

MEDICINA:

Aspectos Epidemiológicos, Clínicos e Estratégicos de Tratamento **2**



Benedito Rodrigues da Silva Neto
(Organizador)

Atena
Editora

Ano 2021

MEDICINA:

Aspectos Epidemiológicos, Clínicos e Estratégicos de Tratamento **2**



Benedito Rodrigues da Silva Neto
(Organizador)

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 Internazionale 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
Prof. Dr. Pablo Ricardo de Lima Falcão – Universidade de Pernambuco
Profª Drª Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Rita de Cássia da Silva Oliveira – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof. Dr. Rui Maia Diamantino – Universidade Salvador
Prof. Dr. Saulo Cerqueira de Aguiar Soares – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Profª Drª Vanessa Ribeiro Simon Cavalcanti – Universidade Católica do Salvador
Prof. Dr. William Cleber Domingues Silva – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

Ciências Agrárias e Multidisciplinar

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

Ciências Biológicas e da Saúde

Prof. Dr. André Ribeiro da Silva – Universidade de Brasília
Profª Drª Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás
Profª Drª Daniela Reis Joaquim de Freitas – Universidade Federal do Piauí
Profª Drª Débora Luana Ribeiro Pessoa – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Douglas Siqueira de Almeida Chaves – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
Profª Drª Elizabeth Cordeiro Fernandes – Faculdade Integrada Medicina
Profª Drª Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília
Profª Drª Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina
Profª Drª Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira
Prof. Dr. Fernando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Profª Drª Fernanda Miguel de Andrade – Universidade Federal de Pernambuco
Prof. Dr. Fernando Mendes – Instituto Politécnico de Coimbra – Escola Superior de Saúde de Coimbra
Profª Drª Gabriela Vieira do Amaral – Universidade de Vassouras
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. Helio Franklin Rodrigues de Almeida – Universidade Federal de Rondônia
Profª Drª Iara Lúcia Tescarollo – Universidade São Francisco
Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Jefferson Thiago Souza – Universidade Estadual do Ceará
Prof. Dr. Jesus Rodrigues Lemos – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Jônatas de França Barros – Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas
Profª Drª Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Profª Drª Maria Tatiane Gonçalves Sá – Universidade do Estado do Pará
Profª Drª Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto 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
Profª Drª Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Profª Drª Welma Emidio da Silva – Universidade Federal Rural de Pernambuco

Ciências Exatas e da Terra e Engenharias

Prof. Dr. Adélio Alcino Sampaio Castro Machado – Universidade do Porto
Profª Drª Ana Grasielle Dionísio Corrêa – Universidade Presbiteriana Mackenzie
Prof. Dr. Carlos Eduardo Sanches de Andrade – Universidade Federal de Goiás
Profª Drª Carmen Lúcia Voigt – Universidade Norte do Paraná
Prof. Dr. Cleiseano Emanuel da Silva Paniagua – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Goiás
Prof. Dr. Douglas Gonçalves da Silva – Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Profª Drª Érica de Melo Azevedo – Instituto Federal do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Fabrício Menezes Ramos – Instituto Federal do Pará
Profª Dra. Jéssica Verger Nardeli – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho
Prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas – Universidade Federal de Campina Grande

Profª Drª Luciana do Nascimento Mendes – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Marcelo Marques – Universidade Estadual de Maringá
Prof. Dr. Marco Aurélio Kistemann Junior – Universidade Federal de Juiz de Fora
Profª Drª Neiva Maria de Almeida – Universidade Federal da Paraíba
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Profª Drª Priscila Tessmer Scaglioni – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Sidney Gonçalves de Lima – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista

Linguística, Letras e Artes

Profª Drª Adriana Demite Stephani – Universidade Federal do Tocantins
Profª Drª Angeli Rose do Nascimento – Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro
Profª Drª Carolina Fernandes da Silva Mandaji – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Profª Drª Denise Rocha – Universidade Federal do Ceará
Profª Drª Edna Alencar da Silva Rivera – Instituto Federal de São Paulo
Profª Drª Fernanda Tonelli – Instituto Federal de São Paulo,
Prof. Dr. Fabiano Tadeu Grazioli – Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões
Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Profª Drª Keyla Christina Almeida Portela – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Paraná
Profª Drª Miraniide 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/Seccional Paraíba
Prof. Dr. Adilson Tadeu Basquerote Silva – Universidade para o Desenvolvimento do Alto Vale do Itajaí
Profª Ma. Adriana Regina Vettorazzi Schmitt – Instituto Federal de Santa Catarina
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
Profª Drª Amanda Vasconcelos Guimarães – Universidade Federal de Lavras
Prof. Me. André Flávio Gonçalves Silva – Universidade Federal do Maranhão
Profª Ma. Andréa Cristina Marques de Araújo – Universidade Fernando Pessoa
Profª Drª Andrezza Lopes – Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento Acadêmico
Profª Drª Andrezza Miguel da Silva – Faculdade da Amazônia
Profª Ma. Anelisa Mota Gregoleti – Universidade Estadual de Maringá
Profª 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. Carlos Augusto Zilli – Instituto Federal de Santa Catarina
Prof. Me. Christopher Smith Bignardi Neves – Universidade Federal do Paraná
Profª Drª 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. Edson Ribeiro de Britto de Almeida Junior – Universidade Estadual de Maringá
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
Prof. Me. Francisco Sérgio Lopes Vasconcelos Filho – Universidade Federal do Cariri
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/UFGA
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. Lilian de Souza – Faculdade de Tecnologia de Itu
Profª Ma. Liliani Aparecida Sereno Fontes de Medeiros – Consórcio CEDERJ
Profª Drª Lúvia 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
Prof. Me. Luiz Renato da Silva Rocha – Faculdade de Música do Espírito Santo
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. Dr. Pedro Henrique Abreu Moura – Empresa de Pesquisa Agropecuária de Minas Gerais
Prof. Me. Pedro Panhoca da Silva – Universidade Presbiteriana Mackenzie
Profª Drª Poliana Arruda Fajardo – Universidade Federal de São Carlos
Prof. Me. Rafael Cunha Ferro – Universidade Anhembi Morumbi
Prof. Me. Ricardo Sérgio da Silva – Universidade Federal de Pernambuco
Prof. Me. Renan Monteiro do Nascimento – Universidade de Brasília
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

Medicina: aspectos epidemiológicos, clínicos e estratégicos de tratamento 2

Bibliotecária: Janaina Ramos
Diagramação: Camila Alves de Cremo
Correção: Giovanna Sandrini de Azevedo
Edição de Arte: Luiza Alves Batista
Revisão: Os Autores
Organizador: Benedito Rodrigues da Silva Neto

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

M489 Medicina: aspectos epidemiológicos, clínicos e estratégicos de tratamento 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 978-65-5983-062-6

DOI 10.22533/at.ed.626211205

1. Medicina. 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

De forma geral sabemos que a Epidemiologia “é a ciência que tem como foco de estudo a distribuição e os determinantes dos problemas de saúde – assim como seus fenômenos e processos associados - nas populações humanas”. Ousamos dizer que é a ciência básica para a saúde coletiva, principal ciência de informação de saúde, fornecendo informações substanciais para atividades que envolvem cuidado, promoção de saúde, prevenção e/ou terapia pós dano ou pós adoecimento, envolvendo escuta, diagnóstico e orientação/tratamento.

As Ciências médicas são o campo que desenvolve estudos relacionados a saúde, vida e doença, formando profissionais com habilidades técnicas e atuação humanística, que se preocupam com o bem estar dos pacientes, sendo responsáveis pela investigação e estudo da origem de doenças humanas. Além disso, buscam proporcionar o tratamento adequado à recuperação da saúde.

Ressaltamos com propriedade que a formação e capacitação do profissional da área médica parte do princípio de conceitos e aplicações teóricas bem fundamentadas desde o estabelecimento da causa da patologia individual ou sobre a comunidade até os procedimentos estratégicos paliativos e/ou de mitigação da enfermidade.

Portanto, esta obra apresentada aqui em seis volumes, objetiva oferecer ao leitor (aluno, residente ou profissional) material de qualidade fundamentado na premissa que compõe o título da obra, ou seja, identificação de processos causadores de doenças na população e conseqüentemente o tratamento. A identificação, clínica, diagnóstico e tratamento, e conseqüentemente qualidade de vida da população foram as principais temáticas elencadas na seleção dos capítulos deste volume, contendo de forma específica descritores das diversas áreas da medicina,

De forma integrada e colaborativa a nossa proposta, apoiada pela Atena Editora, consegue entregar ao leitor produções acadêmicas relevantes desenvolvidas no território nacional abrangendo informações e estudos científicos no campo das ciências médicas. Finalmente destacamos que a disponibilização destes dados através de uma literatura, rigorosamente avaliada, fundamenta a importância de uma comunicação sólida e relevante na área médica.

Desejo uma excelente leitura a todos!

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1..... 1

A DIFERENCIAÇÃO *IN VITRO* DE CÉLULAS-TRONCO DE MEMBRANA AMNIÓTICA E TECIDO ADIPOSEO EM CÉLULAS DE LINHAGEM MIOGÊNICA: UMA REVISÃO DOS MÉTODOS DE INDUÇÃO E REVELAÇÃO

Luca Fortes Furtado de Mendonça

Rosana Bizon Vieira Carias

DOI 10.22533/at.ed.6262112051

CAPÍTULO 2..... 10

ABORDAGEM INTEGRATIVA SOBRE OS FATORES DE RISCO DA PSORÍASE E SUAS COMPLICAÇÕES

Ramilli de Araújo Pegado

Túlio Maranhão Neto

Renê Maciel de Sousa Neto

Victoria Thamirys Costa Vilaça

Milena Nunes Alves de Sousa

DOI 10.22533/at.ed.6262112052

CAPÍTULO 3..... 23

ANTICORPOS MONOCLONAIS: HISTÓRICO, ASPECTOS FARMACOLÓGICOS E SUAS APLICAÇÕES TERAPÊUTICAS

Emerson Lucena da Silva

Celina de Jesus Guimarães

Priscilla Nascimento dos Santos

Raquel Nascimento da Silva Roriz

DOI 10.22533/at.ed.6262112053

CAPÍTULO 4..... 40

ASPECTOS PSICOPATOLÓGICOS DE PESSOAS QUE SOFRERAM VIOLÊNCIA SEXUAL NA VIDA ADULTA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Rafael da Silva Pereira Lima

Fernanda Garcia Varga de Sobral

Tamara Melnik

Marco de Tubino Scanavino

DOI 10.22533/at.ed.6262112054

CAPÍTULO 5..... 53

AVALIAÇÃO DA TAXA DE INCIDÊNCIA DE HEPATITE B NO BRASIL, ENTRE O PERÍODO DE 2009 A 2018

Victor de Lima Lacerda

Felipe Xavier Camargo

DOI 10.22533/at.ed.6262112055

CAPÍTULO 6..... 57

CARACTERIZAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA DAS NEOPLASIAS E LESÕES PRÉ-MALIGNAS DO TRATO GASTROINTESTINAL EM UM MUNICÍPIO DO SUDOESTE GOIANO:

ANÁLISE DE 10 ANOS

Leana Ferreira Crispim
Anna Karollinna Pimenta de Paula
Marília Carneiro Viana
Érica Rezende Pereira
Severino Correia do Prado Neto

DOI 10.22533/at.ed.6262112056

CAPÍTULO 7..... 69

ENDOMETRIOSE: DOS SINTOMAS AO TRATAMENTO

Marcella Azevedo Fernandes
Sheila Nascimento de Souza Borges
Aroldo Vieira de Moraes Filho

DOI 10.22533/at.ed.6262112057

CAPÍTULO 8..... 81

ESTRESSE E DEPRESSÃO NO IDOSO: O PAPEL DO ESTRESSE OXIDATIVO ASSOCIADO A INFLAMAÇÃO CRÔNICA

Ivo Emilio da Cruz Jung
Ivana Beatrice Mânica da Cruz
Joana Rosa Rodrigues
Wellington Claudino Ferreira
Barbara O. Turra
Euler Esteves Ribeiro
Thamara Graziela Flores
Fernanda Barbisan

DOI 10.22533/at.ed.6262112058

CAPÍTULO 9..... 102

FATORES DE RISCO PARA DESENVOLVIMENTO DE LESÃO POR PRESSÃO NA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA

Julianna Thamires da Conceição
Elizama Costa dos Santos Sousa
Polyana Coutinho Bento Neri
Cássio Nunes Brasileiro
Jessica de Moura Caminha
Rosane da Silva Santana
Paula Lima da Silva
Joseneide Barbosa de Sousa

DOI 10.22533/at.ed.6262112059

CAPÍTULO 10..... 116

IRISINA, O HORMÔNIO PRODUZIDO NA ATIVIDADE FÍSICA ATUANDO NA DOENÇA MAL DE ALZHEIMER

Guilherme Vilela Rezende
Lorena Motta da Silva
Flávia Cristina Rocha Pereira

Benedito Rodrigues da Silva Neto

DOI 10.22533/at.ed.62621120510

CAPÍTULO 11..... 126

HEPATITE DELTA EM AMBULATÓRIO DE REFERÊNCIA DE MANAUS

Lyrkis Paraense Barbosa Silva Neto

Antonio Solon Mendes Pereira

Diandra Sant'Ana Dutra Barros

Emídio Almeida Tavares Júnior

Karoline Teixeira Loiola

Ketlin Batista de Moraes Mendes

Lina Miyuri Suizu

Patricia Jeane de Oliveira Costa

Yanna Queiroz Pereira de Sá

Arlene dos Santo Pinto

DOI 10.22533/at.ed.62621120511

CAPÍTULO 12..... 137

IMPORTÂNCIA DA ASSISTÊNCIA DE ENFERMAGEM NO ATENDIMENTO PRÉ-HOSPITALAR

Silvana da Silva Rosa

Rita Carla Pereira Batista

Camila Alexandre de Araújo

Maria José Maciel de Oliveira

Palloma Cirimele Lira da Silva

Pamalla Cirimele Lira

Raiza Rafaela dos Santos Cruz

Luana Cristina Gabym Ferreira da Silva

Jamylle Ribeiro dos Santos

Antônio Campoverde

Pollyana Cirimele Lira

DOI 10.22533/at.ed.62621120512

CAPÍTULO 13..... 141

INFLUÊNCIA DA TUBERCULOSE NO COMPROMETIMENTO NEUROLÓGICO DOS INDIVÍDUOS INFECTADOS PELO HTLV-1

Andressa dos Reis Sales

Maria de Lourdes Santana Bastos

Edgar Marcelino de Carvalho Filho

DOI 10.22533/at.ed.62621120513

CAPÍTULO 14..... 153

LEISHMANIOSE VISCERAL: DA EPIDEMIOLOGIA AO TRATAMENTO

Camila Valadares Giardini

Emmy Lorryne Moura Martins

Guilherme Ferreira Fernandes Amaral

Hotair Phellipe Martins Fernandes

Larissa Rocha Brasil

Luma Lainny Pereira de Oliveira
Wynni Gabrielly Pereira de Oliveira
Rosângela do Socorro Pereira Ribeiro

DOI 10.22533/at.ed.62621120514

CAPÍTULO 15..... 164

LIPOMA DE CORPO CALOSO: RELATO DE CASO

Moacir Pereira Leite Neto
Francisco Daniel Bezerra Amorim
Isabela Orieta de Oliveira Macedo
Francisco Marcos Bezerra da Cunha
Isabel Monique Leite Romualdo
Taysa Leite de Aquino

DOI 10.22533/at.ed.62621120515

CAPÍTULO 16..... 171

CARACTERIZAÇÃO DOS CASOS DE SÍFILIS NOTIFICADOS EM UM MUNICÍPIO DO SUL DO BRASIL NOS ANOS DE 2018 E 2019 ATRAVÉS DE FICHAS FÍSICAS DO SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO (SINAN)

Italo Mattos Rinaldi
Bruno Cardoso Schmoeller
Deisy da Silva Fernandes Nascimento

DOI 10.22533/at.ed.62621120516

CAPÍTULO 17..... 178

MENINGITE BACTERIANA INFANTIL: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Rayanni Fernandes
Alecssander Silva de Alexandre
Érica Lucca Nantes
Sílvia Kamiya Yonamine Reinheimer

DOI 10.22533/at.ed.62621120517

CAPÍTULO 18..... 188

O IMPACTO DAS DEFICIÊNCIAS SENSORIAIS MEDIANTE O NEUROENVELHECIMENTO FISIOLÓGICO

Rildo Alves Junior
Anna de Paula Freitas Borges
Jhenefr Ribeiro Brito
Mônia Rieth Corrêa
Gabriela Cunha Fialho Cantarelli Bastos

DOI 10.22533/at.ed.62621120518

CAPÍTULO 19..... 197

PACIENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 2 COM RISCO DE AMPUTAÇÃO DE MEMBROS INFERIORES

Claudia Maria Torre de Carvalho Barbosa

DOI 10.22533/at.ed.62621120519

CAPÍTULO 20.....204

**PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO E CLÍNICO DA SÍFILIS GESTACIONAL NO BRASIL:
REVISÃO INTEGRATIVA**

Antônia Vanessa Leal de Sousa
Yara Cristina Martins de Sousa
Fabrícia Castelo Branco de Andrade Brito
Elizama Costa dos Santos Sousa
Jessica de Moura Caminha
Julianna Thamires da Conceição
Rosane da Silva Santana
Polyana Coutinho Bento Neri
Cássio Nunes Brasileiro
Paula Lima da Silva

DOI 10.22533/at.ed.62621120520

CAPÍTULO 21.....221

PNEUMATOSE INTESTINAL EM IMUNOSSUPRIMIDO: RELATO DE CASO

Wagner de Oliveira Júnior
Marcio Valle Cortez
Raul Rodrigues da Costa Neto
Alexandre Balbino da Costa
Marianna Facchinetti Brock
Ricardo Monteiro da Silva
Renan Danilo Lima da Rocha

DOI 10.22533/at.ed.62621120521

CAPÍTULO 22.....225

PREVALÊNCIA DE LER/DORT EM PROFISSIONAIS BRASILEIROS

Andressa Ribeiro da Costa
Gabriel Antunes Sousa Silva
Nicole Nogueira Cardoso
Raquel Braga Rossi
Vinícius Rodrigues França
Wesley Pereira Duarte
Virgínia Braz da Silva Vaz
Daniel Martins Borges
Bárbara Matos de Moraes
Warley Almeida Quixabeira
Karinny Guimarães Couto
Viviana Cristina de Souza Carvalho

DOI 10.22533/at.ed.62621120522

CAPÍTULO 23.....233

***Pseudomonas aeruginosa*: MECANISMOS DE RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA,
FATORES DE VIRULÊNCIA E SEU IMPACTO CLÍNICO**

Stephanie de Almeida Alves
Francisco Cesar Barroso Barbosa

Ludimila Gomes Pinheiro
Guilherme Mendes Prado
Raquel Oliveira dos Santos Fontenelle

DOI 10.22533/at.ed.62621120523

CAPÍTULO 24.....245

**RELATO DE CASO: TUMOR DESMOIDE – PRINCIPAIS FATORES CONTRIBUINTE
PARA SUA RECIDIVA**

Amanda Brentam Perencini
Cristiane Mara Reis Rodrigues
Tiago Abrão Querino dos Santos
Ingrid de Salvi Coutinho
Natália Tabah Tellini
Marina Parzewski Moreti
Denner Alves Cardoso

DOI 10.22533/at.ed.62621120524

CAPÍTULO 25.....252

**TRATAMENTO DE FÍSTULA ENTEROCUTÂNEA BILABIADA COM CURATIVO A VÁCUO
EM HOSPITAL TERCIÁRIO DE FORTALEZA**

Hannah Rodrigues Fernandes
Marcell Araújo Franco
Mariana Gabriella Correia Viana
Alessandrino Terceiro de Oliveira

DOI 10.22533/at.ed.62621120525

CAPÍTULO 26.....255

UTILIZAÇÃO DE GEL DE GLICOSE NO TRATAMENTO DE HIPOGLICEMIA NEONATAL

Lara Dias de Azevedo
Raphael Del Roio Liberatore Junior

DOI 10.22533/at.ed.62621120526

SOBRE O ORGANIZADOR.....268

ÍNDICE REMISSIVO.....269

CAPÍTULO 3

ANTICORPOS MONOCLONAIS: HISTÓRICO, ASPECTOS FARMACOLÓGICOS E SUAS APLICAÇÕES TERAPÊUTICAS

Data de aceite: 03/05/2021

Data de submissão: 12/02/2021

Emerson Lucena da Silva

Universidade Federal do Ceará, Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos, Faculdade de Medicina Fortaleza – Ceará
<http://lattes.cnpq.br/4258823843339402>

Celina de Jesus Guimarães

Universidade Federal do Ceará, Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos, Faculdade de Medicina Fortaleza – Ceará
Fundação Centro de Controle de Oncologia do Estado do Amazonas (FCECON) Manaus – Amazonas
<http://lattes.cnpq.br/4791108463885660>

Priscilla Nascimento dos Santos

Universidade Federal do Ceará, Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos, Faculdade de Medicina Fortaleza – Ceará
<http://lattes.cnpq.br/3175368534855300>

Raquel Nascimento da Silva Roriz

Universidade Federal do Ceará, Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos, Faculdade de Medicina Fortaleza – Ceará
<http://lattes.cnpq.br/2143284635759207>

células B, que têm como característica uma elevada especificidade e afinidade a seus alvos terapêuticos, possibilitando a um bloqueio na cascata de sinalização e/ou a indução de uma resposta imune de maneira seletiva. Os avanços no desenvolvimento e estudo de novos mAbs abriram caminho para sua utilização no tratamento de diversas doenças, como o câncer, doenças autoimunes, asma e mais recentemente na terapia antiviral contra a COVID-19, doença ocasionada pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2). Devido à grande aplicabilidade terapêutica e especificidade dos mAbs, muitas pesquisas vêm sendo realizadas ao longo das décadas buscando descrever os mecanismos de ação *in vitro* e *in vivo* envolvidos com seu potencial farmacológico e a sua aplicabilidade clínica. Dessa forma, nesse capítulo será abordado um resumo do histórico, desenvolvimento e classificação dos mAbs, assim como seus aspectos farmacológicos e os mecanismos de ação envolvidos com a sua resposta terapêutica. Ainda, foi sintetizado aqui os novos alvos e os desafios da aplicação dessa tecnologia na terapia antiviral. Em suma, apesar do grande número de pesquisas envolvendo os mAbs na clínica, ainda são necessários mais estudos que visem tornar essa tecnologia mais acessível, permitindo assim facilitar a sua utilização no tratamento de pacientes com diversas patologias que se beneficiariam do seu potencial seletivo.

PALAVRAS-CHAVE: Asma. Câncer. Imunoglobulinas. SARS-CoV-2. Terapia-alvo.

RESUMO: Os anticorpos monoclonais (mAbs) são anticorpos gerados por um único clone de

MONOCLONAL ANTIBODIES: HISTORY, PHARMACOLOGICAL ASPECTS, AND THEIR THERAPEUTIC APPLICATIONS

ABSTRACT: Monoclonal antibodies (mAbs) are antibodies generated by a single clone of B cells, which feature a high specificity and affinity to their therapeutic targets, enabling a blockage in the signaling cascade and/or selectively inducing an immune response. Advances in the development and study of new mAbs have led the way for their use in the treatment of several diseases, such as cancer, autoimmune diseases, asthma, and more recently in antiviral therapy against COVID-19, a disease caused by the new coronavirus (SARS-CoV-2). Due to the great therapeutic applicability and specificity of mAbs, many researches have been carried out over the decades seeking to describe the mechanisms of action *in vitro* and *in vivo* involved with their pharmacological potential and their clinical applicability. Thus, this chapter will cover a summary of the history, development, and classification of mAbs, as well as their pharmacological aspects and the mechanisms of action involved with their therapeutic response. Still, the new targets and challenges of applying this technology in antiviral therapy were synthesized here. In summary, despite the large number of research involving mAbs in the clinic, further studies are needed to make this technology more accessible, thus allowing its use in the treatment of patients with various pathologies that would benefit from its selective potential.

KEYWORDS: Asthma. Cancer. Immunoglobulins. SARS-CoV-2. Targeted therapy.

1 | INTRODUÇÃO

1.1 Anticorpos: conceito e descrição

Anticorpos (Abs) são glicoproteínas pertencentes a superfamília de imunoglobulinas (Ig) (proteínas imunes) que são secretadas por Células B (linfócitos B, também chamados de plasmócitos) para identificar, ligar-se e neutralizar organismos estranhos ou antígenos, sendo que a molécula de anticorpo possui uma estrutura de quatro cadeias, consistindo em duas cadeias pesadas idênticas que se estendem por Fab e Fc e duas cadeias leves idênticas associadas apenas ao Fab (BUSS et al., 2012; DELVES et al., 2018).

Em relação à terapêutica, os Abs monoclonais (mAbs) são tipicamente do isotipo g-imunoglobulina (ou IgG - gamaglobulina) (Figura 01). As regiões hipervariáveis de cada cadeia leve se combinam para formar o sítio de ligação ao antígeno, referido como o domínio fragmento de ligação ao antígeno (Fab), enquanto o domínio fragmento cristalizável (Fc) responsável pela função efetora é composto por dois domínios constantes (ECKER; JONES; LEVINE, 2015).

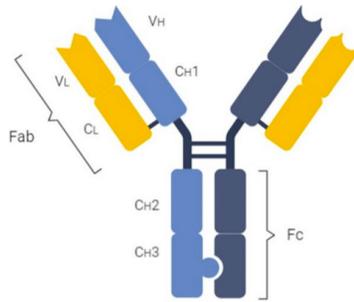


Figura 01 - Os anticorpos são constituídos de domínios constantes (C) e variáveis (V), apresentando cadeias leves (L) e pesadas (H).

Fonte: Adaptada de BUSS et al., 2012.

1.2 Breve histórico

Em 1901, Emil Adolf von Behring (Figura 02) recebeu o primeiro Prêmio Nobel em Fisiologia ou Medicina por sua descoberta da antitoxina diftérica, substância que demonstrou ter especificidade para uma toxina em relação a outra, foi denominado “Antikörper” ou “anticorpos” posteriormente. Enquanto o material que pode induzir a formação de anticorpos foi denominado “Antisomatogen” e “Immunkörperbildner”, finalmente foi chamado de “antígeno” anos depois. Na verdade, a interação anticorpo-antígeno não é apenas um mecanismo de defesa imunológica crucial no corpo humano, mas também um dos mais importantes princípios da metodologia e técnica de imunoensaio moderna (GAO et al., 2018).



Figura 02 - Emil Adolf von Behring (Ławice, 15 de março de 1854 — Marburg, 31 de março de 1917) foi um microbiologista alemão, nascido na Prússia. Considerado um dos precursores da imunologia, foi o primeiro a ser agraciado com o Nobel de Fisiologia ou Medicina, em 1901, por seu trabalho no desenvolvimento da terapia de soro contra difteria.

Fonte: Wikipédia, 2019.

No entanto, foi no ano de 1987 que, Susumu Tonegawa recebeu o Prêmio Nobel de 1987 em Fisiologia ou Medicina pela “sua descoberta do princípio genético de produção da diversidade de anticorpos”, que está assim descrito por (DELVES et al., 2018, p. 64):

“Em seu artigo publicado em 1976, Tonegawa realizou uma análise Southern blot do DNA digerido pela enzima de restrição de células linfoides e não linfoides para demonstrar que os genes variáveis e constantes das imunoglobulinas estão distantes uns dos outros no genoma da linhagem germinativa. O DNA de embriões revelou dois componentes quando hibridizado com sondas de RNA específicas para: (I) ambas as regiões variáveis e constantes e (II) apenas a região constante, enquanto ambas as sondas estavam localizadas em uma única banda quando hibridizadas para o DNA de uma célula de plasmocitoma produtora de anticorpos. Tonegawa sugeriu que os padrões diferenciais de hibridização poderiam ser explicados se os genes variáveis e constantes estivessem distantes uns dos outros no DNA da linhagem germinativa, mas que se aproximavam para codificar o gene completo das imunoglobulinas durante a diferenciação dos linfócitos.”

Em 1975, Kohler e Milstein, foram os primeiros a descrever a produção *in vitro* de mAbs híbridos de murinos, sendo este o primeiro importante passo para o desenvolvimento de mAbs humanos como terapêutica, e no final da década de 1980 os mAbs murinos (sufixo: -omab) estavam em desenvolvimento clínico; no entanto, eles tinham desvantagens significativas, pois mAbs murinos são frequentemente associados a reações alérgicas e à indução de anticorpos antidrogas (ADAs). Eles também exibem um tempo de meia-vida relativamente curto no organismo humano em comparação com a IgG humana (BUSS et al., 2012).

O método desenvolvido por Milstein e Köhler, consistia em produzir, por meio de ratos imunizados, um hibridoma imortalizado, a fusão de um clone linfocítico particular com uma célula tumoral imortalizada. Isso originou um método de produção de anticorpos monoclonais (mAb) – uma única espécie de anticorpo monovalente – em grande abundância *in vitro*. A linhagem celular do hibridoma poderia ser retida e expandida indefinidamente ao mesmo tempo que se preservaria a integridade do seu produto (RITTER et al., 2020).

O desenvolvimento comercial de anticorpos monoclonais terapêuticos começou no início de 1980 e, em 1986, o primeiro anticorpo monoclonal terapêutico, Orthoclone OKT3, foi aprovado para a prevenção da rejeição do transplante renal. Desde a aprovação de OKT3, anticorpos monoclonais terapêuticos e produtos relacionados a antibióticos, como proteínas de fusão Fc, fragmentos de anticorpos, e conjugados anticorpo-droga (coletivamente referidos a seguir como produtos de anticorpos monoclonais) cresceram para se tornar o classe dominante de produtos no mercado biofarmacêutico (ECKER; JONES; LEVINE, 2015).

Atualmente, os anticorpos monoclonais são aprovados para o tratamento de inúmeras doenças, tais como: hemoglobinúria paroxística noturna ou síndromes periódicas associadas à criopirina; alguns tipos de cânceres e esclerose múltipla ou até milhões de

pacientes com doenças como asma e artrite reumatoide, e ainda mais recentemente para terapia da COVID-19 (ECKER; JONES; LEVINE, 2015; SHANMUGARAJ et al., 2020).

1.3 Nomenclatura e fabricação

Os Mabs totalmente murinos (100% de proteínas de camundongos, MOMAB) apresentam tempo de meia-vida ($t_{1/2}$) curto nos seres humanos, tornando a sua capacidade de ativar os mecanismos efetores imunes limitada (BRUNTON; HILAL-DANDAN; KNOLLMAN, 2019). Para melhorar a resposta terapêutica, foram desenvolvidos os XIMABs contendo 33-34% de proteínas murinas (quiméricos) e o restante humano. Mais recente surgiram os Mabs com apenas 5 à 10% de proteínas de camundongos (ZUMAB) chamados também Mabs humanizados representando 32% desses fármacos, e os 100% humanizados, os UMABs, estes apresentando apenas seqüências genética humana, representam 54% do mercado (GRILO; MANTALARIS, 2019) (Figura 03).

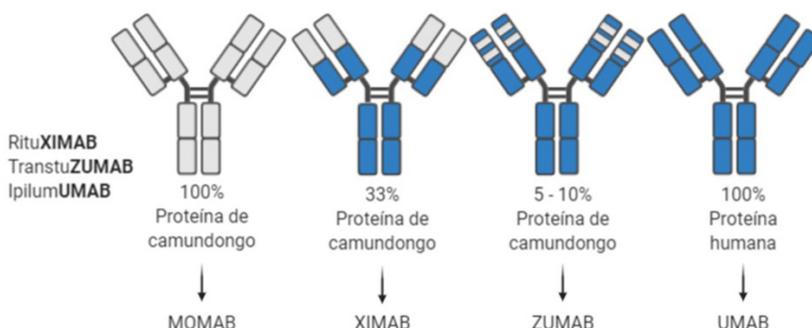


Figura 03 - Classificação e exemplos de anticorpos monoclonais.

Fonte: Adaptada de WISEMAN, 2015.

Para sermos mais específicos, o Cetuximabe, que é um anticorpo monoclonal quimérico dirigido contra o domínio extracelular do EGFR; atualmente, está aprovado para uso em associação com o Irinotecano para casos refratários de câncer de cólon metastático, ou como monoterapia para pacientes considerados refratários ao Irinotecano. Há evidências crescentes de que o Cetuximabe possa ser associado com segurança e de modo efetivo à quimioterapia à base de Irinotecano e Oxaliplatina no tratamento de primeira linha do câncer colorretal metastático (KATZUNG, 2017).

1.4 Terapias Alvo Dirigidos

De acordo com Brunton; Hilal-Dandan e Knollman (2019), os anticorpos monoclonais exercem potencial antitumoral (podem matar as células tumorais por meio de uma variedade de mecanismos [p. ex., citotoxicidade celular dependente de anticorpos

{ADCC}, citotoxicidade dependente do complemento {CDC} e indução direta da apoptose por ligação ao antígeno]), bem como outros antígenos ao bloquear a função dos receptores de superfície celular e ao recrutar células imunes e o complemento para o complexo antígeno-anticorpo. Eles podem ser preparados para transportar toxinas ou radionuclídeos até as células de interesse, aumentando, assim, seus efeitos citotóxicos. Em geral, são específicos para um único receptor, apresentam t1/2 plasmática prolongada e só exigem administração intermitente.

2 | FARMACOLOGIA

Os mABs são imunoglobulinas produzidos para reagir com antígenos específicos de certos tipos de células e reconhecer um alvo único (VIDAL et al, 2018), com o avanço da tecnologia para produção de medicamentos, atualmente é possível produzir mABs com especificidade para inúmeros antígenos.

No Brasil, há registro de comercialização de 34 mABs com finalidades antineoplásica, imunossupressora, antitrombótico, tratamento de doenças ósseas, entre outras (VIDAL; FIGUEIREDO; PEPE, 2018). O importante é reconhecer que mABs são macromoléculas que possuem alta afinidade e especificidade com seus respectivos receptores e que isso determina sua importância terapêutica.

A farmacologia dos mABs é complexa, uma vez que eles podem ter múltiplos modos de ação, em parte devido às interações complexas fármaco-receptor, exibindo muitos desses fármacos curvas log dose-resposta não lineares, existe uma única dose biológica ótima em vez dos efeitos proporcionais que estamos habituados ao lidar com fármacos de moléculas pequenas, o mecanismo de ação e a sua afinidade dependem diretamente do receptor ao que estará associado. Quanto aos aspectos farmacocinéticos, não é possível prever reações baseadas nos conceitos de metabolismo de fase 1 e fase 2, pois são proteínas e é mais provável que a degradação através de reações proteolíticas seja a via mais importante para a eliminação (RITTER et al., 2020).

Anticorpos terapêuticos são proteínas multifuncionais que se ligam ao receptor através de cadeias Fab, enquanto também se ligam a componentes na região Fc e apresentam pelo menos sete mecanismo de ação distintos, que incluem: bloqueio direto da interação ligante-receptor, por exemplo Bevacizumabe que interage com fator de crescimento vascular endotelial, impedindo sua interação com receptor específico; agonista de receptor que sinaliza transdução de sinal; citotoxicidade celular dependente de anticorpo; fagocitose celular dependente de anticorpo; citotoxicidade complemento dependente; indução de morte celular direta; inibição de atividade enzimática, por exemplo Trastuzumabe (Figura 04) que impede a formação homo e heterodímeros e conseqüentemente impedindo a fosforilação de receptores enzimáticos (GEMMETE; MUKHERJI, 2011; STROHL; STROHL, 2012).

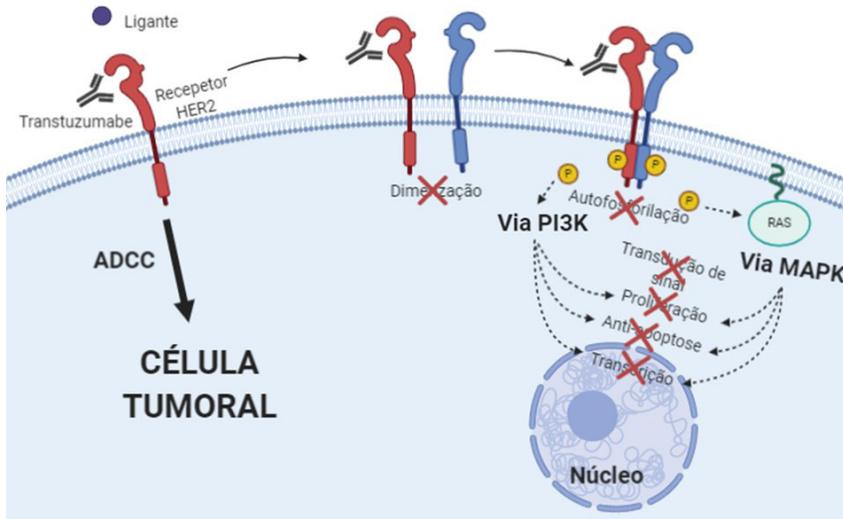


Figura 04– Mecanismo de ação Trastuzumabe.

Fonte: Adaptada de GEMMETE; MUKHERJI, (2011).

Quando se trata da interferência e vírus na célula, o anticorpo monoclonal pode atuar por três mecanismos diferentes: inibindo a ligação do vírus a receptores de superfície celular através da ligação direta na superfície do vírus; neutralização e mudança conformacional da membrana; e por fim inibição ou imobilização dos vírus descendentes (COELHO, 2014).

3 I TERAPIAS COM ANTICORPOS MONOCLONAIS

Como visto, os avanços nos estudos relacionados a produção de anticorpos monoclonais (mAbs) permitiu a criação de anticorpos mais específicos, que podem ser produzidos em larga escala, aumentando as possibilidades de pesquisas e do seu uso clínico. Até 2019, cerca de 570 terapias utilizando os mAbs já haviam sido avaliados em estudos clínicos por empresas farmacêuticas e em 2020, setenta e nove se encontravam em estágios finais de estudo, cerca de três vezes o montante de 2010 (KAPLON et al., 2020).

Apesar de uma grande porcentagem das terapias que utilizam mAbs terem sido estudadas com alvo na oncologia, doenças autoimunes, terapias com base no tratamento da asma, entre outras, também se beneficiam da capacidade terapêutica dessa tecnologia (BERGER; SHANKAR; VAFI, 2002; DREWE; POWELL, 2002; LU et al., 2020).

3.1 Câncer

As células tumorais têm como uma das suas característica a capacidade de conseguir escapar do sistema imune, propiciando a manutenção do seu crescimento

desordenado e a formação de metástases (HANAHAN; WEINBERG, 2011). O tratamento oncológico padrão consiste na remoção cirúrgica do tumor e/ou a utilização de quimio e radioterapia para destruição das células tumorais. Entretanto, esses procedimentos podem levar a recidivas e a falta de seletividade culmina no desenvolvimento de efeitos adversos durante o tratamento (MAEDA; KHATAMI, 2018). O estudo de modificações nos mAbs permitiu a delimitação de alvos específicos, e a conjugação com compostos citotóxicos, toxinas ou radioisótopos produzindo imunocombinados, levando a um aumento na atividade antitumoral (GAN et al., 2017).

Os mAbs podem atuar por mecanismos diferentes para produzir o efeito terapêutico desejado. Um desses mecanismo é a neutralização do receptor, levando ao fim da cascata de sinalização, como exemplo de mAbs e os receptores aos quais se ligam temos: Cetuximabe - EGFR, Trastuzumabe - HER2, Rituxumabe - CD20, Ramucirube - VEGF-R2, entre outros (HAFEEZ; GAN; SCOTT, 2018).

A citotoxicidade mediada por células dependente de anticorpos (ADCC) consiste na capacidade dos anticorpos específicos direcionarem as células efectoras do sistema imunológico, como as células NK, até as células tumorais. As células imunes uma vez ativadas levam a morte das células neoplásicas através da liberação de citocinas (LO NIGRO et al., 2019; SCOTT; WOLCHOK; OLD, 2012). Anticorpos originalmente conhecidos por neutralizarem receptores, como o caso do Cetuximabe – EGFR, mostraram possuir um mecanismo terapêutico adicional via ADCC (KURAI et al., 2007).

Os mAbs podem ainda bloquear a função dos receptores inibitórios como CTLA-4 (Ipilimumabe), PD-1 (Nivolumabe, Pembrolizumabe), LAG-3, TIM-3, BTLA e VISTA que são expressos na membrana das células do sistema imune, como visualizado na Figura 05. Esses receptores quando ligados a ligantes presentes na superfície das células tumorais inibem a função imune e suprimem a atividade de células T, células B e/ou de células NK (HAFEEZ; GAN; SCOTT, 2018). Os mAbs também podem ser desenhados para ativar moléculas coestimuladoras como OX40 (Anti-OX40), ICOS (Anti-ICOS), 4-1BB (Urelumabe), GITR (Anti-GITR) e CD40 (Anti-CD40) presentes nas células imune. Entretanto, apesar do sucesso de algumas dessas moléculas nas fases clínicas de estudo, o mAb TGN1412 (Anti-CD28) levou a inflamação sistêmica severa em pacientes saudáveis durante a fase 1 de teste (FRADET et al., 2019).

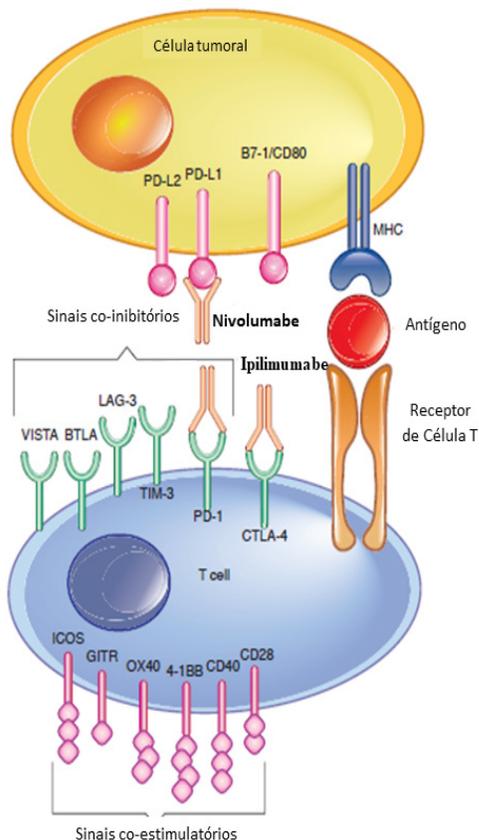


Figura 05 – Mecanismos de regulação imunológica por mAbs no câncer. A ativação de células T depende de dois sinais. O primeiro sinal ocorre quando o receptor da célula T se liga ao antígeno apresentado pelo complexo de histocompatibilidade (MHC) I ou II. O segundo co-estimulatório se inicia quando CD28 se liga a B7-1/CD80 ou a B7-2/CD86. A ativação desses sinais leva a ativação das células T e a sua proliferação. Os mAbs podem ser modificados tanto para ativar moléculas co-estimulatórias (ICOS, GITR, OX40, 4-1BB, CD40, CD28) como para inibir reguladores negativos (CTLA-4 e PD-1) de células imunes, levando assim a ativação de células efetoras contra as células tumorais.

Fonte: Adaptada de HAFEEZ; GAN; SCOTT, 2018.

3.2 Doenças autoimunes

Originalmente as doenças autoimunes são tratadas com medicamentos imunossupressores que geram diminuição na resposta imune de maneira não específica. A utilização desses medicamentos por um longo período pode levar a uma série de efeitos adversos. Com base nisso, estudos de caracterização de vias de sinalização imune permitiram o desenvolvimento de terapias baseadas nos mAbs (BERGER; SHANKAR; VAFI, 2002; HAFEEZ; GAN; SCOTT, 2018).

O TNF- α é uma citocina expressa por macrófagos ativados, linfócitos e outros tipos celulares em estágios iniciais do processo imune inflamatório (HORIUCHI et al., 2010). Em síndromes autoimunes como a doença de Crohn, colite ulcerativa, artrite reumatoide e artrite psoriática o desenvolvimento de anticorpos monoclonais inibidores de TNF- α como o Infliximabe (Figura 06-A), Adalimumabe e Golimumabe demonstraram elevado sucesso no tratamento, em alguns casos como do Golimumabe foi verificado quando combinado com o metotrexato inibe a produção de proteínas pro-inflamatórias e a ativação de células T, tendo assim um sinergismo no seu efeito imunomodulador (HAFEEZ; GAN; SCOTT, 2018).

Interleucinas (IL) são citocinas que tem papel na diferenciação e ativação do sistema imune, dessa forma, são alvos específicos dos mAbs como Canakinumabe (IL-1), Dacizumabe (IL-2), Tocilizumabe (IL-6) (Figura 06-B), Ustekinumabe (IL-12 e IL-23), Secukinumabe (IL-17) e os Guselkumabe e Tidarizumabe (IL-23). Esses têm sido utilizados em esquemas de tratamento para doenças autoimunes como doença de Crohn, artrite reumatoide, psoríase entre outras (SANDBORN et al., 2012).

Os linfócitos B têm a função de produzir anticorpos contra infecções, além disso, agem como células apresentadoras de antígenos ativando outras células do sistema imune, como as células T. Essa ativação leva a produção de citocinas como interleucinas (IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 e TNF- α) (HAFEEZ; GAN; SCOTT, 2018). A diminuição específica da atividade das células B têm sido associadas com a melhora clínica de pacientes portadores de doenças autoimunes. Como visualizado na Figura 06-C abaixo, o mAb Belimumabe têm a capacidade de se ligar ao estimulador de linfócitos B (BLyS) impedindo sua ligação ao receptor e prevenindo a estimulação imune desse tipo celular, estudos demonstraram o sucesso do tratamento com esse mAb para a terapia dos lúpus eritematoso sistêmico (ENGEL et al., 2011).

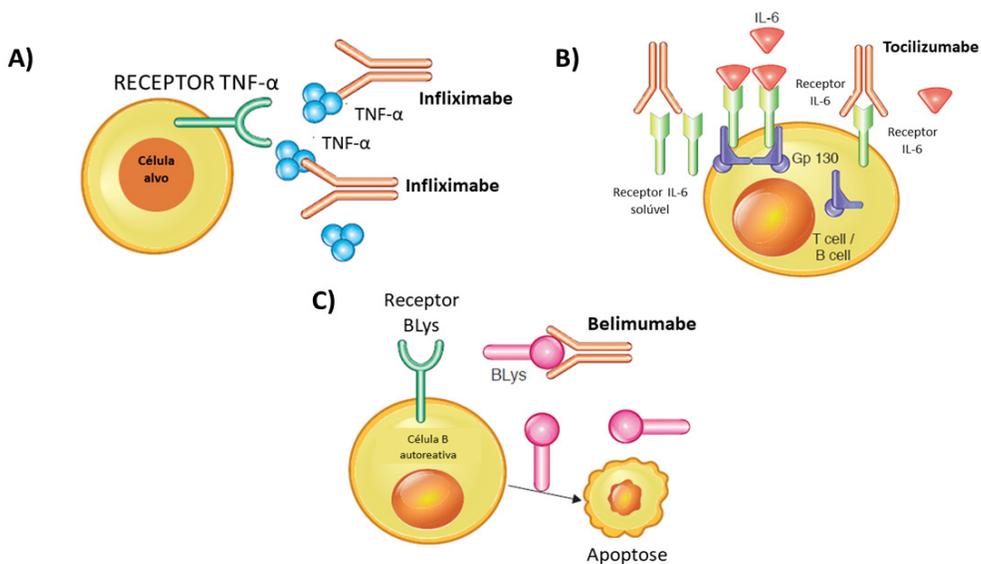


Figura 06 – Mecanismos de ação dos mAbs em doenças autoimunes. A) Infiximabe neutraliza a citocina TNF- α solúvel, inibindo sua ligação ao receptor e seu efeito biológico. B) O Tocilizumabe se liga ao receptor de interleucina IL-6 na superfície celular e/ou no receptor solúvel inibindo a ativação da cascata imune subsequente. C) O mAb Belimumabe se liga aos estimulador solúvel de linfócitos B (BLys) e inibe sua sinalização celular.

Fonte: Adaptada de HAFEEZ; GAN; SCOTT, 2018.

3.3 Asma

A asma pode ser caracterizada como uma doença na qual ocorre a inflamação das vias aéreas e hiperatividade brônquica, levando a limitação do fluxo de ar e obstrução das vias aéreas (STEPHENSON, 2017). Os pacientes portadores de asma podem ser divididos em dois grupos principais: pacientes com asma do tipo 2 e pacientes com asma não-tipo 2, sendo a inflamação eosinofílica uma das características do tipo 2 (WOODRUFF et al., 2009). O tratamento da asma se baseia no controle dos sintomas, na redução dos riscos de futuras exacerbações e, em casos de crise severa, na utilização de corticoides inalatórios (EDRIS et al., 2019; LAI et al., 2009). Pacientes asmáticos que apresentam aumento na concentração de células T auxiliares (Th2) apresentam boa resposta a utilização de corticoides inalatórios. Entretanto, um subgrupo desses pacientes necessita de dosagens muito altas desses imunomoduladores, ou ainda, apresentam sintomas persistentes mesmo com o uso regular de medicação (COWAN et al., 2010; FAHY, 2015).

Dessa forma, o desenvolvimento de terapias com a utilização de mAbs com alvo em vias inflamatórias específicas tem demonstrando sucesso, principalmente no tratamento da asma do tipo 2 (COWAN et al., 2010; FLOOD-PAGE et al., 2007). Como visualizado na Figura 07, o bloqueio de citocinas como a linfopietina estromal tímica (TSLP) expressa por

células epiteliais, de interleucinas (IL-4, IL-5, IL-13) e/ou dos seus receptores em células do sistema imune e do músculo liso de células das vias aéreas, assim como da imunoglobulina E (IgE) que tem papel na reação exacerbada em doenças alérgicas ajudam a diminuir a hiperatividade do sistema imune frente a alérgenos ambientais, mostrando assim a possibilidade dessas terapias para o manejo e tratamento de pacientes com asma do tipo 2 (EDRIS et al., 2019; STEPHENSON, 2017).

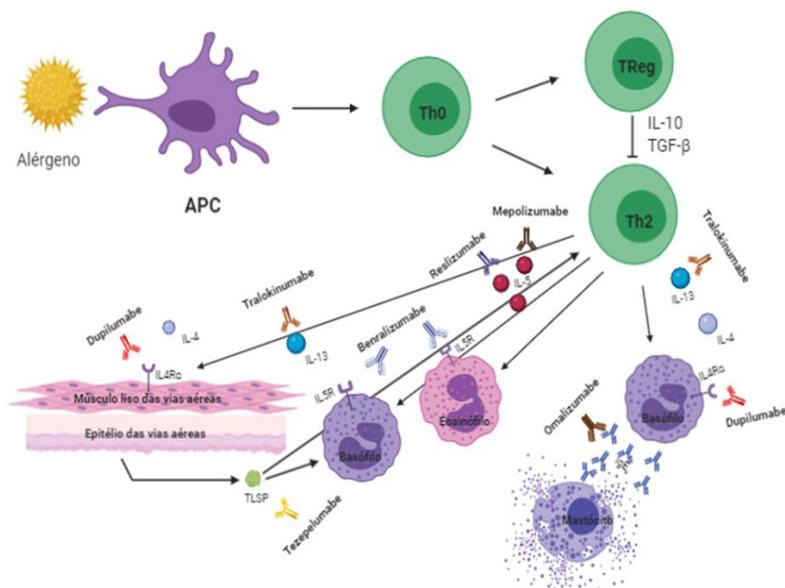


Figura 07 – Mecanismos de ação dos mAbs na asma do tipo 2. Os mAbs podem se ligar de maneira específica a citocinas como TSLP, interleucinas impedindo sua ligação a receptores e assim evitando a cascata de inflamação característica do processo alérgico asmático. Esses também podem se ligar a receptores presentes em células do músculo liso das vias aéreas e em células efectoras do sistema imune (Basófilos, eosinófilos, mastócitos) e a IgE. APC: Célula apresentadora de antígenos; Th: Linfócito T helper (auxiliar); T Reg: Linfócito T regulador; IL: Interleucina; TSLP: Linfopoietina estromal tímica; IL5R: receptor de IL-5; IL4Rα: Receptor de IL4α; IgE: Imunoglobulina E.

Fonte: Adaptada de STEPHENSON, 2017.

4 | TRABALHOS RECENTES E PERSPECTIVAS

A imunoterapia é um campo da medicina que evoluiu rapidamente e o número de anticorpos monoclonais aprovados para uso tem crescido nos últimos anos (KIMIZ-GEBOLOGLU; GULCE-IZ; BIRAY-AVCI, 2018). Atualmente, existem cerca de 110 estudos em andamento que implementam conjugados anticorpo-droga no tratamento de múltiplas malignidades. Ensaios clínicos promissores realizados nos últimos tempos justificaram a

importância da imunoterapia frente a futuros tratamentos de câncer (WOLSKA-WASHER; ROBAK, 2019).

No final do ano de 2019 surgiu uma doença infecciosa chamada COVID-19 (SARS-CoV-2), causada pelo novo coronavírus. Os anticorpos neutralizantes de coronavírus visam principalmente as glicoproteínas de pico trimérico (S) localizados na superfície viral. A proteína S possui 2 subunidades (S1 A-D e S2), onde a subunidade S1 é o foco dos anticorpos neutralizantes. A interação com o receptor é conhecida por desencadear alterações conformacionais irreversíveis nas proteínas S de SARS-CoV-2 (WANG et al., 2020).

A entrada de SARS-CoV-2 na célula é mediada pela ligação da proteína S em seu receptor, o receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2). Um dos principais objetivos da vacina e das terapias em desenvolvimento é gerar anticorpos que impeçam a entrada de SARS-CoV-2 nas células, bloqueando a ligação de ECA2 com o domínio de ligação ao receptor (LEE et al., 2020).

O anticorpo 47D11 estudado por Wang et al. (2020), mostra que ele se liga a células que expressam a proteína S, tendo como alvo a subunidade S1. Seus achados demonstram que 47D11 neutraliza SARS-CoV e SARS-CoV-2 por meio de um mecanismo ainda desconhecido. Anticorpos neutralizantes podem alterar o curso da infecção no hospedeiro, levando a eliminação do vírus ou protegendo o hospedeiro não infectado que é exposto ao vírus. Portanto, o anticorpo 47D11 sozinho ou em combinação oferece o potencial para prevenir ou mesmo tratar COVID-19.

Um potencial obstáculo para vacinas baseadas em anticorpos como terapia é o risco de exacerbar a gravidade da COVID-19 via realce dependente de anticorpos. Esse realce pode aumentar a gravidade de múltiplas infecções virais, incluindo infecções respiratórias. As preocupações com a segurança das vacinas SARS-CoV-2 foram inicialmente alimentadas por estudos em camundongos que mostraram imunopatologias aprimoradas e doenças respiratórias intensificadas (LEE et al., 2020).

A representação esquemática presente no trabalho de Shanmugaraj e colaboradores (2020), mostra a representação da proteína S do envelope de SARS-CoV-2 que se liga ao receptor ECA2 no hospedeiro. Ligação essa que medeia a fusão da membrana e inicia o ciclo de vida do vírus, onde na presença do anticorpo a ligação não ocorre (Figura 08).

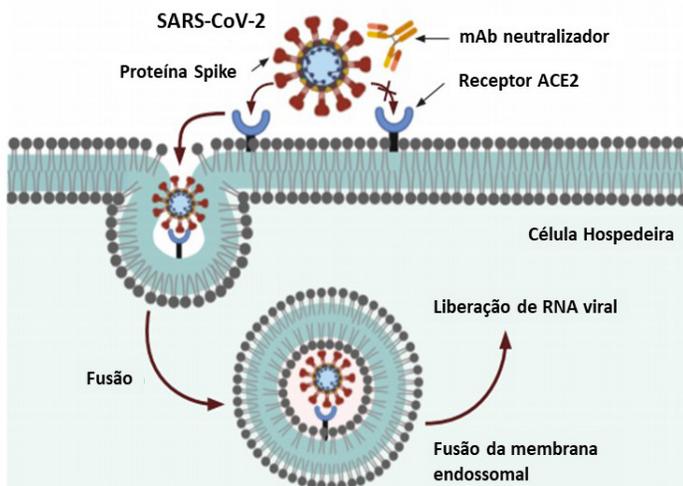


Figura 08 – Ligação e ciclo viral do SARS-CoV-2 na célula hospedeira.

Fonte: Adaptada de SHANMUGARAJ et al., 2020.

Embora vários anticorpos monoclonais mostrem resultado promissores na neutralização de SARS-CoV e SARS-CoV-2, a produção em larga escala de anticorpos monoclonais ainda é um processo oneroso e demorado, o que pondera a aplicação clínica do anticorpo monoclonal, especialmente anticorpos monoclonais contra patógenos emergentes. Visando um tratamento com sequências já conhecidas, as sequências de anticorpos monoclonais que são eficazes contra SARS-CoV poderiam ser testadas contra SARS-CoV-2. O recente avanço nas plataformas de produção de proteínas terapêuticas poderia tornar a produção de anticorpos monoclonais em uma produção de menor custo de produção e mais acessível (SHANMUGARAJ et al., 2020).

5 | CONCLUSÃO

Diante dos avanços observados com as pesquisas com anticorpos monoclonais, podemos concluir que esses possuem resultados promissores devido sua especificidade com o receptor alvo. Desta forma, esta tecnologia vem sendo utilizada para tratamento de vários tipos de cânceres, doenças autoimunes, asma e nas terapias antivirais, citando a mais atual COVID-19, onde vários testes estão sendo realizados com a finalidade de tratar a doença sem exacerbar os sintomas do paciente. A sua produção em larga escala é um processo oneroso e demorado, o que pondera sua aplicação clínica contra patógenos emergentes como SARS-CoV-2, mas a sua utilização para o tratamento de câncer e outras patologias é algo promissor e viável, mostrando a importância de continuar os estudos em andamento, assim como, realizar novos estudos quanto ao uso desses anticorpos em

outros esquemas de tratamento.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a Fundação Cearense de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico (Funcap), a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e o Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) que possibilitaram a realização desse estudo.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não há conflito de interesse.

REFERÊNCIAS

BERGER, M.; SHANKAR, V.; VAFAI, A. Therapeutic applications of monoclonal antibodies. **The American Journal of the Medical Sciences**, v. 324, n. 1, p. 14–30, jul. 2002.

BRUNTON, L. L.; HILAL-DANDAN, R.; KNOLLMAN, B. (EDS.). **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman**. Tradução: Augusto Langeloh. 13. ed. Porto Alegre: AMGH, 2019.

BUSS, N. A. et al. Monoclonal antibody therapeutics: history and future. **Current Opinion in Pharmacology**, v. 12, n. 5, p. 615–622, out. 2012a.

BUSS, N. A. P. S. et al. Monoclonal antibody therapeutics: history and future. **Current Opinion in Pharmacology**, v. 12, n. 5, p. 615–622, out. 2012b.

COELHO, J. T. A. **Anticorpos monoclonais**. masterThesis—[s.l.] [s.n.], 2014.

COWAN, D. C. et al. Effects of steroid therapy on inflammatory cell subtypes in asthma. **Thorax**, v. 65, n. 5, p. 384–390, maio 2010.

DELVES, P. J. et al. **Fundamentos de Imunologia**. 13ª edição ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018.

DREWE, E.; POWELL, R. J. Clinically useful monoclonal antibodies in treatment. **Journal of Clinical Pathology**, v. 55, n. 2, p. 81–85, fev. 2002.

ECKER, D. M.; JONES, S. D.; LEVINE, H. L. The therapeutic monoclonal antibody market. **mAbs**, v. 7, n. 1, p. 9–14, 2 jan. 2015.

EDRIS, A. et al. Monoclonal antibodies in type 2 asthma: a systematic review and network meta-analysis. **Respiratory Research**, v. 20, n. 1, p. 179, 8 ago. 2019.

ENGEL, P. et al. Therapeutic Targeting of B Cells for Rheumatic Autoimmune Diseases. **Pharmacological Reviews**, v. 63, n. 1, p. 127–156, 1 mar. 2011.

FAHY, J. V. Type 2 inflammation in asthma — present in most, absent in many. **Nature reviews. Immunology**, v. 15, n. 1, p. 57–65, jan. 2015.

FLOOD-PAGE, P. et al. A study to evaluate safety and efficacy of mepolizumab in patients with moderate persistent asthma. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 176, n. 11, p. 1062–1071, 1 dez. 2007.

FRADET, Y. et al. Randomized phase III KEYNOTE-045 trial of pembrolizumab versus paclitaxel, docetaxel, or vinflunine in recurrent advanced urothelial cancer: results of >2 years of follow-up. **Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology**, v. 30, n. 6, p. 970–976, 01 2019.

GAN, H. K. et al. Antibody–drug conjugates in glioblastoma therapy: the right drugs to the right cells. **Nature Reviews Clinical Oncology**, v. 14, n. 11, p. 695–707, nov. 2017.

GAO, Y. et al. A brief review of monoclonal antibody technology and its representative applications in immunoassays. **Journal of Immunoassay & Immunochemistry**, v. 39, n. 4, p. 351–364, 2018.

GEMMETE, J. J.; MUKHERJI, S. K. Trastuzumab (Herceptin). **American Journal of Neuroradiology**, v. 32, n. 8, p. 1373–1374, 1 set. 2011.

GRILO, A. L.; MANTALARIS, A. The Increasingly Human and Profitable Monoclonal Antibody Market. **Trends in Biotechnology**, v. 37, n. 1, p. 9–16, 1 jan. 2019.

HAFEEZ, U.; GAN, H. K.; SCOTT, A. M. Monoclonal antibodies as immunomodulatory therapy against cancer and autoimmune diseases. **Current Opinion in Pharmacology, • Cancer • Immunomodulation**. v. 41, p. 114–121, 1 ago. 2018.

HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. **Cell**, v. 144, n. 5, p. 646–674, 4 mar. 2011.

HORIUCHI, T. et al. Transmembrane TNF-alpha: structure, function and interaction with anti-TNF agents. **Rheumatology (Oxford, England)**, v. 49, n. 7, p. 1215–1228, jul. 2010.

KAPLON, H. et al. Antibodies to watch in 2020. **mAbs**, v. 12, n. 1, p. 1703531, dez. 2020.

KATZUNG, B. G. **Farmacologia Básica e Clínica**. Tradução: Ademar Valadares Fonseca. 13. ed. Porto Alegre: AMGH, 2017.

KIMIZ-GEBOLOGLU, I.; GULCE-IZ, S.; BIRAY-AVCI, C. Monoclonal antibodies in cancer immunotherapy. **Molecular Biology Reports**, v. 45, n. 6, p. 2935–2940, dez. 2018.

KURAI, J. et al. Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity Mediated by Cetuximab against Lung Cancer Cell Lines. **Clinical Cancer Research**, v. 13, n. 5, p. 1552–1561, 1 mar. 2007.

LAI, C. K. W. et al. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: phase three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). **Thorax**, v. 64, n. 6, p. 476–483, jun. 2009.

LEE, W. S. et al. Antibody-dependent enhancement and SARS-CoV-2 vaccines and therapies. **Nature Microbiology**, v. 5, n. 10, p. 1185–1191, out. 2020.

LO NIGRO, C. et al. NK-mediated antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity in solid tumors: biological evidence and clinical perspectives. **Annals of Translational Medicine**, v. 7, n. 5, mar. 2019.

LU, R.-M. et al. Development of therapeutic antibodies for the treatment of diseases. **Journal of Biomedical Science**, v. 27, n. 1, p. 1, 2 jan. 2020.

MAEDA, H.; KHATAMI, M. Analyses of repeated failures in cancer therapy for solid tumors: poor tumor-selective drug delivery, low therapeutic efficacy and unsustainable costs. **Clinical and Translational Medicine**, v. 7, 1 mar. 2018.

RITTER, J. M. et al. **Rang & Dale Farmacologia**. 9ª edição ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2020.

SANDBORN, W. J. et al. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. **New England Journal of Medicine**, v. 367, n. 16, p. 1519–1528, 2012.

SCOTT, A. M.; WOLCHOK, J. D.; OLD, L. J. Antibody therapy of cancer. **Nature Reviews Cancer**, v. 12, n. 4, p. 278–287, abr. 2012.

SHANMUGARAJ, B. et al. Perspectives on monoclonal antibody therapy as potential therapeutic intervention for Coronavirus disease-19 (COVID-19). **Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology**, v. 38, n. 1, p. 10–18, mar. 2020.

STEPHENSON, L. Monoclonal Antibody Therapy for Asthma. **Clinical Pulmonary Medicine**, v. 24, n. 6, p. 250–257, nov. 2017.

STROHL, W. R.; STROHL, L. M. **Therapeutic Antibody Engineering: Current and Future Advances Driving the Strongest Growth Area in the Pharmaceutical Industry**. [s.l.] Elsevier, 2012. v. 11

VIDAL, T. J.; FIGUEIREDO, T. A.; PEPE, V. L. E. The Brazilian market for monoclonal antibodies used in cancer treatment. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 34, n. 12, 2018.

WANG, C. et al. A human monoclonal antibody blocking SARS-CoV-2 infection. **Nature Communications**, v. 11, n. 1, p. 2251, 4 maio 2020.

Wikipédia. Disponível em: <https://pt.wikipedia.org/w/index.php?title=Emil_Adolf_von_Behring&oldid=57064772>. Acesso em: 6 fev. 2021.

WISEMAN, A. C. Immunosuppressive Medications. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, 13 jul. 2015.

WOLSKA-WASHER, A.; ROBAK, T. Safety and Tolerability of Antibody-Drug Conjugates in Cancer. **Drug Safety**, v. 42, n. 2, p. 295–314, fev. 2019.

WOODRUFF, P. G. et al. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 180, n. 5, p. 388–395, 1 set. 2009.

ÍNDICE REMISSIVO

A

Abuso sexual 40, 44, 47, 48, 49, 50

Amazonas 23, 81, 126, 127, 131, 208, 209, 210, 219, 221

Asma 23, 27, 29, 33, 34, 36, 91, 111, 258

Assistência de enfermagem 115, 137, 138, 139

Atendimento pré-hospitalar 137, 138, 139, 140

Atividade física 64, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 123, 124, 125, 166, 168

B

Biópsia 11, 57, 58, 59, 60, 61, 69, 70, 74, 245, 248, 251

C

Câncer 10, 16, 18, 23, 27, 29, 31, 35, 36, 57, 58, 59, 64, 65, 66, 67, 68, 83, 84, 85, 95, 99, 100, 111, 234

Células-tronco 1, 3, 5, 6

Complicações 10, 12, 13, 16, 17, 19, 20, 58, 70, 76, 109, 157, 168, 181, 182, 184, 200, 203, 252

Corpo caloso 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170

D

Diagnóstico 11, 19, 40, 43, 44, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 57, 58, 59, 60, 64, 65, 66, 67, 69, 70, 74, 75, 77, 79, 83, 119, 120, 124, 125, 131, 135, 141, 145, 147, 148, 149, 150, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 161, 162, 163, 164, 165, 168, 169, 172, 173, 175, 178, 179, 180, 181, 182, 184, 185, 205, 206, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 223, 230, 245, 247, 249, 250, 251, 260

Dismenorreia 69, 70, 73

Dor pélvica 69, 70, 73, 74, 76, 79

E

Emergência 138, 139, 223

Epidemiologia 12, 51, 53, 71, 142, 150, 153, 154, 155, 184, 187, 205, 207, 210, 217, 219

Epilepsia 164, 165, 168, 169

Estupro 40, 42, 44, 48

F

Fatores de risco 10, 12, 13, 15, 16, 18, 64, 66, 68, 83, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 144, 193, 206, 218, 221, 224, 255, 260, 261

Fibromatose 245, 246, 247, 249, 251

Fluido amniótico 1, 6

G

Gel de glicose 255, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265

H

Hepatite B 53, 54, 55, 56, 127, 128, 131, 132, 134, 172

Hepatite D 126, 127, 131, 132, 133, 134

Hipoglicemia neonatal 255, 256, 257, 258, 259, 260, 262, 263, 264, 265, 266

I

Imunoglobulinas 23, 24, 26, 28

Incidência 42, 53, 54, 55, 56, 59, 63, 64, 66, 67, 68, 103, 104, 106, 107, 108, 112, 113, 114, 133, 153, 154, 165, 178, 179, 180, 183, 185, 212, 217, 223, 258, 263

Infertilidade 69, 70, 73, 74, 76, 77, 78, 80

Irisina 116, 117, 118, 120, 121, 122, 123, 124, 125

L

Leishmaniose visceral 153, 154, 155, 156, 158, 162, 163

Lesão por pressão 102, 103, 104, 105, 108, 112, 113

Lipoma 164, 165, 166, 167, 169, 170

M

Mal de Alzheimer 116, 117, 118, 119, 124

Membrana amniótica 1

Miogênese 1

P

Pacientes 12, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 27, 30, 32, 33, 34, 53, 54, 59, 66, 67, 68, 70, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 79, 83, 85, 91, 95, 96, 102, 104, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 117, 118, 119, 120, 123, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 141, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 157, 160, 161, 168, 169, 172, 174, 175, 176, 194, 197, 198, 199, 202, 203, 206, 210, 211, 219, 221, 223, 224, 234, 235, 236, 241, 247, 259, 264

Prevenção 26, 53, 56, 68, 104, 108, 109, 110, 111, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 121, 123, 124, 153, 154, 155, 162, 177, 179, 183, 185, 186, 197, 198, 199, 201, 202, 203, 206, 214, 217, 230, 263, 264

Psiquiatria 164

Psoríase 10, 11, 12, 15, 16, 18, 19, 20, 21, 22, 32

R

Reincidência 217, 245, 246, 251

Resistência bacteriana 179, 234

S

SARS-CoV-2 23, 24, 35, 36, 39

Saúde 10, 12, 13, 21, 39, 41, 42, 43, 44, 46, 49, 50, 51, 53, 54, 56, 65, 66, 68, 69, 70, 77, 79, 81, 83, 84, 85, 88, 89, 102, 103, 104, 105, 107, 109, 112, 114, 115, 116, 118, 119, 120, 124, 125, 126, 127, 135, 138, 139, 140, 152, 153, 154, 155, 159, 161, 162, 163, 164, 166, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 180, 181, 183, 185, 186, 187, 191, 192, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 209, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 225, 226, 227, 228, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 242, 255, 260, 261, 264, 268

Saúde pública 39, 53, 54, 66, 126, 127, 135, 163, 171, 177, 180, 186, 201, 206, 217, 218, 231, 233, 235, 268

T

Tecido adiposo 1, 3, 5, 117, 121, 122

Terapia-alvo 23

Tratamento 2, 10, 12, 16, 18, 20, 22, 23, 26, 27, 28, 29, 30, 32, 33, 34, 36, 37, 57, 58, 59, 66, 69, 70, 75, 76, 77, 78, 79, 83, 89, 108, 115, 116, 117, 118, 120, 121, 123, 124, 125, 133, 135, 153, 155, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 166, 168, 169, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 178, 179, 180, 181, 182, 199, 201, 205, 206, 209, 210, 211, 212, 214, 215, 216, 217, 218, 223, 224, 230, 235, 236, 241, 244, 246, 247, 250, 251, 252, 253, 255, 257, 258, 259, 261, 262, 263, 264, 265

Trato gastrointestinal 57, 58, 61

U

Unidade de terapia intensiva 102, 103, 104, 106, 107, 109, 112, 114, 115, 258, 265

V

Violência sexual 40, 41, 42, 43, 44, 47, 48, 49, 50

Virulência 233, 234, 235, 237, 240, 241

MEDICINA:

Aspectos Epidemiológicos, Clínicos e Estratégicos de Tratamento **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

MEDICINA:



Aspectos Epidemiológicos, Clínicos e Estratégicos de Tratamento **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