

# Ciências farmacêuticas integrada ao processo de cuidado em saúde



# 2

Débora Luana Ribeiro Pessoa  
(Organizadora)



# Ciências farmacêuticas integrada ao processo de cuidado em saúde



# 2

Débora Luana Ribeiro Pessoa  
(Organizadora)



**Editora chefe**

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

**Editora executiva**

Natalia Oliveira

**Assistente editorial**

Flávia Roberta Barão

**Bibliotecária**

Janaina Ramos

**Projeto gráfico**

Bruno Oliveira

Camila Alves de Cremo

Daphynny Pamplona

Luiza Alves Batista

Natália Sandrini de Azevedo

**Imagens da capa**

iStock

**Edição de arte**

Luiza Alves Batista

2022 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do texto © 2022 Os autores

Copyright da edição © 2022 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**

Profª Drª Aline Silva da Fonte Santa Rosa de Oliveira – Hospital Federal de Bonsucesso

Profª Drª Ana Beatriz Duarte Vieira – Universidade de Brasília

Profª Drª Ana Paula Peron – Universidade Tecnológica Federal do Paraná

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

Profª Drª Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas

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



Prof. Dr. Cirêno de Almeida Barbosa – Universidade Federal de Ouro Preto  
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 Aderval Aragão – Universidade Federal de Sergipe  
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará  
Profª Drª Juliana Santana de Curcio – Universidade Federal de Goiás  
Profª Drª Lívia do Carmo Silva – Universidade Federal de Goiás  
Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas  
Profª Drª Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande  
Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia  
Profª Drª Maria Tatiane Gonçalves Sá – Universidade do Estado do Pará  
Prof. Dr. Maurilio Antonio Varavallo – Universidade Federal do Tocantins  
Profª Drª Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma  
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federaci do Rio Grande do Norte  
Prof. Dr. Paulo Inada – Universidade Estadual de Maringá  
Prof. Dr. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados  
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 Sheyla Mara Silva de Oliveira – Universidade do Estado do Pará  
Profª Drª Suely Lopes de Azevedo – Universidade Federal Fluminense  
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 Emídio da Silva – Universidade Federal Rural de Pernambuco



## Ciências farmacêuticas integrada ao processo de cuidado em saúde 2

**Diagramação:** Daphynny Pamplona  
**Correção:** Maiara Ferreira  
**Indexação:** Amanda Kelly da Costa Veiga  
**Revisão:** Os autores  
**Organizadora:** Débora Luana Ribeiro Pessoa

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

C569 Ciências farmacêuticas integrada ao processo de cuidado em saúde 2 / Organizadora Débora Luana Ribeiro Pessoa. – Ponta Grossa - PR: Atena, 2022

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia

ISBN 978-65-258-0107-0

DOI: <https://doi.org/10.22533/at.ed.070221805>

1. Farmácia. 2. Saúde. 3. Medicamentos. 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



**Atena**  
Editora  
Ano 2022

## 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 “Ciências farmacêuticas integrada ao processo de cuidado em saúde 2” que tem como foco principal a apresentação de trabalhos científicos diversos que compõe seus 19 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, produtos naturais e fitoterápicos, automedicação, saúde pública, 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 pelas Ciências Farmacêuticas, apresentando artigos que apresentam 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 “Ciências farmacêuticas integrada ao processo de cuidado em saúde 2” 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**

#### **USO POPULAR DAS PLANTAS MEDICINAIS NO TRATAMENTO DO CÂNCER: UMA REVISÃO**


Ana Gabriella Martins Mendes  
Carleilce das Chagas Dorneles  
Maria Cristiane Brito Aranha  
Ana Paula Muniz Serejo  
Evelucia Soares Pinheiro Carioca  
Alessandra Lima Rocha  
Mariana Oliveira Arruda  
Jose Candido de Mesquita  
Ricardo Victor Seguins Duarte  
Alan da Silva Lira  
Johny Adrian Rodrigues Nascimento Oliveira  
Andressa Almeida Santana Dias

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.0702218051>

### **CAPÍTULO 2..... 13**

#### **USO DE ISOFLAVONAS COMO TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL NA MENOPAUSA**


Adriano Marques Araújo de Macedo  
Giovanna Masson Conde Lemos Caramaschi  
Tulio Cesar Ferreira  
Lustarllone Bento de Oliveira  
Larissa Leite Barboza  
Nádia Carolina da Rocha Neves  
Andréa Gonçalves de Almeida  
Alexandre Pereira dos Santos  
Caroline Stephane Silva de Brito  
Mônica Larissa Gonçalves da Silva  
Thatiana Cizilio Schiffler  
Simone Gonçalves de Almeida  
Raphael da Silva Affonso  
Bruna Cristina Zacante Ramos

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.0702218052>

### **CAPÍTULO 3..... 32**

#### **USO DE BENZODIAZEPÍNICOS EM PACIENTES GESTANTES OU LACTANTES**


Marcelo Marcelino Mendonça  
Manoel Aguiar Neto Filho  
Luciana Arantes Dantas  
Celiana Maria Ferrarini Trichesi  
Cíntia Alves Porfiro  
Jacqueline da Silva Guimarães dos Santos

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.0702218053>

**CAPÍTULO 4..... 49**

**EFEITO TERAPÊUTICO DO CANABIDIOL EM CRISE EPILEPTICA: REVISÃO DA LITERATURA**


Fabiola Barbosa Lucena  
Jaqueline Silva Martins  
Ana Paula Muniz Serejo  
Andressa Almeida Santana Dias  
Hermínio de Sousa Lima  
Mauricio Avelar Fernandes  
Maria Cristiane Aranha Brito  
Ricardo Victor Seguins Duarte  
Evelucia Soares Pinheiro Carioca  
Pedro Satiro Carvalho Júnior

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.0702218054>

**CAPÍTULO 5..... 59**

**SF36 Y POLIFARMACIA EN ADULTOS MAYORES DE LA UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR NO. 12 EN CIUDAD DEL CARMEN, CAMPECHE**


Baldemar Aké-Canché  
Eduardo Jahir Gutiérrez Alcántara  
Román Pérez-Balan  
Rafael Manuel de Jesús Mex-Álvarez  
Marvel del Carmen Valencia Gutiérrez  
Pedro Gerbacio Canul Rodríguez  
Carmen Cecilia Lara-Gamboa  
María Eugenia López-Caamal  
María Concepción Ruíz de Chávez-Figueroa  
Patricia Margarita Garma Quen  
Alicia Mariela Morales Diego  
Judith Ruíz Hernández

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.0702218055>

**CAPÍTULO 6..... 72**

**SÉRUM FINALIZADOR PARA PELE ACNEICA A BASE DE ÓLEO ESSENCIAL DE *Leptospermum scoparium* (MANUKA)**

Myllene Pereira da Costa Silva  
Gyzelle Pereira Vilhena do Nascimento

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.0702218056>

**CAPÍTULO 7..... 85**

**RELAÇÃO DE CAUSALIDADE ENTRE O USO INDISCRIMINADO DE ANTIBIÓTICOS E O EMINENTE RISCO DE RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA**


Lizandra Laila de Souza Silva  
Adjaneide Cristiane de Carvalho  
Rayanne Marília Carvalho Monteiro

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.0702218057>

**CAPÍTULO 8..... 92**

**PERFIL POPULACIONAL E PRINCIPAIS MEDICAÇÕES UTILIZADAS NA AUTOMEDICAÇÃO POR ADULTOS: REVISÃO INTEGRATIVA**


Carolina Martins de Oliveira  
Júlia Peres Pinto  
Leonardo Louro Domingues Souza  
Milene Santos Costa  
Thaina Correa Silva  
Thamires Vieira Rocha  
Rita de Cassia Silva Vieira Janicas  
Cristina Rodrigues Padula Coiado  
Sandra Maria da Penha Conceição

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.0702218058>

**CAPÍTULO 9..... 107**

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE HANSENÍASE NO MUNICÍPIO DE ANAJATUBA – MA NOS ANOS DE 2014 A 2018**

Iago Pereira Mendonça  
Leandra Maria Gonçalves  
Thyenia Mendes Silva  
Ricardo Victor Seguins Duarte  
Andressa Almeida Santana Dias  
Ana Paula Muniz Serejo  
Liane Maria Rodrigues dos Santos  
Janice Maria Lopes de Souza  
Francisca das Chagas Gaspar Rocha  
Maria Cristiane Aranha Brito  
Hermínio Benítez Rabello Mendes  
Mariana Oliveira Arruda

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.0702218059>

**CAPÍTULO 10..... 117**

**PEELINGS DIY (DO IT YOURSELF): CUMPREM O QUE PROMETEM?**

Ana Carolina Lopes Lourenço  
Gyzelle Pereira Vilhena do Nascimento  
Cintia Karine Ramalho Persegona  
Gardênia Sampaio de Castro Feliciano  
Ana Paula Herber Rodrigues


 <https://doi.org/10.22533/at.ed.07022180510>

**CAPÍTULO 11..... 130**

**OS RISCOS DO USO INDISCRIMINADO DOS CONTRACEPTIVOS HORMONAIS**

Eduardo Gleyson Pinho de Jesus  
Letícia Raimara Reis Sobrinho  
Andressa Almeida Santana Dias  
Ana Catharinny da Silva de Oliveira  
Evelucia Soares Pinheiro Carioca


Alan da Silva Lira  
Johny Adrian Rodrigues Nascimento Oliveira  
Janice Maria Lopes de Souza  
Maria Cristiane Aranha Brito  
Mariana Oliveira Arruda  
Ana Paula Muniz Serejo

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.07022180511>

**CAPÍTULO 12..... 140**

**LIPASES NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA: ESTUDO DE REVISÃO SOBRE SUA APLICAÇÃO NA SÍNTESE DE FÁRMACOS**


Adeline Cristina Pereira Rocha  
Alessandro Santos Rocha  
Rafaela Lopes da Silveira  
Mábilli Mitalli Correia de Oliveira  
Kelly Cristina Kato  
Vivian Machado Benassi

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.07022180512>

**CAPÍTULO 13..... 153**

**HEMOFILIA ADQUIRIDA – TRATAMENTO MEDICAMENTOSO DA HEMOFILIA: EFICÁCIA *VERSUS* EFEITOS COLATERAIS**


Ingred de Lima Lessa  
Luciano José Ferreira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.07022180513>

**CAPÍTULO 14..... 165**

**ESTUDO ETNODIRIGIDO DA UTILIZAÇÃO DE PLANTAS MEDICINAIS NO TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA (HAS) PELA POPULAÇÃO DA REGIÃO METROPOLITANA DE SÃO LUÍS, MARANHÃO, BRASIL**


Maria Aparecida de Almeida Araujo  
Eliomar Costa Dias  
Italo Mateus Pereira Estrela  
José Messias e Silva Junior  
Raicilene Cabral de Oliveira Robson

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.07022180514>

**CAPÍTULO 15..... 175**

**HEPATITE MEDICAMENTOSA POR USO DE PAROXETINA: RELATO DE CASO**

Sara Rosalino Agostinho  
Thuany Vila Verde Faria  
Patrick de Abreu Cunha Lopes  
Adriana Rodrigues Ferraz


 <https://doi.org/10.22533/at.ed.07022180515>

**CAPÍTULO 16..... 179**

**DISPENSAÇÃO DE SUPLEMENTOS ALIMENTARES DURANTE O PERÍODO DA**

**PANDEMIA DA COVID-19 EM UMA FARMÁCIA COMERCIAL (SANTA CATARINA, BRASIL)**

Rafael Gusso dos Santos  
Ana Paula da Silva Capeleto  
Fátima Campos de Buzzi  
Ruth Meri Lucinda-Silva

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.07022180516>

**CAPÍTULO 17..... 191**

**DA REALIDADE À VIRTUALIDADE. TRANSFORMAÇÃO DOS MODELOS UTILIZADOS NO ENSINO DE FARMACOLOGIA**


Gabriela Fernández Saavedra  
Ignacio Hernández Carrillo  
Natalio González Rosales

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.07022180517>

**CAPÍTULO 18..... 198**

**COMBATE À RESISTÊNCIA BACTERIANA AOS ANTIMICROBIANOS EM PACIENTES SÉPTICOS GRAVES DE UTI: MONITORAMENTO SÉRICO DE BETA LACTÂMICOS COMO ESTRATÉGIA NO AJUSTE DE DOSE**


Karina Brandt Vianna PhSc  
Thais Vieira de Camargo  
Silvia Regina Cavani Jorge Santos  
David de Souza Gomez

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.07022180518>

**CAPÍTULO 19..... 211**

**AVALIAÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL DE PACIENTES DIABÉTICOS EM JOINVILLE: REFLEXOS EM MARCADORES INFLAMATÓRIOS E IMUNOLÓGICOS PLASMÁTICOS**

Heidi Pfitzenreuter Carstens  
Andreza Ramos da Silva  
Bruna da Roza Pinheiro  
Gilmar Sidnei Erzinger

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.07022180519>

**SOBRE A ORGANIZADORA..... 224**

**ÍNDICE REMISSIVO..... 225**

# CAPÍTULO 13

## HEMOFILIA ADQUIRIDA – TRATAMENTO MEDICAMENTOSO DA HEMOFILIA: EFICÁCIA VERSUS EFEITOS COLATERAIS

*Data de aceite: 01/05/2022*

**Ingred de Lima Lessa**

Faculdade LS - Unidade Taguatinga  
Taguatinga DF  
<http://lattes.cnpq.br/9861154265603257>

**Luciano José Ferreira**

Faculdade LS - Unidade Taguatinga  
Taguatinga DF  
<http://lattes.cnpq.br/4785290025292906>

*Data de submissão: 31/03/2022*

**RESUMO: Objetivo:** avaliar o tratamento medicamentoso dos pacientes com hemofilia adquirida (HA) e seus efeitos colaterais.

**Métodos:** foi realizada revisão bibliográfica descritiva nas bases de dados: Scielo, Pubmed, Bireme, ANVISA e Ministério da Saúde no período de março de 2017 à maio de 2018, utilizando como descritores: hemofilia; hemofilia adquirida; tratamento da hemofilia adquirida, corticoterapia, imunossuppressores, Rituximabe e anticorpo monoclonal na hemofilia adquirida. **Resultados/Revisão:** A HA é uma coagulopatia autoimune que se manifesta com quadros graves de hemorragias, com maior prevalência em homens acima de 65 anos. Seu diagnóstico é realizado pela quantificação dos níveis de tromboplastina parcial ativada e de fator VIII. O tratamento é feito principalmente com imunoglobulinas, corticoterapia e agentes alquilantes e apresenta efeitos colaterais como anemia, hiperglicemia,

imunodepressão, leucocitopenia, pancreatite e alterações no sistema gástrico. **Conclusão:** Apesar dos efeitos colaterais desenvolvidos, o uso de imunoglobulinas, corticoterapia e agentes alquilantes são a primeira linha de tratamento para HA. Entretanto, a utilização de anticorpos monoclonais está sendo cada vez mais estudada e utilizada. De qualquer forma, ambos são recomendados para evitar a morte do paciente.

**PALAVRAS-CHAVE:** Hemofilia adquirida; Inibidor de FVIII; Glicocorticoide; Imunossupressor; Anticorpo monoclonal; Efeitos colaterais.

### ACQUIRED HEMOPHILIA - DRUG THERAPY FOR HEMOPHILIA: EFFICACY VERSUS SIDE EFFECTS

**ABSTRACT: Objective:** to evaluate the drug treatment of patients with acquired hemophilia (HA) and its side effects. **Methods:** A descriptive bibliographic review was carried out in the databases: Scielo, Pubmed, Bireme, ANVISA and Ministry of Health from March 2017 to May 2018, using as descriptors: hemophilia; acquired hemophilia; treatment of acquired hemophilia, corticoid therapy, immunosuppressants, Rituximab and monoclonal antibody in acquired hemophilia. **Results:** HA is an autoimmune coagulopathy that manifests with severe hemorrhage, with a higher prevalence in men over 65 years. Its diagnosis is made by the quantification of activated partial thromboplastin and factor VIII levels. Treatment is mainly done with immunoglobulins, corticosteroids and alkylating agents and has side effects such as anemia, hyperglycemia, immunodepression, leukocytopenia, pancreatitis and alterations in the

gastric system. **Conclusion:** Despite the side effects developed, the use of immunoglobulins, corticosteroids and alkylating agents are the first line of treatment for HA. However, the use of monoclonal antibodies is being increasingly studied and used. Either way, both are recommended to avoid patient death.

**KEYWORDS:** Acquired hemophilia; FVIII inhibitor; Glucocorticoid; Immunosuppressants; side effects.

## INTRODUÇÃO

A hemofilia é uma coagulopatia geneticamente recessiva responsável pela deficiência ou disfunção de uma glicoproteína plasmática envolvida na coagulação. Para que a coagulação ocorra normalmente, são necessárias 13 proteínas (fatores de coagulação I a XIII) (Chaves DG e Rodrigues CV, 2008).

Existem dois tipos de hemofilia, a congênita e autoimune. (JORGE MSG et al., 2016; Oliveira BS, et al., 2008). A hemofilia congênita é uma condição hereditária, subdividida em hemofilia do tipo A, tipo B e tipo C (Chaves DG e Rodrigues CV, 2008).

As hemofilias do tipo A e B são desordens genéticas hereditárias que resultam em defeitos na síntese dos fatores VIII e IX, respectivamente, ou em sua inatividade. Ambas são classificadas como desordens recessivas ligadas ao cromossomo X, mais precisamente no íntron 22, sendo assim mais prevalentes no sexo masculino. As duas têm as mesmas manifestações clínicas sendo que a única forma de distinção é a dosagem específica dos fatores (Chaves DG e Rodrigues CV, 2008; Marques MPC e Leite EST, 2003).

A classificação da sua gravidade é baseada na incidência de sangramentos hemorrágicos e nos níveis do FVIII e FIX mensurados no plasma sanguíneo, descritos na tabela a seguir (Tabela 1). Na forma leve (6 a 25% de atividade do fator) os pacientes sofrem de hemorragias pós-traumáticas ou pós-cirúrgicas, já na forma moderada (1 a 5% de atividade do fator) apresentam hemorragias pouco frequentes e tem um fenótipo intermediário e na forma grave (<1% de atividade do fator) a hemorragia pode acontecer espontaneamente e com mais frequência. (Chaves DG e Rodrigues CV, 2008; Marques MPC e Leite EST, 2003).

Gravidade	Fator VIII ou Fator IX	Manifestações hemorrágicas
Grave	< 1 UI/dl (< 0,01 UI/mL) ou < 1% do normal	Sangramentos articulares (hemartrose) ou musculares (hematomas) relacionados a traumas, ou frequentemente sem causa aparente (espontâneos)
Moderado	1 UI/dl a 5 UI/dl (0,01-0,05 UI/mL) ou 1% a 5% do normal	Sangramentos normalmente relacionados a traumas, apenas ocasionalmente espontâneos. Sangramento prolongado após pequenos traumas ou procedimentos
Leve	5 UI/dl a 40 UI/dl (0,05-0,40 UI/mL) ou 5% a < 40% do normal	Sangramentos associados a traumas maiores ou procedimentos.

Tabela 1 – Dosagem dos níveis de fator VIII e IX no sangue e suas manifestações clínicas. Fonte: Manual de hemofilia 2ª edição – Ministério da Saúde 2015.

A hemofilia do tipo C é uma patologia autossômica recessiva com rara incidência na população. Diferentemente dos tipos A e B ocorre em ambos os sexos e é assintomática, podendo manifestar-se apenas em hemorragias pós-cirúrgicas. (Módolo NSP, et al., 2010) .

O fator XI tem um importante papel na diminuição da fibrinólise, e pacientes com deficiência desse fator são propensos a ter hemorragias em tecidos com grande atividade fibrinolítica, como, por exemplo, amígdalas, próstata, útero e cavidade oral (Módolo NSP, et al., 2010).

A quantidade de fato XI define a gravidade da hemofilia tipo C como: Grave (níveis de 4% a 20% de FXI no plasma sanguíneo) e Moderada a leve (níveis de 20% a 65% de FXI no plasma sanguíneo). (Módolo NSP, et al., 2010).

Com relação à hemofilia autoimune, esta é denominada como hemofilia adquirida (HA) e caracterizada como uma doença autoimune rara (incidência de 1/1.000.000 pessoas ao ano) a qual manifesta-se com quadros graves de hemorragias, com a maior prevalência em pessoas entre 65 a 85 anos do sexo masculino, mas também pode se manifestar em mulheres jovens durante o período pós-parto. (Ceresetto JM, et al., 2015).

Nesta patologia, observa-se a presença de auto anticorpos contra fator VIII, o que induz a inibição da ligação entre este com o fator de Von Willebrand e conseqüentemente inativação da coagulação. A manifestação mais comum da HA é o sangramento subcutâneo generalizado que ocorre em 80% dos casos, mas também pode ocorrer hemorragias em mucosas, músculos e trato geniturinário. (Ueda DM, et al., 2014).

Dentre as causas da HA destacam-se fatores como doenças auto imune (artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjogren, tumores sólidos malignos, doenças dermatológicas (psoríase, pênfigo) e exposição a medicamentos derivados de sulfamidas e penicilina. Vale ressaltar que 50% dos casos são idiopáticos (Ueda DM, et al., 2014; Oliveira BS, et al., 2008).

Os índices de mortalidade da HA são de 15 a 20% dos casos, podendo chegar a mais de 40% se o paciente não receber nenhum tratamento, por isso há a necessidade de



um diagnóstico rápido. O tratamento destes pacientes é simultaneamente complicado e dispendioso tendo como dois maiores objetivos o controle da hemorragia e a erradicação do inibidor (Ceresetto JM, et al., 2015; Oliveira BS, et al., 2008).

O objetivo do presente trabalho foi avaliar o tratamento medicamentoso dos pacientes com HA e seus efeitos colaterais.

## MÉTODOS

Foi realizada revisão bibliográfica dos principais artigos sobre a hemofilia adquirida e seus tratamentos nas bases de dados Google Acadêmico, Scielo, Pubmed, Bireme, ANVISA, site do Ministério da Saúde e no site da Revista Brasileira de Medicina no período de março de 2017 à maio de 2018, utilizando como descritores: hemofilia; hemofilia adquirida; tratamento da hemofilia adquirida, corticoterapia, imunossuppressores, Rituximabe, anticorpo monoclonal no tratamento de hemofilia adquirida. Foram utilizados 24 artigos publicados no período entre 2002 à 2018, dos quais 10 são relato de caso e 14 são revisões bibliográficas. 17 artigos foram publicados na língua espanhola, cinco em português e dois em inglês. Também foram utilizados o Manual de Hemofilia publicado no ano de 2015 pelo Ministério da Saúde no Distrito Federal e bula das medicações descritas de acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

## DISCUSSÃO

### Hemofilia Adquirida

A Hemofilia adquirida é uma coagulopatia autoimune que se manifesta com quadros graves de hemorragias, com maior prevalência em idosos acima de 65 anos do sexo masculino, mas também pode se manifestar em mulheres jovens durante o período pós-parto. Nesta patologia, observa-se a presença de auto anticorpos contra fator VIII, o que induz a inibição da ligação entre este e o fator de Von Willebrand e consequentemente inativando a função de coagulante. (Ueda DM, et al., 2014; Freire M, et al., 2009).

Quando o inibidor está associado a gravidez geralmente se apresenta entre dois a cinco meses pós-parto e raramente manifesta sintomas durante o período gestacional. Em um terço dos casos seu curso é benigno, com um baixo nível de inibidor que desaparece espontaneamente. Mas por se tratar de anticorpos do tipo IgG, que eventualmente podem passar pela barreira transplacentária desencadeando sangramento, a mulher deve ser monitorada cuidadosamente. Habitualmente, quando o quadro ocorre na primeira gestação, não reaparece nas gestações subsequentes. (Ceresetto JM, et al., 2015).

## Causas

Dentre as causas da HA destacam-se fatores como doenças auto imune, histórico de coagulopatia recessivas, tumores sólidos malignos, doenças dermatológicas e exposição a medicamentos derivados de sulfamidas e penicilina como mostra na tabela (Tabela 2). 50% dos casos são idiopáticos (Ueda DM, et al., 2014; Vázquez DA, 2010; Oliveira BS, et al., 2008).

Transtornos	Enfermidades
Doenças autoimunes	<ul style="list-style-type: none"><li>- Lúpus eritromatoso sistêmico</li><li>- Artrite reumatoide</li><li>- Síndrome de Sjogren</li><li>- Esclerose múltipla</li><li>- Miastenia múltipla</li><li>- Colites ulcerativa</li></ul>
Hemopatias malignas	<ul style="list-style-type: none"><li>- Hemofilia congênita</li><li>- Linfoma</li><li>- Leucemia linfocítica crônica</li><li>- Mieloma múltiplo</li><li>- Mielofibrose</li><li>- Síndrome mielodisplástico</li></ul>
Tumores sólidos	<ul style="list-style-type: none"><li>- Próstata</li><li>- Mama</li><li>- Pulmão</li><li>- Colón</li><li>- Cabeça e pescoço</li></ul>
Gravidez, parto e pós-parto	-
Relação medicamentosa	<ul style="list-style-type: none"><li>- Penicilina</li><li>- Sulfamidas</li></ul>
Doenças dermatológicas	<ul style="list-style-type: none"><li>- Pênfigo</li><li>- Psoríase</li></ul>

Tabela 2: Patologias relacionadas as causas da Hemofilia Adquirida.

Fonte: Artigo – Hemofilia A adquirida, descrito por Dra. Delfina Almagro Vásquez.

Embora não esteja completamente elucidado o surgimento do inibidor de FVIII, acredita-se que há dois principais fatores relacionados: o tipo de mutação genética do FVIII e a competência da resposta imune, ou seja, o grupo de maior risco de desenvolver esse inibidor são aqueles com mais alterações no gene ou com alguma imunodeficiência (Chaves DG e Rodrigues CV, 2008; Núñez IG, et al., 2002).

O tipo, a extensão e a gravidade da hemorragia em pacientes com HA difere dos pacientes com hemofilia congênita, pois pacientes com HA apresentam episódios hemorrágicos súbitos, mais graves na pele, tecidos subcutâneos e nos músculos, sem

presença de hemartrose (Freire M, et al., 2009)

## Diagnóstico

A suspeita clínica da hemofilia adquirida inicia-se com quadros hemorrágicos agudos sem histórico prévio de distúrbios da hemostasia. (Vázquez DA, 2010). Seu diagnóstico pode ser confirmado pela quantificação dos níveis de TTPA (tromboplastina parcial ativada) e os níveis do fator VIII. Um resultado típico para paciente que possua o inibidor do FVIII é o tempo de protombina (TP) normal com TTPA prolongado, além de FVIII diminuído no plasma sanguíneo ou indetectável. (Dubosq C, et al., 2016)

A TTPA prolongada também pode sugerir diagnóstico de lúpus eritromatoso ou presença de heparina no sangue. Por isso também são realizados testes isolados para fator VIII para confirmar o diagnóstico de HA. (Dubosq C, et al., 2016; Ceresetto JM, et al., 2015; Vázquez DA, 2010)

Nesse sentido, para se identificar os níveis de FVIII no plasma sanguíneo existem dois principais métodos: Bethesda e Nijmegen. O método de Bethesda consiste na mistura do plasma sanguíneo do paciente com plasma normal durante duas horas de incubação à 37°C. Caso a coagulação exceda 30 segundos, está confirmada a presença de um inibidor do FVIII. O Subcomitê dos Fatores VIII/ IX da Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia (ISTH) recomenda a utilização do método Nijmegen como o de referência para a detecção de inibidores de FVIII que consiste em tamponar o plasma normal com 10 mM de imidazol a pH 7,4 e usar o plasma com deficiência de FVIII ao invés de tampão na mistura de controle. (Dubosq C, et al., 2016).

## Tratamento

A HA tem um alto índice de mortalidade, que está associado à toxicidade do tratamento e hemorragias, sendo esta de 40% em pacientes que não recebem nenhum tipo de tratamento (Ceresetto JM, et al., 2015).

O tratamento da HA é simultaneamente complicado e dispendioso tendo como dois maiores objetivos, o controle da hemorragia e a erradicação do inibidor através da terapia medicamentosa. (Ceresetto JM, et al., 2015; Chávez JG, et al., 2011; Oliveira BS, et al., 2008).

## Imunoglobulinas

As imunoglobulinas utilizadas para o controle dos quadros hemorrágicos na hemofilia adquirida são o fator VII ativado e/ou FEIBA (complexo protombínico parcialmente ativado) (Ueda DM, et al., 2014). O fator VII ativado (FVIIa) tem um curto período de ação, portanto são necessárias, a cada 2-4 horas repetir a dose para controlar a hemorragia. De acordo

com os ensaios *in vitro* e *in vivo* feitos pelas indústrias Baxter o “FEIBA é composto por zimogênios de complexo protombínico, que são tanto pró-coagulantes (protombina FVII, FIX, FX) como anticoagulantes (proteína C) em quantidades relativamente iguais à unidade de FEIBA, mas o seu teor de enzima pró-coagulante é relativamente baixo”. Desta forma, FEIBA contém as pró-enzimas, porém em uma quantidade pequena dos seus produtos de ativação, sendo o conteúdo de FVIIa o mais elevado (Chaves DG e Rodrigues CV, 2008).

O FEIBA é indicado para profilaxia e tratamento de pacientes com hemofilia A, B e pacientes que desenvolveram inibidores do fatores VIII (Hemofilia adquirida) IX e XI. Existem relatórios isolados sobre o uso de FEIBA no tratamento de pacientes com inibidores adquiridos para os fatores X e XIII (Chaves DG e Rodrigues CV, 2008).

FEIBA contém os fatores VIII, IX e X principalmente na forma não ativada. O antígeno coagulante do fator VIII (F VIII:C:Ag) também se encontra presente numa concentração de até 0,1 U/1 U de FEIBA. Os fatores do sistema caliceína-cinina se encontram presentes somente em pequenas quantidades, ou até mesmo ausentes (Chaves DG e Rodrigues CV, 2008).

Uma solução contendo 1 unidade de FEIBA reduz o tempo de tromboplastina Parcial ativado (TTPa), de um pool (plasma) com Inibidor de Fator VIII, a 50% do valor de referência. FEIBA é utilizado também em combinação com o concentrado de fator VIII para uma terapia contínua de longo prazo, objetivando conseguir uma completa e permanente eliminação do inibidor do fator VIII, com o propósito de permitir o tratamento regular com concentrado de fator VIII, como ocorre em pacientes sem inibidor (imunotolerância) (Chaves DG e Rodrigues CV, 2008).

FEIBA controla a hemorragia por indução e facilitação da geração de trombina, um processo pelo qual a formação do complexo protrombinase é crucial. Estudos bioquímicos *in vitro* e *in vivo* mostraram que o fator X ativado e a protombina desempenham um papel crítico na atividade de FEIBA. O complexo de protrombinase foi caracterizado como um importante alvo para FEIBA (Chaves DG e Rodrigues CV, 2008).

Não devem ser excedidas as doses individuais de 100 U/kg de peso corporal e doses diárias de 200 U/kg de peso corporal. Os pacientes recebendo 100 U/kg de peso corporal ou mais devem ser monitorados cuidadosamente, particularmente para o desenvolvimento de coagulação Intravascular disseminada (DIC) e/ou isquemia coronária aguda e por outros sintomas de eventos trombóticos ou tromboembólicos. As doses altas de FEIBA devem ser administradas apenas quando estritamente necessário – a fim de cessar a hemorragia (Chaves DG e Rodrigues CV, 2008).

Como regra geral, recomenda-se uma dose de 50 a 100 U de FEIBA por kg de peso corpóreo, sem exceder dose individual de 100 U/kg de peso corpóreo e dose diária de 200 U/kg de peso corpóreo, a menos que a gravidade do sangramento justifique a utilização de doses maiores (Chaves DG e Rodrigues CV, 2008).

O estudo FENOC (Feiba Novo Seven Comparison) prospectivo, randomizado,

multicêntrico (N=66) comparou a eficácia hemostática de uma dose de FEIBA a 2 doses de fator VII ativado recombinante (rFVIIa) em pacientes com hemofilia com inibidores (>5 BU) no qual mostrou que 80,9% dos pacientes tratados com FEIBA e 78,7% dos pacientes tratados com rFVIIa foram eficazes. (Chaves DG e Rodrigues CV, 2008).

## Corticoterapia

A corticoterapia é realizada por meio da administração de glicocorticoides. Os glicocorticoides são esteroides lipofílicos com biodisponibilidade na via oral variando entre 60 a 100%. A maioria são ésteres, succinatos ou fosfatos, que quando administrados de forma intravenosa levam de cinco a 30 minutos para conversão de sua forma ativada no organismo. A escolha do glicocorticoide vai depender do tempo de tratamento e a associação medicamentosa (Longui CA, 2007).

A despeito da duração do tratamento realizado com glicocorticoides períodos de ação: curta (até 12 horas), intermediária (12 a 36 horas) e longa (superior a 36 horas dose única (manhã ou noite); dose fracionada (2-4 vezes ao dia ou dias alternados); minipulsoterapia (2,5 mg/kg de metilprednisolona) e pulsoterapia (10 – 20 mg/kg de metilprednisolona). Sua dosagem varia entre dose substitutiva (7-10 mg/m<sup>2</sup>/dia hidrocortisona); dose baixa (< 5mg/m<sup>2</sup>/dia de prednisona, saturação < 50% dos receptores); dose média (5-20 mg/m<sup>2</sup>/dia de prednisona, saturação entre 50-100% dos receptores); dose alta (>20 mg/m<sup>2</sup>/dia de prednisona, saturação de 100% dos receptores) (Longui CA, 2007).

Os glicocorticoides tem várias indicações terapêutica como no tratamento agudo da hipoglicemia ou até mesmo diagnóstico de doenças como síndrome de Cushing. São também capazes de induzir a maturação das células pneumocíticas do tipo II, diferenciar as células da linhagem da crista neural ou mesmo a morte celular por apoptose, o que permite ser utilizado no tratamento de tumores, principalmente os de linhagem hematopoiética. Entretanto, os glicocorticoides têm seu papel primordial no tratamento de doenças nas quais estejam envolvidos mecanismo imunes e inflamatórios. Os glicocorticoides podem inibir citocinas pró-inflamatórias através da modulação da expressão de fatores de transcrição, como o fator nuclear kappa B (NFkB), proteína inibidora do NFkB (Ikb) e a proteína quinase do Ikb (IKK). São também capazes de reduzir a ação da histamina, diminuir a síntese de prostaglandinas e ativar o plasminogênio (Longui CA, 2007).

Existe uma vasta lista de efeitos adversos durante a corticoterapia, geralmente relacionados a duração do tratamento e uso de glicocorticoides de ação mais prolongada. Os principais efeitos são alteração da distribuição de gordura (obesidade centrípeta, face em lua cheia, deposição supra clavicular), problemas musculoesqueléticos (osteoporose, fraqueza, miopatia, atrofia muscular proximal, necrose asséptica da cabeça de fêmur e úmero), disfunção hipofisária/gonadal (alteração menstrual, diminuição da libido, impotência, hipotireoidismo, interrupção do crescimento e baixa estatura), manifestações

cutâneas (estrias purpúreas, pletora, hiperpigmentação, hirsutismo ou hipertricose, acne, equimose), alteração no sistema endócrino-metabólico, alteração no sistema gástrico (úlceras pépticas, pancreatite aguda, irritação gástrica, hepatomegalia), alteração no sistema hematopoiético (leucocitose, linfocitopenia, eosinopenia, monocitopenia), alteração no sistema imunológico (supressão da hipersensibilidade tardia, supressão da resposta antigênica primária), alteração no sistema oftálmico (catarata subcapsular posterior, glaucoma, aumento da pressão intraocular, coroidopatia), alteração neurológica e psiquiátrica (insônia, irritabilidade, euforia, depressão, pseudotumor cerebral), alteração do sistema renal (nefrocalcinose, nefrolitíase, uricosúria) e alteração no sistema cardiovascular (hipertensão arterial, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral) (Longui CA, 2007).

Parte da eficiência dos glicocorticoides se dá pela sua capacidade de reduzir a taxa de proliferação celular e induzir a morte celular por apoptose, contudo esses efeitos são inespecíficos e atingem também células saudáveis. Tais ações podem ser perceptíveis nas células hematopoiéticas, células musculares, epidérmicas, entre outras (Longui CA, 2007). A suspensão da corticoterapia deve ser planejada, pois a retirada inadequada pode determinar a reativação da doença de base ou quadro de insuficiência adrenal. Se o tratamento é de curta duração (< 10 dias) a suspensão do corticoide deve ser súbita, independente da dose utilizada, já quando o tratamento é de tempo intermediário (10-30 dias), a retirada pode ser feita em duas semanas com redução da dose a cada quatro dias. No tratamento prolongado (> 30 dias) antes de ser suspenso deve-se analisar algumas possibilidades como: mudar para um glicocorticoide de ação curta ou intermediária; reduzir o número de doses, buscando o uso de dose única pela manhã; reduzir gradativamente a dosagem (Longui CA, 2007).

## Agentes Alquilantes

Os agentes alquilantes são imunossupressores utilizados principalmente para tratamento de neoplasia como leucemia e linfoma, mas também podem ser utilizados para patologias autoimunes como hemofilia adquirida, lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, entre outras. Seu mecanismo de ação está ligado ao ciclo celular, no qual interrompem ou perturbam a etapa da replicação do DNA através da formação de ligações cruzadas com o filamento de DNA. Com isso destroem as células em repouso ou em processo de divisão ativa, e por consequência a formação de citotoxicidade. Devido ao fato dos agentes alquilantes serem tóxicos para qualquer tecido de rápida proliferação, têm como característica um elevado índice mitótico e com isso desencadeiam reações adversas, principalmente efeitos hematológicos que englobam leucopenia, trombocitopenia e anemia. Além desses, os pacientes podem apresentar náusea e vômito. Esses efeitos adversos limitam o uso do imunossupressor. Os alquilantes produzem efeito tóxico marcante por não serem específicos, ou seja, atuam tanto nas células anormais quanto nas normais

(Ferdinandi DM e Ferreira AA, 2009).

A ciclofosfamida além de apresentar todos os efeitos adversos citados, pode também causar um efeito dose dependente e em elevadas doses pode resultar em ulceração gástrica e cistite (Ferdinandi DM e Ferreira AA, 2009).

## Associação de Corticoide com Imunossupressor no Tratamento da HA

A primeira linha de tratamento sugere uma associação de prednisona 1mg/kg/dia com ciclofosfamida 1,5 mg/kg/dia, durante 4 a 6 semanas, com o intuito de erradicar o inibidor do FVIII. Estudos mostraram uma alta eficácia e resposta mais rápida com esse esquema. No entanto, já foi apontado que a mortalidade é similar a dos pacientes tratados unicamente com prednisona, devido à toxicidade da ciclofosfamida nos idosos. (Ceresetto JM, et al., 2015; Freire M, et al., 2009; Oliveira BS, et al., 2008; Arias S, et al., 2006).

Em alguns casos foram utilizados prednisolona (2º geração de corticoide) na dosagem de 1mg/kg/dia por cinco dias ou metilprednisolona (3º geração de corticoide) ao invés de prednisona (1º geração) com a finalidade de diminuir os efeitos adversos no paciente. (Ueda DM, et al., 2014; Freire M, et al., 2009)

Por esse tratamento causar uma diminuição da imunidade, o paciente fica propício ao surgimento de outras infecções. Por isso há a necessidade de monitoramento do paciente e se necessário administrar medicações específica contra a patologia (Ceresetto JM, et al., 2015; Oliveira BS, et al., 2008)

## Rituximabe

A segunda linha de tratamento é a utilização de anticorpo monoclonal quimérico denominado de Rituximabe (Conte GL, et al., 2011; Virginia VC, et al., 2017). Esse anticorpo se liga diretamente com o antígeno CD-20, localizado nos linfócitos B, tanto nos pré-B quanto em linfócitos mais maduros. Trata-se de uma medicação com os efeitos colaterais relativamente pequenos, geralmente relacionados a reações alérgicas (Santos RV, et al., 2006; Scheinberg M, et al., 2003). O mecanismo de ação do Rituximabe está ligado à eliminação dos linfócitos B, um vez que são responsáveis pela produção de auto anticorpos. Após ligar-se ao antígeno CD-20 o rituximabe inibe a proliferação e diferenciação de células B provocando a morte de três formas: citotoxicidade dependente do complemento, citotoxicidade de anticorpos e estimulação das vias apoptóticas, sendo a citotoxicidade mediada pelo complemento o mecanismo mais provável *in vivo*. (Scheinberg M, et al., 2003, Catelan TTT, et al., 2015).

A reação adversa mais comum é o desenvolvimento de neutropenia grave, trombocitopenia e infecções graves pela fato de que com a eliminação drástica dos linfócitos B o organismo estará mais vulnerável. (Souza AWS, et al., 2010).

No artigo de revisão desenvolvido por Santos, et al., (2006) publicado na Revista

Brasileira de Alergia Imunopatológica, observou-se que a utilização de Rituximabe com ciclofosfamida e prednisona aumentou as taxas de resposta e sobrevida e os eventos tóxicos não são maiores e nem mais tóxicos do que nas terapias isoladas.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

As terapias utilizadas para o tratamento de pacientes com HA até o presente momento tem demonstrado eficiência na melhora do quadro clínico de todos os afetados.

Apesar dos efeitos colaterais desenvolvidos como anemia, hiperglicemia, imunodepressão, leucocitopenia, pancreatite e alterações no sistema gástrico, o uso de imunoglobulinas, corticoterapia e agentes alquilantes são a primeira linha de tratamento. Entretanto, a utilização de anticorpos monoclonais está sendo cada vez mais estudada e utilizada no tratamento desses pacientes por mostrarem um baixo índice de efeitos colaterais e uma grande eficácia.

É importante salientar que, a utilização destes medicamentos pode acarretar alguns efeitos ainda desconhecidos à saúde do paciente a longo prazo e por isso novos estudos ainda são necessários.

## REFERÊNCIAS

ARAUJO JPB, et al. **Manual de Hemofilia**, 2015; 2º Ed, 73 p.

ARIAS S, et al. **Inhibidor adquirido del factor VIII en paciente no hemofílico**. Caso clínico – actualización. Rev. Méd. Urug, 2006; vol.22 no.4 Montevideo.

CATELAN TTT, et al. **Linfócios B: da imunobiologia aos imunobiológicos**. – Revisão bibliográfica. Revista Brasileira de Medicina, 2015; matéria 3765.

CERESETTO JM, et al. **Hemofilia Adquirida (INHIBIDOR ADQUIRIDO DEL FACTOR VII)**, 2015; Buenos Aires, Argentina, 8 p.

CHAVES DG, RODRIGUES CV. **Desenvolvimento de inibidor do fator VIII na hemofilia A**, 2008; Belo Horizonte, 7 p.

CHÁVEZ JG, et al. **Respuesta a largo plazo com rituximabe em uma paciente com hemofilia adquirida**, 2011; vol. 63, 3 p.

CONTE GL, et al. **Hemofilia adquirida tratada com anti-CD20, um anticorpo anti linfócito B**. – Caso Clínico. Revista Med Chile, 2011; v. 139, p. 357-361.

DUBOSCQ C, et al. **DETECCIÓN DE INHIBIDOR ADQUIRIDO ESPECÍFICO DE FACTOR VII**, 2016; Argentina, 223-32, 10 p.

FERDINANDI DM, FERREIRA AA. **Agentes alquilantes: reações adversas e complicações hematológicas**, 2009; Maringá, Paraná, 12 p.



FREIRE M, et al. **Hemofilia A adquirida associada à artrite reumatoide**, 2009; Uberaba, 4 p, jan.

JORGE MSG, et al. **Physiotherapeutic approach for pain and quality of life a hemophilic patient**. Case report, 2016; Passo Fundo, RS, 65-68, 4 p, jan.

LONGUI CA. **Corticoterapia: minimizando efeitos colaterais**, 2007; Rio de Janeiro, 2007, 8 p.

MabThera: (rituximabe). Rio De Janeiro: **Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 02/06/2016**. Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Farm. Resp.: Tatiana Tsiomis Díaz - CRF-RJ nº 6942. Bula de Remédio. Disponível em <<http://www.anvisa.gov.br>>. Acesso em 30 abr. 2018.

MARQUES MPC, LEITE EST. **Cuidados nos pacientes com hemofilia e doença de Von willebrand na cirurgia eletiva otorrinolaringológica**, 2003; Rio de Janeiro, 7 p.

MÓDOLO NSP, AZEVEDO VLF, SANTOS PSS. **Estratégia anestesia lógica para cesariana em paciente portadora de deficiência de fator XI**. Relato de caso, 2010 vol. 60, nº 02, 176-180, 5 p.

NÚÑEZ IG, JIDY MD, ÁVILA JP. **AIDS e hemofilia em pediatria: relato de caso**, 2002; Cuba, v 55, n 1.

OLIVEIRA BS, RODRIGUES F, OLIVEIRA A. **Hemofilia A adquirida – Caso Clínico**, 2008; Santa Maria, Lisboa, 5 p, 30-34.

SANTOS RV, LIMA PMG, NTSCHÉ A, et al. **Aplicações Terapêuticas Dos Anticorpos Monoclonais**, 2006; Rev. Bras. Aler. Imunopatol. Vol. 29, Nº 2.

SCHEINBERG M, SCHLACK HN, KUTNER JM, et al. **Rituximab: uma alternativa terapêutica para o tratamento da trombocitopenia imunológica** – Relato de Caso, 2003; Revista Brasileira de Reumatologia, v.43, n. 4, p. 271-4.

SOUZA AWS, JÚNIOR MD, ARAÚJO JAP, et al. **Sistema imunitário: parte III. O delicado equilíbrio do sistema imunológico entre os pólos de tolerância e autoimunidade**, 2010; Rev. Bras. Reumatol. 2010, vol.50, n.6, pp.665-679.

UEDA DM, PIVETTA M, PAIVA ES. **Hemofilia adquirida A: relato de caso**, 2014; Paraná, Curitiba, 231-233, 3 p, 2014.

VÁZQUEZ DA. **Hemofilia A Adquirida**, 2010; Habana, Cuba, 12 p.

VIRGINIA VC, RENÉ AC, JORGE DR. **Hemofilia adquirida tipo A. Reporte de caso**, 2017; REVISTA MÉDICA MD, ano 8, número 3, fevereiro.

## ÍNDICE REMISSIVO

### A

Abordagem PK-PD 199

Acne 72, 73, 74, 75, 76, 77, 80, 81, 82, 83, 84, 118, 120, 123, 128, 161

Adulto mayor 60, 61, 70, 71

Alterações farmacocinéticas 199

Atenção farmacêutica 2, 9, 12, 14, 16, 23, 25, 27, 45, 130, 131, 133, 135, 136, 137, 139

Autocuidado 70, 95, 179, 189

Automedicação 85, 89, 90, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106

### B

Benzodiazepínicos 32, 33, 34, 35, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 53

### C

Calidad de vida 60, 61, 62, 65, 66, 69, 70, 71

Canabidiol 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58

Câncer 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 22, 23, 25, 26, 30, 88

Climatério 14, 16, 17, 23, 25, 26, 27, 28, 30

Conhecimento popular 6, 165, 166, 167

Contraceptivos de Emergência 130, 131, 132, 134, 136, 137, 139

Cosméticos caseiros 117, 119

Cosmetologia 72, 73, 128

Covid-19 142, 149, 152, 173, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 187, 188, 189, 190, 208

### D

Diabetes mellitus 35, 62, 67, 70, 211, 212, 213, 219, 220, 221, 222, 223

### E

Educação em Saúde 93, 94, 114, 182

Epidemiologia 108, 109, 113, 190, 224

Epilepsia 49, 50, 51, 52, 53, 55, 56, 57, 58

Esfoliantes 117, 118, 119, 120, 122, 123, 127

Etnobotânica 11, 165

### F

Fitoterápicos 2, 3, 4, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 26, 98, 99, 165, 173

## **G**

Glicocorticoide 153, 160, 161

Gravidez 32, 33, 34, 35, 36, 37, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 96, 101, 130, 131, 132, 134, 137, 156, 157

## **H**

Hanseníase 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116

Hemofilia adquirida 153, 155, 156, 157, 158, 159, 161, 163, 164

Hepatite medicamentosa 175, 176, 177

Hepatotoxicidade 175

Hipertensão arterial 18, 161, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173

## **I**

Impacto social 85, 87

Imunossupressor 153, 161, 162

Indústria farmacêutica 50, 101, 140, 141, 142, 145, 149

Inibidor de FVIII 153

Isoflavonas 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 30, 31

## **L**

Lactação 32, 33, 34, 36, 40, 41, 42, 44, 46

Lipases 140, 141, 142, 143, 145, 146, 148, 149, 150, 151, 152

## **M**

Marcadores Inflamatórios 211, 213, 214, 215, 219, 221

Microbiota Intestinal 211, 212, 213, 219, 220

Modelo abierto 191, 194, 195

Monitoramento sérico de beta-lactâmicos 199

Multibacilar 108, 111, 112, 114, 115

## **O**

Óleo essencial 72, 74, 75, 77, 78, 80, 81, 170, 173

Oncologia 2, 4, 6, 11

## **P**

Paroxetina 175, 176, 177

Peelings 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 127, 128, 129

Plantas medicinais 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 73, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 172, 173, 174

Polifarmacia 59, 60, 62, 63, 64, 66, 69, 70, 71

## **R**

Resistência bacteriana a antibióticos 85, 87

## **S**

Simuladores 191, 192, 196

Síntese de fármacos 140, 141, 142, 143, 145, 148, 149


Suplemento alimentar 179, 181

# Ciências farmacêuticas integrada ao processo de cuidado em saúde



# 2



-  [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)

# Ciências farmacêuticas integrada ao processo de cuidado em saúde



# 2



-  [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)