A Medicina imersa em um Mundo Globalizado em Rápida Evolução



A Medicina imersa em um Mundo Globalizado em Rápida Evolução



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

2021 by Atena Editora Shutterstock

Copyright © Atena Editora

Edição de Arte Copyright do Texto © 2021 Os autores Luiza Alves Batista

Copyright da Edição © 2021 Atena Editora Revisão Direitos para esta edição cedidos à Atena

> Os Autores Editora pelos autores.



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licenca de Atribuição Creative Commons. Atribuição-Não-Comercial-Não Derivativos 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

Prof^a Dr^a Dilma Antunes Silva – Universidade Federal de São Paulo

Prof. Dr. Edvaldo Antunes de Farias - Universidade Estácio de Sá

Prof. Dr. Elson Ferreira Costa - Universidade do Estado do Pará

Prof. Dr. Eloi Martins Senhora – Universidade Federal de Roraima

Prof. Dr. Gustavo Henrique Cepolini Ferreira - Universidade Estadual de Montes Claros

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 Goncalves - Universidade Federal do Tocantins

Prof. Dr. Luis Ricardo Fernandes da Costa - Universidade Estadual de Montes Claros

Prof^a Dr^a Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte

Prof. Dr. Marcelo Pereira da Silva - Pontifícia Universidade Católica de Campinas

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

Prof^a Dr^a 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

Prof^a Dr^a 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

Prof^a Dr^a Lina Raquel Santos Araújo – Universidade Estadual do Ceará

Prof. Dr. Pedro Manuel Villa – Universidade Federal de Viçosa

Prof^a Dr^a Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza - Universidade do Estado do Pará

Prof^a Dr^a Talita de Santos Matos - Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro

Prof. Dr. Tiago da Silva Teófilo – Universidade Federal Rural do Semi-Árido



Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior - Universidade Federal de Alfenas

Ciências Biológicas e da Saúde

Prof. Dr. André Ribeiro da Silva - Universidade de Brasília

Profa Dra Anelise Levay Murari - Universidade Federal de Pelotas

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

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

Profa Dra Elizabeth Cordeiro Fernandes - Faculdade Integrada Medicina

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

Profa Dra 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 lara Lúcia Tescarollo - Universidade São Francisco

Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos - Universidade Federal de Campina Grande

Prof. Dr. Jefferson Thiago Souza - Universidade Estadual do Ceará

Prof. Dr. Jesus Rodrigues Lemos - Universidade Federal do Piauí

Prof. Dr. Jônatas de França Barros - Universidade Federal do Rio Grande do Norte

Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior - Universidade Federal do Oeste do Pará

Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza - Universidade Federal do Amazonas

Profa Dra Magnólia de Araújo Campos - Universidade Federal de Campina Grande

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

Profa Dra Maria Tatiane Gonçalves Sá - Universidade do Estado do Pará

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

Prof^a Dr^a Natiéli Piovesan – Instituto Federacl do Rio Grande do Norte

Prof. Dr. Paulo Inada - Universidade Estadual de Maringá

Prof. Dr. Rafael Henrique Silva - Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados

Profa Dra Regiane Luz Carvalho - Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino

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

Profa Dra 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

Prof^a Dr^a 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

Prof^a Dr^a Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte

Prof^a Dr^a Priscila Tessmer Scaglioni – Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dr. Takeshy Tachizawa - Faculdade de Campo Limpo Paulista

Linguística, Letras e Artes

Prof^a Dr^a Adriana Demite Stephani – Universidade Federal do Tocantins

Profa Dra Angeli Rose do Nascimento - Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

Prof^a Dr^a Carolina Fernandes da Silva Mandaji - Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Prof^a Dr^a 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

Prof^a Dr^a 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

Prof^a Dr^a 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/Seccional 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

Prof^a Ma. Aline Ferreira Antunes - Universidade Federal de Goiás

Prof. Me. André Flávio Gonçalves Silva - Universidade Federal do Maranhão

Prof^a Ma. Andréa Cristina Marques de Araújo - Universidade Fernando Pessoa

Prof^a Dr^a Andreza Lopes – Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento Acadêmico

Prof^a Dr^a Andrezza Miguel da Silva - Faculdade da Amazônia

Prof^a Ma. Anelisa Mota Gregoleti – Universidade Estadual de Maringá

Prof^a Ma. Anne 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

Prof^a Ma. Daniela Remião de Macedo - Universidade de Lisboa

Prof^a Ma. Davane 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 Atílio Batista - Universidade Federal de Viçosa

Prof. Me. Felipe da Costa Negrão - Universidade Federal do Amazonas

Prof. Me. Francisco Odécio Sales - Instituto Federal do Ceará

Prof^a Dr^a 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

Prof^a 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

Prof^a Dr^a Juliana Santana de Curcio - Universidade Federal de Goiás

Profa Ma. Juliana Thaisa Rodrigues Pacheco - Universidade Estadual de Ponta Grossa

Prof^a Dr^a Kamilly Souza do Vale – Núcleo de Pesquisas Fenomenológicas/UFPA

Prof. Dr. Kárpio Márcio de Siqueira - Universidade do Estado da Bahia

Prof^a Dr^a 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

Prof^a 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

Prof^a Ma. Marileila Marques Toledo – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri

Prof. Me. Pedro Panhoca da Silva - Universidade Presbiteriana Mackenzie

Prof^a Dr^a 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

Prof^a Ma. Renata Luciane Polsague 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

Prof^a 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



A medicina imersa em um mundo globalizado em rápida evolução

Editora Chefe: Prof^a Dr^a Antonella Carvalho de Oliveira

Bibliotecária: Janaina Ramos **Diagramação:** Luiza Alves Batista

Correção: Mariane Aparecida Freitas

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 / 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 978-65-5706-707-9 DOI 10.22533/at.ed.079210801

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 consequentemente 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 1" 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 consequentemente 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 11
A EFICÁCIA TERAPÊUTICA DA TOXINA BOTULÍNICA EM DISTÚRBIOS AUTONÔMICOS DA DOENÇA DE PARKINSON: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA Ursula Gramiscelli Hasparyk Matheus Augusto Coelho Quitete Clara Calazans de Oliveira Costa Eduarda de Carvalho Maia e Amaral José Henrique Paiva Rodrigues Noele Maria Pereira e Queiroz Regina Safar Aziz Antonio Vitor Moreira Nunes DOI 10.22533/at.ed.0792108011
CAPÍTULO 213
A INFLUÊNCIA DE FATORES DE RISCO NA FORMAÇÃO DA PERSONALIDADE E DESENVOLVIMENTO DO BEBÊ: UM RELATO DE CASO Fernanda Wagner Fragomeni Fernando Brenner Machado Matoso Kátia Bonfadini Pires Luana Vilagran Lacerda Silva DOI 10.22533/at.ed.0792108012 CAPÍTULO 3
Silvia Hiromi Nakashita Carolina Neder dos Santos Pereira Carmen Silvia Martimbianco de Figueiredo Aby Jaine da Cruz Montes Moura DOI 10.22533/at.ed.0792108013
CAPÍTULO 4
ABORTO INDUZIDO E SEUS ASPECTOS PSICOSSOCIAIS Cássia Louise Garcia de Andrade Clara Padovani Callegari Diego Sávio Gonçalves Santos Isabella Cardoso Mira Boy Isabhella Oliveira Marques Pio José Marques Pio II Kelly Cristina Mota Braga Chiepe Marcos Aurélio Ribeiro Pacheco Matheus de Almeida Schittini Otavia de Alvarenga Duarte Victor Rodrigues da Silva DOI 10.22533/at.ed.0792108014

CAPÍTULO 534
ACOMPANHAMENTO À VIVÊNCIA GEMELAR EM VISITAS DOMICILIARES POR ESTUDANTES DE MEDICINA: UM RELATO DE CASO
Maria Antônia Dutra Nicolodi
Letícia Kunst
Cédrik da Veiga Vier
DOI 10.22533/at.ed.0792108015
CAPÍTULO 640
ACOMPANHAMENTO DOMICILIAR DE UMA FAMÍLIA REFUGIADA DA VENEZUELA: UM RELATO DE CASO Eduardo de Marchi Laura Regina Vaccari Annie Cavinatto Maria Luísa Cancian Côcco Kathleen Adrielli Ferreira dos Santos Eduardo Henry Spezzatto Carine Lima Hermes Matheus Galoni Pedrosa Maitê Taffarel Victória Schacker Fernanda Choinacki de Aguiar DOI 10.22533/at.ed.0792108016
CAPÍTULO 744
ALIMENTAÇÃO SAUDÁVEL E AUTOESTIMA Henrique Rodrigues de Souza Moraes Heitor Lovo Ravagnani Gabriela Costa Brito Fernanda Pini de Freitas DOI 10.22533/at.ed.0792108017
CAPÍTULO 851
ALTERAÇÕES CARDÍACAS E DIGESTIVAS CAUSADAS PELA DOENÇA DE CHAGAS E SEUS IMPACTOS NA POPULAÇÃO BRASILEIRA: UMA REVISÃO DE LITERATURA Eduardo Cerchi Barbosa Bruna Abreu Simões Bezerra Cunha Bruna Vieira Castro Luciana Vieira Queiroz Labre DOI 10.22533/at.ed.0792108018
CAPÍTULO 962
ANÁLISE DO PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS PACIENTES SUBMETIDOS A TRANSPLANTE HEPÁTICO DE 2010 A 2017 EM UM HOSPITAL DE REFERÊNCIA DE FORTALEZA Lucas Medeiros Lopes

Helerson de Araújo Leite João Martins Rodrigues Neto

Francisco Italo Rodrigues Lima
Allysson Wosley de Sousa Lima
Igor de Oliveira Tardego João Martins Rodrigues Neto
Cíntia Fernandes Rodrigues Maia
Lucas Lobo Mesquita
Robson de Arruda Azevedo
DOI 10.22533/at.ed.0792108019
CAPÍTULO 1067
ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA, CLÍNICA E HISTOPATOLÓGICA DO ADENOCARCINOMA DO TIPO DIFUSO Débora Vieira da Silva Mariana de Souza Barbosa Gabriela Marini Laviola Débora Salles Andréa Cristina de Moraes Malinverni Daniel Araki Ribeiro Leonardo Cardili Ricardo Artigiani Neto Celina Tizuko Fujiyama Oshima DOI 10.22533/at.ed.07921080110
CAPÍTULO 1181
CLASSES DE MEDICAMENTOS RECONHECIDAS PELOS DISCENTES DE MEDICINA COMO ASSOCIADAS À CEFALEIA POR USO EXCESSIVO DE MEDICAMENTOS Ísis Maia e Silva Janine Maria Oliveira Dias Mariana Cota Bastos DOI 10.22533/at.ed.07921080111
CAPÍTULO 1285
CONHECIMENTO DE ESTUDANTES DAS SÉRIES INICIAIS DA ÁREA DA SAÚDE A RESPEITO DA NORMA REGULAMENTADORA 32 Marissa Suelen Kanitz Fabrício Wilsmann Curi Pereira Gabrielle Garcia Tozzetto Giulia Pietro Biasi Jonas Hantt Corrêa Lima Lúcia Helena Ludwig Brentano Thaís Malickovski Rodrigues Solange Machado Guimarães DOI 10.22533/at.ed.07921080112
CAPÍTULO 1393
EFEITOS DO CONSUMO DE CAFEÍNA DURANTE A GESTAÇÃO: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA DA LITERATURA Vinicius Rodrigues Assunção

Gabriella Lima Chagas Reis Batista Alexandre Oliveira Assunção Maria Letícia Morais Silva Leônidas Barbosa Pôrto Neto Marcelo Hübner Moreira DOI 10.22533/at.ed.07921080113
CAPÍTULO 14105
EPIDEMIOLOGIA DO SARAMPO NO BRASIL 1999 - 2018: OS FATORES QUE INFLUENCIAM O AUMENTO DO NÚMERO DE CASOS Higor Vinícius Rocha Faria Natália Ferreira Bueno Bruna Soares de Sousa Matheus Negreiros Santos Michelle de Jesus Pantoja Filgueira DOI 10.22533/at.ed.07921080114
CAPÍTULO 15116
HEMANGIOMA EM CAVIDADE BUCAL: RELATO DE CASO Letícia de Santana Mascarenhas lan Costa Santos Rodrigo Andrade Lima Vildeman Rodrigues de Almeida Júnior Roberto Almeida de Azevedo DOI 10.22533/at.ed.07921080115
CAPÍTULO 16126
A INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL NA MEDICINA CLÍNICA: PRINCIPAIS AVANÇOS E APLICAÇÕES Benedito Rodrigues da Silva Neto DOI 10.22533/at.ed.07921080116
CAPÍTULO 17134
HEMORRAGIA SUBARACNÓIDEA PERIMESENCEFÁLICA EM GESTANTE NO 3° TRIMESTRE DE GRAVIDEZ: RELATO DE CASO Fabrício Wilsmann Curi Pereira Jonas Hantt Corrêa Lima Lucas Rodrigues Mostardeiro Vitor Leonetti Corrêa Tiago Paczko Bozko Cecchini Victor Viecceli Villarinho Tales Barros Cassal Wandscheer Guilherme Zamboni Villa Eduardo de Marchi Bruna Mirley Cavalcante Barreto Jésica Letícia Gusatti Carolina Lima Pizzato Annoni

DOI 10.22533/at.ed.07921080117

CAPÍTULO 18142
LIGA ACADÊMICA DE ANATOMIA EM NOVA PERSPECTIVA: APRENDIZADO BASEADO EM PROBLEMAS E AÇÃO SOCIAL Lucas Rodrigues Viana César Leoni Bicudo Librelon Clara Ramires de Brito Paulichi Giovanna Alves Capella Yuri Peixoto Telles José Bitu Moreno DOI 10.22533/at.ed.07921080118
CAPÍTULO 19168
PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES COM SÍFILIS GESTACIONAL E CONGÊNITA NO HOSPITAL GERAL ROBERTO SANTOS SALVADOR Linneker Costa Ferreira Claudilson José de Carvalho Bastos Eliana Machado Barreto do Prado Merylin Corrêa Pessanha Lino Silvana D'Innocenzo DOI 10.22533/at.ed.07921080119
CAPÍTULO 20182
OFICINAS "SEXUALIDADE, GRAVIDEZ E DROGADIÇÃO" NA SEMANA DO BEBÊ DE CANELA 2018: COMO OS ADOLESCENTES AVALIAM? Vitor Leonetti Corrêa Fabrício Wilsmann Curi Pereira Tiago Paczko Bozko Cecchini Victor Viecceli Villarinho Tales Barros Cassal Wandscheer Guilherme Zamboni Villa Eduardo de Marchi Jonas Hantt Corrêa Lima Bruna Mirley Cavalcante Barreto Jésica Letícia Gusatti Carolina Lima Pizzato Annoni Lucas Rodrigues Mostardeiro DOI 10.22533/at.ed.07921080120
CAPÍTULO 21189
OFICINAS "SEXUALIDADE, GRAVIDEZ E DROGADIÇÃO" NA SEMANA DO BEBÊ DE CANOAS 2018: COMO OS ADOLESCENTES AVALIAM? Bruna Mirley Cavalcante Barreto Vitor Leonetti Corrêa Tiago Paczko Bozko Cecchini Victor Viecceli Villarinho Tales Barros Cassal Wandscheer Guilherme Zamboni Villa Eduardo de Marchi

Carolina Lima Pizzato Annoni	
Lucas Rodrigues Mostardeiro	
DOI 10.22533/at.ed.07921080121	
CAPÍTULO 22	197
"O QUE IMPORTA É MINHA IMPORTÂNCIA SOBRE SUBJETIVIDADE MASCULINA FRENTE AO CÂNCER Alana Gândara de Jesus Ferreira Sarah Maria Tresena Cardoso Malba Thaã Silva Dias Bruna Fernanda Alves Costa Henrique Andrade Barbosa Carla Mendes Santos Teixeira Álvaro Parrela Piris Pâmela Scarlatt Durães Oliveira	TUDO ISSO": O FENÔMENO DA
Laís Lopes Amaral Laura Lílian Ferreira Silva	
DOI 10.22533/at.ed.07921080122	
CAPÍTULO 23	207
PREVENÇÃO DO CÂNCER DE COLO UTERINO E PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV): REVISÃO INTEGE Linauer Cardoso de Queiroz Junior lury Venâncio Pinheiro Marco Antonio de Matos Leite Matheus Yudi Ishiy Rodrigues Renata Maronna Praça Longhi DOI 10.22533/at.ed.07921080123	
CAPÍTULO 24	210
	HAS DE RASTREAMENTO PARA

Jonas Hantt Corrêa Lima

DOI 10.22533/at.ed.07921080124

CAPITULO 25223
PROJETO DE EXTENSÃO UNIVERSITÁRIA: REALIZAÇÃO DE VISITA DE AÇÃO EDUCATIVA À FEIRA DE SANTA LUZIA, EM BELÉM-PA Renata Cristina Bezerra Rodrigues Clíssia Renata Loureiro Croelhas Renata Suzane e Silva Mercês Jessyca Câmara de Sena Douglas Rafael da Silva Cunha Monique da Costa Lisboa Yasmin Bentes Pinto Bruna Nogueira Raiol Itamara Cirley Lima Barroso Leila Aleixo Oeiras DOI 10.22533/at.ed.07921080125
CAPÍTULO 26235
PROJETO HOSPITAL DO URSINHO: PROMOÇÃO DE SAÚDE NA INFÂNCIA Tassiane Schneider Camila Pedroso Fialho Kátia Bonfadini Pires DOI 10.22533/at.ed.07921080126
CAPÍTULO 27240
RELAÇÃO ENTRE O TABAGISMO NA GRAVIDEZ E TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE (TDAH) Thiago Nuernberg de Moraes Laetitia Moraes Trindade Pedro Henrique Cardoso Dall'Agnol Adele Lanziani Faé Victor Viecceli Villarinho Tales Barros Cassal Wandscheer Eduardo de Marchi Maitê Taffarel Eduardo Henry Spezzatto Matheus Galoni Pedrosa Lucas Inácio Cruvinel Vitor Leonetti Corrêa DOI 10.22533/at.ed.07921080127
CAPÍTULO 28245
TRANSTORNO OBSESSIVO-COMPULSIVO EM PACIENTE COM MIGRÂNEA CRÔNICA TRATADO COM TERAPIA COGNITIVO-COMPORTAMENTAL E TOPIRAMATO: RELATO DE CASO Denise Matheus Gobo Rosemeire Rocha Fukue Camila Naegeli Caverni Thais Rodrigues Villa DOI 10.22533/at.ed.07921080128

CAPÍTULO 29248
USO INDISCRIMINADO DE PSICOESTIMULANTES ENTRE OS ESTUDANTES: REVISÃO DE LITERATURA
Larissa Fonseca Reis
Arthur Souto Silva
Brenda Viana Valadares
Danilo José Ferreira Filho
Gabriel Freitas Librelon
Italo Thiago Tavares Vasconcelos
Maria Rafaela Itabaiana de Oliveira
Marilene Rivany Nunes
Rafael Leite de Oliveira
Vítor Fonseca Carvalho Soares
DOI 10.22533/at.ed.07921080129
SOBRE O ORGANIZADOR262
ÍNDICE REMISSIVO

CAPÍTULO 1

A EFICÁCIA TERAPÊUTICA DA TOXINA BOTULÍNICA EM DISTÚRBIOS AUTONÔMICOS DA DOENÇA DE PARKINSON: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Data de aceite: 04/01/2021 Data de submissão: 15/10/2020

Ursula Gramiscelli Hasparyk

Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais Belo Horizonte – Minas Gerais http://lattes.cnpq.br/0405686516604676 / https://orcid.org/0000-0002-5037-4751

Matheus Augusto Coelho Quitete

Gerais
Belo Horizonte - Minas Gerais
http://lattes.cnpq.br/1573116958604448 /
https://orcid.org/0000-0002-0168-4366

Faculdade de Ciências Médicas de Minas

Clara Calazans de Oliveira Costa

Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais Belo Horizonte – Minas Gerais https://orcid.org/0000-0003-1963-4129

Eduarda de Carvalho Maia e Amaral

Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais Belo Horizonte – Minas Gerais http://lattes.cnpq.br/4865440277136847

José Henrique Paiva Rodrigues

Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais Belo Horizonte – Minas Gerais http://lattes.cnpq.br/6689972277751202

Noele Maria Pereira e Queiroz

Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais Betim - Minas Gerais http://lattes.cnpq.br/4803973969639901

Regina Safar Aziz Antonio

Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais Belo Horizonte – Minas Gerais http://lattes.cnpq.br/5747268798011892

Vitor Moreira Nunes

Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais Belo Horizonte – Minas Gerais http://lattes.cnpq.br/9357527796867818 https://orcid.org/0000-0002-8424-1113

RESUMO: A Doença de Parkinson (DP) é uma doença neurológica degenerativa crônica e progressiva, envolvendo a perda de neurônios dopaminérgicos e o acúmulo de alfa-sinucleínas por diferentes mecanismos fisiopatológicos. Manifesta-se por sintomas motores, como tremor e camptocormia, psiguiátricos, como depressão, e autonômicos, como sialorreia e disfunção urinária. Esses sintomas são incapacitantes e têm grande impacto na qualidade de vida do paciente. O artigo objetiva investigar a fisiopatologia dos sintomas autonômicos da DP e o emprego clínico da Neurotoxina Botulínica (BoNT) no seu tratamento. A metodologia aplicada foi uma revisão sistemática a partir das bases de dados PubMed e Portal CAPES. selecionandose artigos de revisão e ensaios clínicos a partir de 2004, com os descritores: "botulinum toxin", "parkinsonism", "sialorrhea" e "neurogenic bladder". Dez artigos foram selecionados para estudo. Não foram encontrados meta-análises e relatos de caso. O uso terapêutico da BoNT foi aplicado para sintomas autonômicos da DP, como sialorreia, bexiga neurogênica, hiperidrose e disfunções gastrointestinais. Observouse resolução sintomática principalmente para sialorreia, que acomete cerca de 75% dos pacientes com DP e para disfunção urinária, presente em até 71% desses indivíduos. Quando avaliadas pela "AAN Classification Evidence", a primeira foi classificada com Level B de resolução, que requer o mínimo de 1 estudo de classe I e a segunda como Level A, que requer pelo menos 2 estudos de classe I, explicitando a garantia de respaldo científico. A aplicação da BoNT é eficaz e seguro no tratamento dos sintomas autonômicos da DP. Ela permite ampliar os métodos que buscam melhorar a qualidade de vida dos pacientes, sendo destoante dos tratamentos farmacológicos tradicionais e evitando muitos efeitos colaterais destes. Estudos adicionais são necessários para verificar a eficácia, a dose, a formulação e o método utilizados na aplicação e garantir uma terapêutica segura e quiada.

PALAVRAS-CHAVE: Parkinsonismo, toxina botulínica, sialorreia, bexiga neurogênica.

THE EFFICACY OF THERAPEUTIC USE OF BOTULINUM TOXIN IN AUTONOMIC DISORDERS OF PARKINSON'S DISEASE: A SYSTEMATIC REVIEW

ABSTRACT: Parkinson's disease (PD) is a chronic and progressive degenerative disease of the nervous system, related to the loss of dopaminergic neurons and to the accumulation of alpha-synuclein proteins by different pathophysiological mechanisms. It's clinical manifestations include motor symptoms, such as tremor and camptocormia, psychiatric symptoms, such as depression and autonomic symptoms, such as sialorrhea and urinary dysfunction. These symptoms are disabling and have a great impact on the patient's quality of life. This article aims to investigate the pathophysiology of autonomic symptoms of PD and the clinical use of Botulinum Toxin (BoNT) in their treatment. A systematic review was carried out, using the databases PubMed and Portal CAPES, selecting review articles and clinical trials since 2004, with the following descriptors: "botulinum toxin", "parkinsonism", "sialorrhea" and "neurogenic bladder". Ten articles were selected for this study. Meta-analyzes and case reports weren't found. The BoNT therapeutic use has been applied to reduce autonomic symptoms in PD, such as sialorrhea, neurogenic bladder, hyperhidrosis and gastrointestinal dysfunctions. Symptomatic resolution was observed mainly for sialorrhea, which affects about 75% of patients with PD and for urinary dysfunction, present in up to 71%. When assessed by the "Evidence of AAN Classification", sialorrhea was classified with Level B of resolution, which requires a minimum of 1 class I study, and urinary dysfunction as Level A, which requires at least 2 class I studies, demonstrating a need for further scientific support. The therapeutic use of BoNT is effective and safe treating autonomic symptoms of PD, which allows to expand the methods to improve the patients' quality of life, contrasting with the traditional pharmacological treatments and avoiding their side effects. Further studies on efficacy, dosage, formulation and method of application are required to ensure a safe and guided therapeutic use.

KEYWORDS: Parkinsonism, botulinum toxin, sialorrhea, neurogenic bladder.

1 I INTRODUÇÃO

A Doença de Parkinson (DP) é a segunda doença neurológica degenerativa mais comum, atrás apenas da Doença de Alzheimer. Ela se apresenta de forma crônica e progressiva, envolvendo a perda de neurônios dopaminérgicos por diferentes mecanismos fisiopatológicos e a presença de alfa-sinucleína positiva (MILLS et al., 2015; SAKAKIBARA et al., 2016). A apresentação clínica da doença de Parkinson consiste em uma série de sintomas psiquiátricos, como psicose e depressão; motores, como tremor de repouso e bradicinesia, e autonômicos, como incontinência urinária, sialorreia, hipotensão ortostática e constipação (SŁAWEK et al., 2017). Sintomas autonômicos podem ocorrer em qualquer estágio da doença e, inclusive, manifestar-se precocemente quando comparados aos motores. Assim, sua identificação pode permitir o diagnóstico e o tratamento sintomático precoce. Além disso, frequentemente podem comprometer a qualidade de vida do paciente de forma ainda mais significativa que os sintomas motores, assim como constantemente não respondem a antiparkinsonianos clássicos, como Levodopa (MENDOZA-VELÁSQUEZ et al., 2019; MILLS et al., 2015; SAKAKIBARA et al., 2016).

Dentre os sintomas autonômicos da DP, o uso da neurotoxina botulínica (BoNT) é eficaz a nível de bloqueio da neurotransmissão, impedindo a liberação da acetilcolina (ACh) na junção neuromuscular, principalmente nos músculos esquelético e liso. Além disso, é possível, com a aplicação da toxina, inibir a secreção écrina de determinadas glândulas, impedindo, por exemplo, hiperidrose (SŁAWEK et al., 2017).

Após a injeção da toxina, ocorre a dissociação das proteínas acessórias da porção ativa da toxina botulínica, composta por uma cadeia leve e pesada. A cadeia leve da BoNT atua clivando o complexo de proteínas SNARE, composta pela sinaptobrevina, sintaxina e SNAP-25, responsáveis pela liberação de neurotransmissores, resultando no relaxamento muscular ou na inibicão da secreção glandular (SŁAWEK et al., 2017).

O efeito clínico da toxina tem duração de 3-4 meses no músculo esquelético e 6-9 meses no músculo liso e nas glândulas. Esse efeito temporário se dá pela formação de novas juntas sinápticas, regenerando a transmissão colinérgica. Dos 7 sorotipos da BoNT (A-G), apenas dois são comercialmente disponíveis, sendo eles o A, nos nomes de Onabotulinumtoxin, Abobotulinumtoxin, Incobotulinumtoxin e o B, como Rimabotulinumtoxin. Dessas 4 formulações, apenas a última corresponde ao sorotipo B (SŁAWEK et al., 2017). É importante destacar que cada neurotoxina tem características exclusivas com base no peso molecular, proteínas complexantes, início de ação e propriedades de difusão, assim, os agentes não são inteiramente intercambiáveis terapeuticamente (MILLS et al., 2015).

21 MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão sistemática, em junho de 2020, utilizando as bases de dados *PubMed* e *Portal CAPES* (*Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior*). Como estratégia de busca, foram usados os descritores (botulinum toxin), (parkinsonism), (sialorrhea), (urinary bladder neurogenic), pertencentes aos descritores MeSH.

Os artigos selecionados foram artigos de revisão por pares, revisão narrativa, revisão sistemática e ensaios clínicos acerca do uso da BoNT para o tratamento dos sintomas autonômicos da DP, de 2004 a 2019. Foram excluídos artigos publicados anteriormente a 2004 e/ou que fugiam do tema proposto.

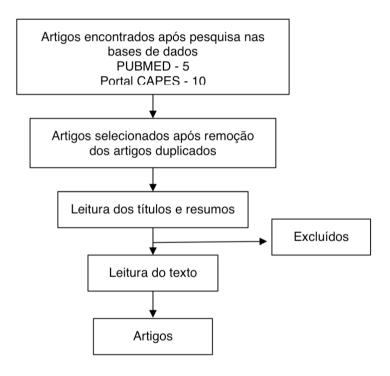


Figura 1. Processo de seleção dos artigos segundo classificação PRISMA.

Ao total, dez artigos foram selecionados para estudo. Não foram encontrados metaanálises e relatos de caso. Os estudos foram selecionados em duas etapas, segundo o fluxograma PRISMA (*Figura 1*). Inicialmente, os estudos foram selecionados após leitura dos títulos e resumos. Em seguida, após a leitura completa dos artigos, selecionou-se os estudos conforme os critérios descritos. Todos os passos foram realizados de forma independente por dois revisores. Após a comparação dos resultados, as discrepâncias foram discutidas com um terceiro revisor para atingir um consenso.

31 RESULTADOS

A Doença de Parkinson é uma doença neurodegenerativa que envolve a degeneração da *pars reticulada* da substância negra e o acúmulo de alfa-sinucleinas em determinados terminais nervosos, causando sintomas motores e sintomas autonômicos (MENDOZA-VELÁSQUEZ et al., 2019; MILLS et al., 2015). Dentre os sintomas não-motores mais comuns, observa-se a excessiva salivação e a disfunção urinária (MILLS et al., 2015).

Sialorreia

Até 75% dos pacientes com DP apresentam sintomas de excessiva salivação associada à flexão cervical e à dificuldade do controle da degluticão (MILLS et al., 2015). Os estudos revisados mostram que a aplicação da BoNT para sialorreia é uma opção segura e eficaz para reduzir a produção e a secreção salivar pelas glândulas parótida, submandibular e sublingual, pelo bloqueio da liberação de acetilcolina nos terminais nervosos autonômicos. Um estudo duplo cego e controlado por placebo indicou melhora significativa no sintoma por aplicações na glândula parótida e submandibular com o sorotipo B da BoNT (MILLS et al., 2015; SŁAWEK et al., 2017). Observou-se uma melhora do efeito da BoNT quando a aplicação é quiada por ultrassom(MILLS et al., 2015). Os sorotipos que mostraram melhor resolução foram a Abobotulinum toxin A e a Rimabotulinum toxin B, com resolução Nível B, ou seja, a aplicação é provavelmente efetiva, enquanto o sorotipo Inconobotulinum toxin A apresentou resolução Nível U, inconclusiva ou insuficiente (CHINNAPONGSE et al., 2012; LAGALLA et al., 2006; MENDOZA-VELÁSQUEZ et al., 2019; ONDO et al., 2004). Lagalla et al. (LAGALLA et al., 2009) utilizou a Onabotulinum toxin A em 32 pacientes com DP e observou uma melhora de 88% nos pacientes que receberam a dose. Por outro lado, no placebo, observou-se melhora de 5%. Os principais efeitos adversos observados foram disfagia e xerostomia, decorrente da aplicação específica nas glândulas salivares (KRISMER et al., 2017; LAGALLA et al., 2006; MILLS et al., 2015; SŁAWEK et al., 2017). Quando decorrente de uma aplicação não específica, observaram-se sintomas semelhantes a de uma síndrome gripal, de 1 a 20% dos pacientes com aplicação da BoNT-A e de 5 a 55% dos pacientes com a aplicação da BoNT-B (MILLS et al., 2015).

Disfunção urinária

Outro sintoma não-motor comum é a disfunção urinária, observada em até 71% do pacientes com DP(MENDOZA-VELÁSQUEZ et al., 2019; MILLS et al., 2015) e compreende manifestações de noctúria, urgência, frequência, obstrução, esvaziamento ou incontinência urinária, podendo ser mistos, caracterizados como LUTS (sintomas do baixo trato urinário) (MILLS et al., 2015; SŁAWEK et al., 2017). Entre esses, o mais comum em DP é a noctúria, que acomete até 85% dos pacientes e é associada a distúrbios do sono, quedas e maiores taxas de mortalidade (SŁAWEK et al., 2017). Esse sintoma é decorrente da hiperatividade do músculo detrusor da bexiga, associada a uma atividade colinérgica do gânglio parassimpático, ramificação dos nervos pélvicos. A noctúria é o

principal sintoma dentre as LUTS e os resultados da terapêutica com a toxina botulínica para essa manifestação mostraram boa eficácia e tolerância em 4 estudos de 2005 a 2012 (CRUZ et al., 2011; EHREN et al., 2007; GINSBERG et al., 2012; SCHURCH et al., 2005) com pacientes que haviam sofrido lesões na medula ou tinham esclerose múltipla. Nesses estudos, observou-se uma melhora de 86% da manifestação e um aumento do volume da bexiga de 40 a 148%. A duração da melhora decorrente da aplicação da BoNT foi de 6 a 9 meses e o sorotipo melhor tolerado foi a Onabotulinum toxin A. Esses efeitos ainda foram corroborados com os resultados positivos de outros 2 estudos de 2009 e 2011 que evidenciaram a eficácia da BoNT na redução da noctúria em pacientes com DP e poucos efeitos adversos (GIANNANTONI et al., 2011; GIANNANTONI et al., 2009; SŁAWEK et al., 2017). Entretanto, a BoNT não é listada como uma diretriz de tratamento para sintomas em DP, uma vez que apenas estudos de classe IV foram realizados.

Disfunções gastrointestinais

O uso da injeção intrapilórica de toxina botulínica para redução sintomática da gastroparesia na DP foi relatada eficaz apenas em dois casos publicados, com o uso de Onabotulinum toxin A. Nos dois casos, observou-se redução do desconforto e dor abdominal, náuseas e perda de peso, além de melhorar o esvaziamento gástrico nos dois casos (GIL et al., 2011). Entretanto, não há artigos duplo-cegos, randomizados e controlados por placebo publicados acerca desse uso. Outro distúrbio do trato gastrointestinal é a constipação, que acomete de 70-80% dos pacientes com DP. O uso da BoNT para tratamento da constipação foi aplicado em apenas dois estudos e apresentou redução dos sintomas em até 77% dos pacientes por até 4 meses, além de apresentar melhores resultados quando realizada guiada por toque anal (SŁAWEK et al., 2017). Há perspectiva desse uso terapêutico, apesar de mais estudos serem necessários para reforçar a evidência científica da aplicação.

Hiperidrose

O uso da BoNT tem sido eficaz no tratamento da hiperidrose essencial, caracterizada por suor excessivo nas palmas das mãos, nos pés ou nas axilas. Tal distúrbio secretor é comum nos pacientes com DP, podendo-se correlacionar a impactos emocionais. A utilização da toxina botulínica no tratamento da hiperidrose, considerando eficácia e segurança, apresenta nível A de recomendação (MILLS et al., 2015). As injeções são múltiplas, intradérmicas, com aplicação prévia de anestesia local. O efeito terapêutico apresenta duração média de 6 a 9 meses (SŁAWEK et al., 2017).

Finalmente, quando avaliadas pela "AAN Classification Evidence", sialorreia foi classificada com Nível B de resolução, e a bexiga hiperativa como Nível A. O Nível A requer pelo menos 2 estudos de classe I, o Nível B requer o mínimo de 1 estudo de classe I ou 2 de classe II e o Nível U configura dados insuficientes ou inconclusivos, explicitando a garantia de respaldo científico (BLOEM et al., 2009; CHINNAPONGSE et al., 2012; CRUZ et al., 2011).

4 I DISCUSSÃO

Os artigos selecionados para revisão não avaliaram o uso da BoNT associado a outras comorbidades. Além disso, também não foi investigada a interação da neurotoxina com fármacos. Focou-se na análise da aplicação de BoNT em pacientes com sintomas não-motores da DP, como a sialorreia e a disfunção urinária.

Srivanitchapoom et al. (SRIVANITCHAPOOM et al., 2014) descreve a sialorreia como um sintoma que compreende a desregulação da função salivar decorrente da disfunção do gânglio parassimpático salivar combinado com o comprometimento da deglutição, da atividade motora da língua e da parte superior do esôfago, e da hipomimia com abertura oral involuntária e com flexão cervical (SRIVANITCHAPOOM et al., 2014). É um sintoma que causa constrangimento social e aumenta o risco de infecção da pele peribucal, com manifestação por dermatite perioral com placas eritematosas e demarcadas (BLOEM et al., 2009). Além disso, coloca o paciente sob risco aumentado de pneumonia aspirativa, uma das maiores causas de morte dos pacientes com DP (SRIVANITCHAPOOM et al., 2014). Os medicamentos usados tradicionalmente são os anticolinérgicos como atropina, glicopirrolato e brometo de ipratrópio (CRUZ et al., 2011). Esses medicamentos, contraindicados em pacientes com glaucoma, podem causar alucinações, comprometimento cognitivo, confusão, tontura, retenção urinária e possível influência na motilidade gastrointestinal, além de possuírem uma tolerância por apenas 70% dos pacientes (SŁAWEK et al., 2017). Dessa forma, o uso da BoNT é interessante para reduzir a necessidade de outros medicamentos contínuos, por ser de longa duração e ter efeitos colaterais leves e pouco frequentes, como boca seca e aumento da viscosidade da saliva (SŁAWEK et al., 2017). Além disso, o uso de toxina botulínica está preconizado para o tratamento de quadros de distonia focal, muito comum em pacientes com DP. Entretanto, estudos correlacionam o uso de toxina botulínica do tipo A com quadros graves de disfagia (KRISMER et al., 2017). A Figura 2 elucida o mecanismo de acão da BoNT para inibir a produção e secreção salivar e a disfunção urinária.

A disfunção urinária nos pacientes com DP ocorre majoritariamente devido à hiperatividade do músculo detrusor. *Sakakibara et al.* (SAKAKIBARA et al., 2016) encontrou que os sintomas urinários de 72% dos pacientes com DP eram devido à hiperatividade do detrusor ou a disfunções do esfíncter externo, devido principalmente a uma atividade colinérgica exacerbada. As LUTS são muito comuns em DP e interferem diretamente na qualidade de vida do paciente. Os medicamentos tradicionais utilizados para reduzir esses sintomas podem causar graves efeitos adversos (SŁAWEK et al., 2017). Apesar de indicarem efetividade e poucos efeitos colaterais, apenas limitados estudos utilizando BoNT para DP foram realizados, sendo uma opção para pacientes refratários a outras medicações (SŁAWEK et al., 2017).

Disfunções gastrointestinais na DP são relativamente frequentes. No caso da gastroparesia, observa-se uma prevalência de 70-100% dos pacientes (HEETUN et al., 2012). Algumas manifestações comuns são retardo do esvaziamento gástrico, dor abdominal, náusea, vômitos e perda de peso (NAROŻAŃSKA et al., 2014; SŁAWEK et al., 2017).

O uso da BoNT é uma opção para pacientes refratários a terapias convencionais, uma vez que é uma terapêutica segura e com poucos efeitos adversos. Por meio desse estudo, foi possível avaliar a aplicação da BoNT em pacientes com sintomas não motores e verificar a relevância dessa técnica terapêutica. Apesar das limitações nas análises de duração do tratamento, dosagem da BoNT e efeitos adversos, o uso da neurotoxina se mostra como uma boa alternativa para esse tratamento.

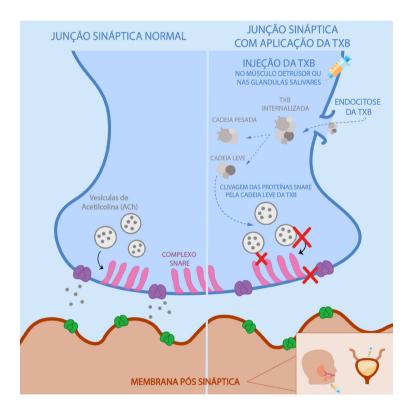


Figura 2. Mecanismo de ação da toxina botulínica para sialorreia e disfunção urinária.

A toxina botulínica é aplicada na área de interesse e endocitada pelas terminações nervosas presentes. Uma vez internalizada, a toxina botulínica é clivada em "cadeia pesada" e "cadeia leve". Assim, a "cadeia leve" se liga com alta especificidade ao complexo da proteína SNARE, sendo a proteína-alvo variável de acordo com o sorotipo da toxina botulínica utilizada. A clivagem proteolítica do complexo proteico SNARE impede a fusão vesicular ao prevenir a ligação da vesícula que contém acetilcolina (ACh) à superfície da membrana celular interna. Quando a aplicação é realizada em músculos, há um estado de paresia muscular, decorrente de uma denervação química. Quando o alvo é uma glândula exócrina, a secreção glandular é inibida. O processo de exocitose de ACh é restituído pela reintegração do complexo SNARE (DRESSLER et al., 2005; SŁAWEK et al., 2017).

Autores/Ano	País	Tipo de estudo	Sintomas autonômicos avaliados no Parkinson	Tipo de Toxina Botulínica analisada
Mendoza-Velásquez et al., 2019	México	Revisão narrativa	Hipotensão ortostática, disfunção urinária (noctúria), constipação, gastroparesia, hipertensão supina, desregulação térmica, disfunção erétil	o Não relatado
Mills et <i>al.</i> , 2014	Estados Unidos	Revisão narrativa	Distonia (cervical, blefaroespasmo, extremidades superiores, membros inferiores, laríngea, oromandibular), camptocormia, tremor mandibular, sialorreia, hiperidrose, disfagia constipação, bexiga neurogênica	Onabotulinumtoxin A,Abobotulinumtoxin A, Incobotulinumtoxin A, Rimabotulinum B
Sławek <i>et al.</i> , 2017	Polônia	Revisão narrativa	Sialorreia, bexiga neurogênica, disfunções gastrointestinais (gastroparesia, constipação funcional), dor, hiperidrose	OnabotulinumtoxinA, AbobotulinumtoxinA, IncobotulinumtoxinA, RimabotulinumtoxinA
Ondo et al., 2004	Estados Unidos Itália	Estudo duplo-cego Estudo duplo-cego	Sialorreia	Rimabotulinumtoxin OnabotulinumtoxinA
Lagalla et al., 2006	Itália	Estudo duplo-cego	Sialorreia	Rimabotulinumtoxin B Rimabotulinumtoxin B
Lagalla <i>et al.</i> , 2009 Chinnapongse <i>et al.</i> ,		Estudo duplo-cego Ensaio Clínico	Sialorreia	OnabotulinumtoxinA
2012 Giannantoni <i>et al.</i> , 2009	Estados Unidos Itália	Ensaio Clínica	Sialorreia	OnabotulinumtoxinA Não relatado
Giannantoni <i>et al.</i> , 2011	Itália	Revisão Narrativa	Disfunção urinária	
Krismer <i>et al.,</i> 2017	Áustria		Disfunção urinária	
			Sialorreia	

Tabela 1. Estudos selecionados para análise do emprego da Toxina Botulínica como terapêutica em sintomas autonômicos na Doença de Parkinson.

5 I LIMITAÇÕES

Devemos tratar como uma limitação que estudos não publicados ou não relevantes podem não ter sido recuperados em nossa pesquisa. Artigos que utilizaram termos muito específicos ou não indexados relacionados a BoNT podem não ter sido detectados por nossa estratégia de pesquisa. Além disso, os artigos tratam dos sintomas autonômicos

de forma diferente e aplicam a BoNT de forma heterogênea, não necessariamente com os mesmos alvos terapêuticos, como no caso da sialorreia, em que diferentes artigos focalizam diferentes glândulas alvo. Deve-se acrescentar também que muitos ensaios utilizam um número de pacientes pequeno, limitando a expressividade dos achados. Por fim, as diferenças múltiplas de formulação e dose da toxina também causam resultados heterogêneos, que não necessariamente refletem a eficácia da terapêutica.

Por fim, apesar da metodologia rigorosa de revisões sistemáticas e medidas abrangentes de recuperação da literatura, ainda é possível que algum estudo não tenha sido recuperado nesta revisão.

61 CONCLUSÃO

Dessa forma, é evidente o caráter debilitante da doença de Parkinson, visto que, além de suas complicações motoras e psiquiátricas, seus sintomas autonômicos comprometem a qualidade de vida daqueles acometidos pela doença e se mostram como de extrema relevância para o manejo e cuidado dos pacientes. Nesse contexto, a toxina botulínica surge como uma alternativa segura e eficaz no tratamento de alguns desses sintomas decorrentes da disfunção sistema nervoso autônomo.

Os resultados aqui descritos devem ser avaliados com cautela, uma vez que os estudos selecionados como referência são heterogêneos quanto aos métodos utilizados e ao número de pacientes participantes, sendo necessárias maiores pesquisas para delimitação de riscos e formulação de diretrizes terapêuticas que atendam às demandas dessa população.

REFERÊNCIAS

- 1. Bloem, B. R.; Kalf, J. G.; Kerkhof, P. C. M.; Zwarts, M. J. **Debilitating consequences of drooling**. Journal Of Neurology, [S.L.], v. 256, n. 8, p. 1382-1383, 3 maio 2009.
- 2. Chinnapongse R, Gullo K, Nemeth P, Zhang Y, Griggs L. **Safety and efficacy of botulinum toxin type B for treatment of sialorrhea in Parkinson's disease: a prospective double-blind trial**. Mov Disord. Fev, 2012.
- 3. Cruz F, Herschorn S, Aliotta P, Brin M, Thompson C, Lam W, Daniell G, Heesakkers J, Haag-Molkenteller C. Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA in patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Eur Urol. Out, 2011.
- 4. Dressler, D; Saberi, F. A.; Barbosa, E. R. **Botulinum toxin: mechanisms of action**. Arq. Neuro-Psiquiatr. São Paulo, v. 63, n. 1, p. 180-185, Mar. 2005.
- 5. Ehren I, Volz D, Farrelly E, Berglund L, Brundin L, Hultling C, Lafolie P. **Efficacy and impact of botulinum toxin A on quality of life in patients with neurogenic detrusor overactivity: a randomised, placebo-controlled, double-blind study.** Scand J Urol Nephrol. 2007.

- 6. Giannantoni A, Conte A, Proietti S, Giovannozzi S, Rossi A, Fabbrini G, Porena M, Berardelli A. **Botulinum toxin type A in patients with Parkinson's disease and refractory overactive bladder**. J Urol. Set, 2011.
- 7. Giannantoni A, Rossi A, Mearini E, Del Zingaro M, Porena M, Berardelli A. **Botulinum toxin A for overactive bladder and detrusor muscle overactivity in patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy**. Out, 2009.
- 8. Gil RA, Hwynn N, Fabian T, Joseph S, Fernandez HH. **Botulinum toxin type A for the treatment of gastroparesis in Parkinson's disease patients.** Parkinsonism Relat Disord. 17 Mai, 2011.
- 9. Ginsberg D, Gousse A, Keppenne V, Sievert KD, Thompson C, Lam W, Brin MF, Jenkins B, Haag-Molkenteller C. **Phase 3 efficacy and tolerability study of onabotulinumtoxinA for urinary incontinence from neurogenic detrusor overactivity**. J Urol.Jun, 2012.
- 10. Heetun ZS, Quigley EM. **Gastroparesis and Parkinson's disease: a systematic review**. Parkinsonism Relat Disord. 18 Jun. 2012.
- 11. Krismer F, Wenning GK. **Multiple system atrophy: insights into a rare and debilitating movement disorder**. Nat Rev Neurol.13 Abr, 2017.
- 12. Lagalla G, Millevolte M, Capecci M, Provinciali L, Ceravolo MG. **Botulinum toxin type A for drooling in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled study**. Mov Disord. Mai. 2006
- 13. Lagalla G, Millevolte M, Capecci M, Provinciali L, Ceravolo MG. Long-lasting benefits of botulinum toxin type B in Parkinson's disease-related drooling. J Neurol. Abr. 2009.
- 14. Mendoza-Velásquez JJ, Flores-Vázquez JF, Barrón-Velázquez E, Sosa-Ortiz AL, Illigens BW, Siepmann T. **Autonomic Dysfunction in α-Synucleinopathies.** Front Neurol. Abr. 2019.
- 15. Mills R, Bahroo L, Pagan F. **An Update on the Use of Botulinum Toxin Therapy in Parkinson's Disease**. Curr Neurol Neurosci Rep. Jan. 2015.
- 16. Narożańska E, Białecka M, Adamiak-Giera U, Gawrońska-Szklarz B, Sołtan W, Schinwelski M, Robowski P, Madaliński MH, Sławek J. **Pharmacokinetics of levodopa in patients with Parkinson disease and motor fluctuations depending on the presence of Helicobacter pylori infection.** Clin Neuropharmacol. Jul-Ago, 2014.
- 17. Ondo WG, Hunter C, Moore W. A double-blind placebo-controlled trial of botulinum toxin B for sialorrhea in Parkinson's disease. Neurology. Jan, 2004.
- 18. Sakakibara R, Panicker J, Finazzi-Agro E, Iacovelli V, Bruschini H; Parkinson's Disease Subcommittee, The Neurourology Promotion Committee in The International Continence Society. **A guideline for the management of bladder dysfunction in Parkinson's disease and other gait disorders**. Neurourol Urodyn. Jun. 2016.

- 19. Schurch B, de Sèze M, Denys P, Chartier-Kastler E, Haab F, Everaert K, Plante P, Perrouin-Verbe B, Kumar C, Fraczek S, Brin MF; Botox Detrusor Hyperreflexia Study Team. **Botulinum toxin type a is a safe and effective treatment for neurogenic urinary incontinence: results of a single treatment, randomized, placebo controlled 6-month study.** Jul, 2005.
- 20. Srivanitchapoom P, Pandey S, Hallett M. **Drooling in Parkinson's disease: a review. Parkinsonism Relat Disord**. Nov, 2014.
- 21. Sławek J, Madaliński M. Botulinum Toxin Therapy for Nonmotor Aspects of Parkinson's Disease. Int Rev Neurobiol. 2017.

ÍNDICE REMISSIVO

Α

Aborto 26, 29, 32, 33, 93, 99, 100

Aborto Induzido 25, 26, 27, 28, 29, 32, 33

Aborto Legal 26, 29, 32

Adenocarcinoma do Tipo Difuso 67, 68

Ambiente Familiar 13, 15

Apego 15, 16, 34, 36, 37, 39

Autoestima 44, 45, 46, 47, 48, 203, 258

В

Bexiga Neurogênica 2, 9

Brasil 13, 16, 17, 19, 21, 22, 23, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 39, 40, 42, 47, 51, 52, 53, 62, 63, 65, 66, 67, 79, 85, 89, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 121, 134, 143, 147, 152, 156, 158, 159, 169, 170, 171, 179, 182, 184, 189, 191, 195, 199, 205, 209, 212, 213, 214, 221, 222, 224, 226, 227, 228, 229, 232, 233, 236, 240, 241, 245, 247, 251, 252, 253, 254, 255

C

Câncer de Próstata 197, 198, 199, 200, 201, 203, 204, 205, 206

Câncer Gástrico 68, 69, 70, 76, 77, 78

Cefaleia 53, 81, 82, 83, 134, 136, 138, 140, 245, 250, 257

Complicações 10, 16, 28, 29, 32, 33, 51, 52, 60, 64, 106, 108, 123, 135, 164, 242

Crescimento Fetal 93, 97

Criação dos Filhos 34

Crianças 13, 14, 15, 17, 19, 20, 21, 23, 34, 36, 37, 38, 39, 44, 49, 97, 98, 99, 100, 110, 168, 171, 173, 174, 175, 177, 178, 221, 224, 235, 236, 237, 238, 240, 241, 243

D

Desenvolvimento 13, 14, 15, 16, 22, 24, 29, 34, 36, 37, 38, 39, 49, 58, 59, 69, 70, 81, 82, 83, 93, 95, 97, 100, 117, 126, 131, 143, 146, 147, 148, 155, 156, 157, 170, 191, 192, 205, 216, 227, 232, 233, 235, 236, 238, 239, 242, 243, 255

Doença de Chagas 51, 52, 61

Ε

Epidemias 105, 106, 107

Epidemiologia 51, 52, 54, 63, 67, 68, 70, 76, 101, 105, 166, 167, 168, 172, 245

Estudantes de Medicina 34, 40, 41, 90, 152, 252, 260 F Família 15, 16, 34, 35, 38, 40, 41, 42, 43, 106, 159, 163, 165, 179, 195, 212, 217, 235, 236, 254 Fígado 62, 63, 65, 66, 117 G Gêmeos 34, 36, 37, 38, 39 Gestação 15, 18, 19, 20, 27, 28, 29, 30, 35, 36, 38, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 104, 123, 134, 135, 136, 138, 139, 140, 141, 170, 173, 181, 183, 187, 212, 240, 242, 243 н Hábitos Alimentares 44, 46, 101 Hemangioma 116, 117, 119, 121, 122, 123, 124 HIV 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 218, 219, 220, 221, 222 L Imigração 43, 105, 114 Imuno-Histoquímica 67, 68, 70, 74 Individualidade 34, 205 M Masculinidade 197, 198, 199, 200, 202, 203, 204, 205, 206 Р Parkinsonismo 2 Prematuridade 34, 38, 93, 95 Psicossocial 13, 26, 152, 154 R Refugiados 40, 41, 42, 43 S

Sarampo 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 113, 114, 115

Sialorreia 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10

Subjetividade 197, 198, 199, 200, 202, 203, 204, 205, 206

Т

Toxina Botulínica 1, 2, 3, 6, 7, 8, 9, 10

Transplante 62, 63, 64, 65, 66

Trypanosoma cruzi 52, 55

TV 17, 19, 21, 22, 192

TV em Crianças 17

V

Vacinas 42, 105, 107, 113, 208, 209

Venezuela 40, 41, 42, 109

Visita Domiciliar 35, 40, 41, 42, 149

A Medicina imersa em um Mundo Globalizado em Rápida Evolução

www.atenaeditora.com.br

contato@atenaeditora.com.br

@atenaeditora 🖸

www.facebook.com/atenaeditora.com.br



A Medicina imersa em um Mundo Globalizado em Rápida Evolução

www.atenaeditora.com.br

contato@atenaeditora.com.br 🔀

@atenaeditora **©**

www.facebook.com/atenaeditora.com.br f

