

A Medicina imersa em um Mundo Globalizado em Rápida Evolução

Benedito Rodrigues da Silva Neto
(Organizador)

2



Atena
Editora

Ano 2021

Editora Chefe

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Assistentes Editoriais

Natalia Oliveira

Bruno Oliveira

Flávia Roberta Barão

Bibliotecária

Janaina Ramos

Projeto Gráfico e Diagramação

Natália Sandrini de Azevedo

Camila Alves de Cremo

Luiza Alves Batista

Maria Alice Pinheiro

Imagens da Capa

Shutterstock

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.



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

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. 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
Profª Drª Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionele delle Figlie de Maria Ausiliatrice
Prof. Dr. Jadson Correia de Oliveira – Universidade Católica do Salvador
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
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. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
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
Profª Drª Carla Cristina Bauermann Brasil – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. Antonio Pasqualetto – Pontifícia Universidade Católica de Goiás
Prof. Dr. Cleberton Correia Santos – Universidade Federal da Grande Dourados
Profª Drª Daiane Garabeli Trojan – Universidade Norte do Paraná
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. 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

Prof^a Dr^a Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás

Prof^a Dr^a 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

Prof^a Dr^a Elizabeth Cordeiro Fernandes – Faculdade Integrada Medicina

Prof^a Dr^a Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília

Prof^a Dr^a Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina

Prof^a Dr^a Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira

Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia

Prof. Dr. Fernando Mendes – Instituto Politécnico de Coimbra – Escola Superior de Saúde de Coimbra

Prof^a Dr^a 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

Prof^a Dr^a 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

Prof^a Dr^a Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande

Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia

Prof^a Dr^a Maria Tatiane Gonçalves Sá – Universidade do Estado do Pará

Prof^a Dr^a Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma

Prof^a Dr^a 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

Prof^a Dr^a Regiane Luz Carvalho – Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino

Prof^a Dr^a Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof^a Dr^a Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa

Prof^a Dr^a Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande

Ciências Exatas e da Terra e Engenharias

Prof. Dr. Adélio Alcino Sampaio Castro Machado – Universidade do Porto

Prof. Dr. Carlos Eduardo Sanches de Andrade – Universidade Federal de Goiás

Prof^a Dr^a 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. 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
Prof. Dr. Fabiano Tadeu Grazioli – Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões
Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Profª Drª Keyla Christina Almeida Portela – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Paraná
Profª Drª Miranilde Oliveira Neves – Instituto de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará
Profª Drª Sandra Regina Gardacho Pietrobon – Universidade Estadual do Centro-Oeste
Profª Drª Sheila Marta Carregosa Rocha – Universidade do Estado da Bahia

Conselho Técnico Científico

Prof. Me. Abrãao Carvalho Nogueira – Universidade Federal do Espírito Santo
Prof. Me. Adalberto Zorzo – Centro Estadual de Educação Tecnológica Paula Souza
Prof. Dr. Adaylson Wagner Sousa de Vasconcelos – Ordem dos Advogados do Brasil/Secconal Paraíba
Prof. Dr. Adilson Tadeu Basquerote Silva – Universidade para o Desenvolvimento do Alto Vale do Itajaí
Prof. Dr. Alex Luis dos Santos – Universidade Federal de Minas Gerais
Prof. Me. Alexsandro Teixeira Ribeiro – Centro Universitário Internacional
Profª Ma. Aline Ferreira Antunes – Universidade Federal de Goiás
Prof. Me. André Flávio Gonçalves Silva – Universidade Federal do Maranhão
Profª Ma. Andréa Cristina Marques de Araújo – Universidade Fernando Pessoa
Profª Drª Andreza Lopes – Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento Acadêmico
Profª Drª Andreza Miguel da Silva – Faculdade da Amazônia
Profª Ma. Anelisa Mota Gregoleti – Universidade Estadual de Maringá
Profª Ma. Antonio Karynne da Silva Barbosa – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Antonio Hot Pereira de Faria – Polícia Militar de Minas Gerais
Prof. Me. Armando Dias Duarte – Universidade Federal de Pernambuco
Profª Ma. Bianca Camargo Martins – UniCesumar

Profª Ma. Carolina Shimomura Nanya – Universidade Federal de São Carlos
Prof. Me. Carlos Antônio dos Santos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Me. Christopher Smith Bignardi Neves – Universidade Federal do Paraná
Prof. Ma. Cláudia de Araújo Marques – Faculdade de Música do Espírito Santo
Profª Drª Cláudia Taís Siqueira Cagliari – Centro Universitário Dinâmica das Cataratas
Prof. Me. Clécio Danilo Dias da Silva – Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Me. Daniel da Silva Miranda – Universidade Federal do Pará
Profª Ma. Daniela da Silva Rodrigues – Universidade de Brasília
Profª Ma. Daniela Remião de Macedo – Universidade de Lisboa
Profª Ma. Dayane de Melo Barros – Universidade Federal de Pernambuco
Prof. Me. Douglas Santos Mezacas – Universidade Estadual de Goiás
Prof. Me. Edevaldo de Castro Monteiro – Embrapa Agrobiologia
Prof. Me. Eduardo Gomes de Oliveira – Faculdades Unificadas Doctum de Cataguases
Prof. Me. Eduardo Henrique Ferreira – Faculdade Pitágoras de Londrina
Prof. Dr. Edwaldo Costa – Marinha do Brasil
Prof. Me. Eliel Constantino da Silva – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita
Prof. Me. Ernane Rosa Martins – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Goiás
Prof. Me. Euvaldo de Sousa Costa Junior – Prefeitura Municipal de São João do Piauí
Prof. Dr. Everaldo dos Santos Mendes – Instituto Edith Theresa Hedwing Stein
Prof. Me. Ezequiel Martins Ferreira – Universidade Federal de Goiás
Profª Ma. Fabiana Coelho Couto Rocha Corrêa – Centro Universitário Estácio Juiz de Fora
Prof. Me. Fabiano Eloy Atilio Batista – Universidade Federal de Viçosa
Prof. Me. Felipe da Costa Negrão – Universidade Federal do Amazonas
Prof. Me. Francisco Odécio Sales – Instituto Federal do Ceará
Profª Drª Germana Ponce de Leon Ramírez – Centro Universitário Adventista de São Paulo
Prof. Me. Gevair Campos – Instituto Mineiro de Agropecuária
Prof. Me. Givanildo de Oliveira Santos – Secretaria da Educação de Goiás
Prof. Dr. Guilherme Renato Gomes – Universidade Norte do Paraná
Prof. Me. Gustavo Krahl – Universidade do Oeste de Santa Catarina
Prof. Me. Helton Rangel Coutinho Junior – Tribunal de Justiça do Estado do Rio de Janeiro
Profª Ma. Isabelle Cerqueira Sousa – Universidade de Fortaleza
Profª Ma. Jaqueline Oliveira Rezende – Universidade Federal de Uberlândia
Prof. Me. Javier Antonio Albornoz – University of Miami and Miami Dade College
Prof. Me. Jhonatan da Silva Lima – Universidade Federal do Pará
Prof. Dr. José Carlos da Silva Mendes – Instituto de Psicologia Cognitiva, Desenvolvimento Humano e Social
Prof. Me. Jose Elyton Batista dos Santos – Universidade Federal de Sergipe
Prof. Me. José Luiz Leonardo de Araujo Pimenta – Instituto Nacional de Investigación Agropecuaria Uruguay
Prof. Me. José Messias Ribeiro Júnior – Instituto Federal de Educação Tecnológica de Pernambuco
Profª Drª Juliana Santana de Curcio – Universidade Federal de Goiás
Profª Ma. Juliana Thaisa Rodrigues Pacheco – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Kamilly Souza do Vale – Núcleo de Pesquisas Fenomenológicas/UFPA
Prof. Dr. Kárpio Márcio de Siqueira – Universidade do Estado da Bahia
Profª Drª Karina de Araújo Dias – Prefeitura Municipal de Florianópolis
Prof. Dr. Lázaro Castro Silva Nascimento – Laboratório de Fenomenologia & Subjetividade/UFPR

Prof. Me. Leonardo Tullio – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Ma. Lilian Coelho de Freitas – Instituto Federal do Pará
Profª Ma. Liliani Aparecida Sereno Fontes de Medeiros – Consórcio CEDERJ
Profª Drª Lívia do Carmo Silva – Universidade Federal de Goiás
Prof. Dr. Lucio Marques Vieira Souza – Secretaria de Estado da Educação, do Esporte e da Cultura de Sergipe
Prof. Dr. Luan Vinicius Bernardelli – Universidade Estadual do Paraná
Profª Ma. Luana Ferreira dos Santos – Universidade Estadual de Santa Cruz
Profª Ma. Luana Vieira Toledo – Universidade Federal de Viçosa
Prof. Me. Luis Henrique Almeida Castro – Universidade Federal da Grande Dourados
Profª Ma. Luma Sarai de Oliveira – Universidade Estadual de Campinas
Prof. Dr. Michel da Costa – Universidade Metropolitana de Santos
Prof. Me. Marcelo da Fonseca Ferreira da Silva – Governo do Estado do Espírito Santo
Prof. Dr. Marcelo Máximo Purificação – Fundação Integrada Municipal de Ensino Superior
Prof. Me. Marcos Aurelio Alves e Silva – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de São Paulo
Profª Ma. Maria Elanny Damasceno Silva – Universidade Federal do Ceará
Profª Ma. Marileila Marques Toledo – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
Prof. Me. Pedro Panhoca da Silva – Universidade Presbiteriana Mackenzie
Profª Drª Poliana Arruda Fajardo – Universidade Federal de São Carlos
Prof. Me. Ricardo Sérgio da Silva – Universidade Federal de Pernambuco
Prof. Me. Renato Faria da Gama – Instituto Gama – Medicina Personalizada e Integrativa
Profª Ma. Renata Luciane Polsaque Young Blood – UniSecal
Prof. Me. Robson Lucas Soares da Silva – Universidade Federal da Paraíba
Prof. Me. Sebastião André Barbosa Junior – Universidade Federal Rural de Pernambuco
Profª Ma. Silene Ribeiro Miranda Barbosa – Consultoria Brasileira de Ensino, Pesquisa e Extensão
Profª Ma. Solange Aparecida de Souza Monteiro – Instituto Federal de São Paulo
Profª Ma. Taiane Aparecida Ribeiro Nepomoceno – Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Prof. Me. Tallys Newton Fernandes de Matos – Faculdade Regional Jaguaribana
Profª Ma. Thatianny Jasmine Castro Martins de Carvalho – Universidade Federal do Piauí
Prof. Me. Tiago Silvio Dedoné – Colégio ECEL Positivo
Prof. Dr. Welleson Feitosa Gazel – Universidade Paulista

Editora Chefe: Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira
Bibliotecária: Janaina Ramos
Diagramação: Luiza Alves Batista
Correção: Kimberly Elisandra Gonçalves Carneiro
Edição de Arte: Luiza Alves Batista
Revisão: Os Autores
Organizador: Benedito Rodrigues da Silva Neto

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

M489 A medicina imersa em um mundo globalizado em rápida evolução 2 / Organizador Benedito Rodrigues da Silva Neto. – Ponta Grossa - PR: Atena, 2021.

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia

ISBN 978-65-5706-704-8

DOI 10.22533/at.ed.048210701

1. Medicina. 2. Evolução. I. Silva Neto, Benedito Rodrigues da (Organizador). II. Título.

CDD 610

Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166

Atena Editora

Ponta Grossa – Paraná – Brasil

Telefone: +55 (42) 3323-5493

www.atenaeditora.com.br

contato@atenaeditora.com.br

DECLARAÇÃO DOS AUTORES

Os autores desta obra: 1. Atestam não possuir qualquer interesse comercial que constitua um conflito de interesses em relação ao artigo científico publicado; 2. Declaram que participaram ativamente da construção dos respectivos manuscritos, preferencialmente na: a) Concepção do estudo, e/ou aquisição de dados, e/ou análise e interpretação de dados; b) Elaboração do artigo ou revisão com vistas a tornar o material intelectualmente relevante; c) Aprovação final do manuscrito para submissão.; 3. Certificam que os artigos científicos publicados estão completamente isentos de dados e/ou resultados fraudulentos; 4. Confirmam a citação e a referência correta de todos os dados e de interpretações de dados de outras pesquisas; 5. Reconhecem terem informado todas as fontes de financiamento recebidas para a consecução da pesquisa.

APRESENTAÇÃO

Um dos termos mais utilizados para descrever o capitalismo e a sua estruturação no mundo é a globalização, que nada mais é do que a integração entre culturas/atividades de localidades distintas e conseqüentemente uma maior instrumentalização proporcionada pelos sistemas de comunicação principalmente. É preciso salientar que esse conceito é amplo e não se refere simplesmente a um acontecimento, mas a um processo como um todo. Nessa perspectiva, a medicina mais do que nunca se torna protagonista de um processo cada vez mais tecnológico e necessário ao desenvolvimento humano.

A globalização, de certo modo, pode trazer para a saúde vantagens quando nos referimos à integração de conhecimento, partilha metodológica, desenvolvimento de práticas, equipamentos e distribuição de insumos e medicamentos. Todavia doenças derivadas de práticas ou de processos inadequados acabam se tornando globais, aumentando o risco das comunidades e exigindo mais ainda uma evolução e uma dinâmica da medicina.

A obra “A medicina imersa em um mundo globalizado em rápida evolução – Volume 2” que aqui apresentamos trata-se de mais um trabalho dedicado ao valor dos estudos científicos e sua influência na resolução das diversas problemáticas relacionadas à saúde de um mundo totalmente globalizado. A evolução do conhecimento sempre está relacionada com o avanço das tecnologias de pesquisa e novas plataformas de bases de dados acadêmicos, o aumento das pesquisas clínicas e conseqüentemente a disponibilização destes dados favorece o aumento do conhecimento e ao mesmo tempo evidencia a importância de uma comunicação sólida com dados relevantes na área médica.

Deste modo, temos o prazer de oferecer ao leitor, nesses dois volumes iniciais da obra, um conteúdo fundamentado e alinhado com a evolução no contexto da saúde que exige cada vez mais dos profissionais da área médica. Reforçamos mais uma vez que a divulgação científica é fundamental essa evolução, por isso mais uma vez parabenizamos a Atena Editora por oferecer uma plataforma consolidada e confiável para que pesquisadores, docentes e acadêmicos divulguem seus resultados.

Desejo a todos uma agradável leitura!

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1..... 1

MORTALIDADE DE PEDESTRES EM ACIDENTES DE TRÂNSITO NO BRASIL DURANTE O PERÍODO DE 2010 A 2017: UM ESTUDO ECOLÓGICO DE SÉRIE TEMPORAL

Renata Ribeiro Freitas
Daniela Louise Fernandes Alves
Hortência Bastos dos Santos Silva
Rafael dos Reis Cardoso Passos
Thaline Neves do Carmo
Leila Pitanguiera Guedes Mazarakis
Thiago Barbosa Vivas

DOI 10.22533/at.ed.0482107011

CAPÍTULO 2..... 12

ABORDAGEM SEGURA NA PRÉ INDUÇÃO ANESTÉSICA: CONDUTAS PARA MINIMIZAR EVENTOS ADVERSOS NO PROCESSO CIRÚRGICO

Caroline Longhi
Fabiola Kleemann Mora
Ana Flávia Baseggio
Virgínnia Tereza Zago Chies
Patrícia Logemann
Patrícia Argenta
Jéssica Bianchi
Joana Faccioli Japur
Mariana Mello Barcellos Ramos
Daniel Ceconello Maronez
Camila de Freitas Schultz
Fernando Araújo Vargas

DOI 10.22533/at.ed.0482107012

CAPÍTULO 3..... 21

ANÁLISE DA RADIAÇÃO ULTRAVIOLETA NO MUNICÍPIO DE RIO CLARO – SP, PARA IMPLEMENTAÇÃO DE POLÍTICAS PÚBLICAS PARA PREVENÇÃO DO CÂNCER DE PELE

Fernanda Rangel Gonçalves
Magda Adelaide Lombardo

DOI 10.22533/at.ed.0482107013

CAPÍTULO 4..... 27

ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO: CASUÍSTICA DE UM AMBULATÓRIO UNIVERSITÁRIO DE ALERGIA E IMUNOLOGIA NO SUL DO BRASIL

Matheus Augusto Schulz
Amanda dos Reis Ribeiro
Tatiane da Silva
Karina Donatti
Luciane Maria Alves Monteiro

DOI 10.22533/at.ed.0482107014

CAPÍTULO 5.....36

ANTICOAGULAÇÃO EM IDOSOS COM CÂNCER: UMA ABORDAGEM ESPECIAL

Lucas Gonçalves Andrade
Ely Carlos Pereira de Jesus
Mariana Ribeiro Cavalcante
Ana Clara Fernandes Marques
André Luiz Martins Moraes
Thomaz de Figueiredo Braga Colares
Emily Ludmila Gonçalves Andrade
Luciana Colares Maia

DOI 10.22533/at.ed.0482107015

CAPÍTULO 6.....42

AS INTERFACES PRODUZIDAS PELA AMBIÊNCIA EM UMA UNIDADE BÁSICA DE SAÚDE EM CIDADE DE MÉDIO PORTE NO INTERIOR DE MINAS GERAIS

Juliana Silva Neiva
Andressa Caldas de Lima Slonski Delboni
Averaldo Júnior Braga Roque
Bruno Faria Coury
Júlia de Sousa Oliveira
Mariana Melo Martins
Sabrina Siqueira Porto
Vitória Borges Cavalieri
Marilene Rivany Nunes
Maura Regina Guimarães Rabelo
Meire de Deus Vieira Santos

DOI 10.22533/at.ed.0482107016

CAPÍTULO 7.....49

ASPECTOS DA CANDIDÍASE INVASIVA SOB A ÓPTICA DA COLONIZAÇÃO DO TRATO RESPIRATÓRIO

Elenice Gomes Ferreira
Melyssa Negri
Terezinha Inez Estivalet Svidzinski

DOI 10.22533/at.ed.0482107017

CAPÍTULO 8.....63

AVALIAÇÃO DA FORMAÇÃO DE BIOFILME BACTERIANO COM USO DE MEMBRANAS HIDROCOLÓIDES

Newton Soares da Silva
Bianca Silveira Signorini Verdi
Cristina Pacheco-Soares

DOI 10.22533/at.ed.0482107018

CAPÍTULO 9.....72

AVALIAÇÃO DA SAÚDE BUCAL DE CRIANÇAS INSERIDAS NO PROGRAMA PEDIÁTRICO DE ASSISTÊNCIA AO DIABETES MELLITUS NO HOSPITAL SANTA CASA

DE MISERICÓRDIA DE VITÓRIA – ES (HSCM)

Flavia Bridi Valentim
Lygia Rostoldo Macedo
Christina Cruz Hegner
Patrícia Casagrande Dias de Almeida
Lilian City Sarmento

DOI 10.22533/at.ed.0482107019

CAPÍTULO 10..... 84

CARACTERIZAÇÃO DA DIETOTERAPIA NA FENILCETONÚRIA NO HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN

Erlane Marques Ribeiro
Alice Quental Brasil
Livia Barbosa Herculano
Giselle Barretos Barcelos
Orlando Simões de Souza
Maria Fernanda Piffer Tomasi Baldez da Silva

DOI 10.22533/at.ed.04821070110

CAPÍTULO 11..... 95

CONHECIMENTO DOS PAIS/RESPONSÁVEIS E SAÚDE BUCAL DE CRIANÇAS INSERIDAS EM UM PROGRAMA DE ASSISTÊNCIA PEDIÁTRICA AO DIABETES MELLITUS TIPO 1

Lygia Rostoldo Macedo
Flavia Bridi Valentim
Christina Cruz Hegner
Patrícia Casagrande Dias de Almeida
Lilian City Sarmento

DOI 10.22533/at.ed.04821070111

CAPÍTULO 12..... 108

DEFICIÊNCIAS NUTRICIONAIS EM PACIENTES OBESOS MÓRBIDOS NO PRÉ-OPERATÓRIO DE GASTROPLASTIA

Nélio Barreto Veira
Yuri Mota do Nascimento
Arian Santos Figueiredo
Conceição Soraya Moraes Marques
Felipe Coutinho Vasconcelos
Cinthia Oliveira Lima
Maria Eveline do Nascimento Pereira
Crystianne Samara Barbosa Araújo
Gyllyandeson de Araújo Delmondes
Jucier Gonçalves Júnior
Paulo Felipe Ribeiro Bandeira

DOI 10.22533/at.ed.04821070112

CAPÍTULO 13..... 119

EFEITOS ANTICOAGULANTE E ANTITROMBÓTICO DE INIBIDORES PROTEOLÍTICOS

VEGETAIS

Silvana Cristina Pando
Bruno Ramos Salu
Luzia Aparecida Pando
Vinicius Pereira da Silva Xavier
Italo Santos do Nascimento
Maria Luiza Vilela Oliva

DOI 10.22533/at.ed.04821070113

CAPÍTULO 14..... 124

ESPIRITUALIDADE NO ACOMPANHAMENTO PRÉ-NATAL: A IMPORTÂNCIA DESSA ABORDAGEM NA VISÃO DAS PACIENTES

Bruna Carvalho Rossi
Aline Groff Vivian
Tiane Nogueira Salum

DOI 10.22533/at.ed.04821070114

CAPÍTULO 15..... 137

ESTENOSES BILIARES MALIGNAS: UMA REVISÃO DA LITERATURA

Guilherme Augusto Matsuo de Olivera

DOI 10.22533/at.ed.04821070115

CAPÍTULO 16..... 145

HANSENÍASE: O ACOLHIMENTO COMO BOA PRÁTICA EM QUADROS CLÍNICOS PRECURSORES DE PRECONCEITO

Natália Murad Schmitt
Laila de Castro Araújo
Francis Aiala de Araújo Ferreira
Adriano dos Anjos Sousa
Janine Silva Ribeiro Godoy
Carla Araújo Bastos Teixeira

DOI 10.22533/at.ed.04821070116

CAPÍTULO 17..... 154

***HELICOBACTER PYLORI* E O PERFIL ALIMENTAR COMO FATORES DE RISCO PARA O CÂNCER GÁSTRICO**

Camylla Machado Marques
Evilanna Lima Aruda
Luana Nascimento
Mirian Gabriela Martins Pereira
Thulio César Teixeira

DOI 10.22533/at.ed.04821070117

CAPÍTULO 18..... 161

ÍNDICES DE LEE E GOLDMAN COMO ALIADOS PERIOPERATÓRIOS NA REDUÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS EM CIRURGIAS

Patrícia Argenta
Jéssica Bianchi

Joana Faccioli Japur
Mariana Mello Barcellos Ramos
Daniel Ceconello Maronez
Ana Flávia Baseggio
Caroline Longhi
Fabiola Kleemann Mora
Patrícia Logemann
Virgínia Tereza Zago Chies
Camila de Freitas Schultz
Emanuele Grizon da Costa

DOI 10.22533/at.ed.04821070118

CAPÍTULO 19..... 167

INFLUÊNCIA DO TRATAMENTO DE MANUTENÇÃO COM OLAPARIBE NO PROGNÓSTICO DE PACIENTES COM ADENOCARCINOMA PANCREÁTICO METASTÁTICO

Lara Lins Leonetti
Maíra Ramalho Magalhães
Sophia Martinelli Rodrigues
Fabio Steven Leonetti

DOI 10.22533/at.ed.04821070119

CAPÍTULO 20..... 173

CONSTIPAÇÃO INTESTINAL EM IDOSOS: FATORES ASSOCIADOS

Kelly da Silva Sales
Raquel Pessoa de Araújo
Ana Angélica Queiroz Assunção Santos
Amanda Ribeiro de Almeida
Georgia Sampaio Fernandes Cavalcante

DOI 10.22533/at.ed.04821070120

CAPÍTULO 21..... 185

IPILIMUMAB NO TRATAMENTO IMUNOTERÁPICO NO MELANOMA METASTÁTICO

Barbara Leticia Rodrigues Bicalho
Ana Luiza Costa Fonseca
Nathalia Ranny Rodrigues Bicalho
Renato Cesário de Castro
Leticia Nascimento Barbosa
Claudiana Donato Bauman

DOI 10.22533/at.ed.04821070121

CAPÍTULO 22..... 194

MODELO DE TREINAMENTO EM MICROCIRURGIA: DISPOSITIVO INOVADOR DESENVOLVIDO ATRAVÉS DOS PRINCÍPIOS DE DESIGN THINKING

Roney Gonçalves Fachine Feitosa
Gabriela Fernanda Riboli
Juan Carlos Montano Pedroso
Elvio Bueno Garcia

Lydia Masako Ferreira

DOI 10.22533/at.ed.04821070122

CAPÍTULO 23.....201

MULHERES CLIMATÉRICAS: REPERCUSSÕES DA ATIVIDADE FÍSICA E COMPORTAMENTO SEDENTÁRIO NO SÉCULO XXI

Ronilson Ferreira Freitas
Josiane Santos Brant Rocha
João Pedro Brant Rocha
Alenice Aliane Fonseca
Maria Clara Brant Rocha
Mônica Thais Soares Macedo
João Gustavo Brant Rocha
Carolina Ananias Meira Trovão
Marcelo Eustáquio de Siqueira e Rocha
Marcos Flávio Silveira Vasconcelos D'Angelo

DOI 10.22533/at.ed.04821070123

CAPÍTULO 24.....219

O PAPEL DOS IMUNOBIOLÓGICOS NO LUPUS INDUZIDO POR DROGAS

Alexandra Brugnera Nunes de Mattos
Nágila Bernarda Zortéa
Charise Dallazem Bertol

DOI 10.22533/at.ed.04821070124

CAPÍTULO 25.....230

SITUAÇÃO DAS AÇÕES DE PREVENÇÃO AO CÂNCER FEITAS PELOS PROFISSIONAIS DA SAÚDE

Samara Atanielly Rocha
Matheus Felipe Pereira Lopes
Aline Gomes Silva de Souza
Ana Karolynne Borges Feitosa
Hiago Santos Soares Muniz
Karoline de Souza Oliveira
Kelvyn Mateus Dantas Prates
Raynara Laurinda Nascimento Nunes
Ely Carlos Pereira de Jesus
Fernanda Canela Prates
Natália Gonçalves Ribeiro
Henrique Andrade Barbosa

DOI 10.22533/at.ed.04821070125

CAPÍTULO 26.....238

TECNOLOGIAS EM SAÚDE PARA A PREVENÇÃO DO PÉ DIABÉTICO EM UMA UNIDADE BÁSICA DE SAÚDE

Nanielle Silva Barbosa
Kauan Gustavo de Carvalho
Jéssyca Fernanda Pereira Brito

Luana Silva de Sousa
Camilla de Kássia Cruz da Silva
Kayron Rodrigo Ferreira Cunha
Amanda Karoliny Meneses Resende
Samara Cristina Lima Sousa
Sara Tamires Oliveira Araújo
Patrícia Lustosa Rei
Talita de Brito Silva
Carlos Henrique Nunes Pires

DOI 10.22533/at.ed.04821070126

CAPÍTULO 27.....249

USO DE VASODILATADORES TÓPICOS EM RETALHOS CUTÂNEOS

Flavia Modelli Vianna Waisberg
Heitor Carvalho Gomes
Lydia Masako Ferreira

DOI 10.22533/at.ed.04821070127

CAPÍTULO 28.....257

O PERFIL GENÉTICO-CLÍNICO DE PACIENTES ATENDIDOS NAS APAEs DO INTERIOR DO ESTADO DO CEARÁ

Erlane Marques Ribeiro
Bruna Danielle Paula da Ponte
Evisa Christal Oliveira de Paula
Larissa Oliveira Matos
Estela Mares Santos Salmito Matos
Leonardo Siqueira Albuquerque
Herculano Pontes Barros Ribeiro

DOI 10.22533/at.ed.04821070128

SOBRE O ORGANIZADOR.....268

ÍNDICE REMISSIVO.....269

O PAPEL DOS IMUNOBIOLOGÍCOS NO LUPUS INDUZIDO POR DROGAS

Data de aceite: 04/01/2021

Alexandra Brugnera Nunes de Mattos

<http://lattes.cnpq.br/1043443265773333>

Nágila Bernarda Zortéa

<http://lattes.cnpq.br/9788298740835196>

Charise Dallazem Bertol

<http://lattes.cnpq.br/4872674768740491>

RESUMO: O lúpus eritematoso induzido por drogas (DILE) é uma síndrome com características clínicas e sorológicas semelhantes ao lúpus eritematoso sistêmico que está relacionada temporalmente à exposição contínua ao medicamento, que se resolve com a descontinuação do fármaco. Há uma crescente lista implicada na DILE, com associação recente aos imunobiológicos, principalmente a classe dos anti-TNF α , esses medicamentos são amplamente utilizados na dermatologia, no tratamento de doenças como psoríase, hidradenite supurativa, pêfigo, entre outros. Uma revisão sistemática utilizando o PUBMED foi realizada para compilar os estudos publicados entre 2000 a 2020, com o objetivo de analisar os imunobiológicos como causadores de DILE, a patogênese do processo da doença e as recomendações atuais para o diagnóstico e tratamento da doença.

PALAVRAS-CHAVE: Lupus eritematoso sistêmico, biológico, anti-TNF.

ABSTRACT: Drug-induced lupus erythematosus (DILE) is a syndrome with clinical and serological characteristics similar to systemic lupus erythematosus that is temporally related to continuous exposure to the drug, which resolves with discontinuation. There is a growing list implicated in DILE, with a recent association with immunobiologicals, mainly the anti-TNF α class, these drugs are widely used in the dermatological treatment of diseases such as psoriasis, hidradenitis suppurativa, pemphigus, among others. A systematic review using PUBMED was carried out to compile the studies published between 2000 and 2020, with the aim of analyzing the immunobiologicals as causing DILE, the pathogenesis of the disease process and the current recommendations for the diagnosis and treatment.

KEYWORDS: Drug-induced lupus, systemic lupus erythematosus, biologics.

1 | INTRODUÇÃO

As doenças autoimunes acometem mais de 10% da população mundial, sendo que uma das mais comuns é o lúpus eritematoso sistêmico (LES), com incidência de 15.000 a 30.000 novos casos por ano. Aproximadamente 10% desses casos podem estar relacionados com uso de medicamentos [CHANG, 2011] Com isso, denomina-se o lúpus eritematoso induzido por medicamento (DILE) como uma síndrome semelhante ao lúpus eritematoso idiopático, que ocorre quando certos medicamentos são tomados continuamente por pelo menos um

mês e desaparece quando o tratamento é interrompido[MOMEN, 2017]. A auto-imunidade induzida por drogas é idiossincrática e pertence à categoria de reações medicamentosas do tipo “B”, que são imprevisíveis e podem depender de muitos fatores, como comorbidades, suscetibilidade genética, fatores ambientais e interação com outros medicamentos[VEDOVE, 2012]. Devido ao mecanismo de ação dos biológicos, a história do lupus induzido por drogas pode ser dividido em dois distintos períodos: antes e após o surgimento das medicações biológicas destinada a tratar doenças auto-imunes e neoplásicas [ARAUJO-FERNÁNDEZ, 2014]. Essas drogas possuem um alto risco de desenvolver autoanticorpos, com aumento da chance de desencadear a DILE, em pacientes geneticamente predispostos [ARAUJO-FERNÁNDEZ, 2014; CHANG, 2011; VAGLIO, 2018]. Este estudo teve como objetivo resumir o conhecimento atual sobre associação de lupus induzido por drogas com o uso de imunobiológicos.

2 | MÉTODOS

A revisão sistemática foi realizada na base de dados PUBMED. Os termos de pesquisa incluídos foram: “drug induced cutaneous lupus erythematosus” AND “biologic”. Foram incluídos os estudos com as seguintes metodologias: Casos Clínicos, Ensaio clínico, Revisão Sistemática, Relato de Caso. As buscas foram feitas em todos idiomas e foram limitados de 2000 a 2020. Os estudos excluídos foram: aqueles não se tratavam de imunobiológicos e artigos que não estavam disponíveis online. Foram encontrados 108 estudos. Posteriormente seguindo os aspectos de inclusão e exclusão, foi realizada uma análise criteriosa, contemplando assim um total de 34 estudos.

3 | CONCEITO

Os primeiros pacientes com lesões de lúpus eritematoso sistêmico - símile foram descritos em 1952, com o uso da hidralazina como principal medicação desencadeada esse quadro clínico. Em seguida, no ano de 1962, a procainamida foi a segunda droga relacionada a essa entidade [DUARTE, 2012]. Desde então, inúmeras drogas foram relacionadas com o surgimento de lesões lúpicas, com isso foi denominado como lúpus eritematoso induzido por medicamento (DILE) [DUARTE, 2012]. Não há critérios definidos para DILE, mas a maioria dos autores levam em consideração as seguintes definições: 1. Exposição continuada e suficiente à droga, 2. Ter pelo menos um sintoma compatível com lúpus (SLE), 3. Ausência de sintomas e histórico compatível com SLE antes de iniciar o medicamento, 4. Resolução dos sintomas após cessar uso da medicação em semanas a meses [ARNAUD, 2020; LOMICOVÁ, 2017]

A apresentação clínica da DILE pode ser classificado em três formas principais: DILE sistêmico, lúpus eritematoso cutâneo subagudo induzido por drogas (DISCLE) e DILE cutâneo crônico. As duas últimas formas também podem ser definidas como lúpus eritematoso cutâneo induzido por drogas (DICLE). Os sintomas mais comuns são artralgia,

artrite, eritema e lesões policíclicas localizadas em áreas fotoexpostas, semelhante ao lúpus subagudo [HE, 2018; QUARESMA,2015].Laboratorialmente, os anticorpos antinucleares (AAN/FAN) são positivos, normalmente com padrão homogêneo, anti-histonas ou anti DNA de dupla hélice (anti ds-DNA) podem ser positivos; já os anticorpos antifosfolípides, fator reumatoide, hipergamaglobulinemia e leucopenia eventualmente são demonstrados [DUARTE, 2012]. Nos casos clínicos da DISCLE é observado positividade para autoanticorpos anti-Ro/SSA em 70% dos pacientes e anti-La/SSB [BORUCKI, 2019; TIERNEY, 2019]. Contudo, o autoanticorpo considerado como marcador do DILE é o anti-histona, sendo invariavelmente observadas em pacientes com DILE desencadeado por procainamida e outras drogas, como hidralazina, isoniazida e clorpromazina[DUARTE, 2012; BORUCKI, 2019].

4 | IMUNOBiolÓgICOS

Recentemente, com a introdução de novas drogas na prática clínica, é esperado que ocorra um aumento das drogas que possam induzir a DILE e cada vez mais sendo relatada no meio científico. Os medicamentos imunobiológicos vem modificando a realidade de muitas doenças auto-imunes, como psoríase, artrite reumatóide, entre outras [SHOYMAN, 2017]. Nessa classe, ocorre destaque para as terapias anti-TNF (infiximab, etanercept e adalimumab)[BORUCKI, 2019; QUARESMA, 2015; STEIN, 2018; VEDOVE, 2012]. Vários outros agentes biológicos vem sendo descritos em relatos de caso, como anti-CLTA4, anti- IL17 e anti IL12/23 [BORUCKI, 2019; TIERNEY, 2019 TARAZI, 2018; WEHRMANN, 2018]. No entanto, boa parte deles é imunogênica, portanto a formação de anticorpos antidrogas pode ser frequente e pode influenciar a eficácia e a segurança dos medicamentos [ARAUJO-FERNÁNDEZ, 2014; VAGLIO, 2018]. Gonnet *et al* [2008] pesquisou o aparecimento dos anticorpos antinucleares (FAN) nos pacientes com artrite reumatoide (AR) ou espondilite anquilosante (EA) tratados com anti-TNF α e observou que o FAN positivou em 73% dos pacientes com AR e 52% dos pacientes com EA que utilizavam infiximab, além dos anticorpos anti-DNA (9,5% e 2% respectivamente). Contudo, no grupo tratado com etanercept não houve alteração do anticorpo FAN [ARAUJO-FERNÁNDEZ, 2014; GONNET, 2008]. Vaglio *et al* [2018] acredita que a imunogenicidade dos agentes biológicos tem sido tradicionalmente ligada à sua composição que apresenta porções não humanas da molécula, embora isso não explique completamente a questão da imunidade antidrogas. Na tentativa de diminuir essa questão e tratar outras doenças, houve desenvolvimento de inibidores de TNF α que continham sequências murinas apenas nas regiões determinantes da complementaridade (por exemplo, certolizumab) ou foram totalmente humanizadas (por exemplo, adalimumab, golimumab)[VAGLIO, 218]. Apesar dessa preocupação, DILE secundária aos anti-TNF α foi documentada em menos de 0,5% dos indivíduos tratados nos estudos clínicos [DE BANT, 2005; VEDOVE, 2012]. Veddove *et*

a/ [2012] classificam em DILE clássica e DILE desencadeada pelos Anti-TNFa, sendo essa última muito mais frequente em mulheres, na proporção de 5:1, os sintomas ocorrem após uma média de 40,6 semanas de uso desses imunobiológicos. No geral os sintomas são semelhantes, com presença de febre, mialgia, artralgia, serosite e manifestações cutâneas, com rash malar, fotossensibilidade [VEDOVE, 2012].

Além dos anti-TNFa, outros agentes biológicos apresentam casos de DILE [BENTLEY, 2006,; TIERNEY, 2019] Wehrmann *et al* [2018] relatou um caso de DILE em paciente com Psoríase por placas, que iniciou com placas eritematosas, anulares, na face e no pescoço, cinco meses após o início do uso de secuquinumabe, um biológico classificado como anti-interleucina 17. As lesões iniciavam 5 a 8 dias após a aplicação. A medicação foi suspensa, com retorno a normalidade em semanas. Tierney *et al* [2019] relatou um caso de paciente com Psoríase em placas, que havia iniciado a medicação ustequinumabe e desenvolveu DILE na quarta semana utilizando esse biológico. Além de positividade no FAN, a paciente desenvolveu anti-RO, anti-La e anti- Jo positivos; exames que anteriormente eram negativos. Após 8 semanas da parada da medicação e uso de valerato de betametasona creme e hidroxicloroquina sistêmica, a paciente apresentou melhora das lesões, sendo então descrito o primeiro caso associado com essa medicação [TIERNEY, 2019].

5 | PATOGÊNESE

A patogênese exata ainda é desconhecida. He *et al* [2020] defende que existam três componentes importantes dos atuais mecanismos patogênicos: a predisposição genética, a biotransformação de medicamentos e a desregulação epigenética, e que haja uma interação entre esses fatores para causar DILE [HE, 2020].

6 | PREDISPOSIÇÃO GENÉTICA

O antígeno de histocompatibilidade(HLA) HLA-DR4 é mais frequente em pacientes que desenvolveram DILE pela hidralazina, em conjunto com HLA-Dw44, HLA-DQw7 e HLA-H2B é considerado fator de risco para essa patologia [DUARTE, 2012]. Além disso, associações entre a ocorrência de DILE e outras HLA, como HLA-DR2, HLA-DR3, alelos de complemento nulo classe III C4A e C4B, foram sugeridas por alguns estudos, mas esses achados nem sempre foram consistentes [HE, 2018; RUSSEL, 1987; SPEIRS, 1989]. No entanto, não há descrito até então a associação de HLA com as medicações imunobiológicas especificamente.

7 | BIOTRANSFORMAÇÃO DA DROGA

A medicação pode sofrer metabolismo oxidativo e transformar-se, o que pode produzir citotoxicidade direta. Esse processo foi descrito na procainamida, uma droga causadora de DILE, que é oxidada por neutrófilos ativados, resultando na produção de um metabólito tóxico chamado procainamida hidroxilamina (PAHA). Juntamente com a PAHA, a mieloperoxidase (MPO) e as espécies reativas de oxigênio liberadas durante o metabolismo oxidativo da procainamida, contribuem para a citotoxicidade [HE, 2018]. Em adição a isso, autoanticorpos contra a mieloperoxidase foram encontrados no soro dos pacientes com DILE [NASSBERGER, 1990]. Outros medicamentos também sofrem biotransformação semelhante à procainamida, como a hidralazina, fenitoína, penicilamina, clorpromazina e isoniazida [HE, 2018]. No entanto, não há relatos dessa alteração nos medicamentos imunobiológicos.

8 | DESREGULAÇÃO EPIGENÉTICA

Drogas e alguns metabólitos da droga exercem desregulação epigenética em células T e células B, macrófagos e neutrófilos, o que eventualmente leva à geração auto-reativa de células T e células B, desencadeando DILE [HE, 2018]. Supõe-se que os inibidores de TNF- α causem apoptose de células inflamatórias e que partículas de antígeno liberadas estimulem a formação de autoanticorpos [BOUT-TABAKU, 2007]. Bout *et al* [2007] sugere que a supressão do TNF induza a auto-reatividade, alterando o balanço de citocinas para propagar a resposta humoral, como visto no LES [BOUT-TABAKU, 2007]. Outros mecanismos propostos são a neutralização do TNF- α que promove a auto-imunidade humoral através do linfócito T citotóxico, a supressão da resposta imune mediada por Th1 e a mudança para Th2 favorável ao lúpus e diminuição da expressão celular na adesão da molécula CD44, o que resulta em liberação prejudicada de células apoptóticas [LEE, 2014]. Ramos-Casals *et al* analisou as doenças auto-imunes iniciadas ou desencadeada com o uso de medicamentos anti-TNF; foram selecionados 92 casos de lúpus eritematoso, apenas 25 apresentavam critérios clínicos e analíticos para DILE. Nos demais casos, a medicação parece exacerbar sintomas prévios [RAMOS-CASALS, 2007]. Por isso, o autor descreve a importância de ter uma base imunológica estudada antes de iniciar as medicações biológicas [RAMOS-CASALS, 2007]. No caso de ustekinumab, Tierney *et al* [2019] sugere que por ser anticorpo monoclonal para a subunidade p40 da interleucina-12 e da interleucina-23, é possível que, ao inibir a função de ambas as citocinas, a diferenciação das células T seja desviada pela via alternativa da produção de células T auxiliares 22, via interleucina-6, o que causa o aumento da produção de TNF- α , uma citocina pró-inflamatória implicada na patogênese de inúmeras doenças inflamatórias e auto-imunes [TIERNEY, 2019]. Com isso, o TNF- α é capaz de induzir a translocação dos auto-antígenos Ro / SSA e La / SSB para a superfície dos queratinócitos, o que leva à deposição de imunoglobulinas

e complemento na junção dermoepidérmica, o que forma a lesão tecidual característica do lúpus eritematoso subagudo [TIERNEY, 2019].

9 | TRATAMENTO

O tratamento do lúpus induzido pelo medicamento começa estabelecendo o diagnóstico correto e determinando se existe uma relação de causa e efeito entre o medicamento e a doença [CHANG, 2011]. Além disso, a suspensão da droga suspeita é fundamental. A administração de corticoides sistêmicos é admitida para rápida progressão do quadro [DUARTE, 2012; RAMOS-CASALS, 2007]. Para os casos localizados, são utilizados corticoesteróides tópicos potentes e agentes poupadores de corticoesteróides, como inibidores tópicos da calcineurina [BORUCKI, 2019; JESSOP, 2019]. Para os casos mais generalizados, os anti-maláricos, como hidroxicloroquina são indicados [KUHN, 2017]. Infelizmente, é difícil prever quais pacientes irão desenvolver DILE. Portanto, é importante enfatizar a importância do diagnóstico precoce para que esses pacientes não sejam tratados inequivocamente com corticosteroide e/ou drogas imunossupressoras em uma condição reversível [CHANG, 2011]. Chang *et al* [2011] sugere que, no futuro, biomarcadores podem ajudar na identificação de indivíduos suscetíveis ao lúpus induzido por drogas [CHANG, 2011]. O prognóstico é usualmente bom após a retirada da medicamentoso. A melhora completa dos sintomas pode levar dias a semanas, raramente após muitos meses. Porém, os anticorpos demoram mais para normalizar [ARAÚJO-FERNÁNDEZ, 2014; CHANG, 2011; PRETEL, 2014].

Características	DILE clássica	DILE anti-TNFa
Relação sexo Feminino:Masculino	1:1	5:1
Idade de início	Idosos	Idosos
Curso clínico	Melhora com descontinuação da droga	Melhora com descontinuação da droga
Gravidade de sintomas	Geralmente leve	Geralmente leve
Manifestações cutâneas	5-25% (purpura, fotossensibilidade)	67% (fotossensibilidade)
Febre	40%	50%
Artralgia/artrite	20-60%	30-50%
Mialgia	45-55%	30%
Envolvimento de órgãos internos (renal ou neurológico)	Raro	Raro (7% nefropatia)
Anticorpo FAN	>99%	>99%

Anti-Ro/SSA anti-La/SSB	5%	40%
Anti-histona	aprox. 95%	30-60%
Anti-DNAds	<5%	70-90%
Queda do complemento	<1%	55%

Características entre a DILE clássica e causada por anti-TNFa

Adaptado de Vedove *et al* [2012] e Momen *et al* [2017] .

AUTOR E ANO	IMUNOBIOLOGICO	LATÊNCIA	ACHADOS CLÍNICOS	ANTICORPOS	TEMPO DE MELHORA APÓS CESSAR MEDICAÇÃO
Bentley [2006]	Efalizumabe	8 semanas	Placas anulares em áreas fotoexpostas	FAN positivo 1:160 padrão salpicado anti-La/SSB positivo Anti-histona negativo, anticorpo anti-DNA de cadeia dupla positivo	8 semanas
Lis-Swiety <i>et al</i> [2013]	Rituximabe	2 semanas	Placas eritematosas de formato anular ou oval na face, orelhas, lábios e tronco.	FAN positivo 1:1280 padrão granular fino, anti-Ro/SSA e anti-La/SSB positivos.	Não parou medicação. Acrescentou metilprednisonolona, com melhora clínica em um mês e laboratorial em 6 meses.
Bout-Tabaku, [2009]	Etanercepte	Um ano	Fadiga e queda de cabelo.	Anti-DNA dupla hélice positivo, anti-Ro positivo	n.d*
Quaresma, [2015]	Infliximabe	2 meses	Placas eritematosas, acastanhadas, infiltradas e de superfície rugosa nos lóbulos da face e da orelha	FAN 1:320 padrão periférico.	n.d.*
Momen [2017]	Infliximabe	9 meses	Dor pleurítica, febre, perda de peso e artralgia.	FAN 1:140 padrão nuclear salpicado. Anti-DNA ds positivo.	Um ano.
Magno [2017]	Infliximabe	2 anos	Poliartralgia simétrica.	FAN 1:640 padrão homogêneo Anti-DNA ds positivo. Anti-histona positivo.	10 meses
Schovman, [2017] Caso 1	Infliximabe	7 meses	Trombocitopenia	FAN 1:320 padrão nuclear homogêneo. Anti-DNA ds positivo.	n.d*
Schovman, [2017] Caso 2	Infliximabe	11 meses	Poliartrite, linfopenia, anemia normocrômica e normocrômica	FAN 1:640 padrão homogêneo Anti-DNA ds positivo. Anti-histona positivo.	7 meses

Schovman, [2017] Caso 3	Infliximabe	3 meses	Linfopenia, anemia normocítica e normocrômica	FAN 1:320 não descreve o padrão. Anti-DNA ds positivo.	2 meses.
Tierney [2019]	Ustequinumabe	4 semanas	Prurido e eritema generalizada, com evolução para placas anulares eritematosas na face e tronco.	FAN 1:200 padrão salpicado. Anti-SSA/Ro, anti-SSB/La e anti-Jo1 positivos.	8-10 semanas
Wehrmann, [2017]	Secuquinumabe	5 meses	Placas eritematosas, anulares, bem delimitadas, em face, pescoço e tronco.	FAN 1:1280 não relata o padrão. Anti-ds-DNA, anti-histona, Anti-Ro / Anti-La negativos.	4 semanas
Sheth [2007]	Adalimumabe	10 dias	Placas eritematosas, com fotossensibilidade	FAN 1:80 padrão homogêneo. Anti-histona, anti-DNA ds negativos.	2 semanas
West [2015]	Adalimumabe	2 meses	Eritema malar associado a prurido.	FAN 1:320 padrão salpicado. Anti-Ro positivo, Anti-histona e anti-DNA ds negativos.	3 semanas
Lomicová , [2017]	Adalimumabe	3 meses	Pequenas lesões papuloescamosas confluentes principalmente nos braços, coxas e eritema malar	FAN 1:1000 padrão salpicado, Anti-histona negativo, Anti-DNA dupla hélice negativo.	4 meses
Wilkerson,[2012]	Golimumab	3 semanas	Placas eritematosas, com fotossensibilidade	FAN positivo (título e padrão não descritos) Anti-Ro e anti-LA, anti-histona positivos.	6 semanas
Tarazi [2018]	Abatacept	4 meses	Placas eritematosas anulares em áreas fotoexpostas	FAN 1:640 padrão não descrito, anti-Smith anti-DNA ds e anti-histona positivos. Anti-Ro e anti-La negativos	3 meses

Características dos casos relatados de DILE associados aos imunobiológicos

*N.d.: não descrito, Ref.: referência

10 | CONCLUSÃO

Apesar de infrequente, o lúpus eritematoso induzido por drogas é uma condição reversível, desencadeada após a exposição a medicamentos. Com a introdução das medicações imunobiológicas, a DILE tem sido demonstrada principalmente nos pacientes com uso de anti-TNF. Com isso, o diagnóstico precoce é fundamental, o que implica no

manejo do DILE, que consiste principalmente na descontinuação do medicamento implicado. Espera-se que, no futuro, biomarcadores específicos para DILE sejam descobertos e isso auxilie de forma substancial no diagnóstico desses pacientes.

REFERÊNCIAS

ARAÚJO-FERNÁNDEZ, S.; AHIJÓN-LANA, M.; ISENBERG, D.A. Drug-induced lupus: Including anti-tumour necrosis factor and interferon induced. **Lupus** (2014) 0, 1–9.

ARNAUD, I.; MERTZ, P.; GAVAND, P-E. *et al.* Drug-induced systemic lupus: revisiting the ever-changing spectrum of the disease using the WHO pharmacovigilance database. **Ann Rheum Dis**. Epub ahead of print: [maio, 2020]. doi:10.1136/annrheumdis-2018-214598

BENTLEY, D.D.; GRAVES, J.E.; SMITH, D.I.; HEFFERNAN, M.P. Efalizumab-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. **J Am Acad Dermatol** 2006;54:S242-3.

BORUCKI, R.; WERTH, V.P. Cutaneous lupus erythematosus induced by drugs - novel insights, Expert Review of Clinical Pharmacology, 2019 DOI: 10.1080/17512433.2020.1698290

CHANG, C., GERSHWIN, M.E. Drug-Induced Lupus Erythematosus. Incidence, Management and Prevention. **Drug Saf** 2011; 34 (5): 357-374.

DE BANT, M.; SIBILIA, J.; LEIBILIA J, LOET, X.L., *et al.* Club Rhumatismes et Inflammation. Systemic lupus erythematosus induced by anti-tumor necrosis factor alpha therapy: a French national survey. **Arthritis Res Ther** 2005; 7: R545–51.

BOJINCA, V.C.; BOJINCA, M. GHEORGHE, M. *et al.* Stevens-Johnsons syndrome or drug-induced lupus - a clinical dilemma: A case report and review of the literature. **Biomed Rep**. 2018;9(1):37-41. doi:10.3892/br.2018.1098

BOUT-TABAKU, S.; RIVAS-CHACON, R.; RESTREPRO, R. Systemic lupus erythematosus in a patient with etanercept for polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. **J Rheumatol** 2007.12:2503–2504

DUARTE, A.A. Lúpus eritematoso. In: Durte AA. **Colagenoses e a Dermatologia**. Rio de Janeiro: Di Livros; 2012. p.14-101.

GONNET-GARCÍA, C.; BARNETCHE, T.; RICHEZ, C. *et al.* Antinuclear anti-bodies, anti-DNA and C4 complement evolution in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis treated with TNF blockers. **Clin Exp Rheumatol** 2008; 26: 401–407.

HE, Y.; SAWALHA, A.H. Drug-induced lupus erythematosus: an update on drugs and mechanisms. **Curr Opin Rheumatol** 2018, 30:1-8.

JESSOP, S.; WHITELAW, D.A.; GRAINGE, M.J. *et al.* Drugs for discoid lupus erythematosus. **Cochrane Database Syst Rev** 2017;5:CD002954.

KUHN, A.; ABERER, E.; BATA-CSORGO, Z. *et al.* S2k guideline for treatment of cutaneous lupus erythematosus - guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). **J Eur Acad Dermatol Venereol** 2017;31:389-404.

LEE, H.; KIM, D.S.; CHUNG, K.Y. Adalimumab-induced lupus panniculitis. **Lupus** 2014 23: 1443 DOI: 10.1177/0961203314545411

LIS-SWIETY, A.; BRZEZINSKA-WICSLO, L.; WIDUCHOWSKA, M. *et al.* Subacute cutaneous lupus erythematosus in the course of rheumatoid arthritis: a relationship with TNF- α antagonists and rituximab therapy? **Immunopharmacol Immunotoxicol**, 2013; 35(3): 443–446.

LOMICOVÁ, I. SUCHY, D., PIZINGER, K. *et al.* A case of lupus-like syndrome in a patient receiving adalimumab and a brief review of the literature on drug-induced lupus erythematosus. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, 2017.42(3), 363–366. doi:10.1111/jcpt.12506

MAGNO, V.P.; ANDRADE, C.; FIGUEIRA, R.; *et al.* Infliximab-induced lupus: a case report. **GE Port J Gastroenterol** 2017; 24:84 – 88.

MARZANO, A.V.;TAVECCHIO, S. MENICANTI, C. Et al. Drug-induced lupus erythematosus. **G Ital Dermatol Venereol**. 2014;149(3):301-309.

MOMEN, S. E.; KIRKHAM, B.; BARKER, J. N. *Et al* (2017). *Tumour necrosis factor antagonist-induced lupus: a Critically Appraised Topic*. **British Journal of Dermatology**, 177(6), 1519–1526. doi:10.1111/bjd.15866.

NASSBERGER, L.; SJOHOLM, A.G.; JONSSON, H. *et al.* Autoantibodies against neutrophil cytoplasm components in systemic lupus erythematosus and in hydralazine-induced lupus. **Clin Exp Immunol** 1990; 81:380 – 383.

PRETEL, M.; MARQUÉZ, L.; ESPAÑA, A. Lupus eritematoso inducido por fármacos. **Actas Dermo-Sifilio** 2014; 105: 18–30.

QUARESMA, M.V.; BERNARDES FILHO, F.; OLIVEIRA, F.B. *et al.* Anti-TNF- α and hydralazine drug-induced lupus. **An Bras Dermatol**. 2015;90(3 Suppl 1):S125-9

RAMOS-CASALS, M.; BRITO-ZERÓN, P.; MUNOZ, S. Et al. Autoimmune Diseases Induced by Anti-TNF. **Medicine** Jul 2007, Vol 86, Number 4.

RUSSELL, G.I.;BING, R.F.; JONES, J.A. *et al.* Hydralazine sensitivity: clinical features, autoantibody changes and HLA-DR phenotype. **Q J Med** 1987; 65:845 – 852. 69.

SHETH, N.; GREENBLATT, D.; PATEL, S. *Et al.* Adalimumab-induced cutaneous lupus. **Clin Exp Dermatol** 2007;32:593-4.

SHOVMAN, O.; TAMAR, S.; AMITAL, H. Diverse patterns of anti-TNF- α -induced lupus: case series and review of the literature. **Clin Rheumatol**, 2017. <https://doi.org/10.1007/s10067-017-3884-2>.

SPEIRS, C.; FIELDER, A.H.; CHAPEL, H.*et al.* Complement system protein c4 and susceptibility to hydralazine-induced systemic lupus erythematosus. **Lancet** 1989; 333:922 – 924.

STEIN, J.E.; PATTERSON-FORTIN, J.; BODNAR, B.E. Anti-TNF therapy-induced lupus erythematosus-like syndrome in a patient treated with adalimumab for cutaneous psoriasis. **BMJ Case Rep** 2018;2018.

TARAZI, M.; AIEMPANAKIT, K.; WERTH, V.P. Subacute cutaneous lupus erythematosus and systemic lupus erythematosus associated with abatacept. **JAAD Case rep** 2018; 4:698-700.

TIERNEY, E.; KIRTHI, S.; RAMSAY, B. *et al.* Ustekinumab-induced subacute cutaneous lupus. **JAAD Case Rep** 2019;5:271-3.

VAGLIO, A.; GRAYSON, P.C.; FENAROLI, P. *et al.* Drug-induced lupus: Traditional and new concepts. **Autrev** (2018), doi:10.1016/j.autrev.2018.03.016

VEDOVE, C.D.; SIMON, J.C.; GIROLOMONI, G. Drug-induced lupus erythematosus with emphasis on skin manifestations and the role of anti-TNF α agents. **Journal of German Society Dermatology** 1610-0379/2012 DOI: 10.1111/j.1610-0387.2012.08000.x

WEHRMANN, C.; SONDERMANN, W.; KORBER, A. Secukinumab-induced subacute-cutaneous lupus erythematosus. **Hautarzt** 2018;69:64-6.

WEST, E.S.; NANDA, K.; OFODILE, R.J. *et al.* Adalimumab-Induced Cutaneous Lupus Erythematosus in a 16-Year-Old Girl with Juvenile Idiopathic Arthritis. **Pediatric Dermatology** 2015 Vol. 32 n.4, e140–e144.

WILKERSON, E.; HAZEY, M.A.; BAHRAMI, S. *Et al.* Golimumab-exacerbated subacute cutaneous lupus erythematosus. **Arch Dermatol.** 2012;148(10):1186-1190. doi:10.1001/archdermatol.2012.1856

ZAMORANO, M.A.A.; PEDRERA, R.L.; LOZANO, M.J.C. Lupus inducido por fármacos [Drug-induced lupus]. **Med Clin (Barc).** 2010;135(3):124-129. doi:10.1016/j.medcli.2009.04.035

ÍNDICE REMISSIVO

A

Acolhimento 43, 44, 45, 47, 126, 145, 146, 147, 149, 150, 152, 233, 240, 242, 244
Anestesiologia 13, 18, 20, 164
Angioedema Hereditário 27, 28, 31, 32, 33, 34, 35
Anticoagulantes 36, 37, 38, 39, 250
Asfixia 28, 32, 257, 259, 262, 265
Atenção Primária à Saúde 43, 44, 48, 202, 210, 211, 217, 239, 240
Avaliação Pré-Anestésica 12, 13, 14, 15, 163

B

Bactérias 49, 55, 58, 63, 64, 65, 69, 70, 97, 101, 102, 116
Bactericida 63, 64, 65, 66, 67, 69, 70
Biofilme 49, 50, 56, 57, 58, 63, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 79, 80, 81

C

Câncer 21, 22, 25, 26, 37, 40, 155, 156, 159, 160, 186, 192, 231, 232, 233, 235, 237
Câncer de Pele 21, 22, 24, 25, 26, 192, 232
Candida 49, 50, 51, 52, 53, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62
Candidíase Invasiva 49, 50, 51, 53
Casuística 27, 28
Cirurgia Bariátrica 109, 110, 112, 113, 115, 117, 118, 253
Cirurgia Segura 13, 15, 16, 17, 162
Coagulação Sanguínea 116, 119, 120, 121, 122
Conhecimento 14, 15, 16, 23, 32, 33, 34, 75, 79, 87, 90, 95, 97, 99, 101, 102, 103, 104, 110, 125, 152, 153, 159, 188, 194, 198, 199, 202, 220, 232, 233, 236, 237, 241, 243, 244, 245
Cuidados 13, 15, 18, 31, 32, 52, 54, 55, 56, 69, 79, 91, 98, 152, 174, 182, 210, 211, 239, 242, 243, 245, 246

D

Deficiência Intelectual 85, 257, 258, 263, 265, 266, 267
Deficiências Nutricionais 108, 109, 110, 115, 116, 117
Diabetes Mellitus 54, 72, 73, 74, 75, 81, 82, 83, 95, 96, 97, 98, 99, 104, 106, 107, 110, 113, 164, 165, 177, 208, 239, 247, 248
Dietoterapia 84, 85, 86, 87, 91, 183
Doenças Periodontais 73, 95

E

Envelhecimento 36, 37, 38, 52, 173, 174, 175, 181, 182, 183, 202, 203, 207, 208, 216, 232, 239

Espiritualidade 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135

F

Fabaceae 119, 120

Fenilcetonúrias 85

G

Gestação 124, 125, 126, 127, 130, 131, 133, 134, 135, 261

H

Hidrocolóide 63, 65, 70

I

Idoso 36, 37, 38, 39, 174, 181

Infraestrutura 3, 8, 43, 44, 47

Inibidores 33, 119, 120, 121, 122, 123, 158, 221, 223, 224, 237, 250, 252

K

Kunitz 119, 120, 121, 122, 123

M

Medicina 14, 27, 29, 40, 84, 92, 94, 107, 108, 117, 124, 125, 126, 138, 142, 143, 144, 147, 148, 153, 160, 164, 165, 167, 170, 188, 189, 194, 201, 203, 217, 232, 249, 268

O

Obesidade 109, 110, 113, 114, 117, 154, 156, 158, 182, 204, 205, 208, 239, 253

P

Protocolo 13, 16, 20, 75, 165, 259, 260

Puerpério 124, 127, 132, 135

R

Radiação Ultravioleta 21, 22, 25, 26

S

Saúde Bucal 72, 73, 74, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 95, 97, 98, 100, 101, 102, 103, 104, 233

Serinoproteases 119, 120, 121, 122

Sistema Único de Saúde (SUS) 1, 3, 4, 43, 47, 86, 117, 127, 205, 237, 248

Subdiagnóstico 27, 33

T

Triagem Neonatal 84, 85, 86, 92, 93

Tubo Endotraqueal 49, 50

Tumor 137, 138, 156, 167, 168, 169, 170, 185, 186, 191, 227

U

Unidade de Terapia Intensiva 49, 246

Z

Zonas Urbanas 21

A Medicina imersa em um Mundo Globalizado em Rápida Evolução

2

www.atenaeditora.com.br 

contato@atenaeditora.com.br 

[@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora) 

www.facebook.com/atenaeditora.com.br 

Atena
Editora

Ano 2021

A Medicina imersa em um Mundo Globalizado em Rápida Evolução

2

www.atenaeditora.com.br 

contato@atenaeditora.com.br 

[@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora) 

www.facebook.com/atenaeditora.com.br 

Atena
Editora

Ano 2021