. Membro integrante da Comissão de Farmacovigilância da Santa Casa de Misericórdia de Sobral. Farmacêutico proprietário da Farmácia Unifarma em Morrinhos. Foi coordenador da assistência farmacêutica de Morrinhos por dois anos. Mestrando em Biotecnologia pela Universidade Federal do Ceará.

Agência Brasileira do ISBN
ISBN 978-85-7247-127-5

