

NOTA TÉCNICA 4461**IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO****CÂMARA/VARA:** 2ª Vara Cível e Criminal e Vec**COMARCA:** Brumadinho**I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:****IDADE:** 53 anos**PEDIDO DA AÇÃO:** NIRAPARIBE**DOENÇA(S) INFORMADA(S):** C56

FINALIDADE / INDICAÇÃO: A requerente fez uso de quimioterapia à base de platina por 5 vezes, nos anos 2018, 2019, 2021, 2022 e, agora, em 2023. Acrescentou que teve boa resposta à platina. Contudo, possui indicação do uso de Niraparibe como manutenção após o término da quimioterapia. Justificou que, em que pese a autora possuir painel genético negativo para mutação do BRCA, possui positivo para HRD (deficiência de recombinação homóloga), motivo pela qual possui indicação de Niraparibe como manutenção após o término da quimioterapia.

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMMG- 50959**NÚMERO DA SOLICITAÇÃO:** 2023.0004461**II – PERGUNTAS DO JUÍZO:**

solicite informações técnicas, mediante parecer, sobre os procedimentos disponibilizados para o caso como o dos presentes autos, encaminhando a cópia da inicial e dos documentos que se fizerem necessários, especialmente dos relatórios e receituários médicos, cuja resposta deve ser fornecida a este Juízo no prazo máximo de 48 (quarenta e oito) horas.

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Informações da solicitação

Trata-se de paciente, 70 anos, com diagnóstico de Câncer de ovário metastático para peritônio, parede gástrica, fígado e invasão de alça intestinal. Já fez uso de quimioterapia a base de platina por 5 vezes, em 2018, 2019, 2021, 2022 e agora desde o dia 08/02/2023, sempre com boa resposta à platina. Possui painel genético negativo para mutação do BRCA mas positivo para HRD (deficiência da recombinação homóloga), motivo pelo qual possui indicação do uso da medicação Niraparibe como manutenção após o término da quimioterapia.

O medicamento solicitado é aprovado pela ANVISA e por vários órgãos internacionais, como o FDA, para o tratamento da doença que acomete a paciente. Não existem outras opções

RELATORIO MÉDICO PARA JUDICIALIZAÇÃO DO ACESSO À SAÚDE

1. Sobre o profissional

1.1. Nome do médico: Juliana de Oliveira Passos Reis

1.2. Número do registro no Conselho Regional de Medicina – CRM: 50959

1.3. CNS:

1.4. Especialidade (se tiver): Oncologia clínica

2. Sobre o paciente

2.1. Nome do(a) paciente: **CREUSA MARIA RIBEIRO**

1.2. Data de nascimento 14/03/1953

2.3. CPF: 71065687672

2.4. Sexo: (X) F () M

Endereço completo (com CEP):

RUA GALENA214CASASAO SEBASTIAO
BRUMADINHO - MINAS GERAIS, CEP 35460000

3. Sobre a forma de atendimento

3.1. Trata-se de paciente atendido pela Saúde Pública () ou Saúde Suplementar ()

3.2. Qual operadora? Santa Casa de Belo Horizonte

3.3. Houve tentativa de obter acesso ao produto ou serviço no plano de saúde? Não

Houve negativa? Escrita ou verbal? Em que data?

3.4. Houve tentativa de obter o produto ou serviço no SUS? Sim

3.5. Em que Unidade/Município/Estado? Belo Horizonte – MG

3.6. Houve negativa? Não houve resposta ao pedido formal por escrito à secretaria de saúde.

Escrita ou verbal? Em que data

4. De acordo com a tabela abaixo, os códigos correspondentes as doenças que acometem o paciente são:

Enfermidade	Código (CID)
Câncer De ovário	C56

5. Medicamentos, produtos ou procedimentos necessários para a finalidade diagnóstica de acordo como quadro abaixo:

- Tratamento contínuo () temporário () pelo prazo de 3 ANOS

Nos relatórios encaminhados está descrito que paciente tem 70 anos e na solicitação ao NATJUS está descrito que paciente tem 53 anos

REVISÃO DE LITERATURA (dados compilados)

Mechanism and current progress of Poly ADP-ribose polymerase (PARP) inhibitors in the treatment of ovarian cancer

O cancer do ovário é responsável por 2,5% de todos os casos de cancro feminino, mas cerca de 5% das mortes por câncer devido à sua baixa taxa de sobrevivência. Tratamento do câncer de ovário continua sendo um desafio, e os cânceres de ovário em estágio tardio têm uma sobrevivência em 5 anos de apenas 29,2% nos EUA. Ao direcionar o Calcanhar de Aquiles das células cancerosas nas vias de reparo do DNA, os inibidores de PARP provaram ser uma nova linha de medicamentos altamente eficaz que beneficiará tremendamente pacientes com câncer de ovário. Inibidores de PARP prevenir o reparo de quebras de fita simples do DNA (SSB) e promover a conversão de SSB em quebras de fita dupla (DSB), o que cria letalidade sintética em células cancerígenas que não possuem mecanismo DSB proficientes como recombinação homóloga (HR). Assim, BRCA mutado ou outros Pacientes com deficiência de RH serão os que mais se beneficiarão com os inibidores de PARP [1]. Embora os inibidores de PARP sejam atualmente medicamentos muito eficazes, somos obrigados a pensar no futuro relativamente à sua resistência aos medicamentos, que tem sido relatada na clínica. O câncer de ovário é um dos cânceres mais comuns em mulheres com alta taxa de mortalidade. De acordo com o Observatório Global do Câncer (GCO), houve cerca de 239.000 novos casos de câncer de ovário a cada ano, que são responsáveis por 152.000 mortes em todo o mundo [2]. Nos Estados Unidos, o câncer de ovário ocorre 11,4 por 100.000 mulheres por ano e o número de mortes era

atualmente de 7,0 por 100.000 mulheres por ano, e havia uma estimativa de 229.875 mulheres vivendo com câncer de ovário (Fatos estatísticos do câncer, NIH). A taxa de sobrevivência global em 5 anos de todos os cânceres de ovário é de 47,6%, enquanto o câncer de ovário em estágio distante/tardio tem uma duração de 5 anos. sobrevivência de apenas 29,2% nos EUA (Cancer Stat Facts, NIH). O câncer de ovário é uma doença altamente heterogênea, que tem alguns subtipos determinados pela origem do tumor, patogênese, alterações e prognóstico. O ovário pode ser agrupado em três grandes grupos: câncer epitelial de ovário, câncer de ovário de células germinativas e câncer estromal. O câncer de ovário celular, que recebem o nome do tipo de células que o câncer é originado [3]. A maioria dos casos de tumores ovarianos malignos (90%).

Os mais comuns são de origem epitelial, sendo o carcinoma seroso o mais comum histótipo [4]. O câncer epitelial de ovário (EOC) é a malignidade ginecológica mais letal e o quinto câncer mais letal em mulheres no mundo. Estados Unidos [5]. A instabilidade do genoma é uma marca registrada do câncer de ovário, com quase metade dos cânceres de ovário abrigam defeitos em um ou mais sistemas de reparo do DNA. Muitas, e a maioria delas está na via de reparo do DNA HR [6,7]. O alta taxa de mutação de genes HR no câncer de ovário proporcionou um efeito único oportunidade para terapia direcionada [1,8]. O tratamento padrão atual para pacientes com câncer de ovário é a redução do volume cirurgia seguida de quimioterapia à base de platina. Apesar da alta taxa de regressão inicial do câncer após a quimioterapia, 70% a 80% dos pacientes eventualmente apresentam recaídas e são readmitidos em hospitais. Quando readmitido, uma segunda rodada de quimioterapia com o mesmo ou agentes de platina modificados serão prescritos ao paciente. Infelizmente, os tumores recidivados muitas vezes desenvolvem resistência aos mesmos terapia à base de platina ou resistência cruzada à platina modificada agentes. Embora as células do câncer de ovário sejam inicialmente sensíveis a medicamentos quimioterápicos, como os análogos da platina (carboplatina ou cisplatina), elas se tornam resistentes a esses

medicamentos com o tempo [9]. Assim, opções terapêuticas alternativas à quimioterapia à base de platina, como a terapia com inibidores de PARP beneficiará muito os pacientes com câncer de ovário.

Câncer de ovário é a malignidade ginecológica mais letal e o quinto tipo de câncer mais letal em geral em mulheres. O câncer de ovário frequentemente apresenta instabilidade genômica, com quase metade dos cânceres de ovário abrigando defeitos em uma ou mais das seis vias de reparo do DNA, a maioria delas na recombinação homóloga (HR). Visar genes de reparo de DNA tornou-se uma estratégia única para combater cânceres com deficiência de HR nos últimos anos. A enzima multifuncional Poli ADP ribose polimerase (PARP) desempenha um papel importante no reparo de danos ao DNA e na estabilidade do genoma. Os inibidores de PARP inibem as vias de reparo do DNA e causam apoptose de células cancerígenas, especialmente em células deficientes em recombinação homóloga (HR). Os inibidores de PARP (PARPi) têm atraído cada vez mais atenção devido à sua notável eficácia e baixa toxicidade no tratamento de cânceres de ovário com deficiência de HR (isto é, com mutação BRCA1/2). Até o momento, três medicamentos inibidores de PARP foram aprovados para o tratamento do câncer de ovário pelo FDA nos Estados Unidos, nomeadamente Olaparib, Rucaparib e Niraparib. Nesta revisão, resumimos o progresso atual da pesquisa do PARPi, desde a ciência básica até os estudos clínicos. Discutimos o mecanismo de ação dos inibidores de PARP e os resultados emocionantes dos estudos clínicos dos inibidores de PARP aprovados pela FDA. Também destacamos o progresso atual da pesquisa sobre a resistência aos inibidores de PARP, que se tornou um desafio nas clínicas.

Conclusão

O terceiro inibidor de PARP aprovado pela FDA é o Niraparib (Zejula, desenvolvido pela TESARO). O medicamento só é aprovado para manutenção terapia em pacientes adultos com ovário epitelial recorrente, falópiotubo ou câncer peritoneal primário que são sensíveis à platina.

Clínicoresultados do estudo de Niraparib (o ensaio NOVA, número ClinicalTrials.gov,NCT01847274) eram semelhantes aos do Rucaparib, apresentando seueficácia superior em pacientes com mutação BRCA/deficientes em HR (linhagem germinativa ou tumor)pacientes e pacientes sem mutação germinativa BRCA ou deficiência de HR também foram beneficiados pelo tratamento com Niraparib. O grupo niraparibteve uma duração mediana de PFS muito mais longa do que o grupo placebo, com 21,0versus 5,5 meses na coorte com mutação germinativa de BRCA (gBRCA), 12,9meses versus 3,8 meses nos pacientes não-gBRCA com homólogodeficiência de recombinação (HRD) e 9,3 meses vs. 3,9 meses n

Quantitative determination of niraparib and olaparib tumor distribution by mass spectrometry imaging

Justificativa: A distribuição intratumoral ideal de um medicamento anticâncer é fundamental para atingir uma concentração ativa nas células neoplásicas, garantindo o efeito terapêutico. A determinação da concentração do fármaco em homogenatos tumorais por LC-MS/MS fornece informações importantes sobre esta questão, mas a informação espacial se perde. A imagem por espectrometria de massa direcionada (MSI) tem grande potencial para visualizar a distribuição de medicamentos nas diferentes áreas das seções tumorais, com boa resolução espacial e especificidade superior. O MSI está evoluindo rapidamente como uma técnica quantitativa para medir a concentração absoluta do medicamento em cada pixel. Métodos: Diferentes nanopartículas inorgânicas foram testadas como matrizes para visualizar os inibidores de PARP (PARPi) niraparibe e olaparibe. A normalização por padrão interno deuterado e um pipeline de pré-processamento personalizado foram aplicados para obter uma quantificação confiável de pixel único dos dois medicamentos em tumores ovarianos humanos de camundongos tratados. Resultados: Um método quantitativo para visualizar niraparibe e olaparibe em tecido tumoral de camundongos tratados foi configurado e validado quanto à

Nota Técnica nº 4461 / 2023 NATJUS – TJMG

precisão, exatidão, linearidade, repetibilidade e limite de detecção. A diferente penetração tumoral das duas drogas foi visualizada por MSI e confirmada por LC-MS/MS, indicando a distribuição homogênea e maior exposição tumoral alcançada pelo niraparibe em comparação ao olaparibe. Por outro lado, a distribuição do niraparibe foi heterogênea em um modelo de tumor ovariano superexpressando a proteína P-gp multirresistente, uma possível causa de resistência ao PARPi. Conclusões: O presente trabalho destaca pela primeira vez a distribuição quantitativa de PARPi no tecido tumoral. A diferente distribuição tumoral de niraparibe e olaparibe pode ter implicações clínicas importantes. Estes dados confirmam a validade do MSI para medição quantitativa espacial da distribuição de medicamentos, fornecendo informações fundamentais para estudos farmacocinéticos, descoberta de medicamentos e estudo de mecanismos de resistência.

Activation of Wnt signaling promotes olaparib resistant ovarian cancer

O câncer epitelial de ovário (EOC) tem uma das maiores taxas de mortalidade em relação à incidência entre todos os cânceres. O carcinoma seroso de ovário de alto grau (HGSOC) é o histótipo EOC mais comum e mais mortal devido à falta de opções terapêuticas após cirurgia de citorredução e quimioterapias à base de platina/taxano. Para HGSOC quimiossensível recorrente, os inibidores da poli(ADP)-ribose polimerase (PARPi; olaparibe, rucaparib ou niraparibe) representam uma estratégia de tratamento emergente. Embora os PARPi sejam mais eficazes em HGSOCs com deficiência de reparo de DNA de recombinação homóloga (HRD), estudos recentes observaram um benefício significativo em HGSOCs não-HRD. No entanto, todos os pacientes com HGSOC provavelmente adquirirão resistência. Portanto, há uma necessidade clínica urgente de compreender a resistência ao PARPi e de introduzir novas terapias combinatórias para controlar a resistência ao PARPi e prolongar

os intervalos livres de doença do HGSOC. Num painel de linhas celulares HGSOC, estabelecemos células correspondentes sensíveis e resistentes ao olaparib. A análise do transcriptoma das células correspondentes sensíveis ao olaparib versus resistentes revelou a ativação da via de sinalização Wnt e consequentemente aumentou a atividade transcricional do TCF em células resistentes ao PARPi. A ativação forçada da sinalização canônica Wnt em várias células sensíveis ao PARPi via WNT3A reduziu a sensibilidade do olaparibe e do rucaparib. As células resistentes ao PARPi foram sensíveis à inibição da sinalização Wnt usando o composto aprovado pela FDA, pamoato de pirvínio, que demonstrou promover a regulação negativa da β -catenina. Tanto em uma linhagem celular HGSOC quanto em um modelo de xenoenxerto derivado de paciente, observamos que a combinação de pamoato de pirvínio com olaparibe resultou em uma diminuição significativa na carga tumoral. Este estudo demonstra que a sinalização Wnt pode mediar a resistência ao PARPi no HGSOC e fornece uma justificativa clínica para a combinação de inibidores de PARP e Wnt.

SOBRE A ASSISTÊNCIA ONCOLÓGICA NO SUS

É importante esclarecer, que a assistência oncológica no SUS não se constitui em assistência farmacêutica, a que, no geral e equivocadamente, se costuma resumir o tratamento do câncer. Ela não se inclui no bloco da Assistência Farmacêutica, mas no bloco da Assistência à Saúde de Média e Alta Complexidade (MAC) e é ressarcida por meio de procedimentos específicos (cirúrgicos, radioterápicos, quimioterápicos e iodoterápicos). Para esse uso, eles são informados como procedimentos quimioterápicos no subsistema APAC (autorização de procedimentos de alta complexidade), do Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA- SUS); devem ser fornecidos pelo estabelecimento de saúde credenciado no SUS e habilitado em Oncologia; e são ressarcidos conforme o código da APAC.

Para o tratamento do câncer é necessária a “assistência oncológica” (e não simplesmente a “assistência farmacêutica”), assistências estas que se incluem em diferentes pactuações e rubricas orçamentárias. Cabe exclusivamente ao corpo clínico do estabelecimento de saúde credenciado e habilitado à prerrogativa e a responsabilidade pela prescrição, conforme as condutas adotadas no hospital. Além do mais, os procedimentos que constam na tabela do SUS não se referem a medicamentos, mas, sim, a indicações terapêuticas de tipos e situações tumorais especificadas em cada procedimento descritos e independentes de esquema terapêutico utilizado, cabendo informar ainda que a responsabilidade pela padronização dos medicamentos é dos estabelecimentos habilitados em Oncologia e a prescrição, prerrogativa do médico assistente do doente, conforme conduta adotada naquela instituição. Ou seja, os estabelecimentos de saúde credenciados no SUS e habilitados em Oncologia são os responsáveis pelo fornecimento de medicamentos oncológicos que, livremente, padronizam, adquirem e prescrevem, não cabendo, de acordo com as normas de financiamento do SUS, a União e as Secretarias de Saúde arcarem com o custo administrativo de medicamentos oncológicos. Assim, a partir do momento em que um hospital é habilitado para prestar assistência oncológica pelo SUS, a responsabilidade pelo fornecimento do medicamento antineoplásico é desse hospital, seja ele público ou privado, com ou sem fins lucrativos.

Na área de Oncologia, o SUS é estruturado para atender de uma forma integral e integrada aos pacientes que necessitam de tratamento de neoplasia maligna. Atualmente, a Rede de Atenção Oncológica está formada por estabelecimentos de saúde habilitados como Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) ou como Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON). Os hospitais habilitados como UNACON ou CACON devem oferecer assistência especializada ao paciente com câncer, atuando no diagnóstico e tratamento. Essa assistência abrange sete modalidades inte-

gradas: diagnóstico, cirurgia oncológica, radioterapia, quimioterapia (oncologia clínica, hematologia e oncologia pediátrica), medidas de suporte, reabilitação e cuidados paliativos.

O Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não distribuem nem fornecem diretamente medicamentos contra o câncer, assim como a tabela de procedimentos quimioterápicos do SUS não refere medicamentos, mas sim, situações tumorais e indicações terapêuticas especificadas em cada procedimento descrito e independentes de esquema terapêutico utilizado (Conforme pode ser visto na página: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>).

A guarda e aplicação de quimioterápicos são procedimentos de risco, para os doentes e profissionais, razão por que exige pessoal qualificado e experiente, sob supervisão médica, ambiente adequadamente construído mobiliado para tal (a Farmácia Hospitalar e a Central de Quimioterapia) e procedimentos especificamente estabelecidos por normas operacionais e de segurança. A Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 220, de 21 de setembro de 2004, da ANVISA, é uma dessas regulamentações. O adequado fornecimento de medicamentos antineoplásicos deve ser feito diretamente pelo estabelecimento de saúde e por ciclo, dado que eles têm prazo de validade; são administrados ou tomados a intervalos regulares; exigem dispensação pós-avaliação médica periódica da resposta terapêutica, previamente à prescrição; podem ser suspensos por toxicidade ou progressão tumoral e requerem acondicionamento e guarda em ambiente de farmácia hospitalar, muitos deles exigindo condições específicas de temperatura, umidade e luminosidade, com risco de perda de sua ação terapêutica. Há de se atentar para isso, para que se evite um nítido desperdício de recursos públicos também pelo fornecimento de medicamentos a preços comerciais, mormente com indicação questionável, e ainda mais individualmente, sem duração de uso especificada, pois inexistente quimioterapia por tempo indefinido ou indeterminado em oncologia,

Nota Técnica nº 4461 / 2023 NATJUS – TJMG

devido toda quimioterapia, de qualquer finalidade, ter intervalos de tempo e duração previamente planejados, seja pelo estabelecido a partir do comportamento biológico do tumor, seja pelo prognóstico do caso.

Assim, cabe às secretarias estaduais e municipais de Saúde organizar o atendimento dos pacientes na rede assistencial, definindo para que hospitais os pacientes, que precisam entrar no sistema público de saúde por meio da Rede de Atenção Básica, deverão ser encaminhados. Para acesso ao mapa relacionando todas as unidades credenciadas para o atendimento do câncer que integram a rede do SUS em cada estado: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/cancer/site/>

IV – CONCLUSÕES:

- ✓ Câncer de ovário é a malignidade ginecológica mais letal e o quinto tipo de câncer mais letal em geral em mulheres.
- ✓ O câncer de ovário é uma doença altamente heterogênea, que tem alguns sub tipos determinados pela origem do tumor, patogênese, alterações e prognóstico
- ✓ O câncer de ovário frequentemente apresenta instabilidade genômica, com quase metade dos cânceres de ovário abrigando defeitos em uma ou mais das seis vias de reparo do DNA , a maioria delas na recombinação homóloga (HR).
- ✓ Visar genes de reparo de DNA tornou-se uma estratégia única para combater cânceres com deficiência de RH nos últimos anos.
- ✓ A enzima multifuncional Poli ADP ribose polimerase (PARP) desempenha um papel importante no reparo de danos ao DNA e na estabilidade do genoma. Os inibidores de PARP inibem as vias de reparo do DNA e causam apoptose de células cancerígenas, especialmente em células deficientes em recombinação homóloga (HR)

- ✓ **Até o momento, três medicamentos inibidores de PARP foram aprovados para o tratamento do câncer de ovário pelo FDA nos Estados Unidos, nomeadamente Olaparib, Rucaparib e Niraparib**
- ✓ **Não existem evidências na literatura para recomendar a medicação solicitada. Os resultados disponíveis são baseados em estudo de fase III e não está demonstrado a superioridade em relação aos tratamentos já existentes**
- ✓ **É importante informar que para o paciente ter acesso ao tratamento oncológico pelo SUS, o mesmo deverá estar matriculado em estabelecimento de saúde habilitado pelo SUS na área de Alta Complexidade em Oncologia, na região onde reside e estar sendo acompanhado pela equipe médica, que prescreverá o tratamento conforme protocolos clínicos previamente padronizados.**
- ✓ **Assim caso o Hospital que assiste o paciente não tenha incorporado o medicamento em seu estabelecimento, sugere-se ao médico prescritor, quanto à possibilidade de adequação do tratamento requerido às alternativas fornecidas pelo hospital, até que o Hospital faça a aquisição do medicamento solicitado. Uma vez que, a responsabilidade de incorporação e fornecimento é do Hospital Credenciado. Entretanto, para o tratamento de diversos tipos de câncer, existe uma gama de medicamentos antineoplásicos (quimioterápicos) que são fornecidos pelos hospitais credenciados (CACON e UNACON).**
- ✓ **É importante informar que cabe aos CACONS/UNACONS a elaboração do protocolo interno de padronização de medicamentos.**
- ✓ **Nos centro de referência que têm autonomia técnica e orçamentária para incorporação de medicamentos caso necessário e benéfico para os pacientes .**

- ✓ A prescrição deverá ser encaminhada ao CACON, a prescrição é prerrogativa do médico assistente do doente, conforme conduta adotada naquela instituição. No caso da instituição não ter adotado a incorporação do medicamento tem autonomia para solicitar.

V- REFERÊNCIAS:

- ✓ Portal do Ministério da Saúde
- ✓ Liu M, Zhou X, Sun L, Tan S, Liu T, Xiao W, Tang J. Chronic stress induces platinum and Niraparib resistance in mouse models of ovarian cancer. *Exp Cell Res.* 2022 Jan 15;410(2):112935. doi: 10.1016/j.yexcr.2021.112935. Epub 2021 Dec 4. PMID: 34875218.
- ✓ Morosi L, Matteo C, Ceruti T, Giordano S, Ponzio M, Frapolli R, Zucchetti M, Davoli E, D'Incalci M, Ubezio P. Quantitative determination of niraparib and olaparib tumor distribution by mass spectrometry imaging. *Int J Biol Sci.* 2020 Feb 21;16(8):1363-1375. doi: 10.7150/ijbs.41395. PMID: 32210725; PMCID: PMC7085221.
- ✓ Yamamoto TM, McMellen A, Watson ZL, Aguilera J, Ferguson R, Nurmemmedov E, Thakar T, Moldovan GL, Kim H, Cittelly DM, Joglar AM, Brennecke EP, Wilson H, Behbakht K, Sikora MJ, Bitler BG. Activation of Wnt signaling promotes olaparib resistant ovarian cancer. *Mol Carcinog.* 2019 Oct;58(10):1770-1782. doi: 10.1002/mc.23064. Epub 2019 Jun 10. PMID: 31219654; PMCID: PMC7537108
- ✓ Zheng F, Zhang Y, Chen S, Weng X, Rao Y, Fang H. Mechanism and current progress of Poly ADP-ribose polymerase (PARP) inhibitors in the treatment of ovarian cancer. *Biomed Pharmacother.* 2020 Mar;123:109661. doi: 10.1016/j.biopha.2019.109661. Epub 2020 Jan 10. PMID: 31931287.

VI – D.ATA: 29 de setembro 2023

NATJUS TJMG