

# Implicações teóricas e práticas das características **da FARMÁCIA**

Débora Luana Ribeiro Pessoa  
(ORGANIZADORA)



**Atena**  
Editora  
Ano 2021

# Implicações teóricas e práticas das características **da FARMÁCIA**

Débora Luana Ribeiro Pessoa  
(ORGANIZADORA)



**Atena**  
Editora  
Ano 2021

**Editora chefe**

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

**Editora executiva**

Natalia Oliveira

**Assistente editorial**

Flávia Roberta Barão

**Bibliotecária**

Janaina Ramos

**Projeto gráfico**

Camila Alves de Cremo

Daphynny Pamplona

Luiza Alves Batista

Maria Alice Pinheiro

Natália Sandrini de Azevedo

**Imagens da capa**

iStock

**Edição de arte**

Luiza Alves Batista

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.

Open access publication by Atena Editora



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 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. Ferlando 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 Federacão 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 da Fontoura Custódio Monteiro – Universidade do Vale do Sapucaí  
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

## Implicações teóricas e práticas das características da farmácia

**Diagramação:** Camila Alves de Cremo  
**Correção:** Mariane Aparecida Freitas  
**Indexação:** Gabriel Motomu Teshima  
**Revisão:** Os autores  
**Organizadora:** Débora Luana Ribeiro Pessoa

### Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

I34 Implicações teóricas e práticas das características da farmácia / Organizadora Débora Luana Ribeiro Pessoa. – Ponta Grossa - PR: Atena, 2021.

Formato: PDF  
Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader  
Modo de acesso: World Wide Web  
Inclui bibliografia  
ISBN 978-65-5983-628-4  
DOI: <https://doi.org/10.22533/at.ed.284210311>

1. Farmácia. I. Pessoa, Débora Luana Ribeiro (Organizadora). II. Título.

CDD 615

Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166

**Atena Editora**  
Ponta Grossa – Paraná – Brasil  
Telefone: +55 (42) 3323-5493  
[www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br)  
[contato@atenaeditora.com.br](mailto: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; 6. Autorizam a edição da obra, que incluem os registros de ficha catalográfica, ISBN, DOI e demais indexadores, projeto visual e criação de capa, diagramação de miolo, assim como lançamento e divulgação da mesma conforme critérios da Atena Editora.

## DECLARAÇÃO DA EDITORA

A Atena Editora declara, para os devidos fins de direito, que: 1. A presente publicação constitui apenas transferência temporária dos direitos autorais, direito sobre a publicação, inclusive não constitui responsabilidade solidária na criação dos manuscritos publicados, nos termos previstos na Lei sobre direitos autorais (Lei 9610/98), no art. 184 do Código Penal e no art. 927 do Código Civil; 2. Autoriza e incentiva os autores a assinarem contratos com repositórios institucionais, com fins exclusivos de divulgação da obra, desde que com o devido reconhecimento de autoria e edição e sem qualquer finalidade comercial; 3. Todos os e-book são *open access*, desta forma não os comercializa em seu site, sites parceiros, plataformas de *e-commerce*, ou qualquer outro meio virtual ou físico, portanto, está isenta de repasses de direitos autorais aos autores; 4. Todos os membros do conselho editorial são doutores e vinculados a instituições de ensino superior públicas, conforme recomendação da CAPES para obtenção do Qualis livro; 5. Não cede, comercializa ou autoriza a utilização dos nomes e e-mails dos autores, bem como nenhum outro dado dos mesmos, para qualquer finalidade que não o escopo da divulgação desta obra.

## APRESENTAÇÃO

A obra “Implicações teóricas e práticas das características da Farmácia” que tem como foco principal a apresentação de trabalhos científicos diversos que compõe seus 16 capítulos, relacionados às Ciências Farmacêuticas e Ciências da Saúde. A obra abordará de forma interdisciplinar trabalhos originais, relatos de caso ou de experiência e revisões com temáticas nas diversas áreas de atuação do profissional Farmacêutico nos diferentes níveis de atenção à saúde.

O objetivo central foi apresentar de forma sistematizada e objetivo estudos desenvolvidos em diversas instituições de ensino e pesquisa do país. Em todos esses trabalhos a linha condutora foi o aspecto relacionado à atenção e assistência farmacêutica, farmacologia, saúde pública, controle de qualidade, produtos naturais e fitoterápicos, práticas integrativas e complementares, COVID-19 entre outras áreas. Estudos com este perfil podem nortear novas pesquisas na grande área das Ciências Farmacêuticas.

Temas diversos e interessantes são, deste modo, discutidos aqui com a proposta de fundamentar o conhecimento de acadêmicos, mestres e todos aqueles que de alguma forma se interessam pela Farmácia, pois apresenta material que apresenta estratégias, abordagens e experiências com dados de regiões específicas do país, o que é muito relevante, assim como abordar temas atuais e de interesse direto da sociedade.

Deste modo a obra “Implicações teóricas e práticas das características da Farmácia” apresenta resultados obtidos pelos pesquisadores que, de forma qualificada desenvolveram seus trabalhos que aqui serão apresentados de maneira concisa e didática. Sabemos o quão importante é a divulgação científica, por isso evidenciamos também a estrutura da Atena Editora capaz de oferecer uma plataforma consolidada e confiável para estes pesquisadores exporem e divulguem seus resultados. Boa leitura!

Débora Luana Ribeiro Pessoa

## SUMÁRIO

### **CAPÍTULO 1..... 1**

#### **A IMPORTÂNCIA E CONTRIBUIÇÃO DE PLANTAS MEDICINAIS PARA O FORTALECIMENTO DA IMUNIDADE: UMA REVISÃO DA LITERATURA**

Géssica Gennifer Moura de Lemos  
Mayara Stéphanhy de Oliveira Neves Silva  
José Edson de Souza Silva

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.2842103111>

### **CAPÍTULO 2..... 11**

#### **AÇÃO E IMPORTÂNCIA DA VITAMINA D NO ORGANISMO**

Ângela Cristina Cruz Barros  
Cleiton Caetano dos Santos  
Ingrid dos Santos Ferreira  
Anna Maly de Leão e Neves Eduardo

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.2842103112>

### **CAPÍTULO 3..... 22**

#### **AÇÃO IMUNOMODULADORA DA PRÓPOLIS COMO RESPOSTA ANTIINFLAMATÓRIA NATURAL: UMA REVISÃO**

Anielly Sthefanie Silva de Souza  
Gracicleide Natalia Domingos  
Lidiany da Paixão Siqueira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.2842103113>

### **CAPÍTULO 4..... 29**

#### **APLICAÇÃO DA BENTONITA DE MELO NO DESENVOLVIMENTO DE UMA FORMULAÇÃO COSMÉTICA CAPILAR VEGANA**

Sandryne Maria de Campos Tiesen  
Venina dos Santos  
Camila Baldasso  
Francie Bueno  
Bruna Zenato Corso  
Júlia Daneluz  
André Sampaio Mexias  
Lucas Bonan Gomes

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.2842103114>

### **CAPÍTULO 5..... 41**

#### **DOENÇA ARTERIAL PERIFÉRICA, DOENÇA REUMÁTICA CARDÍACA E TROMBOSE VENOSA PROFUNDA: FISIOPATOLOGIA E TRATAMENTO FARMACOLÓGICO**

Lustarllone Bento de Oliveira  
Matheus Rodrigues Vieira  
Helio Rodrigues de Souza Júnior  
Débora Cristina Soares dos Reis  
Vinícios Silveira Mendes

Raphael da Silva Affonso  
Elizabeth Moreira Klein  
Kelly Araújo Neves Carvalho  
Luiz Olivier Rocha Vieira Gomes  
Larissa Leite Barboza  
Joânilly da Silva Oliveira  
Rosimeire Faria do Carmo  
Axell Donelli Leopoldino Lima

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.2842103115>

**CAPÍTULO 6..... 53**

**FARMACOTERAPIA DA EPILEPSIA COM FITOCANABINOIDES: UMA REVISÃO NARRATIVA INTEGRATIVA**

Beatriz Souza Afonso  
André Luiz Lima  
Simone Aparecida Biazzi de Lapena

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.2842103116>

**CAPÍTULO 7..... 73**

**INTRODUÇÃO E PLANEJAMENTO DO PROFISSIONAL FARMACÊUTICO NO COMBATE A PANDEMIA DO NOVO CORONAVIRUS**

Letícia Félix da Silva Borges  
Valéria Gonçalves Beherendt  
Ana Cristina Leme Dutra  
Isabel Cristina Vieira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.2842103117>

**CAPÍTULO 8..... 77**

**MEDICAMENTOS UTILIZADOS DE FORMA *OFF LABEL* NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM COVID-19**

Valessa Rios Pires  
Igor Gomes de Araújo  
Francinaldo Filho Castro Monteiro  
Marília Gabriela Sales Carneiro  
Maria Elineuda Gomes Lima  
Olga Samara Silva Cavalcante  
Erivan de Souza Oliveira  
Arlandia Cristina Lima Nobre de Morais

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.2842103118>

**CAPÍTULO 9..... 92**

**O USO DAS PLANTAS MEDICINAIS DURANTE A GESTAÇÃO**

Amanda Tainara Fernandes Reis  
Ana Paula da Costa  
Daiane da Silva Costa  
Helenice Souza Paiva  
Ingrid Michele Ferreira

Rafaela Perpetua Silva  
Thais Suelen Leal Lobo  
Hyelem Talita Oliveira de Souza

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.2842103119>

**CAPÍTULO 10..... 100**

**POTENCIAL ANTIBACTERIANO IN VITRO DE DIFERENTES EXTRATOS DE *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC (Macela)**

Gleicimara Oliveira Trindade  
Thais Silveira Ribeiro  
Rafael Pintos Gonçalves  
Patrícia Albano Mariño  
Ana Paula Simões Menezes  
Rafael Oliveira dos Reis  
Graciela Maldaner

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.28421031110>

**CAPÍTULO 11 ..... 111**

**PREVALÊNCIA E OS FATORES DE RISCO ASSOCIADOS AO USO DE ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS (AINES) EM USUÁRIOS DA CLÍNICA ESCOLA DE FISIOTERAPIA DA UNIVERSIDADE CATÓLICA DOM BOSCO**

Rafaela Giovana Queiroz Dias  
Marla Ribeiro Arima Miranda  
Maria de Lourdes Oshiro

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.28421031111>

**CAPÍTULO 12..... 121**

**TRATAMENTO MEDICAMENTOSO PARA CARCINOMA DE CÉLULA DE MERKEL: REVISÃO SISTEMÁTICA DE ENSAIOS CLÍNICOS**

Yuri Borges Bitu de Freitas  
Laura Feitoza Barbosa  
Isabel Cristina Borges de Menezes  
Natália Ribeiro Silvério  
Bruna Noronha Roriz  
Vitor Silva Evangelista  
Júlia de Oliveira Souza Teixeira  
Júlia Holer Naves Ribeiro  
Marília Teixeira de Moraes  
Eduarda de Soares Libânio  
Maria Antônia da Costa Siqueira  
Antonio Márcio Teodoro Cordeiro Silva

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.28421031112>

**CAPÍTULO 13..... 130**

**USO DA PLANTA MEDICINAL ERVA-DE-SÃO-JOÃO (*Hypericum perforatum*) NO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO**

Beatriz Vidal da Silva

Bruna Rafaela Dias Bento  
João Paulo de Melo Guedes

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.28421031113>

**CAPÍTULO 14..... 140**

**USO DE FITOTERÁPICOS COMO ESTRATÉGIA ALTERNATIVA PARA O TRATAMENTO DA ANSIEDADE: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Juliana da Costa Nogueira  
Cristiane Souto Almeida  
Lívia Viviane Guimarães do Couto  
Paloma Katlheen Moura Melo  
Ana Carolina Montenegro Cavalcante  
Francisca Sueli da Silva Pereira  
Jonathan Alves de Oliveira  
Juliana Raissa Oliveira Ricarte  
Lusyanny Parente Albuquerque  
Tais Cavalcanti Batista Matos  
Vanessa da Silva Chaves  
Nayara Gaion Rojas Ellery de Moura

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.28421031114>

**CAPÍTULO 15..... 150**

**USO DE FITOTERÁPICOS NO TRATAMENTO DE SINTOMAS DA MENOPAUSA**

Augusto Sérgio Cerqueira de Holanda  
José Edson de Souza Silva

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.28421031115>

**CAPÍTULO 16..... 155**

**USO DE METILFENIDATO PARA MELHORA DO DESEMPENHO ACADÊMICO**

Ana Beatriz Pereira Melo  
Crystal Soares Uchôa  
Lara Gabriele Dutra Moreira  
Anna Maly de Leão e Neves Eduardo

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.28421031116>

**SOBRE A ORGANIZADORA..... 167**

**ÍNDICE REMISSIVO..... 168**

# CAPÍTULO 12

## TRATAMENTO MEDICAMENTOSO PARA CARCINOMA DE CÉLULA DE MERKEL: REVISÃO SISTEMÁTICA DE ENSAIOS CLÍNICOS

*Data de aceite: 26/10/2021*

*Data de submissão: 11/10/2021*

### **Yuri Borges Bitu de Freitas**

Pontifícia Universidade Católica de Goiás  
Goiânia – Goiás  
<http://lattes.cnpq.br/1656337426176041>

### **Laura Feitoza Barbosa**

Pontifícia Universidade Católica de Goiás  
Goiânia – Goiás  
<http://lattes.cnpq.br/9080184497805092>

### **Isabel Cristina Borges de Menezes**

Pontifícia Universidade Católica de Goiás  
Goiânia – Goiás  
<http://lattes.cnpq.br/2764599930685746>

### **Natália Ribeiro Silvério**

Pontifícia Universidade Católica de Goiás  
Goiânia – Goiás  
<http://lattes.cnpq.br/6873333735498690>

### **Bruna Noronha Roriz**

Pontifícia Universidade Católica de Goiás  
Goiânia – Goiás  
<http://lattes.cnpq.br/1631204262639324>

### **Vitor Silva Evangelista**

Pontifícia Universidade Católica de Goiás  
Goiânia – Goiás  
<http://lattes.cnpq.br/6185398971394443>

### **Júlia de Oliveira Souza Teixeira**

Universidade de Rio Verde  
Rio Verde – Goiás  
<http://lattes.cnpq.br/1564662631374570>

### **Júlia Holer Naves Ribeiro**

Pontifícia Universidade Católica de Goiás  
Goiânia – Goiás  
<http://lattes.cnpq.br/2438684716067453>

### **Marília Teixeira de Moraes**

Pontifícia Universidade Católica de Goiás  
Goiânia – Goiás  
<http://lattes.cnpq.br/0224519246294589>

### **Eduarda de Soares Libânio**

Pontifícia Universidade Católica de Goiás  
Goiânia – Goiás  
<http://lattes.cnpq.br/0319502614072978>

### **Maria Antônia da Costa Siqueira**

Pontifícia Universidade Católica de Goiás  
Goiânia – Goiás  
<http://lattes.cnpq.br/5696374695408653>

### **Antonio Márcio Teodoro Cordeiro Silva**

Pontifícia Universidade Católica de Goiás  
Goiânia – Goiás  
<http://lattes.cnpq.br/4256300529988960>  
<https://orcid.org/0000-0003-0645-3599>

**RESUMO:** INTRODUÇÃO: O carcinoma de células de Merkel é uma neoplasia cutânea relacionada à elevada malignidade, com recorrência de metástases linfonodais, que acometem cerca de 40% dos doentes e cujo tratamento se subordina à fase evolutiva do tumor e da histopatologia, o que pode ser feito por excisão cirúrgica ampla, radioterapia adjuvante, quimioterapia e radioterapia pós-cirúrgica. OBJETIVOS: Avaliar as terapias medicamentosas disponíveis para o tratamento

do carcinoma de células de Merkel. METODOLOGIA: Revisão sistemática da literatura, com a seleção de artigos científicos, nas bases de dados PubMed e Medline, utilizando os descritores MeSH/DeCS: “*drug therapy AND Merkel cell carcinoma*”. Foram encontrados 767 artigos originais, após aplicação dos filtros e eliminação dos artigos não condizentes, foram incluídos 15 artigos. RESULTADOS: O Avelumabe apresentou resposta durável, sobrevida livre de progressão, segurança e tolerabilidade, sem mortes relacionadas ao tratamento ou efeitos adversos de grau 4. O Pembrolizumabe demonstrou controle tumoral durável, perfil de segurança, geralmente, gerenciável e sobrevivência geral, com ocorrência de efeitos adversos. O Nivolumabe se relacionou a efeitos adversos em quase 50% dos pacientes em estudo e eventos de grau 3-4, em menos de 10% dos pacientes, sem toxicidades inesperadas. O Cabozantinibe não demonstrou atividade contra carcinoma de células de Merkel. O Utomilumabe foi associado à evidência preliminar de atividade antitumoral. O IMG901 apresentou perfil de tolerabilidade aceitável e efeitos adversos, como: fadiga, neuropatia, dor de cabeça ou sintomas semelhantes aos de meningite, dor no peito, dispneia e mialgias. CONCLUSÃO: O Avelumabe tem impacto importante na vida dos pacientes, pois aumentou a sobrevida e reduziu o tamanho dos tumores; o Pembrolizumabe também apresentou controle tumoral eficiente e aumento da sobrevida, contudo, muitos pacientes apresentam efeitos adversos. Por fim, Nivolumabe, o Utomilumabe e o IMG901 se mostraram como possíveis alternativas.

**PALAVRAS-CHAVE:** Carcinoma de Célula de Merkel; Tratamento Farmacológico; Nivolumabe; Efeitos Adversos; Antineoplásicos.

## DRUG THERAPY FOR MERKEL CELL CARCINOMA: A SYSTEMATIC REVIEW OF CLINICAL TRIALS

**ABSTRACT:** INTRODUCTION: Merkel cell carcinoma is a cutaneous neoplasm related to high malignancy, with recurrence of lymph node metastasis, which affects about 40% of patients and whose treatment is subordinated to the evolutionary stage of the tumor and histopathology, which can be done by wide surgical excision, adjuvant radiotherapy, chemotherapy and post-surgical radiotherapy. OBJECTIVES: To evaluate the drug therapies available for the treatment of Merkel cell carcinoma. METHODS: Systematic literature review, with selection of scientific articles, in the databases PubMed and Medline, using the MeSH/DeCS descriptors: “*drug therapy AND merkel cell carcinoma*”. A total of 767 original articles were found and, after applying the filters and eliminating the non-matching articles, 15 articles were included. RESULTS: Avelumab showed durable response, progression-free survival, safety and tolerability, with no treatment-related deaths or grade 4 adverse effects. Pembrolizumab demonstrated durable tumor control, generally manageable safety profile, and overall survival with occurrence of adverse effects. Nivolumab was related to adverse effects in almost 50% of study patients and grade 3-4 events in less than 10% of patients, with no unexpected toxicities. Cabozantinib demonstrated no activity against Merkel cell carcinoma. Utomilumab was associated with preliminary evidence of antitumor activity. IMG901 showed acceptable tolerability profile and adverse effects such as: fatigue, neuropathy, headache or meningitis-like symptoms, chest pain, dyspnea and myalgias. CONCLUSION: Avelumab has an important impact on patients’ lives as it increased survival and reduced tumor size. Pembrolizumab also showed efficient tumor control and increased survival, however, many

patients have adverse effects. Nivolumab, Utomilumab, and IMGN901 have been shown as possible alternatives.

**KEYWORDS:** Merkel Cell Carcinoma; Drug Therapy; Nivolumab; Adverse Drug Event; Antineoplastic Agents.

## INTRODUÇÃO

O carcinoma de células de Merkel (CCM) é uma rara e agressiva neoplasia cutânea primária neuroendócrina, associada ao acúmulo de mutações de DNA induzidas por UV, integração clonal de poliomavírus de células de Merkel (MCPyV) e a imunossupressão (KAUFMAN et al., 2018).

Nesse sentido, esse tumor é mais comum em idosos, com idade média, no diagnóstico, de 75 a 79 anos, apresentando-se com nódulos subcutâneos da cor da pele, ou eritematosos, ou violáceos, ou vermelho-acastanhados, de crescimento rápido. Ademais, podem se manifestar, como: massas exofíticas ulceradas e sangrantes, recobertas por crostas. As localizações habituais são a cabeça, particularmente, face e pescoço e, raramente, nádegas e extremidades (RIVITTI, 2014). O tumor é formado por massas tumorais localizadas na derme, compostas por células monomorfas, com núcleos redondos ou ovais e escasso citoplasma. Observa-se grande quantidade de mitoses relacionada à elevada malignidade, expressa na recorrência de metástases nos linfonodos regionais e à distância, no fígado, nos ossos e nos pulmões, que acometem cerca de 40% dos doentes (CARNEIRO, 2013).

O tratamento se subordina à fase evolutiva do tumor e da histopatologia. No caso de lesão localizada, o método de excisão cirúrgica ampla é preferível, sendo realizado de 1 a 2 cm de margem, chegando até fáscia ou periósteo ou cirurgia micrográfica de Mohs (CMM), para certeza da retirada completa da lesão. Não obstante, a pesquisa do linfonodo sentinela, devido às frequentes metástases, para esse sítio, é imprescindível. A radioterapia adjuvante é, geralmente, indicada caso haja metástases para os linfonodos, na qual, haverá esvaziamento ganglionar radical. Por fim, no caso de metástase à distância ou estágio, pode-se utilizar quimioterapia (HOFF; KATZ, 2013).

Buscando reduzir a alta taxa de recorrência, que tem tempo médio de 8 meses, com 90% de recorrência até o segundo ano, e aumentar a sobrevida, a radioterapia pós-cirúrgica também pode ser aplicada no tumor. Caso seja utilizada, recomenda-se o uso de etoposide, em combinação com cisplatina, ou carboplatina ou ciclofosfamida, em combinação com doxorrubicina, e vincristina, sendo as taxas de resposta objetiva (ORRs) relativamente altas (HOFF e KATZ, 2013). Em contrapartida, a duração da resposta é curta e as vantagens de aumento da sobrevida ainda não foram relatadas. Em idosos, de idade muito avançada, a escolha poderá ser o topotecan. Devido a baixa durabilidade no efeito da quimioterapia, estudos sobre tratamentos alternativos têm se ampliado (CARNEIRO, 2013).

O acompanhamento também é fundamental, principalmente, nos primeiros dois anos de diagnóstico. O exame total da pele e linfonodos regionais deve ser realizado: a cada 1 a 3 meses, no primeiro ano; 3 a 6 meses, no segundo ano; e, anualmente, após esse período (HOFF; KATZ, 2013).

## OBJETIVO

Avaliar as terapias medicamentosas disponíveis para tratamento do carcinoma de célula de Merkel.

## MÉTODOS

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, desenhada conforme os critérios da estratégia PICO, acrônimo que representa: população, intervenção, comparação e desfecho, para elaboração da pergunta norteadora da pesquisa: “Qual é a efetividade dos diferentes tratamentos medicamentosos disponíveis para carcinoma de célula de Merkel?”.

Nesse sentido, consoante os parâmetros supramencionados, a população ou problema desta pesquisa se refere ao carcinoma de célula de Merkel, a intervenção é de caráter diagnóstico, a comparação é de não intervenção, em razão do desenho do trabalho, e o desfecho esperado é a elucidação dos aspectos genéticos mais relevantes para o contexto apresentado.

A partir disso, realizou-se busca nas bases de dados: PubMed e Medline, utilizando os mediante os descritores *MeSH/DeCS*: “*drug therapy AND Merkel cell carcinoma*”.

Outrossim, para o desenvolvimento da pesquisa, foram selecionados todos os artigos escritos nos idiomas: inglês, português e espanhol, completos, indexados, que estavam relacionados com o tratamento medicamentoso e o carcinoma de célula de Merkel, independentemente da idade e do gênero, e que foram publicados entre março de 2011 e março de 2021, quando foi realizada última busca. Por fim, foram, ainda, utilizados, os filtros: “*full text*”, “*clinical trial*” e “*10 years*”, na PubMed.

Isso posto, de 489 artigos advindos da pesquisa original na PubMed e 278 na Medline, da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), sem filtros. Foram considerados elegíveis para a avaliação: 26 artigos da PubMed e 28 da Medline, dos quais, 39 foram excluídos por não serem condizentes com a pergunta norteadora. Desta forma, foram incluídos para a análise qualitativa, 15 artigos que constituíram esta revisão.

## RESULTADOS

Ao que tange às terapias medicamentosas dos carcinomas de célula de Merkel, por muito tempo, foi preconizada a quimioterapia, no entanto, novas opções terapêuticas surgiram. Dentre elas, são destacados: avelumabe, pembrolizumabe, nivolumabe,

cabozantinibe, utomilumabe e IMGN901.

O avelumabe, anticorpo anti-ligante de morte celular programada 1 (PD-L1), é uma nova opção terapêutica, para o CCM avançado, e tem apresentado resposta durável, sobrevida livre de progressão, segurança e tolerabilidade, sendo que não ocorreram mortes relacionadas ao tratamento ou efeitos adversos de grau 4 (KAUFMAN et al., 2016). Em 50% dos pacientes de um estudo clínico, estiveram presentes os seguintes efeitos adversos: linfopenia, aumento da creatina fosfoquinase, aumento da aminotransferase e aumento do colesterol no sangue (KAUFMAN et al., 2016). Ainda que em poucos casos ocorram efeitos adversos, esse medicamento apresenta resultados de sobrevida promissores e sugere benefício potencial de longo prazo, em relação ao funcionamento físico, fadiga, energia e dor, não relatado anteriormente com a quimioterapia (BHARMAL et al., 2018; KAUFMAN et al., 2018).

Esse medicamento teve impacto clinicamente significativo na sobrevida em pacientes, com CCM, previamente tratado, cujos tumores responderam na semana 7 ou 13, contra aqueles cujos tumores não responderam. Ademais, as probabilidades de sobrevivência foram, consideravelmente, maiores em 6, 12 e 18 meses, em pacientes com resposta objetiva, do que em pacientes sem resposta (D'ANGELO et al., 2019). Observou-se também a diminuição de 30% no tamanho do tumor, uma vez que o avelumabe retarda a progressão da doença, prolongando a qualidade de vida (KAUFMAN et al., 2018). Por outro lado, houve um estudo que não relatou nenhuma deterioração ou melhora em sua experiência de efeitos colaterais do tratamento e impacto em suas atividades de vida diária, durante o curso do ensaio, ao receber a administração de avelumabe (BHARMAL et al., 2018).

O pembrolizumabe demonstrou controle tumoral durável, perfil de segurança, geralmente, gerenciável e sobrevivência geral favorável, em comparação com dados históricos de pacientes tratados com quimioterapia de primeira linha, apresentando-se como terapia promissora (LIPSON, 2016; NGHIEM et al., 2019). Em um estudo clínico, foi descrito em 70% dos pacientes a ocorrência de efeitos adversos, dentre eles: resposta imune, fadiga de grau 1, eritema, hipotireoidismo, gastrite, pneumonite, náusea, prurido, diminuição do apetite e perda de peso. A melhor resposta desse medicamento foi a resposta estável, sendo ele bem tolerado e associado à atividade antitumoral durável (PATNAIK et al., 2015).

O nivolumabe, bem como o pembrolizumabe, se apresentou como uma terapia promissora (LIPSON, 2016). Está relacionado a efeitos adversos em quase 50% dos pacientes, em estudo e eventos de grau 3-4, em menos de 10% dos pacientes, sem toxicidades inesperadas. Além disso, nenhum paciente com resposta patológica completa teve recidiva do tumor, durante a observação (TOPALIAN et al., 2021).

O cabozantinibe, por sua vez, não demonstrou atividade contra o CCM (RABINOWITS et al., 2018). Em contrapartida, o utomilumabe foi associado à evidência preliminar de

atividade antitumoral (SEGAL et al., 2018). Por fim, o IMGN901 apresentou perfil de tolerabilidade aceitável e efeitos adversos que incluíram: fadiga, neuropatia, dor de cabeça ou sintomas semelhantes aos de meningite, dor no peito, dispneia e mialgias (SHAH et al., 2016).

## DISCUSSÃO

Como visto, o carcinoma de célula de Merkel é uma rara e agressiva neoplasia cutânea primária neuroendócrina, que pode ser associada ao acúmulo de mutações de DNA induzidas por UV, à integração clonal de poliomavírus de células de Merkel (MCPyV) e à imunossupressão (KAUFMAN et al., 2018). Do tratamento, tem-se a excisão cirúrgica, em casos onde a lesão localizada, com a pesquisa do linfonodo sentinela e a radioterapia auxiliar, caso se observe metástase linfonodal, e, por fim, a quimioterapia, quando se observa metástase ampla. (HOFF; KATZ, 2013). No entanto, a alta taxa de recorrência e a busca por tratamentos menos invasivos levaram à descoberta de novas formas terapêuticas, como: o avelumabe, o pembrolizumabe, o nivolumabe, o cabozantinibe, o utomilumabe e o IMGN901.

Quando se discute o avelumabe, observa-se que o medicamento apresenta sobrevida e potencial benefício, a longo prazo, quando se trata de funcionamento físico, fadiga e dor, o que não era relatado com outros métodos terapêuticos (BHARMAL et al., 2018; KAUFMAN et al., 2018). Além disso, na maioria dos pacientes estudados, o medicamento desenvolveu resposta durável, com sobrevida livre de progressão e tolerabilidade e, nos pacientes que apresentaram efeitos adversos, os benefícios observados, pelo uso do medicamento, ainda se mostram mais vantajosos que a quimioterapia (KAUFMAN et al., 2016).

O avelumabe, por ser um anticorpo anti-ligante de morte celular programada 1 (PD-L1), se mostrou capaz de retardar a progressão da doença, como foi observado em um estudo que relatou uma diminuição de 30%, na redução do tamanho do tumor, com notável melhora da qualidade de vida dos pacientes (KAUFMAN et al., 2016; KAUFMAN et al., 2018). Contudo, o medicamento não foi capaz de conter a progressão da doença, em todos os casos, como visto em um estudo, de 2018, onde não foi relatada melhora relacionada aos efeitos adversos ou no desenvolvimento da doença, após o uso a curto prazo do avelumabe (BHARMAL et al., 2018).

Em relação ao pembrolizumabe, esse fármaco se mostrou importante método terapêutico ao apresentar taxas satisfatórias de resposta objetiva, em pacientes com tumores positivos para poliomavírus de células de Merkel (LIPSON, 2016; NGHIEM et al., 2019). Assim, fazendo uma comparação histórica entre a utilização da quimioterapia de primeira linha e o pembrolizumabe, constatou-se que esse último apresentou controle tumoral durável, com seu perfil de segurança, geralmente, gerenciável e aumento da taxa de sobrevida de sobrevida de livre progressão (LIPSON, 2016; NGHIEM et al., 2019). Porém,

apesar de suas características benéficas mencionadas, o pembrolizumabe demonstrou, em 70% dos pacientes que fizeram seu uso, efeitos adversos, como: resposta imune, fadiga de grau 1, eritema, hipotireoidismo, gastrite, náuseas, prurido, diminuição do apetite, perda de peso e pneumonite, o que indica a necessidade de planejamento prévio para a manutenção de tais efeitos, caso seja escolhido esse método terapêutico (PATNAIK et al., 2015).

Outro fármaco utilizado, como forma terapêutica e respostas positivas, foi o nivolumabe (LIPSON, 2016). Os estudos que analisaram a utilização do nivolumabe e do pembrolizumabe tiveram como resultado: a ausência de resposta patológica completa e a recidiva do tumor, durante todo o percurso da pesquisa. Dessa forma, o CCM é uma doença que expressa diversos fatores que possibilitam sua alta carga mutacional, surgindo a necessidade de avaliar a eficácia do nivolumabe e do pembrolizumabe, para bloquear a via PD-1 (TOPALIAN et al., 2021).

Devido ao fato do cabozantinibe ser um inibidor de múltiplos receptores tirosina quinases: VEGFR-1, VEGFR-2 e VEGFR-3 (VEGFR TKIs), em teoria, pode-se esperar que esse mecanismo bloqueador de angiogênese tenha um efeito sobre tumores vasculares, como o CCM, que é conhecido por expressar VEGFR-2 (CASSLER et al, 2016). Além disso, um relato de séries de casos destacou a possibilidade de benefício clínico, com o uso de VEGFR TKIs, no CCM. Visto que, esse medicamento apresentou controle prolongado da doença, por vários meses, com boa tolerabilidade, o que permitiu uma ponte para a imunoterapia, que, nesse caso, não estava disponível para o tratamento do CCM, no momento de sua apresentação inicial. Esse estudo também apontou alguns efeitos colaterais do cabozantinibe, como: diarreia, cólicas abdominais, hipertensão e fraqueza muscular nas extremidades inferiores, sendo esses atribuídos à estenose espinhal (TARABADKAR et al, 2018).

Quanto ao utomilumabe, percebeu-se que ele foi bem tolerado, ativo e apresentou respostas duráveis (duração >6 meses), tanto como agente único, quanto em combinação com o pembrolizumabe, em pacientes com CCM. O tratamento com utomilumabe foi associado a um perfil de segurança favorável, sem toxicidades limitantes da dose e sem mortes relacionadas com o tratamento, nas doses avaliadas, e os eventos adversos emergentes do tratamento foram, em sua maioria, leves ou moderados (GOPAL et al, 2020). Nessa mesma perspectiva, outro estudo demonstrou que a combinação do utomilumabe com o pembrolizumabe apresentou atividade antitumoral profunda e durável, em pacientes com malignidades sólidas avançadas. Entretanto, como o pembrolizumabe é ativo, como um agente único, em várias doenças malignas, a contribuição do utomilumabe, para a atividade antitumoral observada, não pôde ser determinada nesse estudo (TOLCHER et al, 2017).

Ademais, quanto ao IMG901, os ensaios clínicos, de fase inicial, demonstraram segurança, tolerabilidade e atividade clínica, quando usado sozinho e em combinação contra doenças CD56-positivas. Sendo a CD56 expressa no CCM e em outros tumores, mas também está presente em alguns tecidos normais (WOOD et al, 2013).

## CONCLUSÃO

O carcinoma de célula de Merkel é uma doença singular e potente, uma neoplasia de pele primária neuroendócrina. Diante disso, o intuito do presente estudo foi verificar as terapias medicamentosas disponíveis para o tratamento do CCM, uma vez que o tratamento cirúrgico traz recidivas, em alguns casos (CARNEIRO, 2013).

Neste contexto, o avelumabe apresentou impacto importante na vida dos pacientes, pois aumentou a sobrevida e reduziu o tamanho dos tumores, não obstante, não foi capaz de incluir a progressão da doença. Ademais, o pembrolizumabe acarretou controle tumoral eficiente e sobrevida, entretanto, muitos dos pacientes apresentam efeitos adversos. Outros fármacos, o nivolumabe e o pembrolumabe, demonstraram terapia alternativa, e nenhum dos indivíduos, que os utilizou, apresentou remissão da doença, enquanto fazia uso. Por fim, o utumulumabe mostrou atividade antitumoral.

Em vista disso, os principais achados foram concernentes aos seguintes medicamentos: avelumabe, pembrolizumabe, nivolumabe, utumulumabe e IMGN901. Embora tenha se verificado que o tratamento farmacológico é uma alternativa para associação com outros tratamentos, no combate da doença, ainda são necessárias mais pesquisas na área, para preencher lacunas, como: a quantidade padrão da dose e os efeitos a longo prazo (HOFF; KATZ, 2013).

## REFERÊNCIAS

BHARMAL, M. et al., Comparative effectiveness of avelumab versus chemotherapy in Merkel cell carcinoma: innovative use of patient insights. **J Comp Eff Res**, V. 7, N. 9, P. 81-890, 2018.

BHARMAL, Murtuza et al. How to address the challenges of evaluating treatment benefits-risks in rare diseases? A convergent mixed methods approach applied within a Merkel cell carcinoma phase 2 clinical trial. **Orphanet journal of rare diseases**, v. 13, n. 1, p. 1-10, 2018.

CARNEIRO, Coracy et al . Carcinoma de células de Merkel: apresentação clínica, fatores prognósticos, tratamento e sobrevida de 32 pacientes. **Rev. Bras. Cir. Plást.**, São Paulo , v. 28, n. 2, p. 196-200, Junho 2013.

CASSILER, N. M.; MERRILL, D.; BICHAKJIAN, C. K.; BROWNELL, I. Merkel Cell Carcinoma Therapeutic Update. **Curr Treat Options Oncol**. 17(7): 36; July 2016.

D'ANGELO S. P. et al., Early objective response to avelumab treatment is associated with improved overall survival in patients with metastatic Merkel cell carcinoma. **Cancer Immunol Immunother**, V. 68, N. 4, P. 609-618, 2019.

GOPAL, A. K. et al. First-in-Human Study of Utumulumab, a 4-1BB/CD137 Agonist, in Combination with Rituximab in Patients with Follicular and Other CD20 $\beta$  Non-Hodgkin Lymphomas. **Clin Cancer Res**; 26(11) June 1, 2020.

HOFF, Paulo Marcelo Gehm; KATZ, Artur. **Tratado de oncologia**. São Paulo, SP: Atheneu, 2013.

- KAUFMAN, H. L. et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. **The Lancet Oncology**, v. 17, n. 10, p. 1374–1385, 2016.
- KAUFMAN, Howard L. et al. Nonprogression with avelumab treatment associated with gains in quality of life in metastatic Merkel cell carcinoma. **Future Oncology**, v. 14, n. 3, p. 255-266, 2018.
- KAUFMAN, Howard L. et al. Updated efficacy of avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma after ≥ 1 year of follow-up: JAVELIN Merkel 200, a phase 2 clinical trial. **Journal for immunotherapy of cancer**, v. 6, n. 1, p. 1-7, 2018.
- LANITIS, Tereza et al. Survival analysis in patients with metastatic merkel cell carcinoma treated with Avelumab. **Advances in therapy**, v. 36, n. 9, p. 2327-2341, 2019.
- NGHIEM, P. et al. Durable tumor regression and overall survival in patients with advanced Merkel cell carcinoma receiving pembrolizumab as first-line therapy. **Journal of Clinical Oncology**, v. 37, n. 9, p. 693–702, 2019.
- NGHIEM, Paul T. et al. PD-1 blockade with pembrolizumab in advanced Merkel-cell carcinoma. **New England Journal of Medicine**, v. 374, n. 26, p. 2542-2552, 2016.
- PATNAIK, Amita et al. Phase I study of pembrolizumab (MK-3475; anti-PD-1 monoclonal antibody) in patients with advanced solid tumors. **Clinical cancer research**, v. 21, n. 19, p. 4286-4293, 2015.
- RABINOWITS, Guilherme et al. Cabozantinib in patients with advanced Merkel cell carcinoma. **The oncologist**, v. 23, n. 7, p. 814, 2018.
- RIVITTI, Evandro A. **Manual de Dermatologia Clínica de Sampaio e Rivitti**. Porto Alegre: Artes Médicas, 2014.
- SEGAL, N. H. et al., Phase I Study of Single-Agent Utomilumab (PF-05082566), a 4-1BB/CD137 Agonist, in Patients with Advanced Cancer. **Clin Cancer Res**, V. 24, N. 8, P. 1816-1823, 2018.
- SHAH, Manisha H. et al. Phase I study of IMG901, a CD56-targeting antibody-drug conjugate, in patients with CD56-positive solid tumors. **Investigational new drugs**, v. 34, n. 3, p. 290-299, 2016.
- TARABADKAR, E. S. et al. Clinical Benefit from Tyrosine Kinase Inhibitors in Metastatic Merkel Cell Carcinoma: A Case Series of 5 Patients. **Am J Case Rep**; 19: 505-511; 2018.
- TOLCHER, A. W. et al. Phase Ib Study of Utomilumab (PF-05082566), a 4-1BB/CD137 Agonist, in Combination with Pembrolizumab (MK-3475) in Patients with Advanced Solid Tumors. **Clin Cancer Res**; 23(18) September 15, 2017.
- TOPALIAN, Suzanne L. et al. Neoadjuvant nivolumab for patients with resectable Merkel cell carcinoma in the CheckMate 358 trial. **Journal of Clinical Oncology**, v. 38, n. 22, p. 2476-2487, 2020.
- WOOD, A. C. et al. Initial Testing (Stage 1) of the Antibody-Maytansinoid Conjugate, IMG901 (Lorvotuzumab Mertansine), by the Pediatric Preclinical Testing Program. **Pediatr Blood Cancer**; 60(11): 1860–1867; November 2013.

## ÍNDICE REMISSIVO

### A

*Acryrocline* 101

Ansiedade 56, 61, 72, 116, 134, 136, 138, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148

Antibacterianos 86, 101

Anti-inflamatórios 26, 48, 111, 113, 114, 117, 118, 119, 120

Antineoplásicos 122

Argila 29, 30, 34

Aterosclerose 42, 43, 44

Automedicação 8, 77, 88, 96, 131, 139

### B

Bentonita 29, 30, 31, 32, 33, 35, 36, 37, 38

### C

*Cannabis sativa* 53, 54, 56, 57, 59, 61, 63, 66, 70, 71

Capilar 29, 31, 32, 33

Carcinoma de célula de Merkel 121, 122, 124, 126, 128

Clínica escola 111, 113, 114, 115, 116, 120

Cosméticos 22, 24, 30, 31, 34, 38, 39

COVID-19 8, 15, 21, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 86, 87, 88, 89, 90, 91

### D

Depressão 56, 61, 72, 130, 131, 132, 133, 134, 137, 138, 139, 157, 165

Doença arterial 41, 42, 43, 44, 45, 46, 51

### E

Efeito ansiolítico 141, 143, 145, 146

Efeitos adversos 53, 56, 61, 63, 64, 65, 67, 70, 78, 92, 93, 96, 113, 122, 125, 126, 127, 128, 136, 137, 141, 142

Ervas medicinais 141, 148

Extrato de própolis 22, 25, 26, 27, 28

### F

Farmacêutico 73, 74, 75, 76, 77, 92, 97, 137, 138, 150, 154

Fisioterapia 111, 113, 114, 115, 116, 118, 119, 120

Fitocanabinoides 53, 54, 56, 57, 59, 60, 66

Fitoterapia 1, 2, 3, 7, 8, 9, 98, 99, 138, 142, 146, 149, 151, 153, 154

Fitoterápicos 8, 97, 98, 99, 131, 132, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 148, 149, 150, 151, 152, 153

Flavonóides 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 135

Formulação 24, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 38, 136, 157

## G

Gestação 92, 93, 94, 95, 96, 98

## H

Hipovitaminose D 11, 12, 16, 17, 18, 19, 20

*Hypericum perforatum* 130, 132, 134, 135, 136, 137, 138, 139

## I

Importância clínica 11, 17, 20

Imunidade 1, 2, 3, 5, 6, 7, 9, 22, 26, 131

Imunoestimulante 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7

Imunomodulação 3, 22, 25

## M

Mecanismo de ação 4, 26, 87, 89, 136, 155, 156, 157, 158

Menopausa 150, 151, 152, 153, 154

Metilfenidato 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166

Mulher 92, 151

## N

Nivolumabe 122, 124, 125, 126, 127, 128

## P

Plantas 1, 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 13, 22, 25, 27, 57, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 101, 102, 107, 108, 110, 130, 131, 132, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 142, 143, 146, 149, 151, 152, 153, 154

Plantas medicinais 1, 2, 3, 4, 7, 9, 10, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 102, 108, 110, 130, 131, 136, 137, 138, 139, 142, 146, 149, 153, 154

Prescrição 46, 77, 78, 88, 95, 96, 97, 111, 112, 113, 137, 148, 150, 151, 157, 159, 160, 161, 162, 163

Propriedades terapêuticas 22, 54

Psicoestimulantes 155, 157, 158, 160

## **S**

SARS-COV-2 77, 78, 86, 88

Sistema endocanabinoide 53, 54, 59, 60, 66

## **T**

Tratamento 2, 7, 12, 13, 20, 22, 23, 24, 27, 41, 45, 46, 48, 49, 50, 51, 52, 56, 61, 62, 63, 64, 67, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 86, 87, 88, 90, 97, 114, 119, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 130, 131, 132, 134, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 144, 146, 147, 148, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 161, 163

Tratamento farmacológico 41, 62, 75, 122, 128, 142

Trombose venosa 41, 42, 44, 48, 49, 51, 52

## **U**

Uso indiscriminado de medicamentos 155, 157

## **V**

Vitamina D 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 84

# Implicações teóricas e práticas das características **da FARMÁCIA**

[www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br) 

[contato@atenaeditora.com.br](mailto:contato@atenaeditora.com.br) 

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

[www.facebook.com/atenaeditora.com.br](https://www.facebook.com/atenaeditora.com.br) 



 **Atena**  
Editora

Ano 2021

# Implicações teóricas e práticas das características **da FARMÁCIA**

[www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br) 

[contato@atenaeditora.com.br](mailto:contato@atenaeditora.com.br) 

@atenaeditora 

[www.facebook.com/atenaeditora.com.br](https://www.facebook.com/atenaeditora.com.br) 



 **Atena**  
Editora

Ano 2021