

CLAUDIANE AYRES
(ORGANIZADORA)

A DINÂMICA DO
**CONHECIMENTO
BIOMÉDICO 2**



Atena
Editora
Ano 2023

CLAUDIANE AYRES
(ORGANIZADORA)

A DINÂMICA DO
CONHECIMENTO
BIOMÉDICO 2



Atena
Editora
Ano 2023

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

Ellen Andressa Kubisty

Luiza Alves Batista

Nataly Evilin Gayde

Imagens da capa

iStock

Edição de arte

Luiza Alves Batista

2023 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do texto © 2023 Os autores

Copyright da edição © 2023 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

Profª Drª Camila Pereira – Universidade Estadual de Londrina
 Prof. Dr. Cirênio de Almeida Barbosa – Universidade Federal de Ouro Preto
 Profª Drª Daniela Reis Joaquim de Freitas – Universidade Federal do Piauí
 Profª Drª Danyelle Andrade Mota – Universidade Tiradentes
 Prof. Dr. Davi Oliveira Bizerril – Universidade de Fortaleza
 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
 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. Guillermo Alberto López – Instituto Federal da Bahia
 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 Delta do Parnaíba–UFDPAr
 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 Kelly Lopes de Araujo Appel – Universidade para o Desenvolvimento do Estado e da Região do Pantanal
 Profª Drª Larissa Maranhão Dias – Instituto Federal do Amapá
 Profª Drª Livia do Carmo Silva – Universidade Federal de Goiás
 Profª Drª Luciana Martins Zuliani – Pontifícia Universidade Católica de Goiás
 Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas
 Profª Drª Magnólia de Araujo 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
 Prof. Dr. Max da Silva Ferreira – Universidade do Grande Rio
 Profª Drª Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma
 Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal 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 Taísa Ceratti Treptow – Universidade Federal de Santa Maria

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

A dinâmica do conhecimento biomédico 2

Diagramação: Ellen Andressa Kubisty
Correção: Yaiddy Paola Martinez
Indexação: Amanda Kelly da Costa Veiga
Revisão: Os autores
Organizadora: Claudiane Ayres

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)	
D583	A dinâmica do conhecimento biomédico 2 / Organizadora Claudiane Ayres. – Ponta Grossa - PR: Atena, 2023. Formato: PDF Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader Modo de acesso: World Wide Web Inclui bibliografia ISBN 978-65-258-1553-4 DOI: https://doi.org/10.22533/at.ed.534232407 1. Biomedicina. I. Ayres, Claudiane (Organizadora). II. Título. CDD 610.1
Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166	

Atena Editora
Ponta Grossa – Paraná – Brasil
Telefone: +55 (42) 3323-5493
www.atenaeditora.com.br
contato@atenaeditora.com.br

DECLARAÇÃO DOS AUTORES

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

O conhecimento da área biomédica tem avançado a cada dia e alcançado diversas vertentes capazes de influenciar na saúde e em outras áreas, de forma geral, na vida dos indivíduos e da sociedade. Tais conhecimentos agregam saberes em várias áreas e aplicam-se de forma dinâmica nas mais variadas situações do dia- a- dia.

Considerando a abrangência de conhecimento produzido na área biomédica, a Atena Editora lança o e-book “A DINÂMICA DO CONHECIMENTO BIOMÉDICO 2” que traz 6 artigos capazes de demonstrar algumas das possíveis atuações dos profissionais da área, que contribuem para a obtenção de uma melhor qualidade de vida.

Convido- te a aprofundar seu conhecimento nas diversas possibilidades que envolvem essa área tão inovadora e abrangente.

Aproveite a leitura!

Claudiane Ayres

CAPÍTULO 1 1

ANÁLISE DA DISTRIBUIÇÃO TOXICOLÓGICA DO ÁCIDO HIPÚRICO NA POPULAÇÃO OCUPACIONAL DOS POSTOS DE COMBUSTÍVEIS DO CENTRO DA VIDADE DE ALTAMIRA-PARÁ

Amália Alves Barros
Amanda Laysa Dias Santos
Ana Beatriz Machado de Oliveira
Hellem Maria dos Santos
Jullyana Lima Campos
Marcelo dos Santos Silva

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5342324071>

CAPÍTULO 2 28

AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE DA ASSOCIAÇÃO DE ÁCIDO ASCÓRBICO/ SULFATO FERROSO COMPARADO COM O QUELATO DE BIS-GLICINATO FERROSO EM RATOS WISTAR

Artur Bernardo Ribeiro Bellomi
Maria Eduarda Malpeli Presotto
Victor Hugo Elias de Oliveira
Wilson Roberto Malfará
Jose Norberto Bazon
Ana Rosa Crisci

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5342324072>

CAPÍTULO 3 49

ANALIAÇÃO DO EFEITO ANTI-*TOXOPLASMA GONDII* DE COMPOSTOS METALOCOMPLEXOS COORDENADOS OU NÃO A SULFADIAZINA

Ary Guedes Porto Duarte

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5342324073>

CAPÍTULO 4 64

GESTÃO DE RISCOS DINÂMICOS PARA PROJETOS DE DISPOSITIVOS DE ASSISTÊNCIA VENTRICULAR COM CONCEITO DE SEGURANÇA INERENTE

Jeferson C. Dias
Jonatas C. Dias
Diolino J. Santos Filho

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5342324074>

CAPÍTULO 5 81

O USO DO ÁCIDO HIALURÔNICO NA HARMONIZAÇÃO E REJUVENECIMENTO FACIAL: UMA REVISÃO LITERÁRIA

Maria Eduarda Gonçalves
Thauany Domingues Gonçalves

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5342324075>

CAPÍTULO 6 101**VACINAS, AVANÇOS BIOTECNOLÓGICOS E O PAPEL DO BIOMÉDICO**

João Vitor de Souza Lima

Luciano Lobo Gatti

Douglas Fernandes da Silva

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5342324076>**SOBRE A ORGANIZADORA 119****ÍNDICE REMISSIVO 120**

ANÁLISE DA DISTRIBUIÇÃO TOXICOLÓGICA DO ÁCIDO HIPÚRICO NA POPULAÇÃO OCUPACIONAL DOS POSTOS DE COMBUSTÍVEIS DO CENTRO DA VIDADE DE ALTAMIRA-PARÁ

Data de aceite: 03/07/2023

Amália Alves Barros

Amanda Laysa Dias Santos

Ana Beatriz Machado de Oliveira

Hellem Maria dos Santos

Jullyana Lima Campos

Marcelo dos Santos Silva

e estopas contaminadas”.

O tolueno é um composto que se destaca por seu alto índice tóxico, não havendo concentração segura para a exposição humana. Apesar de sua reconhecida toxicidade, esse composto se encontra em uma variada gama de objetos cotidianos, em combustíveis fósseis como a gasolina e o óleo diesel, sua composição leve, instável e volátil o permite vaporizar rapidamente.

Como vapor, o tolueno penetra facilmente nos organismos expostos por meio das mucosas por via oral e nasal, em que o tecido epitelial é mais fino e permite maior permeabilidade do tóxico e difusão para a corrente sanguínea, pela qual o contaminante se liga a proteínas no plasma e se acumula nos tecidos gordurosos e em órgãos como os rins.

1 | INTRODUÇÃO

No Brasil, segundo Albertoni Martins, é importante ressaltar a atividade d3 frentista, onde os trabalhadores estão expostos aos riscos provocados pelo contato com hidrocarbonetos aromáticos através dos combustíveis e óleos lubrificantes comercializados em postos e serviços. “Nesses ambientes é possível identificar o contato do trabalhador com os produtos químicos durante a atividade de abastecimento de veículos, lubrificação, manuseio de partes contaminadas do motor para medir níveis de óleo e água, lavagem de veículos e contato com panos

1.1 TOLUENO

Sinonímia:	FENILMETANO; METILBENZOL; TOLUOL; METILBENZENO; PHENYLMETHANE; METHYL BENZOL; METHIL BENZENE.
Numero CAS:	108-88-3
Numero NIOSH:	XS5250000
Numero ONU:	1294
Composição:	C3H5CH3
Propriedades Físico-químicas:	Peso molecular: 92.14 Dalton Pressão de vapor: 21 mmHg a 20°C. Aparência: Líquido aquoso e incolor. Odor: Odor suave, pungente, semelhante ao benzeno. Ponto de ebulição (760mmHg): 110.6°C.Ponto de Fusão: -95°C. Solubilidade em água: Pouco solúvel(0.05g/100 ml de água a 20°C). Densidade específica (água = 1): 0.866. Densidade do gás: 3.2 (ar = 1). Limiar de odor ? 2.9 ppm. Inflamabilidade ? A 4.4°C o vapor pode pegar fogo se houver uma fonte de ignição.
Classificação NFPA - National fireprotection association	(0=Mínimo; 1=leve; 2=moderado; 3=serio; 4=severo)

SAUDE	3
INFLAMABILIDADE	
REATIVIDADE	1
RISCOS ESPECIAIS	3(t. aquática)

1.2 INFORMAÇÕES GERAIS DO TOLUENO:

O tolueno é um líquido incolor, aquoso e volátil, com odor suave e adocicado similar ao benzeno. É inflamável em temperaturas acima de 4.4°C, portanto uma substância com grande potencial de risco de incêndio à temperatura ambiente. Ele se mistura rapidamente com muitos solventes orgânicos, mas é muito pouco solúvel em água. Vítimas expostas apenas ao tolueno sob a forma gasosa não constituem risco de contaminação para os socorristas. No entanto, aquelas contaminadas com a forma líquida (pele, roupas e cabelos) podem causar contaminação secundária do pessoal de atendimento por contato direto com a substância ou pela inalação do vapor.

Por causa do odor característico, ele funciona como aviso de perigo se presente no ar, indicando concentrações perigosas. Ele é volátil, rapidamente promovendo concentrações perigosas no ar e concentrações tóxicas na temperatura ambiente. Por ser mais pesado que o ar, o vapor de tolueno tende a permanecer nas partes mais baixas do ambiente. O tolueno é absorvido rapidamente após inalação ou ingestão. É absorvido lentamente pela pele íntegra. No entanto, essa pequena absorção percutânea será responsável por uma parcela da contaminação sistêmica. A exposição por ingestão ou inalação também vão causar intoxicação sistêmica.

AIHA ERPG-2 (Emergency Response planning Guideline) (Máxima concentração no ambiente abaixo da qual acredita-se que a maioria dos indivíduos pode ser exposta por mais de uma hora sem que haja efeitos adversos ou sintomatologia que incapacite a habilidade individual de adotar medidas de auto proteção): 300 ppm. Incompatibilidades: o tolueno reage com o ácido sulfúrico, amônia, peróxido de hidrogênio, óxido de prata, cloretos e oxidantes fortes. O tolueno é um dos produtos mais produzidos dentro dos Estados Unidos. É obtido primariamente pela destilação do óleo de crude. É um excelente solvente para tintas, vernizes, thinners e adesivos. É largamente utilizado na indústria de tintas, petroquímica, de borracha, de cola e farmacêutica.

1.3 VIAS DE EXPOSIÇÃO:

Inalação

- O tolueno é rapidamente absorvido pelos pulmões e a maioria das exposições pelo tolueno ocorre por essa via.
- O odor do tolueno é sentido com 8 ppm do produto no meio ambiente, o que é 25 vezes menor que o estabelecido como OSHA PEL (200 ppm). O odor funciona como aviso de perigo da presença do produto. O vapor é mais pesado que o ar, se depositando em áreas mais baixas e podendo causar asfixia em espaços baixos, pouco ventilados ou em ambientes confinados.
- Crianças expostas ao tolueno na mesma dosagem que adultos tendem a apresentar maior contaminação pelo fato de possuírem uma maior área respiratória proporcional. Ao mesmo tempo, podem entrar em contato com uma maior dosagem do produto pela baixa estatura e maior concentração do produto na forma de vapor, localizada mais próxima ao solo.

Pele

- O vapor de tolueno é medianamente irritativo para as membranas mucosas.
- O contato prolongado ou repetido do tolueno com a pele enfraquece a mesma causando rachaduras e espessamentos.

- A absorção percutânea pela pele íntegra é pequena. No entanto, essa pequena absorção pode participar do processo de intoxicação sistêmica.
- As crianças tendem a ser mais vulneráveis aos tóxicos absorvidos pela pele, pela maior área cutânea proporcional.

Oftálmica

- O tolueno líquido respingado nos olhos pode causar lesão corneana.

Ingestão

- A ingestão do tolueno pode causar intoxicação sistêmica.

1.4 EFEITOS PARA A SAÚDE:

- O tolueno é irritante para a pele, olhos e trato respiratório.
- Pode causar intoxicação sistêmica pela ingestão ou inalação, sendo lentamente absorvido pela pele. A via mais comum de intoxicação é a respiratória.

Os sintomas de intoxicação por tolueno incluem:

- Cefaléia.
- Tontura.
- Ataxia.
- Torpor.
- Euforia.
- Alucinações.
- Tremores.
- Convulsões.
- Coma.
- Arritmias ventriculares.
- Pneumonite química.
- Depressão respiratória.
- Náuseas.
- Vômitos.
- Alterações hidroeletrólíticas

O mecanismo pelo qual o tolueno produz toxicidade sistêmica ainda não é bem conhecido. Não há informações sobre diferenças da intoxicação pelo tolueno entre crianças

e adultos. O tolueno cruza a barreira placentária e passa pelo leite materno.

O ácido Hipúrico é o principal metabólito urinário do tolueno, um solvente presente em óleos, borracha natural, resinas, borracha sintética, carvão, piche, betume e acetilceluloses, como diluente e solvente para vernizes e tintas. O tolueno possui ação tóxica, sobretudo no sistema nervoso central, fígado e rins. Pode ter reações agudas e crônicas, como ação irritante sobre a pele e mucosas, hepatotoxicidade, nefrotoxicidade e, inclusive, pode provocar perda auditiva.

Ele é biotransformado no organismo e origina o ácido hipúrico, principal indicador biológico da exposição a esse solvente. Devido aos inúmeros efeitos tóxicos apresentados pelo tolueno, conforme exposto anteriormente, os trabalhadores que atuam em ambientes onde há materiais que apresentam a substância precisam ser constantemente monitorados com exames do tipo.

O tolueno pode penetrar no corpo humano através da inalação e mesmo contato direto, quando frentistas utilizam flanelas e panos molhados com gasolina para limpar o tanque de combustível dos veículos. Quando colocam esses materiais molhados com gasolina sobre o braço ou pescoço, invariavelmente acabam se intoxicando.

Segundo Arline Arcuri, a exposição em longo prazo, em concentrações menores, acaba se acumulando na medula óssea, atingindo as células do sistema formador do sangue. Assim, pode ocasionar vários tipos de cânceres. “Um dos primeiros sintomas dessa concentração é a leucopenia - diminuição de glóbulos brancos -, mas, hoje, sabe-se que o tolueno afeta qualquer tipo de célula sanguínea”, acentuou Arcuri.

2 | JUSTIFICATIVA

As exposições repetitivas aos gases que são liberados da gasolina automotiva são comprovadamente tóxicas aos frentistas dos postos de revenda. O uso do EPI é fundamental para garantir a saúde e a proteção do trabalhador, evitando consequências negativas em casos de acidentes de trabalho. Além disso, o EPI também é usado para garantir que o profissional não será exposto a doenças ocupacionais, que podem comprometer a capacidade de trabalho e de vida dos profissionais durante e depois da fase ativa de trabalho.

A fiscalização da creatinina produzida é de suma importância para verificar a saúde dos colaboradores, a Creatinina é um resíduo gerado em decorrência da degradação da creatina, utilizada como energia nos músculos. A dosagem dos níveis de creatinina no sangue é um dos métodos mais usados para avaliação da função renal, ou seja, o exame de creatinina é importante para avaliar se os seus rins estão funcionando adequadamente.

3 | OBJETIVOS

3.1 OBJETIVOS GERAIS

O objetivo geral deste trabalho consiste em verificar os efeitos genotóxicos decorrentes da exposição ocupacional na urina dos frentistas do centro do município da cidade de Altamira- Pará.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Promover informações para a comunidade ocupacional, identificar se há contaminação dos investigados, abrir a lacuna para futuras pesquisas sobre a toxicologia ocupacional na cidade Altamira-Pará.

4 | METODOLOGIA

Tratou-se de um estudo de campo, descritivo e qualitativo da exposição repetitiva dos frentistas aos gases que são liberados da gasolina nos postos de revenda de combustíveis na cidade de Altamira Pará no período de agosto à Dezembro de 2022. Foi confeccionado termos de responsabilidade e compromisso entre os postos selecionados e o grupo de pesquisa (em anexo).

O contato com as empresas, para que as mesmas permitissem a investigação dos seus colaboradores no intuito de fazer os exames de ácido hipúrico pré e pós jornada de trabalho para uma pesquisa acadêmica, foi desafiador, pois o grupo recebeu respostas positivas e negativas. Por mais que informassem que os nomes das empresas e o nome das pessoas investigadas não seriam divulgados, não era suficiente para transmitir conforto para as empresas. Então, desde já ficamos muito gratos aquelas empresas que permitiram que pudéssemos desempenhar a nossa pesquisa de campo.

Coletou-se a alíquota das urinas pré-jornada e pós-jornada de trabalho. As amostras biológicas foram enviadas para o laboratório ALVARO (Dasa). Onde o exame toxicológico de ácido hipúrico foi feito para cada amostra enviada. (Todos os postos e colaboradores analisados receberam codinomes, os postos receberam numerais ordinais e os colaboradores receberam algarismos romanos): O modelo de questionário utilizado na pesquisa (em anexo).

5 | CRONOGRAMA

18/08/2022	Escolha do tema para o nosso projeto.	Todos
30/08/2022	Confecção do termo.	Todos
14/09/2022	Comunicação com os postos de gasolina da cidade.	Todos
15/09/2022	Assinatura dos termos.	Todos
16/09/2022	Começar a parte escrita.	Todos
21/09/2022	Coleta das amostras de urina do posto 01.	Todos
22/09/2022	Envio das amostras coletadas do posto 01 para o laboratório Álvaro.	Todos
23/09/2022	Coleta das amostras de urina do posto 02.	Todos
25/09/2022	Coleta das amostras de urina do posto 03.	Todos
26/09/2022	Formação do slide.	Todos
27/09/2022	Envio das amostras coletadas dos postos 02 e 03 para o laboratório Álvaro.	Todos
28/09/2022	Receber os resultados dos exames (Posto 01).	Todos
29/09/2022	Apresentação do projeto.	Todos
04/10/2022	Ajustes na parte escrita.	Todos
05/10/2022	Receber os resultados dos exames (Postos 02 e 03).	Todos
10/10/2022	Começar transformar em gráficos os dados obtidos.	Todos
01/12/2022	Conclusão	Todos
02/12/2022	Reajustes no slide final	Todos
06/12/2022	Entrega de resultados para os colaboradores	Todos
08/12/2022	Apresentação final	Todos

6 | RESULTADOS E DISCUSSÕES

Após as entrevistas com os frentistas dos postos de revenda de combustíveis chegou-se aos seguintes números: (em anexo os resultados)

Postos	Paciente	Sexo	Ida de	Função no posto	Tempo de trabalho	Ingestão de bebida alcoólica	Resultados Pré-jornada	Resultado Pós-jornada
Posto 01	III	M	31 anos	Gerente	11 anos	Não	0,05g/g de creatinina	0,20g/g de creatinina
Posto 02	I	M	26 anos	Frentista	1 mês e 15 dias	Sim/raramente	0,30g/g de creatinina	0,32g/g de creatinina
Posto 02	II	M	29 anos	Frentista	1 mês	Não	0,05g/g de creatinina	0,07g/g de creatinina
Posto 03	IV	M	34 anos	Frentista	3 anos e 7 meses	Sim/frequentemente	0,05g/g de creatinina	0,07g/g de creatinina
Posto 03	V	M	31 anos	Sub-gerente	3 anos	Não	0,05g/g de creatinina	0,07g/g de creatinina
Posto 03	VI	M	24 anos	Serviços gerais	7 meses	Sim/frequentemente	0,07g/g de creatinina	0,27g/g de creatinina
Posto 03	VII	M	45 anos	Frentista	16 anos e 10 meses	Não	0,08 g/g de creatinina	0,11g/g de creatinina
Posto 03	VIII	M	26 anos	Frentista	2 meses	Não	0,10g/g de creatinina	0,15g/g de creatinina
Posto 03	IX	M	27 anos	Frentista	9 anos	Não	0,05g/g de creatinina	0,05g/g de creatinina
Posto 03	X	M	26 anos	Gerente	6 anos e 6 meses	Sim/raramente	0,09g/g de creatinina	0,18g/g de creatinina
Posto 03	XI	M	25 anos	Frentista	1 ano e 6 meses	Sim/raramente	0,05g/g de creatinina	0,22g/g de creatinina
Posto 03	XII	M	39 anos	Frentista	2 meses	Não	0,05g/g de creatinina	0,08g/g de creatinina
Posto 03	XIII	M	22 anos	Frentista	2 anos	Sim/raramente	0,05g/g de creatinina	0,06g/g de creatinina

Como os resultados ficaram todos abaixo de 1,5 g/g de creatinina, indicam que os frentistas investigados não apresentam risco de toxicidade.

No entanto houveram diferenças nos valores dos resultados de ácido hipúrico pós jornada em relação aos exames de ácido hipúrico pré jornada de trabalho. E os valores dos resultados de ácido hipúrico pós jornada se mostraram superiores aos dos exames de ácido hipúrico pré jornada, para todos os colaboradores (frentistas) investigados. Isso leva a sugerir que a ocupação pode ter influência direta dos resultados de ácido hipúrico das alíquotas pós jornada de trabalho.

Observou-se alteração no percentual dos resultados de ácido hipúrico da creatinina em colaboradores que não têm contato direto com os derivados do hidrocarbonetos (combustível, graxas e demais insumos para veículos).

CONCLUSÃO

Apartir dos resultados encontrados nesta pesquisa, concluímos que em conformidade com o Índice Biológico Máximo Permitido – IBMP, contido na Norma Regulamentar número 7 - NR-7, é permitido no máximo 2,5 g/g de creatinina excretado na urina tanto na pré-jornada quanto na pós jornada de trabalho, que no caso da pesquisa em questão, foram dos frentistas dos postos de gasolina do centro da cidade de Altamira. Contudo constatamos a NÃO CONTAMINAÇÃO dos investigados, (dados expostos em planilha e imagem dos exames feitos e laudados em anexo), haja vista, que o Ácido Hipúrico é o indicador biológico da exposição ocupacional ao Tolueno que é absorvido via pulmonar e é biotransformado no fígado.

No entanto, vale ressaltar, que todos os valores pós jornada apresentaram-se perceptivelmente superiores aos laudados em pré jornada, ficando assim registrado, através deste trabalho a intrigante observação

REFERÊNCIAS

<https://protecao.com.br/geral/benzeno-inimigo-lento-e-mortal-dos-frentistas/>

ALCANTARA, H.R. & BRASIL, A.O.M. Toxicologia Geral, Organização Andrei Editora, São Paulo, 450p, 1974.

AZEVEDO A. P. M., Efeito de produtos químicos e ruído na gênese de perda auditiva ocupacional [Dissertação]. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz; 2004.

ANDRADE FILHO, A., CARVALHO, F. B., ZAMBRONE, F. A. D. Intoxicações agudas relacionadas ao trabalho. In: MENDES, R ed. Patologia do trabalho. SP, Ed. Atheneu p. 1629-1630, 2005.

ANDREWS, L.S, SNYDER, R. Toxic Effects Of Solvents and Vapors. In Amdur, M.O; Doull, J.; Klaasen, Cd., ed. Casarett e Doulls toxicology: the basic science of poisons. 4ed. New York, Pergamon Press, p.681-722. 1991

BUSCHINELLI, J. T. P., Agentes químicos e intoxicações ocupacionais. In: Saúde no trabalho: temas básicos para o profissional que cuida da saúde dos trabalhadores (Ferreira Jr., M., org.), pp.137-175, São Paulo: Roca. 2000.

BRUKNNER J. V., WARREN D. A. Toxic effects of solvents and vapors in: KLASSEN, C. D. Casaret and Daulls Toxicology: The basic science of poisons. 6ed. United states, 2001.

CARLINI, E.A. ; CARLINI COTRIM, B. ; SILVA FILHO, A. R. ; BARBOSA, M. T.S. II Levantamento nacional sobre uso de psicoterápicos em estudantes de 1º e 2º graus em 1989. São Paulo, Centro brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas (CEBRID)/escola Paulista de Medicina, s.d.1989.

CÂMARA, VM & GALVÃO, LAC. A patologia do trabalho numa perspectiva ambiental. In: MENDES, R ed. Patologia do trabalho. Rio de Janeiro, Editora Ateneu p.609-30,1995.

COSTA, E. A., MORATA, T. C. KITAMURA, S. Patologia do ouvido relacionado com o trabalho. In: MENDES, R ed. Patologia do trabalho. SP, Ed. Atheneu p. 1266-1267, 2005

FORSTER, L. M. K.; TANNHAUSER, M. & TANNHAUSER, S. L., Toxicologia do tolueno: aspectos relacionados ao abuso. Revista de Saúde Pública, 28(2): 167-172, abr. 1994.

GONZALEZ, K. C.; SAGEBIN, F. R.; OLIVEIRA, P. G.; GLOCK, L.; THIESEN, F. V., Estudo retrospectivo dos níveis de ácido hipúrico urinário em exames de toxicologia ocupacional / A retrospective study analysis of urinary hippuric acid levels in occupational toxicology exams. Ciênc. saúde coletiva;15(supl.1): 1637-1641, jun. 2010.

JOHNSON, A-C. & NYLÉN, P.R., 1995. Effects of industrial solvents on hearing. Occupational Medicine: State of the Art Reviews, 10(3):623-640.

KLAASSEN, C. D., CASARETT AND DOULL'S TOXICOLOGY: The Basic Science of Poisons. 6 ed. New York, McGraw-Hill. 2001 MENDES, R. Patologia do trabalho/organizador 2.ed. atual. e ampl.- São Paulo: Editora Atheneu, 2005.

MACHADO, R. A. Avaliação de compostos orgânicos voláteis em ambientes interiores climatizados / Analysis of volatile organic compounds in acimatized indoor environments. São Paulo; s.n; p.157, 2003.

MORATA T.C., DUNN D.E, SIEBER W.K., Perda auditiva e a exposição ocupacional a agentes ototóxicos. In: Nudelmann AA, Costa EA, Seligman J, Ibañez RN, editores. PAIR Perda Auditiva Induzida pelo Ruído. 1ªed. Rio de Janeiro: Bagagem Comunicação; p.189- 201.1997.

MORATA, T. C.; DUNN, D. E.; KERTSCHMER, L. W.; LEMASTER G. K. & KEITH, R. W., Effects of occupational exposure to organic solvents and noise on hearing. Scand J Work Environ Health, 19: 245-54. 1993.

PRASHER, D.; MORATA, T.;CAMPO, P.; FECHTER, L.; JOHNSON, A-C.: LUND, S. P.; PAWLAS, K.; STARCK, J., KOWALSKA, M. S.; SULKOWSKI, W., Noise Chem.: an European commission research project on the effects of exposure to noise and industrial chemicals on hearing and balance. Noise Health; 14(4): 41-48. 2002

SILVA, R. L. B. Contaminação de poços rasos no bairro Brisamar, Itaguaí, RJ, por derramamento de gasolina: concentração de BTEX e avaliação da qualidade da água consumida pela população / Contamination of shallow wells in the neighborhood Brisamar, Itaguaí, RJ, for spill of gasoline: concentration of BTEX and evaluation of the quality of the water consumed by the population. Rio de Janeiro; s.n; p164, 2002.

SILVA, R.L.B.; BARRA, C.M.; MONTEIRO, T.C.N.; BRILHANTE, O.M.; Estudo da contaminação de poços rasos por combustíveis orgânicos e possíveis consequências para a saúde pública no Município de Itaguaí, rio de janeiro, Brasil.Cad. saúde Pública, RJ, 18(6) 1599-1607nov-des.2002.

THOMSON MICROMEDEX. Drug Information for the Health Care Professional USPDI,24ed.2007,disponível em <http://ltc.nutes.ufrj.br/toxicologia/mlX.solv.htm>, acesso em março 2011.

US EPA 1991. Non-road Engine and Vehicle Emission Study - Report. United States Environmental Protection Agency, Office of Air and Radiation, novembro de 1991.

ANEXO A: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Pesquisadores responsáveis: Amália Alves Barros, Amanda Laysa Dias Santos, Ana Beatriz Machado de Oliveira, Hellem Maria dos Santos, Jullyana Lima Campos, Marcelo dos Santos Silva.

Telefone para contato: (93)992305719

Sua colaboração é importante e necessária para o desenvolvimento da pesquisa, porém sua participação é voluntária.

- A pesquisa de **Análise da distribuição toxicológica do ácido hipúrico na população ocupacional dos postos de combustíveis do centro da cidade de Altamira-Pará** irá analisar a urina dos colaboradores, e será realizada através do exame ÁCIDO HIPÚRICO.
- Será garantido o anonimato e o sigilo das informações, além da utilização dos resultados exclusivamente para fins científicos;
- Você poderá solicitar informações ou esclarecimentos sobre o andamento da pesquisa em qualquer momento com o pesquisador responsável.
- Sua participação não é obrigatória, podendo retirar-se do estudo ou não permitir a utilização dos dados em qualquer momento da pesquisa;
- Sendo um participante voluntário, você não terá nenhum pagamento e/ou despesa referente à sua participação no estudo;

Eu, _____ como voluntária da pesquisa, afirmo que fui devidamente informada e esclarecida sobre a finalidade e objetivos desta pesquisa, bem como sobre a utilização das informações exclusivamente para fins científicos. Meu nome não será divulgado de forma nenhuma e terei a opção de retirar meu consentimento a qualquer momento.

Altamira, ____ de _____ de 2022.

Sujeito da pesquisa

Pesquisadores

Pesquisadores

Pesquisadores

Pesquisadores

Pesquisadores

Pesquisadores

ANEXO B: QUESTIONÁRIO

Análise da distribuição toxicológicas do ácido hipúrico na população ocupacional dos postos de combustíveis do centro de Altamira- Pará.

IDENTIFICAÇÃO

Nome:

Data de Nascimento:

Sexo: () F () M

1. Qual o nome do
Posto de que você
trabalha?

2. Quanto tempo
trabalha no posto?

3. Faz ingestão de () Não () Sim/ frequente
bebida alcoólica? () Sim/raramente

RESULTADOS

Qual a cor da Urina pré () Amarelo Claro () Amarelo Escuro
jornada? () Amarelo Citrino () Âmbar

Qual a cor da Urina pós () Amarelo Claro () Amarelo Escuro
jornada? () Amarelo Citrino () Âmbar

POSTO 01 - PACIENTE: III

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Pesquisadores responsáveis: Amália Alves Barros, Amanda Laysa Dias Santos, Ana Beatriz Machado de Oliveira, Hellem Maria dos Santos, Julliany Lima Campos, Marcelo dos Santos Silva.

Telefone para contato: (93)992365719

Sua colaboração é importante e necessária para o desenvolvimento da pesquisa, porém sua participação é voluntária.

- A pesquisa de **Análise da distribuição toxicológica dos ácidos hídricos e metil hídricos na população ocupacional dos postos de combustíveis do centro da cidade de Altamira-Pará** irá analisar a urina dos colaboradores, e será realizada através do exame **ÁCIDO HÍDRICO**.
- Será garantido o anonimato e o sigilo das informações, além da utilização dos resultados exclusivamente para fins científicos;
- Você poderá solicitar informações ou esclarecimentos sobre o andamento da pesquisa em qualquer momento com o pesquisador responsável.
- Sua participação não é obrigatória, podendo retirar-se do estudo ou não permitir a utilização dos dados em qualquer momento da pesquisa;
- Sendo um participante voluntário, você não terá nenhum pagamento e/ou despesa referente à sua participação no estudo.

Eu, _____, como voluntária da pesquisa, afirmo que fui devidamente informada e esclarecida sobre a finalidade e objetivos desta pesquisa, bem como sobre a utilização das informações exclusivamente para fins científicos. Meu nome não será divulgado de forma nenhuma e terei a opção de retirar meu consentimento a qualquer momento.

Altamira, 22 de agosto de 2022.

Assinaturas dos pesquisadores:

Assinatura do participante:

CS Digitalizado com CamScanner

Análise da distribuição toxicológica dos ácidos hídricos e metil hídricos na população ocupacional dos postos de combustíveis do centro de Altamira-Pará

IDENTIFICAÇÃO

Nome: _____
Idade: _____ Sexo: () F (X) M

1. Qual o nome do Posto de que você trabalha? _____

2. Quanto tempo trabalha no posto? 04 dias 01 dia 03 horas

3. Faz ingestão de bebida alcoólica? (X) Sim/raramente () Sim/frequente

RESULTADOS

Qual a cor da Urina pré jornada? () Amarelo Claro (X) Amarelo Escuro
() Amarelo Citrino (X) Âmbar

Qual a cor da Urina pós jornada? (X) Amarelo Claro () Amarelo Escuro
() Amarelo Citrino (X) Âmbar

CS Digitalizado com CamScanner

alvaro **III**

LABORATÓRIO DE ANÁLISES CLÍNICAS

BIOVDA DIAGNÓSTICOS LTDA

ACIDO HÍDRICO URINÁRIO PRÉ JORNADA

ACIDO HÍDRICO URINÁRIO PÓS JORNADA

Observação:

Método: Cromatografia Líquida de Alto Desempenho (HPLC)

Material: Urinas HPLC pré jornada

Observação:

Método: Cromatografia Líquida de Alto Desempenho (HPLC)

Material: Urinas HPLC pós jornada

Endereço: Rua dos Trabalhadores, 418 - Parque Sousa CEP: 20886-207 - Cuiabá de Goiás - RJ

Endereço: Rua dos Trabalhadores, 418 - Parque Sousa CEP: 20886-207 - Cuiabá de Goiás - RJ

CS Digitalizado com CamScanner

POSTO 02 - PACIENTE: I

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Pesquisadores responsáveis: Amália Alves Barros, Amanda Laysa Dias Santos, Ana Beatriz Machado de Oliveira, Hellem Maria dos Santos, Jullyana Lima Campos, Marcelo dos Santos Silva.

Telefone para contato: (93)992305719

Sua colaboração é importante e necessária para o desenvolvimento da pesquisa, porém sua participação é voluntária.

- A pesquisa de Amostra da distribuição toxicológica dos ácidos hipúricos e metil hipúricos na população ocupacional dos postos de combustíveis do centro da cidade de Altamira-Pará será analisar a urina dos colaboradores, e será realizada através do exame ÁCIDO HIPÚRICO.
- Será garantido o anonimato e o sigilo das informações, além da utilização dos resultados exclusivamente para fins científicos;
- Você poderá solicitar informações ou esclarecimentos sobre o andamento da pesquisa em qualquer momento com o pesquisador responsável.
- Sua participação não é obrigatória, podendo retirar-se do estudo ou não permitir a utilização dos dados em qualquer momento da pesquisa;
- Sendo um participante voluntário, você não terá nenhum pagamento e/ou despesa referente à sua participação no estudo;

Eu, _____, como voluntária da pesquisa, afirmo que fui devidamente informada e esclarecida sobre a finalidade e objetivos desta pesquisa, bem como sobre a utilização das informações exclusivamente para fins científicos. Meu nome não será divulgado de forma nenhuma e terei a opção de retirar meu consentimento a qualquer momento.

Altamira, 17 de Setembro de 2022.

Sujeito da pesquisa

Assinatura Jaqueline Dias Santos

Pesquisadores:

San Benito y Abasco de Chivilta

Investigador(a)

Monte de Oro S.A.
Investigadores

Maurice de

Pesquisadores

o Lima

Pesquisadores
Amélia de Sousa

Investigadores

Resquisidores

Análise da distribuição toxicológicas dos ácidos hipúricos e metis hipúricos na população ocupacional dos postos de combustíveis do centro de Altamira- Pará

IDENTIFICAÇÃO:

Nome: _____
Idade: _____
(Anos)

Sexo: () F (X) M

1. Qual o nome do Posto de que você trabalha? *posto 02* *PM*

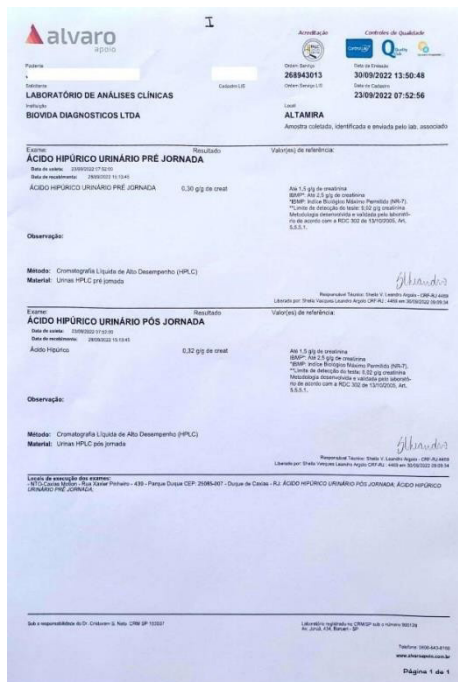
2. Quanto tempo trabalha no posto? um mês e 15 dias

3. Faz ingestão de bebida alcoólica? ☐ Não ☐ Sim/frequente
☒ Sim/raramente

RESULTADOS

Qual a cor da Urina pré jornada? ☒ Amarelo Claro ☐ Amarelo Escuro
☐ Amarelo Citrino ☐ Âmbar

Qual a cor da Urina pós jornada?	() Amarelo Claro	() Amarelo Escuro
	(x) Amarelo Citrino	() Âmbar



POSTO 02 - PACIENTE: II

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Pesquisadores responsáveis: Amália Alves Barros, Amanda Layra Dias Santos, Ana Beatriz Machado de Oliveira, Hellem Maria dos Santos, Julyana Lima Campos, Marcelo dos Santos Silva.

Telefone para contato: (93)992305719

Sua colaboração é importante e necessária para o desenvolvimento da pesquisa, porém sua participação é voluntária.

- A pesquisa de Análise da distribuição toxicológica dos ácidos hipúricos e metil hipúricos na população ocupacional dos postos de combustíveis do centro da cidade de Altamira-Pará em análise a cinco colaboradores, será realizada através do exame ÁCIDO HIPÚRICO.
- Será garantido o anonimato e o sigilo das informações, além da utilização dos resultados exclusivamente para fins científicos;
- Você poderá solicitar informações ou esclarecimentos sobre o andamento da pesquisa em qualquer momento com o pesquisador responsável.
- Sua participação não é obrigatória, podendo retirar-se do estudo ou não permitir a utilização dos dados em qualquer momento da pesquisa;
- Sendo um participante voluntário, você não terá nenhum pagamento e/ou despesa referente à sua participação no estudo;

Eu, _____, _____, como voluntária da pesquisa, afirmo que fui devidamente informada e esclarecida sobre a finalidade e objetivos desta pesquisa, bem como sobre a utilização das informações exclusivamente para fins científicos. Meu nome não será divulgado de forma nenhuma e terei a opção de retirar meu consentimento a qualquer momento.

Altamira, 08 de outubro de 2022.

Sujeito da pesquisa

Julyana Lima Campos
Pesquisadora

Amália Alves Barros
Pesquisadoras

Ana Beatriz Machado de Oliveira
Pesquisadoras

Hellem Maria dos Santos
Pesquisadoras

Josiane Lupina Dias Sousa
Pesquisadoras

Análise da distribuição toxicológicas dos ácidos hipúricos e metis hipúricos na população ocupacional dos postos de combustíveis do centro de Altamira- Pará

IDENTIFICAÇÃO

Nome: _____ Sexo: () F (X) M

~~Idade:~~ *data de nascimento* _____ *foto 03*

1. Qual o nome do Posto de que você trabalha?

2. Quanto tempo trabalha no posto? *3 anos 7 meses*

3. Faz ingestão de bebida alcoólica? () Não (X) Sim/raramente (X) Sim/ frequente

RESULTADOS

Qual a cor da Urina pré-jornada? () Amarelo Claro () Amarelo Escuro () Âmbar

Qual a cor da Urina pós-jornada? () Amarelo Claro () Amarelo Escuro () Âmbar

[illegible]

16

POSTO 03 - PACIENTE:

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Pesquisadores responsáveis: Amália Alves Barros, Amanda Laysa Dias Santos, Ana Beatriz Machado de Oliveira, Hellem Maria dos Santos, Jullyana Lima Campos, Marcelo dos Santos Silva.

Telefone para contato: (93)992305719

Sua colaboração é importante e necessária para o desenvolvimento da pesquisa, porém sua participação é voluntária.

- A pesquisa de **Amba** da distribuição toxicológica dos ácidos hipúricos e metil hipúricos na população ocupacional dos postos de combustíveis do centro da cidade de **Altamira-Pará** irá analisar a urina dos colaboradores, e será realizada através do exame **ACIDO HIPÚRICO**.
- Será garantido o anonimato e o sigilo das informações, além da utilização dos resultados exclusivamente para fins científicos;
- Você poderá solicitar informações ou esclarecimentos sobre o andamento da pesquisa em qualquer momento com o pesquisador responsável.
- Sua participação não é obrigatória, podendo retirar-se do estudo ou não permitir a utilização dos dados em qualquer momento da pesquisa;
- Sendo um participante voluntário, você não terá nenhum pagamento e/ou despesa referente à sua participação no estudo;

Eu, _____, _____ como voluntária da pesquisa, afirmo que fui devidamente informada e esclarecida sobre a finalidade e objetivos desta pesquisa, bem como sobre a utilização das informações exclusivamente para fins científicos. Meu nome não será divulgado de forma nenhuma e terei a opção de retirar meu consentimento a qualquer momento.

Altamira, 08 de ~~setembro~~ de 2022.

Sujeito da pesquisa

Sujeito da pesquisa

fullypma buma lampes

Pesquisadores

Amelia

Pesquisadores

che dutor's machado do oliveira

Pesquisadores

William Maria dos Santos

Pesquisadores

Amendo

Pesquisadores

Análise da distribuição toxicológicas dos ácidos hipúricos e metil hipúricos na população ocupacional dos postos de combustíveis do centro de Altamira- Pará

K

IDENTIFICAÇÃO

Nome _____ Sexo: () F (x) M _____
 Data de nascimento _____ Posto 03 _____
 1. Qual o nome do Posto de que você trabalha? _____
 2. Quanto tempo trabalha no posto? 3 anos _____
 3. Faz ingestão de bebida alcoólica? (x) Não () Sim/raramente _____
 RESULTADOS _____

Qual a cor da Urina pré jornada?	() Amarelo Claro () Amarelo Citrino	() Amarelo Escuro () Âmbar
Qual a cor da Urina pós jornada?	() Amarelo Claro () Amarelo Citrino	() Amarelo Escuro () Âmbar

									
Paciente				Data de Recibo		Data de Entrega		Data de Validade	
		Cabeção L.O.		27/04/2019		20/10/2022 07:59:18		13/10/2022 14:17:21	
Laboratório		LABORATORIO DE ANÁLISES CLÍNICAS		Data de Recebimento		20/10/2022 07:59:18			
Instituição		BIODIAGNOSTICOS LTDA		Método		ALTAMIRA		Análise colorimétrica, identificada e enviada para labor. associada	
Exame		Resultados		Valor(es) de referência					
ÁCIDO HÍPÚRICO URINÁRIO PRÉ JORNADA									
Data de análise		19/10/2022 10:10:10		Análise 1,5 g/L de urina					
Data de recebimento		19/10/2022 07:59:18		020047 - Análise 2,5 g/L de urina					
ÁCIDO HÍPÚRICO URINÁRIO PRÉ JORNADA		inferior a 0,05 g/L de creat		100001 - Imuno-Biológico-Maxima Permeável (N&T)					
				100002 - Imuno-Biológico-Maxima Permeável (N&T)					
				100003 - Imuno-Biológico-Maxima Permeável (N&T)					
				100004 - Imuno-Biológico-Maxima Permeável (N&T)					
				100005 - Imuno-Biológico-Maxima Permeável (N&T)					
				100006 - Imuno-Biológico-Maxima Permeável (N&T)					
				100007 - Imuno-Biológico-Maxima Permeável (N&T)					
				100008 - Imuno-Biológico-Maxima Permeável (N&T)					
				100009 - Imuno-Biológico-Maxima Permeável (N&T)					
				100010 - Imuno-Biológico-Maxima Permeável (N&T)					
				100011 - Imuno-Biológico-Maxima Permeável (N&T)					
				100012 - Imuno-Biológico-Maxima Permeável (N&T)					
				100013 - Imuno-Biológico-Maxima Permeável (N&T)					
				100014 - Imuno-Biológico-Maxima Permeável (N&T)					
				100015 - Imuno-Biológico-Maxima Permeável (N&T)					
				100016 - Imuno-Biológico-Maxima Permeável (N&T)					
				100017 - Imuno-Biológico-Maxima Permeável (N&T)					
				100018 - Imuno-Biológico-Maxima Permeável (N&T)					
				100019 - Imuno-Biológico-Maxima Permeável (N&T)					
				100020 - Imuno-Biológico-Maxima Permeável (N&T)					
				100021 - Imuno-Biológico-Maxima Permeável (N&T)					
				100022 - Imuno-Biológico-Maxima Permeável (N&T)					
				100023 - Imuno-Biológico-Maxima Permeável (N&T)					
				100024 - Imuno-Biológico-Maxima Permeável (N&T)					
				100025 - Imuno-Biológico-Maxima Permeável (N&T)					
				100026 - Imuno-Biológico-Maxima Permeável (N&T)					
				100027 - Imuno-Biológico-Maxima Permeável (N&T)					
				100028 - Imuno-Biológico-Maxima Permeável (N&T)					
				100029 - Imuno-Biológico-Maxima Permeável (N&T)					
				100030 - Imuno-Biológico-Maxima Permeável (N&T)					
				100031 - Imuno-Biológico-Maxima Permeável (N&T)					
				100032 - Imuno-Biológico-Maxima Permeável (N&T)					
				100033 - Imuno-Biológico-Maxima Permeável (N&T)					
				100034 - Imuno-Biológico-Maxima Permeável (N&T)					
				100035 - Imuno-Biológico-Maxima Permeável (N&T)					
				100036 - Imuno-Biológico-Maxima Permeável (N&T)					
				100037 - Imuno-Biológico-Maxima Permeável (N&T)					
				100038 - Imuno-Biológico-Maxima Permeável (N&T)					
				100039 - Imuno-Biológico-Maxima Permeável (N&T)					
				100040 - Imuno-Biológico-Maxima Permeável (N&T)					
				100041 - Imuno-Biológico-Maxima Permeável (N&T)					
				100042 - Imuno-Biológico-Maxima Permeável (N&T)					
				100043 - Imuno-Biológico-Maxima Permeável (N&T)					
				100044 - Imuno-Biológico-Maxima Permeável (N&T)					
				100045 - Imuno-Biológico-Maxima Permeável (N&T)					
				100046 - Imuno-Biológico-Maxima Permeável (N&T)					
				100047 - Imuno-Biológico-Maxima Permeável (N&T)					
				100048 - Imuno-Biológico-Maxima Permeável (N&T)					
				100049 - Imuno-Biológico-Maxima Permeável (N&T)					
				100050 - Imuno-Biológico-Maxima Permeável (N&T)					
				100051 - Imuno-Biológico-Maxima Permeável (N&T)					
				100052 - Imuno-Biológico-Maxima Permeável (N&T)					
				100053 - Imuno-Biológico-Maxima Permeável (N&T)					
				100054 - Imuno-Biológico-Maxima Permeável (N&T)					
				100055 - Imuno-Biológico-Maxima Permeável (N&T)					
				100056 - Imuno-Biológico-Maxima Permeável (N&T)					
				100057 - Imuno-Biológico-Maxima Permeável (N&T)					
				100058 - Imuno-Biológico-Maxima Permeável (N&T)					
				100059 - Imuno-Biológico-Maxima Permeável (N&T)					

Laboratório registrado no CREA/RJ sob o número 900129
Av. Brasil 474, Rio de Janeiro - RJ

Telephone: 0800-943-8100

Página 1 de 1

POSTO 03 - PACIENTE: 24

POSTO 03 - PACIENTE: 25

POSTO 03 - PACIENTE:

POSTO 03 - PACIENTE: 27

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Pesquisadores responsáveis: Amália Alves Barros, Amanda Laysa Dias Santos, Ana Beatriz Machado de Oliveira, Hellem Maria dos Santos, Jullyana Lima Campos, Marcelo dos Santos Silva.
Telefone para contato: (93)992305719

Telefone para contato: (93)992305719

Sua colaboração é importante e necessária para o desenvolvimento da pesquisa, porém sua participação é voluntária.

- A pesquisa de Análise da distribuição toxicológica dos ácidos lipídicos e metil lipídicos na população ocupacional dos postos de combustíveis do centro da cidade de Altamira-Para irá analisar a urina dos colaboradores, e será realizada através do exame ACIDO HIPÚRICO.
- Será garantido o anonimato e o sigilo das informações, além da utilização dos resultados exclusivamente para fins científicos;
- Você poderá solicitar informações ou esclarecimentos sobre o andamento da pesquisa em qualquer momento com o pesquisador responsável.
- Sua participação não é obrigatória, podendo retirar-se do estudo ou não permitir a utilização dos dados em qualquer momento da pesquisa;
- Sendo um participante voluntário, você não terá nenhum pagamento e/ou despesa referente à sua participação no estudo;

Eu, _____, como voluntária da pesquisa, afirmo que fui devidamente informada e esclarecida sobre a finalidade e objetivos desta pesquisa, bem como sobre a utilização das informações exclusivamente para fins científicos. Meu nome não será divulgado de forma nenhuma e terei a opção de retirar meu consentimento a qualquer momento.

Altamira, 09 de OUTUBRO de 2022.

Sujeito da pesquisa

Assunto: Liamea Rosa Santos

Pesquisadore

Jellyama Bima Lampe

Pesquisador(a) _____

Armando dos Santos
Pesquisadores

23. Muchacho (a)

Pesquisadores	
1.00	De 1.00 a 2.00

Marie d.

Amália Alves Barron

Pesquisadore

Análise da distribuição toxicológicas dos ácidos hipúricos e metis hipúricos na população ocupacional dos postos de combustíveis do centro de Altamira- Pará

IDENTIFICAÇÃO

Nome: _____

Idade:

Sexo: () F (X) M

1. Qual o nome do Ponto de que você trabalha?
2. Quanto tempo trabalha no posto? posto 03 7A06M
3. Faz ingestão de bebida alcoólica? () Não () Sim/ frequente
☑ Sim/raramente
- RESULTADOS

RESULTADOS

Qual a cor da Urina pré jornada?	() Amarelo Claro () Amarelo Citrino	() Amarelo Escuro () Âmbar
Qual a cor da Urina pós jornada?	() Amarelo Claro () Amarelo Citrino	() Amarelo Escuro () Âmbar

[illegible]

[illegible]

Análise da distribuição toxicológicas dos ácidos hipúricos e metil hipúricos na população ocupacional dos postos de combustíveis do centro de Altamira- Pará

IDENTIFICAÇÃO	
Nome: _____	
Idade: <u>23</u> (anos)	SEXO: () F (X) M
1. Qual o nome do Posto de que você trabalha?	
2. Quanto tempo trabalha no posto? <u>4200 h 05</u>	
3. Faz ingestão de bebida alcoólica? (X) Não () Sim/frequente	
RESULTADOS	
Qual a cor da Urina pré jornada? _____	() Amarelo Claro () Amarelo Cítrino () Amarelo Escuro () Ambar
Qual a cor da Urina pós jornada? _____	() Amarelo Claro () Amarelo Cítrino () Amarelo Escuro () Ambar

[illegible]

24

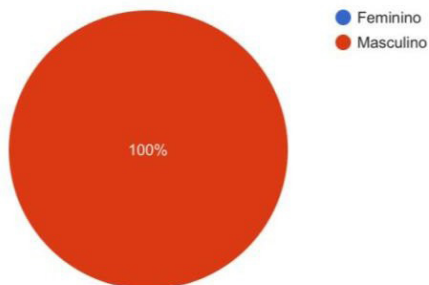
POSTO 03 - PACIENTE: 29

ANEXOS D: GRÁFICOS

SEXO:

Sexo

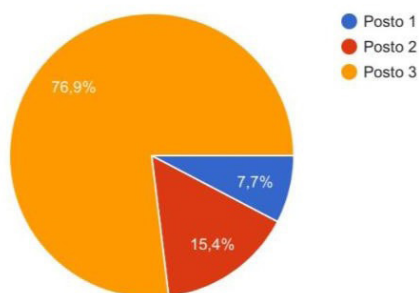
13 respostas



POSTOS:

Em qual posto você trabalha?

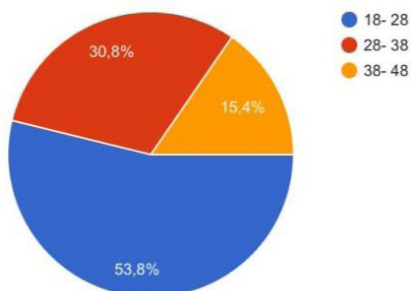
13 respostas



IDADE:

Qual a sua idade?

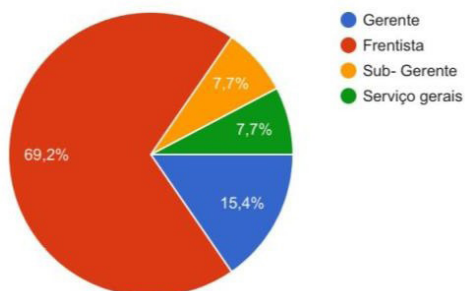
13 respostas



FUNÇÃO NO POSTO:

Qual a sua função no posto?

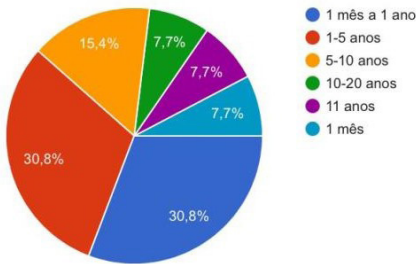
13 respostas



TEMPO DE TRABALHO:

Quanto tempo trabalha no posto?

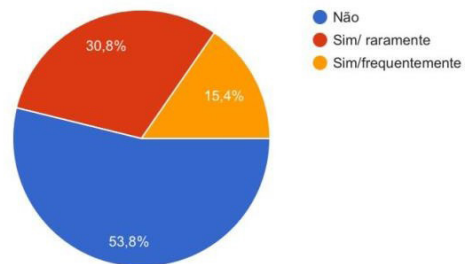
13 respostas



INGESTÃO DE BEBIDA ALCOÓLICA:

Faz ingestao de bebida alcoólica?

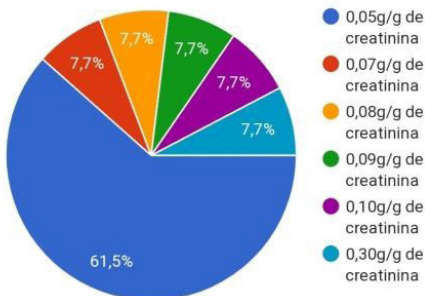
13 respostas



RESULTADOS PRÉ- JORNADA:

Resultado Pré-jornada

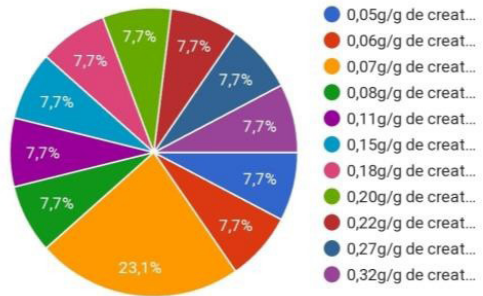
13 respostas



RESULTADOS PÓS- JORNADA:

Resultado Pós-jornada

13 respostas



AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE DA ASSOCIAÇÃO DE ÁCIDO ASCÓRBICO/SULFATO FERROSO COMPARADO COM O QUELATO DE BIS-GLICINATO FERROSO EM RATOS WISTAR

Data de aceite: 03/07/2023

Artur Bernardo Ribeiro Bellomi

<http://lattes.cnpq.br/1423321541372666>

Maria Eduarda Malpeli Presotto

<http://lattes.cnpq.br/3992951224427537>

Victor Hugo Elias de Oliveira

<http://lattes.cnpq.br/5252622814704385>

Wilson Roberto Malfará

<http://lattes.cnpq.br/1349279406406034>

Jose Norberto Bazon

<http://lattes.cnpq.br/1477289078926701>

Ana Rosa Crisci

<http://lattes.cnpq.br/9014827292091396>

RESUMO: As anemias compreendem um distúrbio sanguíneo que se manifesta em decorrência de diversos fatores. Dentre eles, a ausência parcial ou total de ferro que constata um dos distúrbios anêmicos de maior incidência, denominado anemia ferropriva, causando uma diminuição na formação de hemoglobina, portanto, sua ausência induz o aparecimento de sintomas como fadiga, fraqueza, indisposição, sonolência, tontura, dispneia e entre outros. Tendo em vista a necessidade de controle

da doença, foi instituído programas para monitorização e diminuição da anemia ferropriva, promovidos pelo governo brasileiro. Dentre as terapias instituídas para tratamento da população afetada, foi recomendado sulfato ferroso associado a vitamina C, pois esta interação mostrou-se uma maior absorção do ferro no intestino delgado, entretanto, existe formação de ions de ascorbato que são potencialmente tóxicos ao organismo, sendo capazes de induzir estresse oxidativo. O presente estudo, teve o objetivo de avaliar a interação entre a vitamina C com sulfato ferroso em comparação com o quelato bis-glicinato para identificar qual dos tratamentos se mostra mais danoso ao organismo. Foram utilizados 24 ratos machos *Wistar Hannover*, divididos em 3 grupos, os grupos submetidos aos respectivos tratamentos, por 40 dias, foram os animais que obtiveram a menor dosagem de hemoglobina e hematócrito. As alterações foram controladas pela dosagem de hemoglobina, hematócrito, TGO, TGP, ureia e creatinina, e com análise histopatológica do fígado e rim, após a eutanásia. Houve diferença nos componentes sanguíneos dos animais tratados com bis-glicinato comparado ao grupo controle, e uma diminuição de TGO

em ambos os grupos tratados comparado ao grupo controle. Na histopatologia evidenciou que o bis-glicinato apresentou observou-se a presença de macronúcleo e de infiltrado inflamatório no fígado, enquanto na associação do sulfato ferroso com a vitamina C, o parênquima do córtex renal apresentou-se células com citoplasma acidófilo, células tubulares apresentando irregularidade na borda apical que, por vezes se apresenta solto na luz tubular. Concluiu-se que em ambos os tratamentos houveram alterações hepáticas e renais, entretanto, o tratamento com o bis-glicinato, mostrou alterações patológicas somente no fígado.

PALAVRAS-CHAVE: Anemia Ferropriva. Sulfato Ferroso. Ácido Ascórbico.

EVALUATION OF THE TOXICITY OF THE ASSOCIATION OF ASCORBIC ACID/ FERROUS SULPHATE COMPARED TO FERROUS BIS-GLYCINATE CHELATE IN WISTAR RATS

ABSTRACT: Anemia comprises a blood disorder that manifests itself as a result of several factors. Among them, the partial or total absence of iron, which confirms one of the most frequent anemic disorders, called iron deficiency anemia, causing a decrease in the formation of hemoglobin, therefore, its absence induces the appearance of symptoms such as fatigue, weakness, indisposition, drowsiness, dizziness, dyspnea and among others. In view of the need to control the disease, programs were instituted to monitor and reduce iron deficiency anemia, promoted by the Brazilian government. Among the therapies instituted for the treatment of the affected population, ferrous sulfate associated with vitamin C was recommended, since this interaction showed a greater absorption of iron in the small intestine, however, there is formation of ascorbate ions that are potentially toxic to the organism, being capable of inducing oxidative stress. The present study aimed to evaluate the interaction between vitamin C and ferrous sulfate in comparison with the bis-glycinate chelate to identify which of the treatments is more harmful to the body. 24 male Wistar Hannover rats were used, divided into 3 groups, the groups submitted to the respective treatments, for 40 days, were the animals that obtained the lowest dosage of hemoglobin and hematocrit. Alterations were controlled by measuring hemoglobin, hematocrit, TGO, TGP, urea and creatinine, and with histopathological analysis of the liver and kidney, after euthanasia. There was a difference in the blood components of animals treated with bis-glycinate compared to the control group, and a decrease in TGO in both treated groups compared to the control group. Histopathology showed that bis-glycinate presented the presence of macronucleus and inflammatory infiltrate in the liver, while in the association of ferrous sulfate with vitamin C, the parenchyma of the renal cortex presented cells with acidophilic cytoplasm, tubular cells presenting irregularity at the apical edge, which sometimes appears loose in the tubular lumen. It was concluded that in both treatments there were liver and kidney changes, however, the treatment with bis-glycinate showed pathological changes only in the liver..

KEYWORDS: Anemia Iron-Deficiency. Ferrous Sulfate. Ascorbico

1 | INTRODUÇÃO

As anemias se encontram dentro de uma classe de distúrbio sanguíneo relacionado com os glóbulos vermelhos, desde a redução no número de hemácias, bem como as concentrações de hemoglobina dentro da célula. Tendo em vista que uma das principais

funções das hemácias é transportar a hemoglobina e, a mesma carrega oxigênio até os tecidos, em casos de diminuição desses elementos, será induzido um déficit de oxigenação tecidual, induzindo o organismo a responder para manter a homeostasia. Entretanto, a diminuição de oxigênio nos tecidos compromete intensamente o indivíduo, podendo fazer com que surjam sintomas como fraqueza, fadiga, cansaço, tontura, dispneia, indisposição, sono e entre outros. Porém, os sintomas podem variar de acordo com o tipo de anemia e sua intensidade (OMS, 2022).

Portanto, pode se originar em decorrência de diversos fatores, como por exemplo, a diminuição de vitamina B12 e folatos, elementos essenciais para produção das bases nitrogenadas, a ausência desses fatores induz ao aparecimento de hemácia com tamanho aumentado ou macrocítica. Esse evento pode surgir em detrimento carencial ou por disfunção da absorção desses compostos. Outras causas podem ser presenciadas em transfusões sanguíneas incompatíveis, induzindo a quadros de anemia hemolítica aguda, em que os anticorpos do doador destroem as hemácias do receptor, conseqüentemente, será proporcionada anemia de grau avançado em decorrência do baixo número de hemácias, devido à hemólise (VERRASTRO, 1996).

Levando em consideração a morfologia das hemácias, células anucleadas, com formato bicôncavo, medindo cerca de 7 a 8 µm (micrômetros) de comprimento, possuem em seu interior a hemoglobina, componente de grande importância para as funções da célula. São estruturas que possuem quatro cadeias polipeptídicas globínicas, apresentando um átomo de ferro no centro e unidas a quatro anéis porfirínicos (grupo heme). Uma de suas principais funções se pauta na ligação de modo fraco e reversível com o oxigênio, proporcionando uma capacidade de combinação nos pulmões e de dissociar de forma fácil a nível capilar nos tecidos, na qual a tensão de oxigênio é muito menor em comparação com os pulmões (GUYTON et al., 2017).

O ferro por sua vez, é absolutamente importante para a formação e função da hemoglobina, de forma que é um nutriente proveniente de fonte exógena, ao ser ingerido e absorvido no intestino delgado, combina-se com uma beta-globina, também denominada como transferrina. Tal molécula está envolvida com o transporte de ferro para diversas regiões do organismo. Contudo, boa parte do ferro é depositada nas células hepáticas, consistindo em cerca de 60%, sendo um local de armazenamento, sobre a forma de apoferritina ou, apenas, ferritina (GUYTON et al., 2017).

Posto isso, a ausência parcial ou incapacidade de utilizar ferro para produção de hemoglobina, induz um distúrbio anêmico com aparecimento de hemácias com tamanho diminuído ou microcíticas, junto da diminuição nos níveis de hemoglobina, compreendendo o fenômeno de hipocromia. Destacando que este tipo de anemia é uma das mais recorrentes entre os brasileiros, sendo um grande problema de saúde pública (VERRASTRO, 1996).

Considerando a realidade brasileira, a anemia é um problema de saúde pública para os governos. O PNDS (Programa Nacional de Demografia e Saúde da Criança e da Mulher)

apresentou dados em 2006 que constava uma prevalência de anemia em crianças, atingindo cerca de 20,9% dessa população, além de que as cerca de 29,4% das mulheres também eram portadoras de anemia. Dentro da prevalência de anemia em criança, foi apontado que o nordeste brasileiro é o mais afetado em relação as demais regiões, atingindo em torno de 25,5%, já no quesito de idade, são mais afetadas pelo distúrbio, crianças com idade inferior a 24 meses. Além disso, a população do gênero feminino apresenta cerca de 40% na região nordeste, em comparação com as demais, situação de domicílio e idade não foram associados (BRASIL, 2009).

Devido ao grande impacto que esta doença apresenta na sociedade, principalmente para os primeiros anos de vida e gestantes, mostrou-se a necessidade de estratégias para prevenção e controle das anemias, dos quais, o governo brasileiro criou o Programa Nacional de Suplementação de Ferro (PNSF) em 2005, instituído por meio da portaria 730, no dia 13 de maio, implementando a suplementação preventiva de ferro para crianças, gestantes e mulheres no pós-parto e pós-aborto. Sendo assim, o PNSF prevê a distribuição de ferro, para todos os cidadãos, sem incluir gastos, nas unidades básicas de saúde que conformam a rede SUS, estabelecendo estratégias voltadas para o controle e redução de anemia por deficiência de ferro no país (BRASIL, 2013).

Segundo uma pesquisa confiada pelo Ministério da Saúde, o Estudo Nacional de Alimentação e Nutrição Infantil (ENANI-2019), com parceria da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), foi demonstrada que a prevalência de anemia no país foi reduzida pela metade nos últimos 13 anos. Em 2006, constava uma prevalência de 20,9%, contudo em 2019 encontra-se em 10%, dando destaque ao sudeste que obteve a menor redução, mantendo-se em 14,7%. Outros dados demonstraram que a prevalência de anemia ferropriva em crianças de até 5 anos é de 3,6%, cuja faixa etária mais afetada entre 6 à 23 meses, constituindo 8% da população infantil portadora do distúrbio (BRASIL, 2020).

Somado a isso, o PNSF realiza suplementação de ferro tanto para aqueles que já apresentam sinais e sintomas de anemia, como também, uma medida profilática, se pautando em uma estratégia para o combate à deficiência de ferro. O medicamento utilizado é o sulfato ferroso, tendo em vista que possui boa relação de efetividade e custo, sendo um método adotado desde 2005. O público alvo são as crianças de seis a 24 meses, gestantes próximas do pré-natal associado ao uso de ácido fólico. Enquanto os indivíduos com anemia diagnosticada, o protocolo é de acordo com o tipo de anemia, grau e qual a conduta adotada pelo profissional (BRASIL, 2013).

Sendo assim, o sulfato ferroso é um medicamento indicado tanto para tratamento de anemias por deficiência de ferro, como também, uma medida profilática. Esse medicamento é contraindicado para indivíduos que possuem hipersensibilidade aos sais de ferro, anemia por outras causas, como por exemplo, anemia falciforme, casos de hemossiderose e problemas hepáticos agudos. A posologia do medicamento, compreende em 1 comprimido ao dia, que equivale a 60 mg de ferro, utilizando 1 hora antes do almoço

Junto disso, o ferro proveniente da dieta, necessita estar na forma ferrosa para ser absorvido, dessa maneira, alguns compostos ajudam na redução do ferro, como por exemplo, o ácido ascórbico. Essa interação, reduz o ferro (Fe^{2+}), aumentando a sua absorção no intestino, desse modo, foi adotado essa associação na prescrição de diversos profissionais com o intuito de aumentar a absorção do composto. Todavia, essa interação tem um peso significativo para a vitamina C, pois a mesma é transformada em íons de ascorbato que é potencialmente tóxico ao organismo (SOUZA; LOCATELLI, 2012).

Outro medicamento indicado é o ferro quelato glicinato, para tratamento de anemia ferropriva, sendo administrado em prematuros, lactantes, crianças até 4 anos, gestantes, idosos, adolescentes e adultos. Tornando-se, contraindicado para pessoas que possuem hipersensibilidade com sais de ferro, anemias por outras causas, tais como, anemia hemolítica, acúmulo de ferro no organismo por incapacidade de utilização e entre outros. É um medicamento com alta estabilidade e não ionizado, portanto, é uma droga de baixa toxicidade, boa tolerabilidade, alta absorção e poucas interações com outros compostos.

Em suma, o sulfato ferroso é prescrito associado à vitamina C, contudo, existem indícios de que essa interação traz resultados negativos ao organismo devido ao comprometimento hepático. Enquanto o ferro quelato glicinato é um composto com alta estabilidade, e com interações reduzidas, porém, existe uma carência de artigos que explorem a interação deste medicamento com a vitamina C. Em virtude desses fatos, questiona-se qual o melhor tratamento para portadores de anemia ferropriva, assim objetiva-se comparar o melhor tratamento entre o ácido ascórbico e sulfato ferroso com o quelato de bis-glicinato ferroso, para portadores de anemia ferropriva.

2 | METODOLOGIA

O experimento teve duração de 40 dias, em torno de 5 semanas, os animais receberam ração padrão junto de água ad libitum, com os respectivos tratamentos para cada grupo. Portanto, foram divididos em 3 respectivos grupos, com 8 animais em cada: Grupo 1 (G1): Grupo controle, recebeu apenas água destilada 2 ml/Kg; Grupo 2 (G2): Grupo tratado, recebeu sulfato ferroso com ácido ascórbico (vitamina C); Grupo 3 (G3): Grupo tratado, recebeu ferro quelato glicinato. Esses compostos foram introduzidos por gavagem diariamente.

Antes do início do tratamento, os animais foram submetidos a coletas de sangue por punção caudal, retirada de sangue pelas veias laterais da cauda do animal (fig.1 A e B), para realização do hematócrito e dosagem de hemoglobina. Conforme realizado na primeira coleta (D1), os animais que obtinham menores níveis de hemoglobina e hematócrito, foram pré-selecionados para os respectivos tratamentos. Os resultados foram arquivados para análise comparativa após tratamento e eutanásia. Para este procedimento, foi utilizado: Cateter 24, tamanho G. Tubo roxo com EDTA (etilenodiaminotetracético),

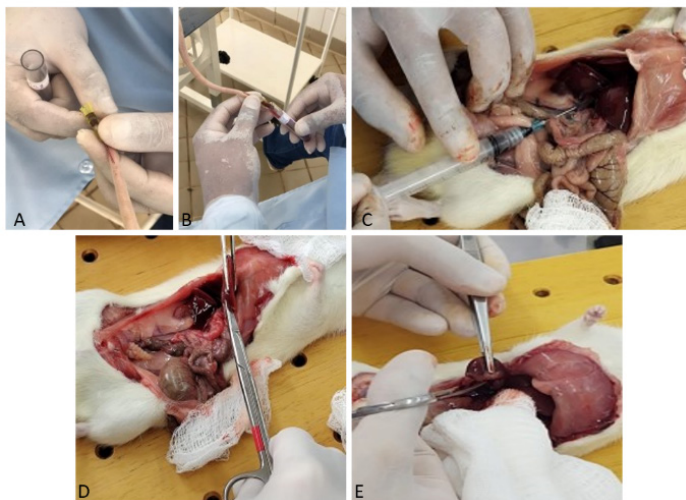


Fig. 1 Procedimentos Metodológicos: Em A e B: coleta de sangue da veia caudal, Em C: coleta de sangue da artéria aorta abdominal, Em D: coleta do fígado, Em E: coleta do rim

2.1 ANÁLISE HEMATOLÓGICA

Foi realizado o hematócrito (Ht), e a dosagem de hemoglobina, ambos os procedimentos foram realizados no laboratório de hematologia e líquidos corporais do Centro Universitário Barão de Mauá. Para o hematócrito, utilizou-se: Tubo capilar heparinizado; Bico de Bunsen; Centrífuga microhematócrito; Escala apropriada.

Após homogeneizar os tubos, encheu-se 2/3 do volume do capilar, selando na extremidade vazia, em chama de bico de Bunsen, na posição horizontal perpendicular a chama. Os tubos foram colocados na centrífuga específica a 1500 rpm por 5 minutos para sedimentação dos glóbulos vermelhos, e posterior análise com escala apropriada.

A dosagem de hemoglobina foi realizada pelo método da cianometa Hb, utilizando sangue total, padrão e o reagente Drabikin. A reação é realizada com auxílio do espectrofotômetro, com comprimento de onda entre 520 a 560 nm, e os valores obtidos foram convertidos em concentrações.

A análise hematológica ocorreu em 3 períodos distintos do experimento, sendo a primeira coleta no dia 1 (D1) antes do experimento, segunda coleta 32 dias após início do tratamento (D32) e a terceira coleta 40 dias depois experimento e eutanásia.

2.2 ANÁLISES BIOQUÍMICAS

No presente estudo foi analisado as concentrações de aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), ureia (URE), creatinina (CREA). Portanto, no

dia 40 os animais foram submetidos a eutanásia junto da retirada de sangue pela aorta abdominal para se obter as concentrações. Sendo assim, na coleta foi utilizado: Agulha azul descartável, tamanho 25mm X 0,6 mm, Seringa de 3 ml, Tubo amarelo ativador de coágulo + gel separador 13x75MM 3,5 mL, Tubo roxo com EDTA (etilenodiaminotetracético), 13x75MM 3,5 mL.

O tudo amarelo, após a retração do coágulo encaminhou-se para centrifugação (2.500 rpm por 5 minutos), pois o soro foi utilizado para fazer as dosagens bioquímicas de TGO/AST, TGP/ALT, ureia e creatinina.

As análises foram realizadas no laboratório de patologia clínica do Centro Universitário Barão de Mauá, utilizando o aparelho espectrofotômetro, que possui o método de análise através de um feixe de luz, que passa sobre amostra, captando a intensidade de cor que uma substância química consegue absorver. Portanto, o princípio básico é que os compostos absorvem e transmitem luz em amplitudes variadas, possuindo comprimentos de luz proporcionais, que serão captados e convertidos em concentrações.

Para que o evento anterior seja realizado, cada composto analisado necessita de um reagente específico, que são adquiridos através de kits fabricados industrialmente, logo, para cada elemento desse estudo, foi utilizado um kit diferente, sendo: Reagente AST (TGO), Analisa®, Reagente ALT (TGP), Analisa®, Reagente Ureia, Analisa®, Reagente Creatinina, Analisa®. A análise bioquímica ocorreu somente na terceira coleta, após 40 dias de experimento e eutanásia.

2.3 ANÁLISE HISTOPATOLÓGICA

Após 40 dias de experimento (D40), os animais foram submetidos a eutanásia, nesta etapa foi retirado sangue através da aorta abdominal (fig. 1C) para as análises bioquímicas e hematológicas, e a retirada do fígado e rim para os procedimentos histológicos de rotina (Fig. 1 D e E).

2.4 MEDICAMENTOS

2.4.1 Controle

No grupo 1 destinou-se tratamento placebo, cujo, foi utilizado 2ml/Kg de água destilada, equivalendo a 0,5ml por animal, em vista da média de peso em torno de 250g.

3.7.2 Sulfato ferroso

Para o grupo 2, foi administrado sulfato ferroso heptaidratado na concentração de 125mg de ferro elementar em gotas. Padronizou-se 2,6mg/kg, correspondendo a 0,65mg por animal, portanto, foi diluído 1 ml de sulfato para 100 ml de água destilada, sendo administrado 0,5ml a cada animal de 250g em média.

2.4.2 Ácido ascórbico

O grupo 2 associou-se o sulfato ferroso com vitamina C para avaliar o impacto da interação. Portanto, utilizou-se ácido ascórbico 200mg/ml fabricado pelo Laboratório Globo ©. Padronizou-se 28mg/kg equivalendo a 7mg por animal, portanto foi diluído 1 ml de vitamina C em 14ml de água destilada, administrando 0,5 ml da diluição para cada animal.

2.4.3 Ferro glicinato

Para o grupo 3, foi administrado glicinato Neutrofer® na concentração de 250mg/ml de ferro. Em virtude, padronizou-se 10mg/kg, equivalente a 2,5mg por animal, diluindo-se 1ml de Neutrofer em 50ml de água destilada, administrando 0,5ml a cada animal.

2.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Utilizamos variáveis quantitativas sobre análise estatística de um método não paramétrico, em razão dos resultados não respeitarem os parâmetros de distribuição, portanto, foi realizado teste Kruskal-Wallis, com pós-teste Dunn na comparação entre grupos.

Desta forma a significância estatística se mostrou presente quando os resultados expostos ao teste, apresentaram valores menores que $p < 0,05$.

2.6 EUTANÁSIA

A eutanásia foi realizada após 40 dias de experimento (D40), com sobredosagem de anestésico geral Thiopental sódico, garantindo inconsciência, com intuito de evitar sofrimento físico e mental do animal.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dentre os tipos de anemia, a ferropênica possui as maiores incidências na clínica, portanto, a necessidade de conhecimento e tratamento são indispensáveis. É característico uma maior prevalência em crianças, gestantes e jovens, principalmente, aos que sofrem com baixo nível socioeconômico (VERRASTRO, 1996).

O ferro é amplamente distribuído no organismo, sendo 67% do total acoplado a molécula de hemoglobina, portanto, a maior parte está presente dentro das hemácias. Sendo assim, a diminuição de ferro implica em uma diminuição de hemoglobina, que gera como consequência diminuição de oxigênio a nível tecidual. A intensidade da deficiência define a gravidade do quadro clínico do paciente, cursando com sintomas de palidez, fraqueza, desânimo, anorexia, dispnéia aos esforços, taquicardia, palpitação, cefaleia, desmaio e entre outros (VERRASTRO, 1996).

Por conseguinte, a necessidade de tratamento tornou-se essencial para combate a doença. Deste modo, foi preconizado a utilização de sulfato ferroso associado a vitamina C, pois esta interação aumenta a absorção e os níveis de ferro do organismo. Entretanto, esta combinação colabora com a elevação do estresse oxidativo junto de lesões hepáticas, devido a formação de íons de ascorbato potencialmente tóxico ao organismo (SOUZA; LOCATELLI, 2012).

Com o intuito de verificar qual tratamento se mostra mais pejorativo ao organismo, utilizamos 24 ratos machos *Wistar* divididos em grupos, sendo submetidos ao tratamento com sulfato ferroso e vitamina C, como também, ao medicamento bis glicinato durante 40 dias.

Os resultados a nível plasmático, foram dispostos em tabelas e discutidos com base nos gráficos, os mesmos encaminharam-se a análise estatística Kruskal-Wallis com pós teste Dunn. Já a análise histopatológica, foi discutido com base nas imagens tiradas dos tecidos após toda preparação histológica.

GRUPO 1/	Média	DP	Teste Kruskal- wallis	S/NS	Teste Dunn vs G2	NS/S	Teste Dunn vs G3	S/NS
Hematócrito (Ht) - D1	41,62	0,5649	0,1866	NS	-	NS	-	NS
Hematócrito (Ht) - D32	46,25	0,5261	0,9683	NS	-	NS	-	NS
Hematócrito (Ht) - D40	42	1,2392	0,6233	NS	-	NS	-	NS
Hemoglobina (Hb) - D1	14,93	0,9389	0,0328	S	-	NS	0,03	S
Hemoglobina (Hb) - D32	9,04	0,3782	0,4033	NS	-	NS	-	NS
Hemoglobina (Hb) - D40	7,92	0,2769	0,5752	NS	-	NS	-	NS
Ureia (URE) - D40	48,28	2,18	0,5009	NS	-	NS	-	NS
Creatinina (CREA)	0,338	0,022	0,1594	NS	-	NS	-	NS
AST/TGO - D40	42,8	6,3098	0,005	S	0,0234	S	0,0348	S
ALT/TGP - D40	32,8	2,58	0,9743	NS	-	NS	-	NS

Tabela 1. Representação grupo 1

Fonte: os autores

A tabela 1 compreende os resultados do grupo controle (G1), representando os analitos e seus respectivos valores. As variáveis foram submetidas ao teste estatístico

ANOVA Kruskal-Wallis, não paramétrico com pós teste Dunn, em decorrência dos valores não respeitarem um parâmetro de distribuição e pelo estudo comportar 3 grupos.

GRUPO 2	Média	DP	Teste Kruskal-wallis	S/NS	Teste Dunn vs G1	S/NS	Teste Dunn vs G3	S/NS
Hematócrito (Ht) - D1	42,65	0,8438	0,1866	NS	-	NS	-	NS
Hematócrito (Ht) - D32	46,5	0,3273	0,9683	NS	-	NS	-	NS
Hematócrito (Ht) - D40	43,62	0,77	0,6233	NS	-	NS	-	NS
Hemoglobina (Hb) - D1	13,49	0,54	0,0328	S	>0,9999	NS	0,2373	NS
Hemoglobina (Hb) - D32	8,57	0,48	0,4033	NS	-	NS	-	NS
Hemoglobina (Hb) - D40	8,21	0,18	0,5752	NS	-	NS	-	NS
Ureia (URE) - D40	48	4,14	0,5009	NS	-	NS	-	NS
Creatinina (CREA)	0,31	0,03	0,1594	NS	-	NS	-	NS
AST/TGO - D40	18,03	4,29	0,005	S	0,0234	S	>0,9999	NS
ALT/TGP - D40	33,61	3,87	0,9743	NS	-	NS	-	NS

Tabela 2. Representação Grupo 2

Fonte: os autores

A tabela 2 compreende os resultados do grupo tratado com Sulfato Ferroso e Vitamina C (G2), representando os analitos e seus respectivos valores. As variáveis foram submetidas ao teste estatístico ANOVA Kruskal-Wallis, não paramétrico com pós teste Dunn, em decorrência dos valores não respeitarem um parâmetro de distribuição e pelo estudo comportar 3 grupos.

GRUPO 3	Média	DP	Teste Kruskal- wallis	S/NS	Teste Dunn vs G1	S/NS	Teste Dunn vs G2	S/NS
Hematócrito (Ht) - D1	43,57	0,56	0,1866	NS	-	NS	-	NS
Hematócrito (Ht) - D32	46,57	0,36	0,9683	NS	-	NS	-	NS
Hematócrito (Ht) - D40	42,71	0,68	0,6233	NS	-	NS	-	NS
Hemoglobina (Hb) - D1	11,68	0,55	0,0328	S	0,03	S	0,2373	NS
Hemoglobina (Hb) - D32	9,27	0,2	0,4033	NS	-	NS	-	NS
Hemoglobina (Hb) - D40	8,02	0,5	0,5752	NS	-	NS	-	NS
Ureia (URE) - D40	44,59	1,22	0,5009	NS	-	NS	-	NS
Creatinina (CREA)	0,42	0,04	0,1594	NS	-	NS	-	NS
AST/TGO - D40	18,21	2,91	0,005	S	0,0348	S	>0,9999	NS
ALT/TGP - D40	31,87	3,87	0,9743	NS	-	NS	-	NS

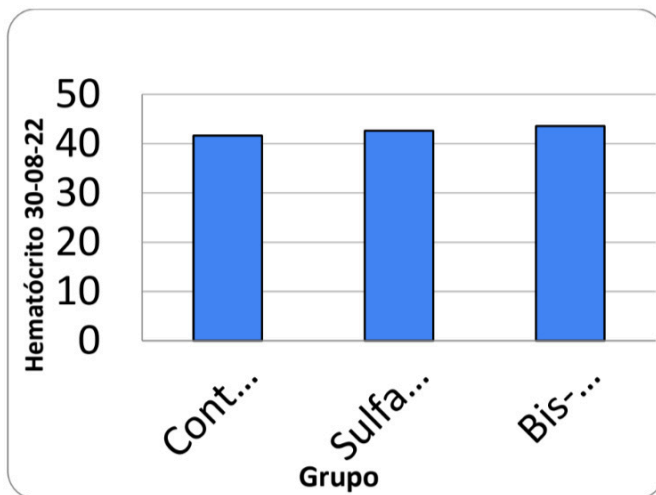
Tabela 3. Representação Grupo 3

Fonte: os autores

A tabela 3 compreende os resultados do grupo tratado com Ferro Bis-glicinato (G3), representando os analitos e seus respectivos valores. As variáveis foram submetidas ao teste estatístico ANOVA Kruskal-Wallis, não paramétrico com pós teste Dunn, em decorrência dos valores não respeitarem um parâmetro de distribuição e pelo estudo comportar 3 grupos.

3.1 AVALIAÇÃO HEMATOLÓGICA

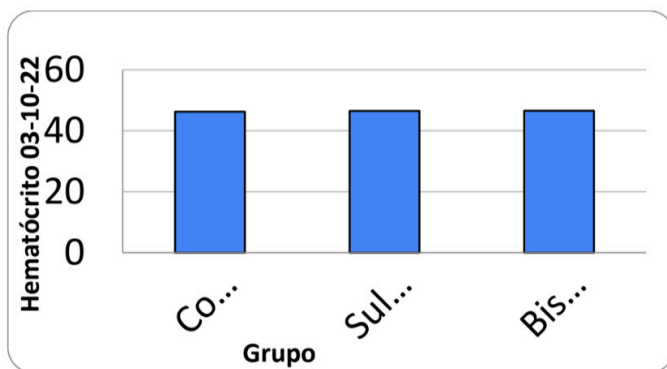
Foram realizadas dosagens de hemoglobina e hematócrito para avaliação hematológica. Quando se tratava do hematócrito, não houve diferença estatística significativa entre os grupos tratados e o grupo controle, obtendo $p > 0,05$ (teste de Kruskal-Wallis, não paramétrico). Estes dados concordam com os resultados encontrados por Souza e Locatelli (2012) em ratos *Wistar* submetido a tratamento crônico com sulfato ferroso e vitamina C. Tendo em vista que o hematócrito é um parâmetro percentual que indica o número de células no plasma, a oscilação discreta apresentada no experimento, compreende que não existiu um aumento no número de hemácias mediante os tratamentos introduzidos.



Dosagem de hematócrito realizada no D1 antes do início do tratamento. Resultados não significante de todo os grupos com $p=0,1866$ pelo teste de Kruskal-Wallis, não paramétrico.

Gráfico 1. 1ª dosagem do hematócrito antes do experimento.

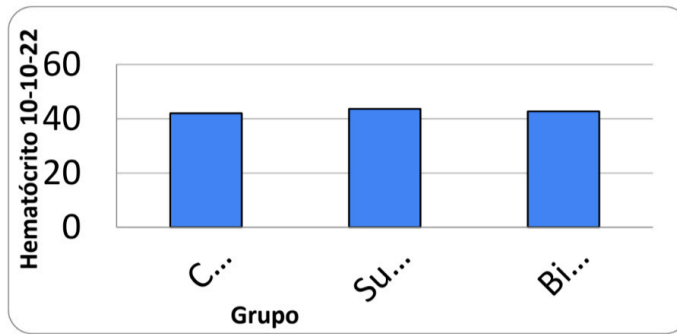
Fonte: Pessoal.



Dosagem de hematócrito realizada no D32 após início do tratamento. Resultados não significante de todos os grupos com $p=0,9683$ pelo teste de Kruskal-Wallis, não paramétrico.

Gráfico 2. 2ª dosagem do hematócrito 32 dias após início do experimento.

Fonte: Pessoal.



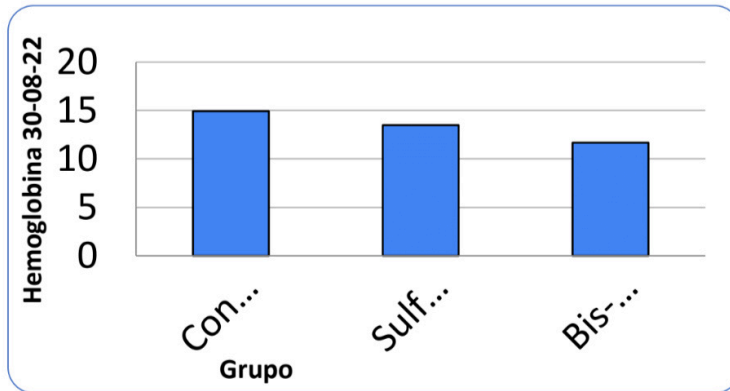
Dosagem de hematócrito realizada no D40 após tratamento e eutanásia. Resultados não significante de todos os grupos com $p=0,6233$ pelo teste de Kruskal-Wallis, não paramétrico.

Gráfico 3. 3ª dosagem do hematócrito 40 dias após início do experimento.

Fonte: Pessoal.

A hemoglobina, antes dos animais serem submetidos aos tratamentos, não houve significância estatística na avaliação entre sulfato ferroso associado a vitamina C com o grupo controle. Entretanto, quando comparado grupo que recebeu bis-glicinato com grupo controle, foi notado uma diferença significativa de $p=0,0328$ (Teste estatístico Kruskal-Wallis com pós-teste Dunn).

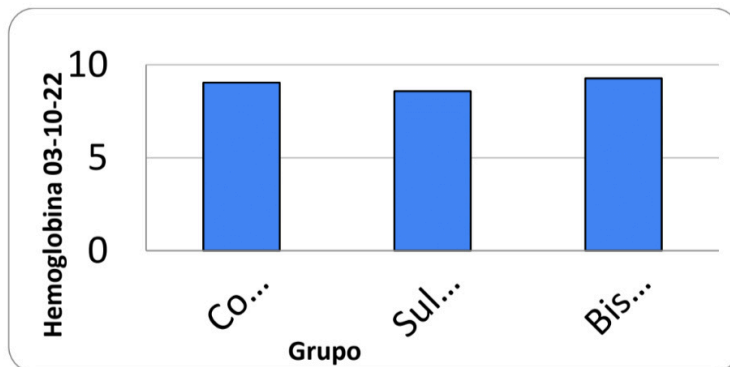
Após início dos tratamentos, não houve discrepância acentuada entre os valores de hemoglobina, portanto todos os grupos comparados não apresentaram diferença significativa estatisticamente. Possivelmente, o medicamento bis-glicinato aplicado ao G3 explica a equivalência dos valores após tratamento, tendo em vista o déficit apresentado no início do experimento antes dos animais serem submetidos a terapêutica. Vale ressaltar que as fezes dos animais que receberam tratamento tinham colorações mais escuras e textura pastosa, sendo indicativo de eliminação de ferro a partir do metabolismo animal.



Dosagem de hemoglobina realizada no D1 antes do início do tratamento. Resultado significativo de $p=0,03228$ pelo teste de Kruskal-Wallis, não paramétrico com pós teste Dunn significativo entre o grupo controle vs tratado com bis-glicinato.

Gráfico 4.1ª dosagem da hemoglobina, antes do experimento.

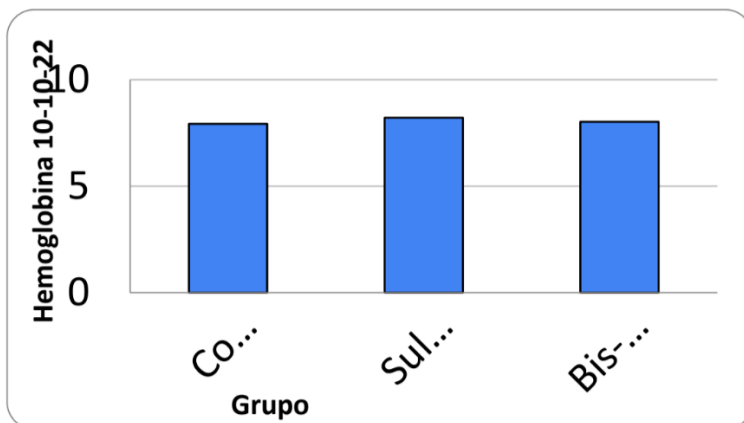
Fonte: pessoal



Dosagem de hemoglobina realizada no D32 após início do tratamento. Resultado não significativo entre todos os grupos de $p=0,4033$ pelo teste de Kruskal-wallis, não paramétrico.

Gráfico 5. 2ª dosagem da hemoglobina, 32 dias após início do experimento.

Fonte: Pessoal.



Dosagem de hemoglobina realizada no D40 após tratamento e eutanásia. Resultado não significativo de todos os grupos com $p=0,5752$ pelo teste de Kruskal-wallis, não paramétrico.

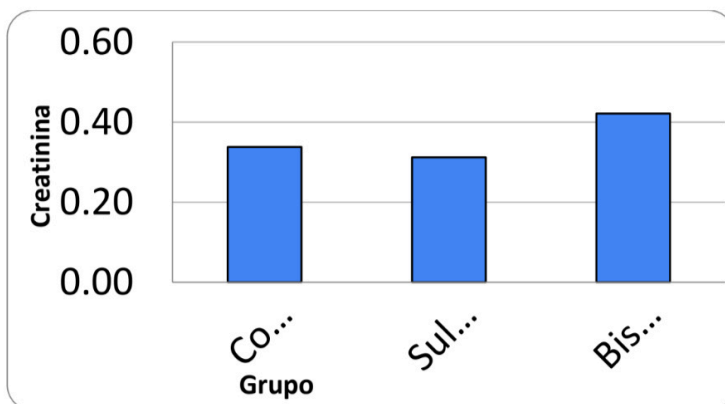
Gráfico 6. 3ª dosagem da hemoglobina, 40 dias após início do experimento.

Fonte: Pessoal.

3.2 ANÁLISE BIOQUÍMICA

Foram dosados ureia e creatinina para avaliação da função renal dos animais. Esses parâmetros podem aparecer aumentados em situações de afecção renais. (HAUSER, 2018). A creatinina é um composto derivado do metabolismo de creatina, o mesmo é eliminado continuamente na urina e seus valores podem aparecer aumentados no plasma na insuficiência renal aguda, como também, em outros eventos que não necessariamente se relacionam com alguma doença (HAUSER, 2018).

Quando examinado a creatinina (CREA), os valores não apresentaram diferenças acentuadas na comparação. Após os dados serem submetidos a teste de Kruskal-wallis, não foi evidenciado uma diferença significativa entre os grupos que receberam tratamento para o grupo controle.



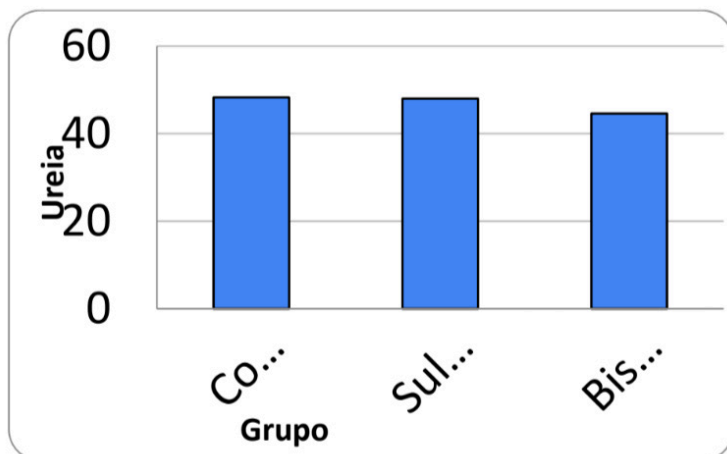
Dosagem de creatinina realizada no D40 após tratamento e eutanásia. Resultado não significativo de $p=0,1594$ pelo teste de Kruskal-wallis, não paramétrico.

Gráfico 7. Dosagem da creatinina, 40 dias após início do tratamento.

Fonte: Pessoal.

Já a ureia, é um composto formado a partir do metabolismo de proteínas, sendo derivado da conversão da amônia. Seus valores podem oscilar em decorrência dos hormônios que atinge diretamente o metabolismo de proteínas, como também em situações de insuficiência renal aguda (HAUSER, 2018).

Observado as concentrações de ureia (URE), os valores entre os grupos tratados e o grupo controle, também não apresentaram diferença estatística significativa quando submetidos ao teste. Estes resultados concordaram com o estudo de Souza e Locatelli (2012), em ratos *Wistar* submetido a tratamento crônico com sulfato ferroso e vitamina C, indicando que não houve comprometimento renal em decorrência da utilização das drogas.

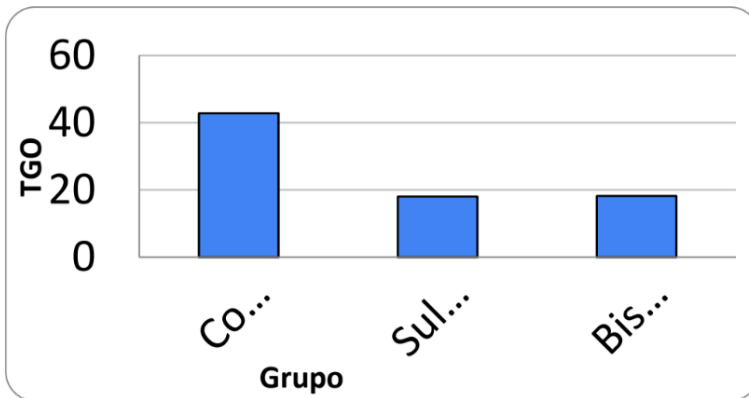


Dosagem de ureia realizada no D40 após tratamento e eutanásia. Resultado não significativo de $p=0,5009$ pelo teste de Kruskal-wallis, não paramétrico.

Gráfico 8. Dosagem da uréia 40 dias após início do tratamento.

Outros parâmetros avaliados foram AST/TGO e ALT/TGP, que são marcadores sensíveis de biossíntese hepática, essas enzimas estão correlacionadas com as atividades metabólicas do fígado. Seus valores alterados podem indicar lesões nos hepatócitos, como por exemplo, hepatite, cirrose, esteatose hepática e entre outros (SÁEZ-ALQUÉZAR, 2018).

Quando analisado AST/TGO, observou-se uma diferença estatística significativa entre os grupos tratados e o grupo controle, com $p=0,005$ (Teste estatístico Kruskal-Wallis com pós-teste Dunn). Na análise entre grupos, o grupo controle vs sulfato ferroso, foi obtido $p=0,0234$ e quando observado controle vs bis-glicinato, atingiu $p=0,0348$. Já na avaliação comparativa entre os grupos tratados, não obteve diferença estatística significativa. Essas alterações estão possivelmente atreladas aos efeitos colaterais medicamentosos.

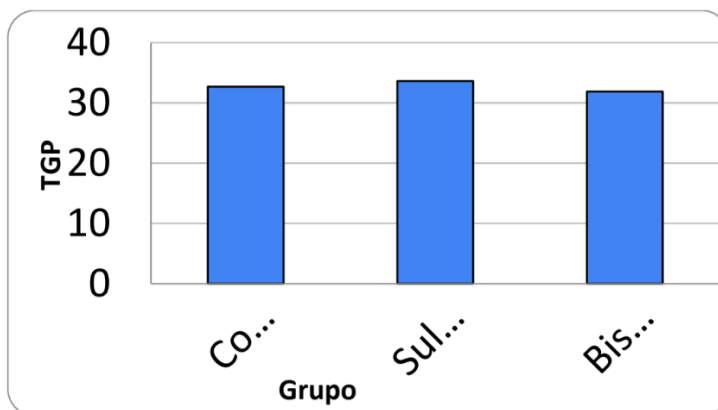


Dosagem de AST/TGO realizada no D40 após tratamento e eutanásia. Resultado significativo de $p=0,005$ pelo teste de Kruskal-Wallis, não paramétrico com pós teste Dunn significativo entre o grupo controle vs tratado com bis-glicinato ($p=0,0348$) e controle vs sulfato ferroso ($p=0,0234$)

Gráfico 9. Dosagem do TGO, 40 dias após início do tratamento.

Fonte: pessoal.

Quando examinado TGP/ALT, não houve diferença estatística significativa entre os grupos tratados e o grupo controle, apresentando $p=0,9743$ (teste de Kruskal-Wallis, com pós teste Dunn). Os dados correlacionados com as enzimas hepáticas, discordam do estudo realizado por Souza e Locatelli (2012), que apresentaram elevação de ALT na comparação dos grupos tratados e controle. A ausência de elevação dessas enzimas no soro, reflete em ausência de comprometimento de biossíntese do fígado, não sendo expresso uma afecção hepática a nível plasmático (SÁEZ-ALQUÉZAR, 2018).



Dosagem de AST/TGP realizada no D40 após tratamento e eutanásia. Resultado não significativo de $p=0,9743$ pelo teste de Kruskal-wallis, não paramétrico.

Gráfico 10. Dosagem TGP, 40 dias após início do tratamento.

Fonte: Pessoal.

3.3 ANÁLISE HISTOPATOLÓGICA

3.3.1 Análise renal

Na análise histopatológica do rim dos animais do grupo controle (fig. 2C), observou-se o parênquima do córtex renal com aspectos normais, glomérulos renais e estruturas tubulares com características morfológicas dentro da normalidade.

No grupo que recebeu sulfato ferroso + Vit. C (fig. SF+VC) (fig. 4E) o parênquima do córtex renal apresentou-se células com citoplasma acidófilo (setas pretas), células tubulares apresentando irregularidade na borda apical que, por vezes se apresenta solto na luz tubular (seta branca). No grupo que recebeu glicinato ferroso (fig. 2 GF) observou-se o parênquima do córtex renal com as estruturas glomerulares e tubulares dentro da normalidade, espaço glomerular normal (seta preta).

3.3.2 Análise hepática

Na análise histopatológica do fígado de animal do grupo controle (fig. 2 C) observou-se o parênquima hepático normal, com aspectos lobulares preservados e cordões de hepatócitos com características também normais. No grupo que recebeu sulfato ferroso + Vit. C (fig. 2 SF+VC) áreas hepáticas preservadas, entretanto, observa-se uma intensa vascularização no espaço portal (seta preta). No grupo que recebeu glicinato ferroso (fig. 2 GF) observou-se o parênquima hepático normal, com cordões hepáticos e capilares sinusóides de aspectos normais, entretanto, observou-se a presença de macronúcleos (seta preta), e de infiltrado inflamatório (seta branca).

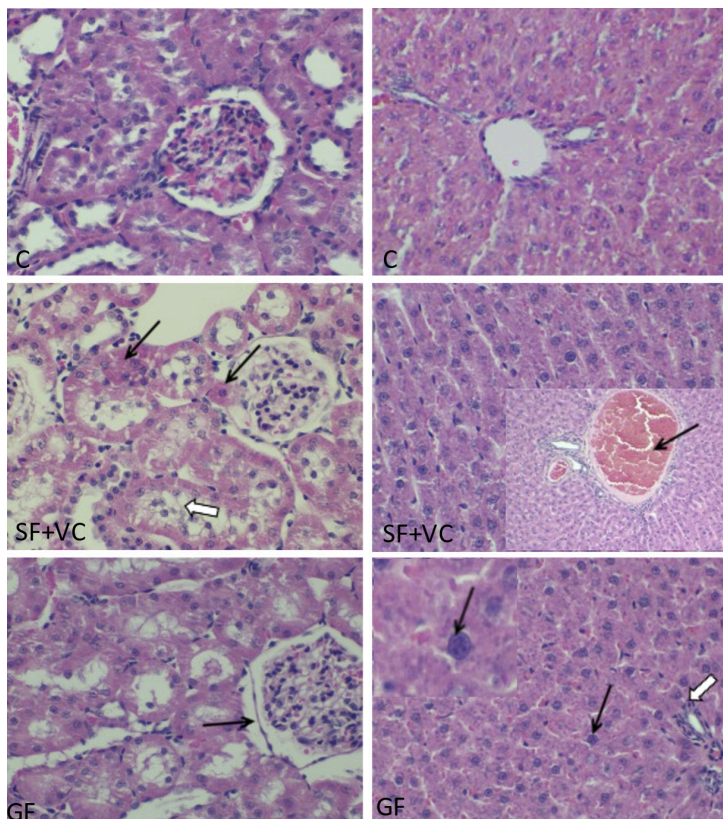


Fig. 2 Fotomicrografias dos aspectos histopatológicos do rim e fígado(H.E.) aum. 40X. Em C: grupo controle, Em SF+ VC: grupo sulfato ferroso e vit. C, Em GF: grupo glicinato ferroso.

Fonte: Os autores

CONCLUSÃO

Com base nos valores diminuídos da hemoglobina entre o grupo tratado com bis-glicinato para o grupo controle antes do início do tratamento, e após o tratamento não houve diferença estatística significativa. Concluiu-se neste estudo, que os medicamentos a base de ferro alteram os elementos sanguíneos.

Na avaliação bioquímica, os valores de TGO/AST apresentaram -se diminuídos, quando comparado ao grupo controle, em ambos os grupos tratados.

Na análise histopatológica, o grupo tratado com sulfato ferroso e vitamina C, apresentou tanto alterações relevantes no córtex e nas células tubulares do sistema renal, como também, intensa vascularização no parênquima hepático. No grupo tratado com bis-glicinato, apresentou apenas comprometimento hepático com a presença de macronúcleos e infiltrado inflamatório.

Em ambos os tratamentos apresentaram alterações, entretanto, a interação

medicamentosa do sulfato ferroso com vitamina C apresentou danos histológicos tanto em nível hepático, como renal, enquanto o tratamento com o bis-glicinato, mostrou alterações patológicas relacionadas apenas, no fígado.

REFERÊNCIAS

- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Programa Nacional de Suplementação de Ferro: manual de condutas gerais / Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Brasília: Ministério da Saúde, 2013.
- GLICINATO FÉRRICO: comprimido. Responsável Técnico: Dra. Francielle Tatiana Mathias CRF/PR 24612, ORTOLÂNDIA EMF SIGMA PHARMA LTDA. 01/12/2015.
- GUYTON, Arthur C. *et al.* **Tratado de Fisiologia Médica**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017.
- HAUSER, Aline Borsato. Doenças Renais. In: BARCELOS, Luiz Fernando *et al.* **Tratado de Análise Clínicas**. São Paulo: Atheneu, 2018. Cap. 9. p. 99-112.
- OMS. **Anemia**. Disponível em: https://www.who.int/es/health-topics/anaemia#tab=tab_3. Acesso em: 16 jun. 2022.
- SÁEZ-ALQUÉZAR, Amadeu. Fígado, Enzimas e Proteínas Plasmáticas. In: BARCELOS, Luiz Fernando *et al.* **Tratado de Análise Clínicas**. São Paulo: Atheneu, 2018. Cap. 12. p. 141-158.
- SAÚDE, Ministério da. **Brasil reduz anemia e carência de vitamina A em crianças de até cinco anos**. 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2020/dezembro/brasil-reduz-anemia-e-carencia-de-vitamina-a-em-criancas-de-ate-cinco-anos>. Acesso em: 12 jun. 2021.
- SAÚDE, Ministério da. **PNDS: resultado sobre anemias e hipovitaminose A no Brasil**. 2009. Disponível em: <https://livroaberto.ibict.br/bitstream/1/569/1/PNDS%20anemia%20e%20hipovitaminose%20A%20no%20Brasil.pdf>. Acesso em: 16 jun. 2022.
- SULFATO FERROSO: comprimido. Responsável Técnico: Dra. Francielle Tatiana Mathias CRF/PR 24612, MINAS GERAIS: Laboratórios Osório de Moraes Ltda. 19/05/2020
- VERRASTRO, Therezinha. **Hematologia-Hemoterapia**. São Paulo: Atheneu, 1996.
- SOUZA, M. C.; LOCATELLI, C.. AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE DA ASSOCIAÇÃO DE ÁCIDO ASCÓRBICO/ SULFATO FERROSO EM RATOS TRATADOS SUBCRONICAMENTE. **Ágora**, Santa Catarina, v. 16, n. 2, p. 455-468, dez. 2012.

ANALIAÇÃO DO EFEITO ANTI-TOXOPLASMA GONDII DE COMPOSTOS METALOCOMPLEXOS COORDENADOS OU NÃO A SULFADIAZINA

Data de aceite: 03/07/2023

Ary Guedes Porto Duarte

RESUMO: *Toxoplasma gondii*, o agente da toxoplasmose, é um protozoário intracelular obrigatório capaz de infectar um amplo espectro de células de vertebrados. A toxoplasmose é uma patologia relacionada a severos danos a hospedeiros imunodeprimidos e sua quimioterapia atual é bastante restrita, sendo mais utilizada a combinação de sulfadiazina e pirimetamina, terapia associada a reações adversas. Este fato evidencia a importância do estudo de novas drogas contra o *Toxoplasma gondii*. Atualmente tem sido estudado o efeito biológico de novos compostos, fármacos que utilizam de um núcleo metálico, os metalocomplexos, compostos inorgânicos que apresentam promissoras atividades biológicas como fungicida, bactericida e antiviral. Os metalocomplexos, os compostos férricos dinuclear N0414 (Fe alfa-naftol BMDPA) e N5814 (Fe beta-naftol BMDPA) apresentaram atividade contra o *Toxoplasma gondii in vitro* e não foram tóxicos às células LLC-MK2, sendo capazes de reduzir a atividade de enzimas antioxidantes cruciais para a defesa do

parasita. Neste projeto, foi investigada a atividade de compostos da família dos metalocomplexos, tais como os compostos de núcleo férrico N0414 e N5814, que apresentaram atividade anti-*Toxoplasma gondii* e foram capazes de eliminar a infecção de quase todas as células hospedeiras. Algumas das vantagens desses fármacos é a de apresentarem um aumento da lipofilicidade, facilitando a passagem do composto através das membranas biológicas e assim necessitando de menores concentrações para obtenção da atividade biológica necessária além de reversão de perfis de resistência da célula-alvo. Em etapas futuras, será investigado que tipo de morte o parasita sofre após tratamento com os compostos através de análise de ultraestrutura e utilização de marcadores específicos por microscopia de fluorescência. Devido aos promissores resultados encontrados nesse trabalho, para comprovação da sua eficácia, os compostos também serão utilizados em testes *in vivo* com modelos murinos sob a fase aguda da toxoplasmose.

PALAVRAS-CHAVE: *Toxoplasma gondii*; toxoplasmose; metalocomplexos; quimioterapia.

ABSTRACT: *Toxoplasma gondii*, toxoplasmosis agent, is a obligate intracellular protozoan that is able of infecting a broad spectrum of vertebrate's cells. Toxoplasmosis is a pathology related to severe damages to immunocompromised hosts and its current chemotherapy is quite restricted, being more used the combination of sulfadiazine and pyrimethamine, which is a therapy associated with adverse reactions. This fact highlights the importance of the study of new drugs against *Toxoplasma gondii*. Has been studied the biological effect of new metallocomplexe compounds, which are inorganic compounds that present promising biological activity as fungicide, bactericide and antiviral. The metallocomplexes, dinuclear ferric compounds N0414 (Fe alfa-naftol BMPA) and N5814 (Fe beta-naphthol BMPA) showed activity against *Toxoplasma gondii in vitro* and it was nontoxic to LLC-MK2 cells, being able to reduce the activity of crucial antioxidant enzymes for the defense of the parasite. In this project, it will be investigated the activities of compounds of the metallocomplexes family as the compounds coordinated to sulfadiazine as the nucleus compound of ferric N0414 and N5814, which showed anti-*Toxoplasma gondii* activities and were able to eliminate the infection in almost all host cells. In further steps, we will investigate what kind of death the parasite undergoes after the treatment with the compounds through the ultrastructure analysis and the usage of specific markers by fluorescence microscopy. The compounds will also be used in in vivo tests with mouse models in the acute phase of toxoplasmosis to prove the efficacy of these compounds.

KEYWORDS: *Toxoplasma gondii*; toxoplasmosis; metallocomplexes; chemotherapy.

1 | INTRODUÇÃO:

Toxoplasma gondii é um protozoário parasito intracelular obrigatório, pertence ao filo Apicomplexa e classe Sporozoa, além de ser o agente etiológico da toxoplasmose, com distribuição mundial em animais de sangue quente, incluindo humanos (LEVINE et al., 1980; LYONS & JOHNSON, 1995; LUDER et al, 2001).

As formas de *Toxoplasma gondii* que são capazes de infectar hospedeiros são: taquizoítas, presentes na fase aguda da toxoplasmose; bradizoítas (no interior de cistos teciduais) que são, usualmente, encontrados no cérebro e músculo esquelético na fase crônica da infecção; esporozoítas, presentes no interior de oocistos produzidos durante o ciclo sexual que ocorre no intestino de felinos, hospedeiros definitivos (TENTER et.al, 2000; HILL & DUBEY, 2005). Como resposta imune adaptativa, o hospedeiro enfraquece, cistos teciduais se rompem e liberam bradizoítas através de um mecanismo ainda desconhecido. Essas infecções reincidentes permitem a conversão do parasito para o estágio taquizoíta, de rápida divisão, e produzem significativa morbidade, incluindo encefalite toxoplásmica (FERGURSON et al., 1989; SULLIVAN et al., 2009).

As mais relevantes vias de transmissão em humanos são: a ingestão de comida ou água contaminadas com oocistos eliminados por gatos; ingestão de carne crua ou malcozida com cistos teciduais; e congenitamente, quando a mãe adquire a infecção pela primeira vez durante a gravidez (TENTER et al., 2000).

O ciclo inicia-se pela ingestão de cistos presentes em carne pelos felídeos. A parede

dele é dissolvida por enzimas do estômago e intestino delgado e o parasito é liberado do cisto, penetra nas células da mucosa intestinal do animal e multiplica-se assexuadamente dando origem aos taquizoítos. Alguns dias após essa infecção, o processo de reprodução sexuada se inicia e os merozoítos formados na reprodução assexuada dão origem aos gametas (GOULART & RESENDE, 2015).

Esses gametas, masculinos e femininos, descendentes do mesmo parasita ou de dois diferentes, fundem-se dando origem ao ovo ou zigoto, que após segregar a parede cística dá origem ao oocisto. Este é expulso com as fezes dos animais após nove dias, em que cada gato expulsa mais de 500 milhões de oocistos em cada defecação. Já no exterior do hospedeiro, o oocisto sofre esporulação – divisão meiótica - novamente após alguns dias, formando-se dois esporocistos, cada um com quatro esporozoítos, uma forma altamente resistente, algo que garante ao parasito que sobreviva anos fora do meio intracelular. Esses esporozoítos são ativados em taquizoítos se forem ingeridos por outro animal (hospedeiro intermediário) e podem infectar e replicar em todas as células dos mamíferos, com exceção das hemácias. Uma vez ligados a uma célula do hospedeiro, o parasito a penetra e forma um vacúolo parasitóforo, dentro do qual se divide. Essa replicação do parasito continua até que seu número no interior da célula atinja uma quantidade que provoque a ruptura da célula, liberando parasitos que irão infectar outras células adjacentes (GOULART & RESENDE, 2015).

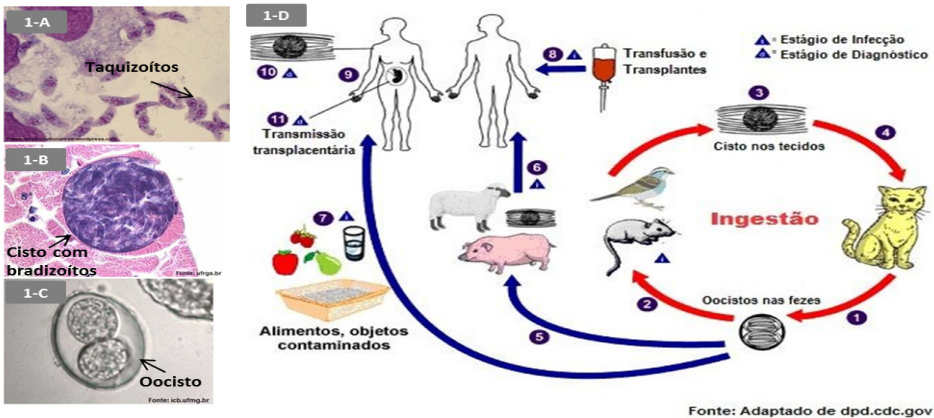


Figura 01: Formas infectantes do *T. gondii* (1A-1C) e ciclo de transmissão do parasito (1D).

Em organismos imunocompetentes, as infecções pelo *Toxoplasma gondii* raramente são graves, sendo frequentemente assintomáticas, cerca de 90% delas (KRAVETZ & FEDERMAN, 2005). Neste caso, os taquizoítos se diferenciam em bradizoítos e, posteriormente, em cistos teciduais como forma de resistência, gerando a fase crônica da doença (DUBEY et al., 1998; TENTER et al., 2000).

Por outro lado, em indivíduos imunocomprometidos, a condição mais comum é encefalite, cujos sintomas incluem dor de cabeça, desorientação, letargia, hemiparesia, reflexos alterados e convulsões (MCAULEY et al., 1994). Pneumonia e miocardite podem ocorrer também nesses indivíduos.

1.1 *Toxoplasma gondii*:

A ultraestrutura do *Toxoplasma gondii* é composta por inúmeras organelas e estruturas específicas, tais como núcleo, anéis apicais, anéis polares, conóide, rôptrias, micronemas, microporo, mitocôndria, microtúbulos subpeliculares, retículo endoplasmático rugoso e liso, sistema de Golgi, ribossomos, grânulos densos e apicoplasto (Figura 2), o que remete à estrutura clássica de um eucarionte (DUBEY et al., 1998).



Figura 02: Desenho esquemático mostrando as diferenças ultraestruturais entre taquizoítas (esquerda) e bradizoítas (direita) (Retirado de Dubey et al., 1998).

A sondagem da célula hospedeira e posterior invasão dela se dá por uma das características presente na ultraestrutura do parasito citado anteriormente, a extremidade conoidal. Em seguida, as rôptrias e micronemas secretam proteínas dentro da célula hospedeira as quais garantem a infecção inicial e sua permanência, e formam assim a junção móvel e sequencialmente o vacúolo parasitóforo, por meio do deslocamento do parasito do sentido anterior ao posterior do seu corpo, entre as membranas do parasito e da célula hospedeira (DUBREMETZ et al., 1998; MORDUE et al., 1999).

Esse vacúolo formado apresentará componentes tanto da célula hospedeira, quanto componentes do parasita, o que promove a sua não identificação pelo sistema imune e a não fusão deste com lisossomos da célula hospedeira. Dessa forma, o parasita se desenvolverá e se replicará por reprodução assexuada, chamada de endodiogenia, dentro do vacúolo (DUBEY et al., 1998).

Embora haja conhecimento sobre a biologia do *Toxoplasma gondii*, o tratamento

contra a toxoplasmose ainda é limitado a poucas terapias disponíveis, e que apresentam toxicidade ao hospedeiro. Atualmente, a terapia mais efetiva contra a toxoplasmose é a administração de compostos antifolato, como a combinação de sulfadiazina e pirimetamina. As sulfonamidas atuam sinergicamente com a pirimetamina bloqueando a via metabólica relacionada à síntese do ácido fólico e folínico (GEORGIEV, 1994), afetando desta forma a síntese de timidina e a replicação do parasito.

Pacientes em tratamento com pirimetamina devem receber também administração concomitante de ácido folínico para prevenir efeitos hematológicos adversos ocasionados pela droga. Em casos de intolerância à sulfa, a substituição desta por clindamicina é recomendada, pois a combinação pirimetamina-clindamicina é tão efetiva quanto a pirimetamina-sulfadiazina durante a fase aguda da doença (DANNEMANN et al., 1992; KATLAMA et al., 1996).

Apesar de eficaz, essa terapia é frequentemente associada com muitos efeitos colaterais, principalmente observados em pacientes com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS). Esses efeitos adversos podem ser supressão da medula óssea e toxicidade hematológica causados pela pirimetamina, além de ocasionar teratogenia e por isso ser contraindicado para gestantes, e/ou hipersensibilidade e reação alérgica na pele gerada pela sulfadiazina (HAVERKOS, 1987; LEPORT et al., 1988; GEORGIEV, 1994; GOMELLA et al., 2013).

Devido à importância médica da toxoplasmose, o desenvolvimento de novas terapias para a doença parasitária é urgente. No entanto, a principal desvantagem nesse campo é o retardo no desenvolvimento de compostos que sejam capazes de alcançar o protozoário no interior da célula hospedeira em uma concentração tóxica para este e segura também para a mesma.

Há alguns relatos na literatura mostrando que a coordenação de compostos pode ser uma alternativa interessante para terapia antiparasitária. Por exemplo, compostos contendo íons cobre ou cobalto ligados ao ligante HmtpO, onde HmtpO é {5-metil-1,2,4-triazol [1,5-a] pirimidina-7 (4H)-um}, afeta fortemente o metabolismo energético de *Leishmania infantum* e *Leishmania braziliensis* alterando estrutura de membrana de organelas e induzindo morte celular (RAMIREZ-MACIAS et al., 2011).

Esses compostos foram também ativos *in vitro* contra formas tripomastigotas e amastigotas de *Trypanosoma cruzi* em concentrações similares as de compostos usados comumente na terapia clínica, como benznidazol; porém, com reduzida toxicidade para a célula hospedeira e melhor índice de seletividade. Além disso, em testes *in vivo* os compostos causaram redução da carga parasitária em relação ao tratamento com benznidazol (CABALLERO et al., 2011).

Atualmente tem sido estudado o efeito biológico de compostos metalocomplexos, compostos inorgânicos que apresentam promissoras atividades biológicas como fungicida, bactericida e antiviral (SINGH et al., 2000; NATH et al., 2001). Horn et al. (2005) mostraram

que o ligante HPCINOL [1-(bis-piridina-2-ylmetil-amino)-3-cloropropano-2-ol] é um ligante promissor visando o desenvolvimento de metalofármacos, desde que seus complexos de cobre e ferro tenham promissoras atividades biológicas. O complexo de cobre [Cu(HPCINOL)Cl] apresentou atividade de nuclease e foi citotóxico para células leucêmicas (FERNANDES et al., 2006). Complexos de ferro com o mesmo ligante foram também testados biologicamente e observou-se que o composto mononuclear [Fe(HPCINOL)(Cl)₂] foi capaz de proteger *Saccharomyces cerevisiae* do estresse oxidativo, pois mimetizou superóxido dismutase e catalase (HORN JR. et al., 2010).

Esses mesmos compostos e seus derivados, Fe alfa-naftol BMPA e Fe beta-naftol BMPA foram capazes de acelerar a hidrólise de DNA em mais 108 vezes quando comparado com taxa de clivagem espontânea do DNA, revelando uma impressionante atividade de nuclease. Entretanto, suas atividades em células cancerígenas foram modestas e apresentaram muito baixa toxicidade a células mononucleares de sangue periférico humanas normais (HORN JR. et al., 2013). A ausência de toxicidade às células do hospedeiro é um dos atrativos para utilização desses compostos inorgânicos para avaliação de sua atividade na terapia envolvendo o protozoário *Toxoplasma gondii*, uma vez que a principal desvantagem da terapia antiparasitária atual é não preservar a viabilidade delas.

2 | OBJETIVOS:

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o efeito anti-*Toxoplasma* de novos compostos metalocomplexos coordenados *in vitro*, a fim de avaliar seus possíveis mecanismos de ação, incluindo efeitos em forma taquizoíta do parasita.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Avaliar por microscopia óptica as interações *in vitro* de células LLCMK2 infectadas com *Toxoplasma gondii* tratadas com metalocomplexos;
- Avaliar a ultraestrutura das células tratadas ou não durante interação com *Toxoplasma gondii* por microscopia eletrônica de transmissão;
- Avaliar um possível efeito citotóxico do composto em relação à célula hospedeira;

3 | METODOLOGIA:

3.1 MANUTENÇÃO DOS PARASITAS.

Cepa RH - Taquizoítas da cepa RH foram mantidos por passagens intraperitoneais

em camundongos suíços (CF-1). Após 48h de infecção, os parasitos foram coletados em solução salina de tampão fosfato (PBS) através de lavagem peritoneal. O lavado peritoneal sofreu centrifugação (100g; 5'; 4°C), e o sobrenadante coletado foi centrifugado (1000g; 10'; 4°C) para a obtenção das formas taquizoítas. Os parasitas contidos no "pellet" foram ressuspensos em meio DMEM e diluídos em fixador (formaldeído 4% em PBS) para quantificação através da câmara de Neubauer ao microscópio óptico Axioplan - ZEISS.

3.2 CULTIVO E MANUTENÇÃO DA CÉLULA-HOSPEDEIRA.

Células epiteliais de rim de macaco Rhesus (*Macaca mulatta*), LLC-MK2 (ATCC CCL7, Rockville, MD/EUA) foram mantidas em garrafas plásticas de 25cm³, contendo meio RPMI e 5% de SFB. O pH do meio foi mantido em atmosfera com CO₂ a 5% em estufa de CO₂ à temperatura de 37°C. Vinte e quatro horas antes de cada experimento, 2x10⁵ células foram plaqueadas em placas de vinte e quatro poços contendo lamínulas de vidro, para os experimentos de interação.

3.3 COMPOSTOS METALOCOMPLEXOS.

Neste projeto foram testados compostos metalocomplexos (N0414 e N5814), (sintetizados e cedidos pelo Dr. Adolfo Horn Jr. e colaboradores do Laboratório de Ciências Químicas, UENF).

3.4 CITOTOXIDADE DOS COMPOSTOS.

Com o objetivo de avaliar o efeito citotóxico dos diferentes compostos na célula hospedeira, foram feitos experimentos controle, nas quais as células foram incubadas em meio contendo os compostos em diferentes concentrações durante 48 h. Após este período, as células foram incubadas em Rodamina 123 (10 µg/ml; 20'; 37°C) ou azul de Tripán (0,4%; 1') e foram quantificadas as células não-viáveis após observação por microscopia óptica.

3.5 ÍNDICE DE SELETIVIDADE.

Para o cálculo do Índice de Seletividade (I.S) dos compostos, as células hospedeiras foram tratadas em concentrações de 20 a 500 µM durante 48h e posteriormente foi determinada a porcentagem de células viáveis após incubação em azul de tripan ou rodamina 123, como descrito no item 3.4. O I.S foi calculado de acordo com a fórmula abaixo, onde o IC50 corresponde à concentração inibitória de 50% do crescimento das células hospedeiras (IC50 células hospedeiras) ou dos parasitas (IC50 parasitas): $I.S = IC50 \text{ células hospedeiras} / IC50 \text{ parasitas}$.

3.6 INTERAÇÃO PARASITA-CÉLULA HOSPEDEIRA.

Parasitas ressuspensos em meio RPMI foram postos para interagir por 1 h a 37°C com células epiteliais LLC-MK2, utilizando-se uma relação de parasita:célula de 3:1 para verificação dos efeitos antiproliferativos, 10:1 para experimentos de microscopia eletrônica. Após a interação, as células foram lavadas com PBS para remoção de parasitos extracelulares. Os compostos foram adicionados após 1 h de interação por até 48h para os ensaios de curvas de crescimento e obtenção do IC50 dos compostos.

3.7 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTI-PROLIFERATIVA DOS COMPOSTOS.

Após 1h de interação, e 24h e 48 h em contato com as drogas, as células foram fixadas em solução de formaldeído nascente 4% em PBS, coradas com corante Giemsa 10% em água destilada, desidratadas em diferentes concentrações de acetona-xilol: 1) 100% acetona; 2) 100% acetona; 3) 70% acetona e 30% xilol; 4) 30% acetona e 70% de xilol; 5) 10% acetona e 90% de xilol; 6) 100% xilol. Após desidratação as lâminulas foram montadas sobre gotas de Entellan. As lâminas prontas foram observadas ao microscópio óptico Axioplan - ZEISS. O índice de proliferação foi determinado através da análise de número total de 100 células infectadas em duplicata de cada condição do experimento. Os resultados foram representativos de três experimentos diferentes, utilizando o teste t de “student” como ferramenta estatística.

3.8 MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE TRANSMISSÃO.

Com o objetivo de avaliar a ultraestrutura dos parasitas, na ausência e presença dos diferentes compostos, experimentos para microscopia eletrônica de transmissão, com diferentes tempos de interação foram preparados. As amostras foram fixadas em solução contendo glutaraldeído 2.5% em tampão cacodilato de sódio 0.1 M, pH 7.4. As células foram lavadas no mesmo tampão e pós-fixadas por 40 minutos no escuro em solução de tetróxido de ósmio a 1%, ferrocianeto de potássio a 1.25% e 5mM de CaCl₂ em tampão cacodilato de sódio 0.1 M, pH 7.4. As células foram lavadas no mesmo tampão, desidratadas em acetona e embebidas em resina epóxi. Seções ultrafinas foram contrastadas com acetato de uranila e citrato de chumbo e observadas ao Microscópio Eletrônico de Transmissão FEI SPIRIT 120 Kvolts.

4 | RESULTADOS:

Nosso grupo tem testado diferentes compostos metalocomplexos devido as suas características e as atividades biológicas que apresentaram previamente, como atividade anti-*Toxoplasma*. Os compostos N0414 e N5814 (Figura 3) aparecem, dentre outros, como

candidatos devido aos seus efeitos potenciais contra o parasito em baixas concentrações e que, ao mesmo tempo, mantenham a baixa toxicidade contra as células hospedeiras.

Figura 3A

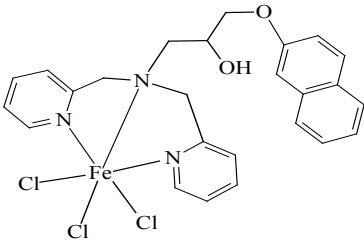
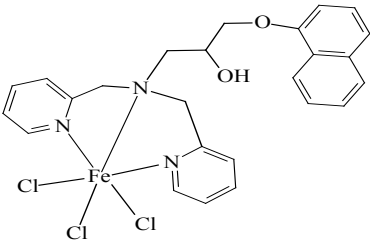


Figura 3B



Legenda: Figura 03A: N5814 (Fe beta-naftol BMPA); Figura 03B: N0414 (Fe alfa-naftol BMPA).

4.1 EFEITO DO METALOCOMPLEXO N0414 EM DIFERENTES CONCENTRAÇÕES NO TEMPO DE 24H:

Pode-se notar no gráfico diferentes concentrações utilizadas para avaliar o grau de toxicidade necessário do composto N0414 em 24h para que não danifique a célula hospedeira, mas alcance o parasito dentro dela. Nota-se ainda que a partir de 10 μ M o composto gera perda da viabilidade celular.

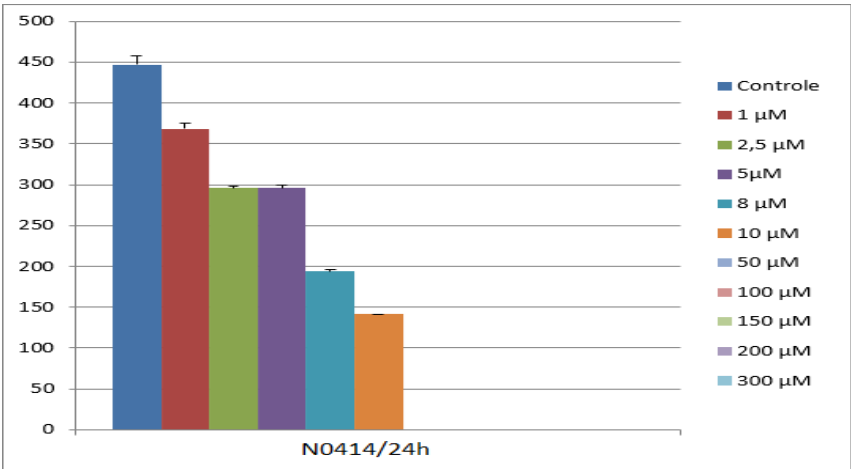


Figura 04: Gráfico representativo de diferentes concentrações do composto N0414 em 24h.

4.2 EFEITO DO METALOCOMPLEXO N0414 EM DIFERENTES CONCENTRAÇÕES NO TEMPO DE 48H:

Nota-se no seguinte gráfico concentrações distintas utilizadas para avaliar o grau de

toxicidade necessária do composto N0414 em 48h para que alcance o parasito dentro da célula hospedeira, mas não a afete. Pode-se notar ainda que a partir de 10 μ M o composto gera perda da viabilidade celular.

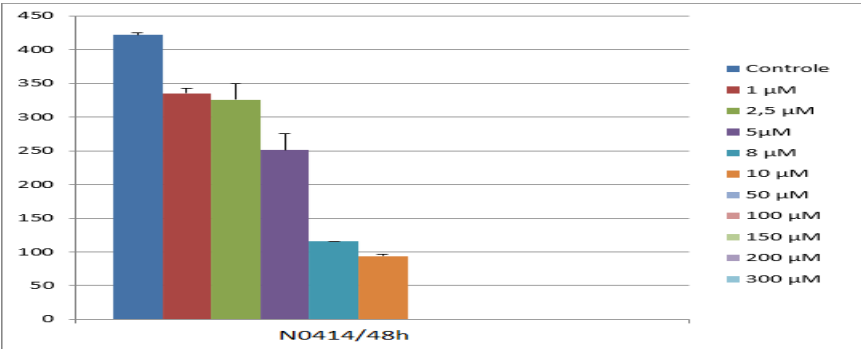


Figura 05: Gráfico representativo de diferentes concentrações do composto N0414 em 48h.

4.3 EFEITO DO METALOCOMPLEXO N5814 EM DIFERENTES CONCENTRAÇÕES NO TEMPO DE 24H:

No gráfico abaixo pode-se verificar concentrações distintas utilizadas para avaliar o nível de toxicidade seguro do composto N5814 em 24h para a célula hospedeira, mas que ao mesmo tempo alcance o parasito dentro da mesma. Pode-se verificar ainda que a partir de 50 μ M o composto gera perda da mais viabilidade celular.

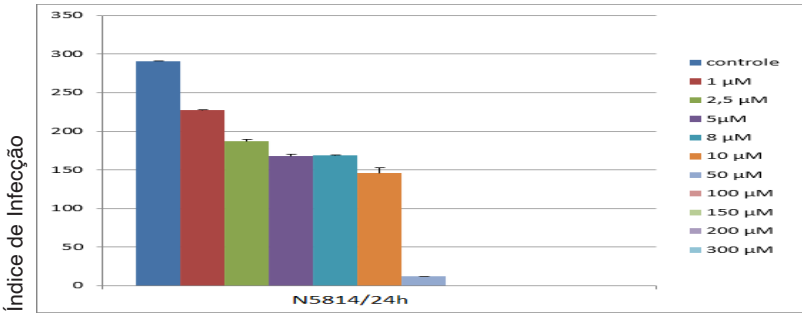


Figura 06: Gráfico representativo de diferentes concentrações do composto N5814 em 24h.

4.4 EFEITO DO METALOCOMPLEXO N5814 EM DIFERENTES CONCENTRAÇÕES NO TEMPO DE 48H:

No gráfico seguinte pode-se verificar concentrações diferentes utilizadas para avaliar o grau de toxicidade seguro do composto N5814 em 48h para a célula hospedeira, mas que ao mesmo tempo alcance o parasito dentro da mesma. Pode-se verificar ainda

que a partir de 100 μ M o composto gera perda da mais viabilidade celular.

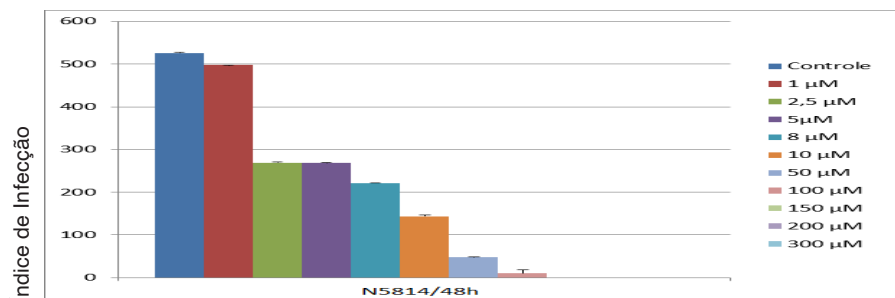


Figura 07: Gráfico representativo de diferentes concentrações do composto N5814 em 48h.

5 | DISCUSSÃO:

Toxoplasma gondii é um parasita intracelular obrigatório, do filo Apicomplexa e da classe Sporozoa, cosmopolita e que põe em risco a saúde principalmente de indivíduos imunocomprometidos ou crianças que adquirem congenitamente a doença (MCAULEY et al., 1994; MONTOYA et al., 2004).

O tratamento atual utilizado para a toxoplasmose é uma terapia combinada baseada em pirimetamina, sulfadiazina ou ácido folínico, no entanto, muitos efeitos adversos graves são gerados (GEORGIEV, 1994) e, por isso, outras drogas estão sendo estudadas para assegurar a integridade da célula hospedeira e, concomitantemente, destruir o parasito. A pirimetamina e a sulfadiazina atuam sinergicamente para tratar a toxoplasmose inibindo a proliferação e sobrevivência de *Toxoplasma gondii* por meio da inibição da via metabólica de síntese de folato (GEORGIEV, 1994; MONTOYA et al., 2004).

Além disso, a terapia atual traz consigo diversos efeitos colaterais significativos ao paciente, como toxicidade hematológica, hipersensibilidade e reações alérgicas na pele, supressão da medula óssea e efeitos teratogênicos (HAVERKOS, 1987; LEPORT et al., 1988; GEORGIEV, 1994; GOMELLA et al., 2013).

Tendo em vista os problemas apresentados pela terapia vigente, é reconhecida a necessidade de pesquisas sobre novas formas terapêuticas. Neste trabalho foram testados dois compostos metalocomplexos – N0414 e N5814 – com o intuito de analisar seu grau máximo de toxicidade sobre o *Toxoplasma gondii* de modo que não desassegure a integridade da célula hospedeira.

Há relatos anteriores em outras literaturas que testaram compostos metalocomplexos, com outro tipo de núcleo metálico que não o férrico, contra a *Leishmania infantum* e *Leishmania brasiliensis* (RAMIREZ-MACIAS et al., 2011), além de também testarem contra o *Trypanosoma cruzi* (CABALLERO et al., 2011) e obtiveram resultados significativos, gerando baixo risco à célula hospedeira ou nenhum. Além disso, esse tipo de composto

é uma promissora terapia antiparasitária, bactericida, fungicida e antiviral (SINGH et al., 2000; NATH et al., 2001; RAMIREZ-MACIAS et al., 2011).

Portanto, devido resultados promissores apresentados na literatura, a realização de testes com os compostos metalocomplexos N0414 e N5814 em células LLC-MK2 foram realizados a fim de avaliar o efeito anti-*Toxoplasma gondii* e sobre a viabilidade celular, já que a terapia antiparasitária atual se mostrou tóxica as células hospedeiras.

Esse trabalho vis apresentar resultados obtidos a partir da interação quimioterápica antiparasitária de foma isolada, ou seja, sem coordenação com a terapia vigente. O tratamento proposto se diferencia dos demais pela não coordenação desses metalocomplexos com a sulfadiazina ou qualquer outro fármaco. A partir disso, pode-se supor que os efeitos colaterais antes gerados à célula hospedeira com a coordenação a sulfa não foram observados sem essa coordenação.

Dessa forma, os tratamentos das células LLC-MK2 foram feitos com diferentes concentrações de cada um dos dois compostos – N0414 e N5814, ambos durante 24h e 48h, para avaliar o nível de toxicidade suficiente deles para alcançar o parasito no interior da célula hospedeira sem que impeça sua viabilidade celular.

Verifica-se que o primeiro composto testado no tempo de 24h, N0414, atingiu seu grau máximo de toxicidade sem danificar a célula hospedeira na concentração de $10\mu\text{M}$. Pôde-se ainda verificar, através da Microscopia Eletrônica de Transmissão (MET), que esse metalocomplexo gerou tanto alterações ultraestruturais no parasito, quanto também sua morte. O mesmo metalocomplexo testado anteriormente, embora no tempo de 48h, teve o seu grau máximo de toxicidade para o efeito antiparasitário de modo que garantisse a segurança da célula hospedeira na concentração de $10\mu\text{M}$. Esse composto obteve indicação de morte do *Toxoplasma gondii* e falha na endodiogenia.

Na análise das células LLC-MK2 tratadas com o segundo composto testado – N5814 – no tempo de 24h, foi verificado que o nível tóxico máximo para a célula hospedeira e, concomitantemente, ação antiparasitária é a concentração de $50\mu\text{M}$. Ainda na análise das células, notou-se que a indicação de morte celular ocorrida foi a extração citoplasmática do *Toxoplasma gondii*.

Já na análise durante o tempo de 48h desse mesmo composto, pôde-se observar que o nível de toxicidade superior a $100\mu\text{M}$ afetaria a viabilidade da célula hospedeira, logo esta é a concentração máxima para que haja indicação de morte parasitária garantindo a integridade celular. Pôde ser observado por Microscopia Eletrônica de Transmissão (MET), a morte do parasito por necrose, assim como sua alteração estrutural.

Observa-se que o composto N0414 no tempo de 24h foi mais eficaz em relação ao de 48h, pois matou o parasito com a mesma concentração, porém em menor tempo. A mesma conclusão pode ser tirada quando comparado o primeiro composto com o N5814 no mesmo período, visto que o último precisou de uma concentração maior para apresentar indícios de morte parasitárias.

Comparativamente o composto N0414 no tempo de 48h também obteve melhor resultado que o N5814 no mesmo tempo, já que foi utilizada uma concentração muito menor para apresentar danos ao parasito. Por fim, o composto N5814/24h se mostrou melhor que o de 48h, já que o segundo precisou do dobro da concentração para apresentar necrose e alteração estrutural.

Sendo assim, o composto que apresentou resultados para uma terapia mais promissora foi o N0414 no período de 24h.

Em relação a baixa toxicidade apresentadas em modelos *in vitro* de infecção das células LLC-MK2 e tratadas com os compostos N0414 e N5814, os resultados mostram compatibilidade em relação aos obtidos de PORTES et al., 2015.

Embora hajam resultados satisfatórios sobre os dois compostos avaliados, novos testes em modelos *in vitro* de infecção precisam ser feitos. Além disso, modelos *in vivo* também serem levados em consideração para testes futuros. Novas pesquisas para a melhor compreensão e desenvolvimento de novos tratamentos quimioterápicos para a toxoplasmose são de grande relevância, e por este fato, a importância da continuidade no estudo para desenvolvimento desse trabalho.

CONCLUSÃO:

O efeito antiproliferativo dos compostos N5814 e N0414 em diferentes concentrações e tempos foi eficaz contra o *Toxoplasma gondii in vitro*, reduzindo o índice de infecção em células LLC-MK2 por morte do parasito. Os compostos também apresentaram, além da redução do índice de infecção, ação contra o parasito através de modificações de sua estrutura, extração citoplasmática e interferência na divisão parasitária.

REFERÊNCIAS:

Caballero, A.B., Marín, C., Rodríguez-Diéguez, A., Ramírez-Macías, I., Barea, E., Sánchez-Moreno, M., Salas, J.M. In vitro and in vivo antiparasitic activity against *Trypanosoma cruzi* of three novel 5-methyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7(4H)-one-based complexes. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 105, 770–776, 2011.

Dijrkovic-Djakovic, O., Milenkovic, V., Nikolic, A., Bobic, B., Grujic, J. Efficacy of atovaquone combined with clindamycin against murine infection with cystogenic (Me49) strain of *Toxoplasma gondii*. *J Antimicrob Chemother.* v. 50, p. 981-987, 2002.

Dubey, J.P., Lindsay, D.S., Speer, C.A. Structures of *Toxoplasma gondii* tachyzoites, bradyzoites, and sporozoites and biology and development of tissue cysts. *Clin. Microbiol. Rev.*, 11, 267–299, 1998.

Ferguson D. J. P., Hutchison, W. M., Pettersen, E. Tissue cyst rupture in mice chronically infected with *Toxoplasma gondii*. An immunocytochemical and ultrastructural study. *Parasitology Research*, 75, 8, 599-603, 1989.

Fernandes, C., Parrilha, G. L., Lessa, J. A., Santiago, L. J. M., Kanashiro, M. M., Boniolo, F. S., Bortoluzzi, A. J., Vugman, N. V., Herbst, M. H., Horn Jr., A. *Inorg. Chim. Acta.*, 359, 3167-3176, 2006.

Georgiev, V.S. Management of toxoplasmosis. *Drugs*, 48, p. 179-188, 1994.

Goulart, V., Resende, R. R. Toxoplasmose: A culpa é dos gatos? *Nanocell News*, 14, 2, 2015.

Haverkos, H.W. Assessment of therapy for toxoplasma encephalitis. The TE Study Group. *Am. J. Med.*, 82, 907-14, 1987.

Hill, D.E., Chirukandoth, S., Dubey, J.P. Biology and epidemiology of *Toxoplasma gondii* in man and animals. *Animal Health Research Reviews*, 6, 1, 41-61, 2005.

Horn, Jr., A., Parrilha, G.L., Melo, K.V., Fernandes, C., Horner, M., Visentin, L.C., Santos, J.A.S., Santos, M.S., Eleutherio, E.C.A., Pereira, M.D. An Iron-Based Cytosolic Catalase and Superoxide Dismutase Mimic Complex. *Inorg. Chem.*, 49, 1274-1276, 2010.

Horn Jr., A., Fernandes, C., Parrilha, G.L., Kanashiro, M.M., Borges, F.V., De Melo, E.J.T., Schenk, G., Terenzi, H., Pich, C.T. Highly efficient synthetic iron-dependent nucleases activate both intrinsic and extrinsic apoptotic death pathways in leukemia cancer cells. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 128, 38-47, 2013.

H.L. Singh, M. Sharma, A.K. Varshney, *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.* 30 445-456; 2000.

Kamalar S, Davis P.H. Toxoplasma on the Brain: Understanding Host-Pathogen Interactions in Chronic CNS Infection, *Journal of Parasitology Research*, 2012, doi:10.1155/2012/589295.

Katlama, C., De Wit, S., O'doherty, E., Van Glabeke, M., Clumeck, N. Pyrimethamine-clindamycin vs. pyrimethamine-sulfadiazine as acute and long-term therapy for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis.* v. 22, p. 268-75, 1996.

Leport, C., Raffi, F., Matheron, S., Katlama, C., Regnier, B., Saimot, A.G., Marche, C., Vedrenne, C., Vilde, J.L. Treatment of central nervous system toxoplasmosis with pyrimethamine/sulfadiazine combination in 35 patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Efficacy of long-term continuous therapy. *Am J Med.*, 84, 1, 94-100, 1988.

Levine, N. D.; Corliss, J. O.; Cox, F. E. G.; Deroux, G.; Grain, J.; Honigberg, B. M.; Leedale, G. F.; Loeblich, A. R.; Lom, J.; Lynn, D.; Merinfeld, E. G.; Page, F. C.; Poljansky, G.; Sprague, V.; Vavra, J. and Wallace, F. G. A newly revised classification of the Protozoa. *J Protozool*, 27, 1, 37-58, 1980.

Lyons, R. E. and Johnson, A. M. Heat shock proteins of *Toxoplasma gondii*. *Parasite Immunology*, 17, 353-359, 1995.

M. Nath, S. Pokharia, R. Yadav, *Coord. Chem. Rev.* 215, 99-149. 2001.

Mcauley, J., Boyer, K.M., Patel, D., Mets, M., Swisher, C., Roizen, N., Wolters, C., Stein, L., Stein, M., Schey, W., Remington, J., Meier, P., Johnson, D., Heydeman, P., Holfels, E., Withers, S., Mack, D., Brown, C., Patton, D., McLeod, R. Early and longitudinal evaluations of treated infants and children and untreated historical patients with congenital toxoplasmosis: the Chicago Collaborative Treatment Trial. *Clin Infect Dis.*, 18, 1, 38-72, 1994.

Portes, J.A.. de Souza, T.G., dos Santos, T.A.T., da Silva, L.L.R., Ribeiro, T.P., Pereira, M.D., Horn Jr., A., Fernandes, C., Damatta, R.A., de Souza, W., Seabra, S. H. "Reduction of *Toxoplasma gondii* development due to inhibition of parasite antioxidant enzymes by a dinuclear iron(III) compound". *Antimicrob Agents Chemother*, 59, 7374-86, 2015.

Ramírez-Macías, I., Marín, C., Salas, J.M., Caballero, A., Rosales, M.J., Villegas, N., Rodríguez-Díeguez, A., Barea, E., Sánchez-Moreno, M. Biological activity of three novel complexes with the ligand 5-methyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7(4H)-one against *Leishmania* spp. J Antimicrob Chemother, 66, 813–819, 2011.

McAllister, M.M., Parmley, S.F., Weiss, L.M., Welch, V., McGuire, A.M. An Immunohistochemical method for detecting bradyzoite antigen (BAG5) in *Toxoplasma gondii* infected tissues cross reacts with a *Neospora caninum* bradyzoite antigen. Protozoology, v.82, n.2, p.354-355. 1995.

GESTÃO DE RISCOS DINÂMICOS PARA PROJETOS DE DISPOSITIVOS DE ASSISTÊNCIA VENTRICULAR COM CONCEITO DE SEGURANÇA INERENTE

Data de aceite: 03/07/2023

Jeferson C. Dias

Escola Politécnica da Universidade de
São Paulo, S.P., Brasil
<https://orcid.org/0000-0003-2515-8018>

Jonatas C. Dias

Escola Politécnica da Universidade de
São Paulo, S.P., Brasil
<https://orcid.org/0000-0003-2515-8018>

Diolino J. Santos Filho

Escola Politécnica da Universidade de
São Paulo, S.P., Brasil
<https://orcid.org/0000-0003-2515-8018>

RESUMO: Os Dispositivos de Assistência Ventricular (DAV) são utilizados como terapia de destino, dentre outras estratégias. Os dispositivos vêm se tornando uma das opções com maior longevidade para pacientes implantados. Os eventos adversos levam os pacientes implantados à morte, dentre estes está o Mau Funcionamento do DAV. Este tipo de falha pode estar relacionado a qualquer um dos subsistemas ou componentes. A proposta deste trabalho é o desenvolvimento de um método que realize a gestão de riscos dinâmicos para projetos de DAV, aplicando-se redes bayesianas representando a influência

da probabilidade de sucesso ou falha das barreiras de segurança no dispositivo.

PALAVRAS-CHAVE: Projeto de DAVs; Segurança Inerente; Gestão de Riscos Dinâmicos.

DYNAMIC RISK MANAGEMENT FOR VENTRICULAR ASSIST DEVICE DESIGNS WITH INHERENT SAFETY CONCEPT

ABSTRACT: Ventricular Assist Devices (VAD) is used as destiny therapy, among other strategies. Devices are becoming one of the longest-lasting options for implanted patients. Adverse events lead implanted patients to death, among these is the Malfunction of the VAD. This type of failure can be related to any of the subsystems or components. The purpose of this work is the development of a method that performs the management of dynamic risks for DAV projects, applying Bayesian networks representing the influence of the probability of success or failure of the security barriers in the device.

KEYWORDS: VAD Design; Inherent Safety; Dynamic Risk Management

1 | INTRODUÇÃO

Para os casos de insuficiência cardíaca (IC) avançada ou refratária¹ e quando não há mais nenhum tipo de tratamento disponível, o transplante cardíaco (TC) é considerado a modalidade terapêutica mais eficaz para prolongar significativamente a vida do paciente (DENG; NAKA, 2007; MOREIRA; MONTENEGRO; PAOLA, 2015; STEHLIK et al., 2018; WANG; DARK, 2020). Segundo a classificação da *New York Heart Association* (NYHA), o TC é indicado para pacientes com IC avançada, nas classes funcionais III ou IV permanentes. Com sintomas graves e hospitalização frequente, sem alternativas de tratamento e terapêutica medicamentosa otimizada, conforme **Quadro 1** (AZEKA E. et al., 2014). Transplante é a indicação terapêutica eficaz nas alterações irreversíveis do coração e outros órgãos como rim, fígado, pulmões e pâncreas. Os pacientes em estados terminais da função cardíaca, hepática ou pulmonar têm como única opção a substituição do órgão doente (MAGALHÃES et al., 2015). Pesquisas têm sido realizadas em países como Reino Unido, Canadá e Bélgica propondo dinâmicas alternativas de transplantes, como a doação depois da determinação da morte circulatória (em inglês a sigla DCDD - *Donation after Circulatory Determination of Death*) para reduzir o tempo de espera para transplantes (HONARMAND et al., 2020).

Classe	Descrição
I	Cardiopata sem limitação para as atividades cotidianas. A limitação para esforços é semelhante à esperada em indivíduos normais.
II	Cardiopata com discreta limitação para as atividades habituais.
III	Cardiopata com significativa limitação para as atividades habituais. Apresenta sintomas, inclusive em atividades menores que as rotineiras, porém sem sintomas em repouso.
IV	Cardiopata incapaz de realizar qualquer atividade física sem desconforto. Pode haver sintoma inclusive em repouso.

Quadro 1 - Classificação da *New York Year* (NYHA)

Fonte: SBC, 2014

No entanto, há um problema fundamental na prática de transplante de órgãos, conforme a “II Diretriz Brasileira de Transplante Cardíaco”: a quantidade de transplantes de coração, realizada no mundo, não cresce de forma expressiva e, a terapia medicamentosa, somente para a IC terminal, continua a ter resultados desanimadores. Uma análise desta situação revela uma desigualdade drástica: existe um elevado número de pacientes, que necessitam de doação de órgão para terapia de doenças terminais, porém, a oferta desses órgãos destinados ao transplante é limitada (SBC, 2010; CHAMBERS et al., 2017; HONARMAND et al., 2020; ATIK et al., 2020).

1 Refratária - A terminologia da insuficiência cardíaca crônica em seus estágios avançados não é muito precisa. Os termos insuficiência cardíaca “avançada”, “grave”, “congestiva”, “refratária” e “em estágio final” são usados de maneiras amplamente permutáveis.

O número de transplantes de coração ultrapassou a marca de 5.000 por ano (CHAMBERS *et al.*, 2017). No entanto, o número entre receptores e doadores é discrepante (HONARMAND *et al.*, 2020). Cresce exponencialmente, a ponto de alcançar a taxa de 1:4, entre doadores de coração e recebedores (TOZZI *et al.* 2017). Fica evidente a necessidade da adoção de alternativas terapêuticas para suportar pacientes que estão em lista de espera para o transplante, ou ainda para aqueles que são contraindicados ao transplante por razões diversas. Mediante estes fatos, torna-se oportuno uma tterapia capaz de manter as condições hemodinâmicas dos pacientes², por período prolongado e, substituir, total ou parcialmente, de forma temporária ou definitiva, as funções de bomba de fluxo contínuo exercidas pelo coração (HANAUER *et al.*, 2015; PRINZING *et al.*, 2016). Só nos Estados Unidos, os implantes de DAV alcançaram a marca de 3.000 dispositivos por ano.

De acordo com Deng, Naka (2007), o termo: dispositivo de suporte circulatório mecânico (DSCM) ou, o termo: sistema de assistência ventricular (SAV) definem as bombas de sangue utilizadas para auxiliar ou substituir os ventrículos esquerdo, ou direito, ou ambos, e são conhecidos como:

- Dispositivo de Assistência Ventricular Esquerdo (DAVE);
- Dispositivo de Assistência Ventricular Direito (DAVD), ou;
- Dispositivo Biventricular (DBV).

Os dois grupos de dispositivos conhecidos são o que dá assistência ao coração para auxiliar na função de bombeio do sangue para o corpo, do ventrículo para a veia aorta, o qual é chamado de DAV - sendo este tipo o foco deste trabalho - o outro grupo é o que substitue o coração completo, após a sua remoção, (DENG; NAKA, 2007; KYO, 2014; RAMAN, 2016; TOZZI *et al.*, 2017).

Pesquisas realizadas pela *International Society of Lung and Heart Transplantation* (ISLHT) e a *Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support* (INTERMACS) mostraram que após a implantação de um DSCM, alguns dos pacientes não alcançam a expectativa de vida desejada. Pode-se constatar que no primeiro mês o percentual de sobrevida é de 95%, para 12 meses o percentual de sobrevida é de 82%, em quatro anos é da ordem de 54%. As causas estão associadas à ocorrência de eventos adversos, tais como infecção, hemorragia, disfunção neurológica, falha respiratória, MF de dispositivo e tromboembolismo (ADATYA *et al.*, 2015; CHAMBERS *et al.*, 2017; COWGER *et al.*, 2017; DIAS *et al.*, 2018; HEALY *et al.*, 2016; JOHN *et al.*, 2010; KIRKLIN *et al.*, 2015, 2017; KYO, 2014; M.M.H. *et al.*, 2020; MAVROUDIS; KIRKLIN; DECAMPLI, 2018; THEISZ, 2015).

Eventos adversos semelhantes foram analisados por pesquisadores que realizaram 895 implantes de DAVs, entre 2004 a 2013, e que foram classificados e associados aos

2 Condições Hemodinâmicas dos Pacientes - Pacientes com instabilidade hemodinâmica podem estar iniciando um quadro de choque cardiogênico, estado de hipoperfusão tecidual. Pressão arterial sistólica < 90mmHg ou. Queda da pressão arterial sistólica > 40 mmHg ou. Frequência cardíaca > 90bpm. (MAGALHÃES *et al.*, 2015)

seguintes fatores: (i) técnicas de implantação e as restrições anatômicas; (ii) fatores relacionados ao paciente como grau de infecção, sangramento e adequação da anti-coagulação; (iii) configurações mecânicas do DAV e (iv) projeto e fabricação dos dispositivos (STARLING et al., 2014).

A partir destes dados, a busca de informações para um maior entendimento de eventos adversos em DAVs foram aprofundadas. A seguir apresentam-se os principais resultados das investigações a respeito da ocorrência destes eventos:

- Em pesquisa realizada por (KIRKLIN et al., 2013), para 5.358 casos em que se utilizaram os DAVs de fluxo contínuo, 208 apresentaram MF. Para 1160 implantes realizados com DAV de fluxo contínuo, segunda a base de dados da INTERMACS, 100 dispositivos apresentaram mau funcionamento (MF) do DAV (KIRKLIN et al., 2012).
- Pesquisas realizadas por (KIRKLIN et al., 2017; KYO, 2014; PRINZING et al., 2016) indicaram que os principais eventos adversos de maior impacto, após o implante de DAV, em sua primeira ocorrência são: infecção, sangramento, MF do dispositivo, acidente vascular cerebral e morte. Um dos estudos realizados entre 2006 a 2012 com 145 hospitais para um total de 6.885 implantes de DAV de fluxo pulsátil (bomba de sangue de fluxo pulsátil), 119 eram MF do dispositivo.
- Nos trabalhos de pesquisa realizados pela INTERMACS, com uma base de dados coletados de aproximadamente 185 hospitais (KIRKLIN et al., 2017) foi relatado que esses hospitais já realizaram mais de 24.354 implantes em pacientes com mais do que 19 anos de idade (TEUTEBERG et al., 2020). A INTERMACS conta com esforços cooperativos de clínicos, cientistas, fabricantes e entidades governamentais para o levantamento de falhas em DAVs (KHAZANIE et al., 2016; MURALA; SI, 2017).
- De acordo com pesquisas realizadas entre 2012 à 2016 onde ocorreram 17.633 implantes de bombas de sangue de fluxo contínuo, houve 5398 mortes (KIRKLIN et al., 2017).
- Segundo pesquisa realizada pela International Society for Heart and Lung Transplantation Mechanically Assisted Circulatory Support (IMACS), entre janeiro de 2013 a dezembro de 2016, de 13.618 pacientes implantados com bombas de fluxo contínuo, a quantidade de MF em DAVs foi de 233 casos, o equivalente a 2% dos casos de mortes (MAVROUDIS; KIRKLIN; DECAMPLI, 2018).
- No período de um ano, aproximadamente 50% dos pacientes com SCM implantado sofreram com MF de dispositivo. Estas ocorrências estão associadas a configuração da bomba e projeto do dispositivo, dentre outras responsáveis pelas taxas de falha do DAV. Sendo que a maior parte está associada aos componentes extracorpóreos, e poucos casos com componentes intracorpóreos,

onde é inevitável a troca do DAV (SCHRAMM et al., 2019).

- Entre 2004 a 2016 foi realizada pesquisa com 108 Heartmate II e 105 HearWare. Para o evento adverso MF do DAV, especificamente, foi categorizado por falha, sendo de 30% em controladores, 19% em baterias, 14% no driveline e, 13% na bomba (KORMOS et al., 2017).

Concluindo, pesquisa recente realizada pela *European Registry for Patients with Mechanical Circulatory Support* (EUROMACS), a Paedi-EUROMACS para implantes pediátricos, registrou 425 mortes por eventos adversos. Sendo que o evento adverso com maior frequência foi o MF do DAV, onde 106 aconteceram até três meses e, 107 aconteceram após três meses do implante, totalizando 213 mortes (M.M.H. et al., 2020)

Percebe-se, em análise às pesquisas realizadas, que os eventos adversos por MF do DAV, ainda não foram solucionados. E permanecem como uma das causas de mortes para os usuários deste tipo de terapia.

A inovação dos DMCS gera dispositivos com menos dependência de um cuidador e, menor envolvimento intensivo do paciente. Além de uma melhor sobrevida em longo prazo, prospecta-se melhorar a qualidade de vida a longo prazo (STEHLIK et al., 2018).

Com a mudança do perfil demográfico, globalização e longevidade da população, onde se percebe uma elevação das médias de idade da população, como consequência direta, é esperado um aumento da demanda de cirurgias cardiovasculares (STRAUSS et al., 2017). Consequentemente, também se observa a longevidade crescente dos pacientes transplantados com DAVs para terapia de destino (STEHLIK et al., 2018).

Assim, o incremento de confiabilidade ao DSCM para assegurar as necessidades de se manter o fluxo sanguíneo de pacientes implantados, alinha-se a longevidade dos pacientes, cada vez maior, no uso destes dispositivos médicos (DIAS et al., 2019a; DIAS et al., 2019b; DIAS et al., 2020a; DIAS et al., 2021; DIAS; DIAS; FILHO, 2022)

Neste contexto, considera-se que o ciclo de vida (CV) abrange desde a concepção até o descomissionamento (YANG, 2007; RATHNAYAKA; KHAN; AMYOTTE, 2014; UM; WEYER; QUINT, 2017; KHOURI; BERKANI; BELLATRECHE, 2017). Para a norma de gestão de riscos de dispositivos médicos, ISO 14971, o CV de um produto abrange todas as fases da vida de um produto para saúde, desde a concepção inicial até a retirada de serviço e descarte (ABNT, 2020).

2 | METODOLOGIA DE PESQUISA

A metodologia de pesquisa, utilizado neste trabalho quanto a abordagem possui um delineamento de gênero teórico e de cunho metodológico quantitativo descritivo. O método é prospectivo na linha do tempo, quando se propõe um método de experimentação por meio de modelos “*In Vitro*” (MATTAR; OLIVEIRA; MOTTA, 2014; FONTENELLES et al.,

2009; MARCONI; LAKATOS, 2003).

De um modo geral, a pesquisa se fundamentou nos conceitos de confiabilidade, gestão de riscos, segurança inerente e, CV de produto. A descrição a seguir argumenta acerca do método de elaboração da pesquisa aplicado na presente proposta. Inicialmente houve a proposição do problema, pela descrição dos aspectos motivacionais pesquisados, e hipóteses. Posteriormente, descreveu-se o método de abordagem da pesquisa e os procedimentos técnicos. Por fim, um detalhamento do método de pesquisa.

O método para a estruturação da pesquisa é de caráter dedutivo, com formação de hipóteses prévias e construções lógicas iniciando-se na teoria, para uma avaliação das características de DAVs mediante a proposta de um método baseado no tratamento de dados para tomada de decisão que permitiu incrementar a confiabilidade e longevidade desses dispositivos. Neste contexto, tratou-se de uma pesquisa de natureza aplicada, que considera uma abordagem quantitativa, com ênfase em análises computacionais dos dados coletados (MARCONI; LAKATOS, 2003).

Os procedimentos adotados para a elaboração das atividades de pesquisa envolvem diferentes técnicas de coleta de dados, sendo as adotadas para este projeto: a observação; a pesquisa bibliográfica e a experimental. Neste contexto, utilizou-se a pesquisa bibliográfica para o levantamento do arcabouço teórico, a ser realizado por meio de pesquisa em base de dados de produção científica internacional tais como Web Science, Scopus e IEEE. O processo utilizado para isto, baseou-se nas palavras chaves: Segurança inerente, projeto de DAV, CV, Análise e Gestão de riscos dinâmicos relacionadas ao tema do projeto de pesquisa.

3 | REFERENCIAL BIBLOGRÁFICO

Para estruturação deste trabalho foi adotada uma análise e pesquisa sobre temas fundamentais, como a gestão de riscos dinâmicos, o sistema de assistência ventricular e a segurança inerente, os quais incorporam consistência ao desenvolvimento da pesquisa e fundamentação para os resultados obtidos, os quais são abordados nos subitens a seguir.

3.1 Gestão de Riscos Dinâmicos

Para análise e descrição dos princípios de gestão de risco a série de normas ISO 31.000 indica os princípios e guias e as principais ferramentas, através das normas:

- 31.000:2018 Gestão de risco - Princípios e diretrizes.
- 31.010:2012 Gestão de risco - Técnicas de avaliação de risco.

A norma ISO 14971:2020 Dispositivos médicos, indica a aplicação de gestão de risco a dispositivos médicos, trata de aplicação de gestão de risco a produtos para a saúde, abordando diretrizes para identificar os perigos associados a estes, incluindo o teste *in*

vitro de produtos para a saúde, além de estimar e avaliar os riscos associados, controlar esses riscos e monitorar a eficácia do controle, aplicados a todos os estágios do CV de um produto para a saúde.

O gestão de riscos pode ser aplicada a projetos de DAV para o aprimoramento da confiabilidade e robustez, empregando uma análise de riscos que incorpora em suas recomendações os princípios de segurança inerente. As amostras dos modelos testados apresentam conceitos de segurança inerente, como minimização e simplificação, agregando as amostras a eliminação das causas inicialmente identificadas (DIAS; DIAS; FILHO, 2022).

3.2 Sistema de Assistência Ventricular – SAV

Um SAV, é uma bomba centrífuga concebida para trabalhar em paralelo com o coração para a manutenção da circulação sanguínea. Um DSCM define as bombas de sangue utilizadas para auxiliar ou substituir os ventrículos esquerdo, ou direito ou ambos, e são conhecidos como DAVE, DAVD, ou Dispositivo Biventriculares (DBV) ou Coração Artificial Total (CAT), sendo que SAV, também pode ser empregado (DENG; NAKA, 2007). Um SAV pode ser considerado como um sistema mecatrônico, pois está relacionado e composto por várias disciplinas envolvendo as áreas de engenharia mecânica, elétrica, controle, computação e materiais (BOUKAS; AL-SUNNI, 2012). O SAV para este projeto de pesquisa foi dividido em cinco subsistemas: a bomba, o motor, o controlador, as baterias e o driveline. A bomba é constituída por dez partes: estrutura superior, berço do mancal superior, rotor, eixo do mancal inferior, mancal inferior, estrutura inferior, ajuste de pressão de contato, cânula de saída, e cânula de entrada, conforme **Figura 1**.

As bombas de sangue, da primeira geração de DAV, inicialmente, aprovados pela *Food and Drugs Administration* (FDA) como Ponte para Transplante (PPT) e Terapia de Destino – TDD, respectivamente, em 2001 e 2003 foi a bomba elétrica pulsátil HeartMate XVE (Thoratec). Esta bomba de sangue fabricada em Titânio, com peso aproximado de 1.150 gramas, tinha a capacidade de manter um fluxo de até 10L/min, operando com o limite 120 batidas por minuto, e, um fluxo de ejeção máximo de 83 mL (JAMES; O'CONNELL, 2014).

3.3 Segurança Inerente

Esta pesquisa, apresenta uma interpretação dos princípios de segurança inerente aplicados a dispositivos mecatrônicos, diferentemente, das linhas de pesquisa de Kletz e Amyotte (2010) que eram voltados para processos petroquímicos e nucleares. Esta abordagem condiz com o contexto de aplicação de Segurança Inerente utilizados na norma IEC 61508:2010. Os princípios de segurança inerente foram aplicados ao projeto de DAV e amostras de DAV utilizadas em testes de bancadas para a definição de um índice

de melhoria de confiabilidade e critério de aceitabilidade, mensurando o incremento de segurança inerente nas amostras avaliadas e, apresentando a melhoria de confiabilidade na evolução dos modelos do projeto de DAV (DIAS et al., 2021).

Segundo Stilli et al., (2017) os princípios de segurança inerente poderiam ser aplicados a robôs colaborativos. Uma aplicação dos princípios de segurança inerente em projetos de robôs colaborativos, que dividem ambientes de trabalho com trabalhadores humanos, foi utilizada na criação de um algoritmo para detecção de colisão, entre humanos e robôs, usando como parâmetros o tempo de resposta na detecção de colisões. Assim, com tecnologia embarcada, foi possível gerenciar as colisões com resultados mais efetivos nas velocidades lineares mais altas (STILLI et al., 2017). Assim o nível 1 indica a permissão para um ajuste contínuo de rigidez. O nível 2 suporta forças consideráveis de até 2 Newtons de carga de ponta, sem deformar ou colapsar significativamente. O nível 3 atua como um sensor distribuído e é intrinsecamente capaz de detectar colisões. O nível 4 é dimensionável de acordo com o tamanho do manipulador e com as especificações de aplicação necessárias.

Alguns sistemas automatizados, seja em modo manual ou automático, onde muitos dispositivos ou subsistemas diferentes devem trabalhar com sucesso para alcançar a funcionalidade desejada são sistemas complexos. Sustentar o desempenho de sistemas automatizados requer um conjunto de muitas habilidades diferentes e planejadas, para se ter a certeza de que o sistema trabalhe como desejado, quando requerido. Os princípios de segurança inerente e de gestão de risco necessitam integrar-se aos requisitos do projeto para assegurar a confiabilidade pretendida do produto para que sua operação proporcione a qualidade de vida pretendida. Nesta pesquisa, buscou-se uma adequação dos quatro princípios de segurança inerente à automação, que são: minimização, substituição, moderação e simplificação. A primeira reduz o volume de conceitos desnecessários para reduzir as falhas no sistema. A segunda substitui as características de automação por opções para a redução de falhas. Na terceira, a moderação no uso das características da automação buscam a facilitação da operação por aquelas de menor risco. E por fim, a quarta, especifica mudanças na automação para simplificar requisitos desnecessários de complexidade (SUMMERS, 2018).

4 | RESULTADOS

A identificação dos perigos, é uma atividade multidisciplinar exaustiva, onde o grupo busca identificar e relacionar todos os perigos dentro do contexto do DAV. O termo “perigo” é definido como a fonte com potencial de causar danos (ISO/IEC 61508, 2009; ISO 31000, 2019; ISO 45001, 2019; ISO 14971, 2009; MODARRES; KAMINSKIY; KRIVTSOV, 2017; AVEN, 2015).

Existem pelo menos 31 ferramentas definidas na ISO 31010: 2012 – Ferramentas

para Análise de Riscos, que podem ser utilizadas para a identificação de perigos e análise de riscos, conforme o detalhamento do projeto e informações disponíveis. Após a identificação dos perigos, as causas e efeitos dos riscos são analisados com o auxílio da “Matriz de Riscos”, que foi elaborada especificamente para este projeto. Os riscos, por definição, são o produto das frequências pelas severidades de cada efeito produzido pelo perigo (ISO/IEC 61508, 2009; ISO 31000, 2019; ISO 45001, 2019; ISO 14971, 2009; MODARRES; KAMINSKIY; KRIVTSOV, 2017; AVEN, 2015).

A análise de riscos (AR) do produto ou processo seguirá o uso de formulários e procedimentos adequados para a sua sistematização, conforme a atividade e informações disponíveis. As principais ferramentas e metodologias a serem utilizadas, nesta atividade, serão:

- Matriz de Riscos
- Análise de Modo de Falhas e Efeitos (AMFE)
- Análise de Árvore de Falhas (AAF)
- Análise de Árvore de Eventos (AAE)
- Análise de Bow Tie

Após a elaboração das recomendações, representadas pela sigla “Re” deve ser feita de modo sistemático e detalhado e não de forma geral, conforme **Figura 1**, onde os índices “Mp” (Matéria-prima), “Mo” (Mão de Obra), “Ma” (Meio Ambiente); “Mq” (Máquina), “Md” (Medida), e “Mt” (Material), dos da Análise do diagrama de Causa e Efeito ou Ishikawa. Cada causa, representa pela sigla “Ca” com os índices análogos, terá as suas recomendações. Deste modo, se estabelece o planejamento das ações com todas as recomendações obtidas, que irão contribuir para o gestão de riscos relacionados aos projetos de DAV. Existe uma maior efetividade e eficácia na redução da probabilidade da ocorrência do evento topo (ET), o que favorece o acompanhamento, posteriormente, por indicadores específicos.

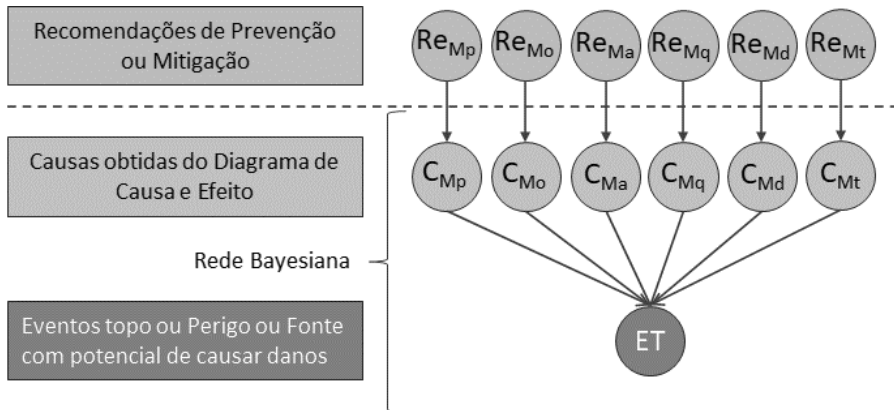


Figura 1 – Representação da atuação das Recomendações sobre cada Grupo de Causas

Fonte: Elaborado pelos autores (DIAS; DIAS, 2021)

As causas de falhas são identificadas utilizando uma das trinta e uma ferramentas de análise de riscos, citadas na NBR ISO/IEC 31010 - Gestão de riscos - Técnicas para o processo de avaliação de riscos, “Análise de Causa e Efeito”.

As causas são identificadas dentro do grupo, como mencionado anteriormente (método, medida, máquina, meio ambiente, mão de obra e matéria prima). Assim, as recomendações são para cada causa específica.

Por exemplo, para as causas relacionadas a mão de obra, geralmente, as ações estão relacionadas a treinamentos específicos, qualificações adequadas às atividades desenvolvidas e relacionadas com o processo, conscientização, supervisão de atividades, entrevistas, auditorias comportamentais, monitoramento através de sistemas informatizados, câmeras e localizadores georreferenciados.

A elaboração das recomendações, dentro do processo de análise de riscos, deve ser realizada por equipe multidisciplinar com conhecimento do processo ou produto analisado. Deste modo, seguindo o método de recomendações por grupo de causas de falhas, é possível uma maior efetividade das recomendações e assertividade das ações a serem tomadas. Entendendo-se que se este processo e produto estão inseridos em um sistema de gestão certificável, ainda, é possível se implantar indicadores que permitam o acompanhamento da efetividade das recomendações implantadas.

Deste modo, as frequências e as severidades dos efeitos relacionados, aqui representados pela sigla “E”, tendem a reduzir, até níveis considerados riscos residuais ou aceitáveis, onde a probabilidade de ocorrência de um efeito é muito baixa, tornando o tempo médio entre falhas, dentro de uma região aceitável. As recomendações de mitigação se referem aquelas utilizadas para eliminar, minimizar, neutralizar as causas de falha. Com as recomendações sobre as causas de falha, consequentemente, o ET tem uma redução eficaz do potencial de causar danos, desde que 100% do planejamento de implementação

das recomendações tenha sido cumprido.

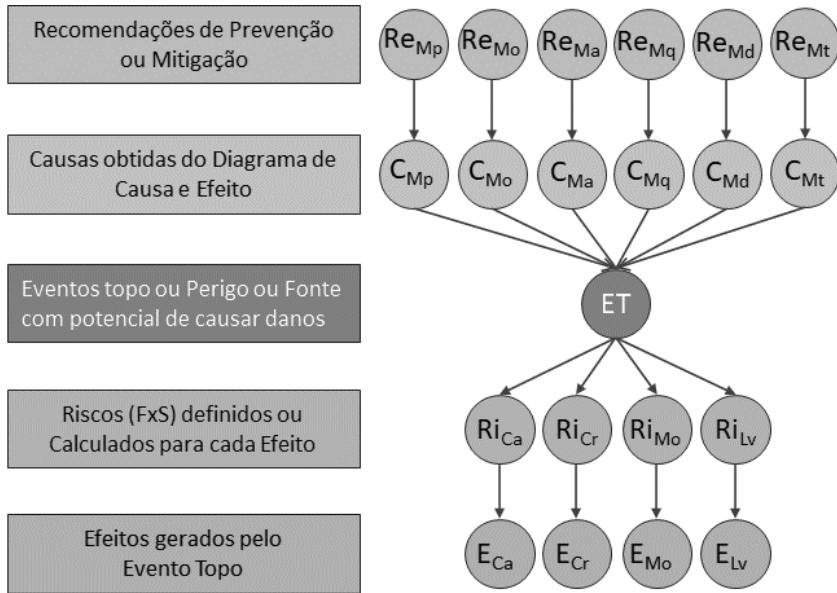


Figura 2 – Geestão de Riscos em DAV

Fonte: Elaborado pelos autores (DIAS; DIAS, 2021)

Estes aspectos podem ser observados na influência do controle sobre os riscos, indicados na **Figura 2**. Aqui os riscos são o produto das frequências pelas severidades, e estão divididos em catastróficos, críticos, moderados e leves, respectivamente da esquerda para a direita, Ri_{Ca} , Ri_{Cr} , Ri_{Mo} , Ri_{Lv} . Como o ET tem o seu potencial de causar danos reduzidos, as frequências e severidades dos efeitos gerados pelo ET, e que estão divididos em catastróficos, críticos, moderados e leves, respectivamente da esquerda para a direita, E_{Ca} , E_{Cr} , E_{Mo} , E_{Lv} são proporcionalmente reduzidos.

O gestão de riscos dinâmicos é o conjunto das ações de planejamento e execução de medidas preventivas e mitigação das causas, em tempo real, que estabelecem controle sobre a fonte com potencial de causar danos (DIAS et al., 2020b). Deste modo, será aplicada a lógica de que os efeitos são reduzidos, em função da redução das frequências e/ou severidades, de cada efeito gerado.

Conforme a análise de riscos fornece informações necessárias para as ações de prevenção e mitigação, as informações para a gestão dos riscos são atualizadas. Portanto, o uso da análise de riscos dinâmicos, conforme apresentado em outro item, a partir do monitoramento das principais causas de falhas, atualiza as informações para gestão de riscos em tempo real .

Deste modo, o gestão de risco quando, também, atualiza, no tempo, as ações

para prevenir e mitigar os riscos, assume a condição dinâmica. Com isto, a estruturação do gestão de riscos dinâmicos permite ao gestor do processo, a tomada de decisões em tempo suficiente para ter uma alta eficiência nos resultados da gestão dos riscos (KHAN et al., 2016b; LARRIVA-NOVO et al., 2020; YAN; LEE, 2020).

Os riscos em um sistema complexo são variantes no tempo, porque são influenciados pelas variáveis de cada sistema interrelacionado (HU et al., 2011). Assim, para que o gestão de riscos seja efetivo é preciso prever ações de redução, eliminação, neutralização que acompanhem estas mudanças durante o CV do projeto contemplando as variações no tempo. Então, o gestão de riscos dinâmicos é uma proposta que pode assegurar ações que sejam efetivas para os fatores que influenciam a discrição dos riscos, conforme **Figura 3**.

Desta forma, as recomendações de prevenção ou mitigação, quando representam o instante t , estão indicando as recomendações necessárias e suficientes para as causas identificadas no neste instante t , quadrado pontilhado do lado esquerdo. No entanto, acompanhando o monitoramento de indicadores de riscos, as mudanças das recomendações de prevenção ou mitigação, no instante $t+1$, quadrado pontilhado a direita, acompanham as alterações provocadas pelos riscos dinâmicos e, consequentemente, seus efeitos catastróficos, críticos, moderados ou leves, E_{Ca} , E_{Cr} , E_{Mo} , E_{Lv} representados na base da **Figura 3** (DIAS et al., 2020b)

Os arcos pontilhados indicam os elementos que variam no tempo, neste gestão de riscos dinâmico, assegurando e aumentando a eficiência da gestão, além, é claro, do aprimoramento da confiabilidade do DAV continuamente.

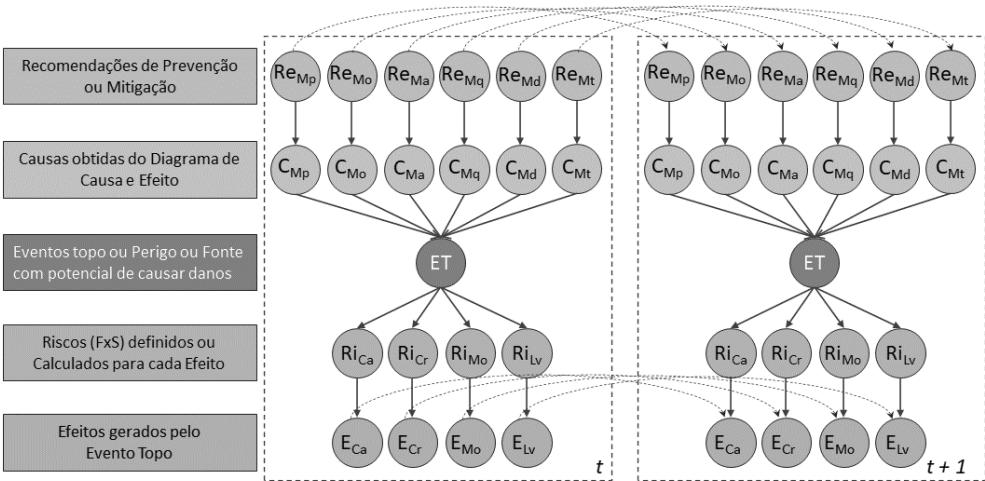


Figura 3 – Gestão de Riscos Dinâmicos de DAV

Fonte: Elaborado pelos autores (DIAS; DIAS, 2021)

CONCLUSÃO

Dos eventos adversos, relacionados ao SAV implantado em um paciente, o MF do DAV, é o principal agente motivador que norteou o desenvolvimento desta pesquisa, e este está associado às falhas dos seus subsistemas ou componentes. Neste contexto, a elaboração de um novo método capaz de intervir na confiabilidade e critério de validação de um projeto de SAV classificado como sistema crítico capaz de colocar em risco um paciente implantado, torna-se essencial. A atividade de “Análise de Riscos”, do método proposto, mostrou-se bastante abrangente, com a aplicação de ferramentas como APP, diagrama de causa e efeito, AAF, AAE, análise de Bow Tie e Redes Bayesianas que permitem análises qualitativas e quantitativas.

A AAF permite estabelecer quais os subsistemas e componentes relacionados a falha do ET. A composição do cálculo para o aprimoramento da confiabilidade permite que as causas básicas ou imeditas possam ser estabelecidas na definição dos portais “E” e “OU”. Com isto, é possível, assumir valores de falhas para os subsistemas do SAV que contribuíam com a frequência de falha do ET. Portanto, o gestão de riscos sobre o projeto de SAV assegura uma evolução continuada do projeto para que os valores da probabilidade de riscos possam atingir valores cada vez mais próximos de zero. A melhoria da confiabilidade e de riscos das amostras do projeto de DAV poderão ser observadas na evolução das mesmas, quando para cada falha real ou potencial, permitir a readequação e revisão de projetos incrementando o conceito de Segurança Inerente.

REFERÊNCIAS

ABNT. **ABNT NBR ISO 14971: Sistema de Gerenciamento de Riscos - Produtos para Saúde** Rio de Janeiro, BrasilABNT, , 2020.

ADATYA, S. et al. Anti-Factor Xa and Activated Partial Thromboplastin Time Measurements for Heparin Monitoring in Mechanical Circulatory Support. **JACC: Heart Failure**, v. 3, n. 4, 2015.

ATIK, F. A. et al. Is shortage of heart donors a real problem? Insights from a Brazilian Mid-West heart transplant program. **Journal of Cardiac Surgery**, v. 35, n. 8, p. 1802–1810, 11 ago. 2020.

AVEN, T. **Risk Analysis**. Seconf Edi ed. Norway: Wiley e Book, 2015.

AZEKA E. et al. I DIRETRIZ DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA (IC) E TRANSPLANTE CARDÍACO, NO FETO, NA CRIANÇA E EM ADULTOS COM CARDIOPATIA CONGÊNITA, DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 103, p. 144, 2014.

BOUKAS, E.-K.; AL-SUNNI, F. M. **Mechatronic Systems: Analysis, Design and Implementation**. Berlim: Springer India, 2012.

CHAMBERS, D. C. et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fourth Adult Lung And Heart-Lung Transplantation Report—2017; Focus Theme: Allograft ischemic time. **Journal of Heart and Lung Transplantation**, v. 36, n. 10, p. 1047–1059, 2017.

- COWGER, J. A. et al. Quality of life and functional capacity outcomes in the MOMENTUM 3 trial at 6 months: A call for new metrics for left ventricular assist device patients. **The Journal of Heart and Lung Transplantation**, 2017.
- DEMBITSKY, W. P.; ADAMSON, R. M. Opportunities and Challenges for LVAD Therapy Now and in the Future. In: KYO, S. (Ed.). . California: Springer Japan, 2014. p. 154.
- DENG, M. C.; NAKA, Y. **Mechanical Circulatory Support Therapy in Advanced Heart Failure**. London: Imperial College Press, 2007.
- DIAS, J. C. et al. Systemic Model of Cardiac Simulation with Ventricular Assist Device for Medical Decision Support. In: **Technological Innovation for Resilient Systems Systemic**. [s.l.] Springer US, 2018. p. 1–8.
- DIAS, J. C. et al. **Treatment of Ventricular Assist Device Test Bench Data for Prediction of Failures and Improved Intrinsic Reliability**. Lisbon: [s.n.].
- DIAS, J. C. et al. Intelligent control system applied to in vitro ventricular assist device test bench for decision support. **2018 13th IEEE International Conference on Industry Applications, INDUSCON 2018 - Proceedings**, p. 1280–1284, 2019b.
- DIAS, J. C. et al. Risk Management to Validation VAD design. **IFAC-PapersOnLine**, v. 53, n. 2, p. 16488–16493, 2020a.
- DIAS, J. C. et al. Risk management in petroleum processes in the context of augmented reality. **Rio Oil and Gas Expo and Conference**, v. 20, n. 2020, p. 491–492, 1 dez. 2020b.
- DIAS, J. C. et al. Reliability and Risk Improvement Index and Validation Criteria for Ventricular Assist Device Projects. **Journal of Engineering Research**, v. 1, n. 1, p. 2–19, 2021.
- DIAS, J. C.; DIAS, J. C.; FILHO, D. J. DOS S. Melhoria de confiabilidade e robustez em dispositivo de assistência ventricular. **Processando o Saber**, v. 14, p. 13, 2022.
- FONTENELLES, M. J. et al. Metodologia da pesquisa científica: diretrizes para a elaboração de um protocolo de pesquisa 1. 2009.
- HANAUER, D. A. et al. Supporting information retrieval from electronic health records: A report of University of Michigan's nine-year experience in developing and using the Electronic Medical Record Search Engine (EMERSE). **Journal of Biomedical Informatics**, 2015.
- HEALY, A. H. et al. Predictors of 30-day post-transplant mortality in patients bridged to transplantation with continuous-flow left ventricular assist devices - An analysis of the International Society for Heart and Lung Transplantation Transplant Registry. **Journal of Heart and Lung Transplantation**, v. 35, n. 1, p. 34–39, 2016.
- HONARMAND, K. et al. Cardiac donation after circulatory determination of death: protocol for a mixed-methods study of healthcare provider and public perceptions in Canada. **BMJ Open**, v. 10, n. 7, p. e033932, 20 jul. 2020.
- HU, J. et al. An integrated safety prognosis model for complex system based on dynamic Bayesian network and ant colony algorithm. **Expert Systems with Applications**, v. 38, n. 3, p. 1431–1446, 2011.

JAMES, E. A.; O'CONNELL, J. B. The State of Ventricular Assist Device Therapy Today. In: KYO, S. (Ed.). . **Ventricular Assist Devices in Advanced-Stage Heart Failure**. Georgia: Springer Japan, 2014. p. 23–39.

JOHN, R. et al. Post-cardiac transplant survival after support with a continuous-flow left ventricular assist device: Impact of duration of left ventricular assist device support and other variables. **Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery**, v. 140, n. 1, p. 174–181, 2010.

KHAN, F. et al. **Dynamic risk management: a contemporary approach to process safety management** *Current Opinion in Chemical Engineering*, 2016.

KHAZANIE, P. et al. Use of Heart Failure Medical Therapies Among Patients With Left Ventricular Assist Devices: Insights From INTERMACS. **Journal of Cardiac Failure**, v. 22, n. 9, p. 672–679, 2016.

KHOURI, S.; BERKANI, N.; BELLATRECHE, L. Tracing data warehouse design lifecycle semantically. **Computer Standards and Interfaces**, 2017.

KIRKLIN, J. K. et al. Long-term mechanical circulatory support (destination therapy): On track to compete with heart transplantation? **The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery**, v. 144, n. 3, p. 584–603, 2012.

KIRKLIN, J. K. et al. Fifth INTERMACS annual report: Risk factor analysis from more than 6,000 mechanical circulatory support patients. **Journal of Heart and Lung Transplantation**, v. 32, n. 2, p. 141–156, 2013.

KIRKLIN, J. K. et al. Seventh INTERMACS annual report: 15,000 patients and counting. **Journal of Heart and Lung Transplantation**, v. 34, n. 12, p. 1495–1504, 2015.

KIRKLIN, J. K. et al. Eighth annual INTERMACS report: Special focus on framing the impact of adverse events. **Journal of Heart and Lung Transplantation**, v. 36, n. 10, p. 1080–1086, 2017.

KORMOS, R. L. et al. Left ventricular assist device malfunctions: It is more than just the pump. **Circulation**, v. 136, n. 18, p. 1714–1725, 2017.

KYO, S. **Ventricular Assist Devices in Advanced-Stage Heart Failure**. Tokyo: Springer Tokyo, 2014.

LARRIVA-NOVO, X. et al. **Dynamic risk management architecture based on heterogeneous data sources for enhancing the cyber situational awareness in organizations**. ACM International Conference Proceeding Series. **Anais...**Madrid: Association for Computing Machinery, 2020

M.M.H., T. et al. The European Registry for Patients with Mechanical Circulatory Support (EUROMACS): second EUROMACS Paediatric (Paedi-EUROMACS) report. **European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery**, v. 57, n. 6, p. 1038–1050, 2020.

MAGALHÃES, C. C. et al. **Tratado de Cardiologia SOCESP**. 3. ed. Barueri: Manole, 2015.

MARCONI, M. DE A.; LAKATOS, E. M. **Fundamentos de metodologia científica**. [s.l.: s.n.].

MATTAR, F. N.; OLIVEIRA, B. .; MOTTA, S. L. S. **Pesquisa de Marketing: metodologia, planejamento, execução e análise**. 7. ed. Rio de Janeiro: [s.n.].

MAVROUDIS, C.; KIRKLIN, J. K.; DECAMPLI, W. M. Incremental History of the Congenital Heart Surgeons' Society (2014-2018). **World journal for pediatric & congenital heart surgery**, v. 9, n. 6, p. 668–676, 2018.

MODARRES, M.; KAMINSKIY, M. P.; KRIVTSOV, V. **Reliability Engineering and Risk Analysis - A Practical Guide**. Third Edit ed. New York: CRC press, 2017.

MOREIRA, M. DA V.; MONTENEGRO, S. T.; PAOLA, A. A. V. **Livro-texto da Sociedade Brasileira de Cardiologia**. 2. ed. Barueri: Manole, 2015.

MURALA, J.; SI, M.-S. Mechanical circulatory support for the failing functional single ventricle. **Translational Pediatrics**, 2017.

PRINZING, A. et al. Left ventricular assist devices-current state and perspectives. **Journal of Thoracic Disease**, v. 8, n. 8, p. E660–E666, 2016.

RAMAN, J. **Management of Heart Failure**. Chicago: Springer US, 2016. v. 7

RATHNAYAKA, S.; KHAN, F.; AMYOTTE, P. Risk-based process plant design considering inherent safety. **Safety Science**, v. 70, p. 438–464, 2014.

SBC. **II Diretriz Brasileira de Transplante Cardíaco**. [s.l.] Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2010. v. 94

SCHRAMM, R. et al. Current perspectives on mechanical circulatory support. **European Journal of Cardio-thoracic Surgery**, v. 55, p. I31–I37, 2019.

STARLING, R. C. et al. Unexpected Abrupt Increase in Left Ventricular Assist Device Thrombosis. **New England Journal of Medicine**, v. 370, n. 1, p. 33–40, 2014.

STEHLIK, J. et al. Honoring 50 Years of Clinical Heart Transplantation in Circulation. **Circulation**, v. 137, n. 1, p. 71–87, 2 jan. 2018.

STILLI, A. et al. Variable Stiffness Links (VSL): Toward Inherently Safe Robotic Manipulators. **IEEE International conference on Robotics and Automation ICRA**, p. 4971–4976, 2017.

STRAUSS, E. R. et al. **Perioperative management of rare coagulation factor deficiency states in cardiac surgery**. British Journal of Anaesthesia. **Anais...**2017

SUMMERS, A. Inherently Safer Automation. **Process Safety Progress**, 2018.

TEUTEBERG, J. J. et al. The Society of Thoracic Surgeons Intermacs 2019 Annual Report: The Changing Landscape of Devices and Indications. **Annals of Thoracic Surgery**, v. 109, n. 3, p. 649–660, 2020.

THEISZ, V. **Medical Device Regulatory Practices - An International Perspective**. Singapore: Pan Stanford Publishing Pte. Ltd., 2015.

TOZZI, P. et al. An original valveless artificial heart providing pulsatile flow tested in mock circulatory loops. **International Journal of Artificial Organs**, 2017.

UM, J.; WEYER, S.; QUINT, F. Plug-and-Simulate within Modular Assembly Line enabled by Digital Twins and the use of AutomationML. **IFAC PapersOnLine**, p. 15909–15909, 2017.

WANG, L.; DARK, J. H. Heart transplantation. **Surgery (Oxford)**, v. 38, n. 7, p. 375–381, jul. 2020.

YAN, M. R.; LEE, Y. H. Measuring project performance and dynamic risk management for engineering design alliance. **Measuring Business Excellence**, 2020.

YANG, G. **Life Cycle Reliability Engineering**. 1ª edition ed. New Jersey: John Wiley & Sons Inc, 2007.

O USO DO ÁCIDO HIALURÔNICO NA HARMONIZAÇÃO E REJUVENECIMENTO FACIAL: UMA REVISÃO LITERÁRIA

Data de aceite: 03/07/2023

Maria Eduarda Gonçalves

Thauany Domingues Gonçalves

RESUMO: O presente artigo aborda o uso do ácido hialurônico para a harmonização facial com o objetivo de revisar a literatura acerca da utilização do AH injetável também pelos profissionais da saúde habilitados como recurso de tratamento na harmonização facial, reforçando as indicações e os possíveis efeitos colaterais. Buscou-se responder quais os procedimentos adequados para a harmonização facial com o uso do AH, além das suas vantagens e limitações. Utilizou-se o método da revisão integrativa da literatura, com abordagem qualitativa, objetivando responder à pergunta norteadora deste estudo. A busca crescente por intervenções estéticas levou a uma ampla variedade de preenchimentos, o que acabou por também possibilitar o crescimento das alternativas para este fim. Contudo, deve-se considerar a existência de aspectos que um preenchedor facial precisa ter: não ser infeccioso, não pirogênico, biocompatível, de aplicação simplificada, não migratório,

gerar o menor desconforto e dor no decorrer e/ou após o procedimento, possuir longa duração, aparência natural tão logo ocorra o procedimento e custo acessível. Conclui-se que o preenchimento é um procedimento, na maior parte dos casos, indolor dado que o paciente é submetido à analgesia local e em curto intervalo de tempo pode retomar suas atividades rotineiras exibindo somente inchaço e vermelhidão na região da aplicação que desvanece de forma natural. Apesar de existir podem existir intercorrências também, mas que, de um modo geral, o preenchimento com AH é considerado seguro quando bem executado e quando uma boa anamnese é realizada.

PALAVRAS-CHAVE: Ácido Hialurônico; Harmonização Facial; Indicações; Efeitos Adversos.

THE USE OF HYALURONIC ACID IN FACIAL HARMONIZATION AND REJUVENATION: A LITERARY REVIEW

ABSTRACT: This article discusses the use of hyaluronic acid for facial harmonization with the aim of reviewing the literature on the use of injectable HA also by health professionals qualified as a treatment

resource for facial harmonization, reinforcing the indications and possible side effects. We sought to answer which are the appropriate procedures for facial harmonization with the use of HA, in addition to its advantages and limitations. The integrative literature review method was used, with a qualitative approach, aiming to answer the guiding question of this study. The growing search for aesthetic interventions led to a wide variety of fillings, which ended up also enabling the growth of alternatives for this purpose. However, one must consider the existence of aspects that a facial filler needs to have: non-infectious, non-pyrogenic, biocompatible, simplified to apply, non-migratory, generate the least discomfort and pain during and/or after the procedure, have a long period of time. duration, natural appearance as soon as the procedure takes place, and affordable cost. It is concluded that filling is a procedure, in most cases, painless as the patient is subjected to local analgesia and in a short time can resume their routine activities, showing only swelling and redness in the region of application that fades in a way Natural. Although there may be complications as well, but, in general, filling with AH is considered safe when well executed and when a good anamnesis is performed.

KEYWORDS: Hyaluronic acid; Facial Harmonization; Indications; Adverse effects.

1 | INTRODUÇÃO

Nos últimos anos a sociedade tem sido marcada por diferentes culturas ao redor do mundo que vem privilegiando a valorização do corpo, da estética e, dentre elas uma preocupação evidente com a beleza facial (MORAES, BONAMI; ROMUALDO, 2017).

De acordo com dados da Sociedade Internacional de Cirurgia Plástica (*International Society of Aesthetic Plastic Surgery*, ISAPS), em 2019, o preenchimento com o uso do o Ácido Hialurônico (AH) foi considerado o segundo procedimento não cirúrgico mais prevalente no mundo, estando o Brasil em segundo lugar neste ranking mundial suficiente (LIMA; SOARES, 2020).

Mais do que uma tendência de padronização do belo, todavia, observa-se que os esforços têm se concentrado no enfrentamento ao processo de envelhecimento, que ocorre de modo natural (REQUENA et al., 2011).

Diante do aumento da expectativa de vida, cresce também a busca por intervenções estéticas que abranjam ou mesmo que consigam eliminar os sinais de idade indesejáveis na face decorrentes do processo de envelhecimento da pele, especialmente. Tamura (2013) reforça que, sabidamente a pele, o maior órgão do corpo humano, determina os limites com o meio externo, respondendo por diversas funções tais como: regulação térmica, defesa orgânica contra microrganismos, controle do fluxo sanguíneo e funções sensoriais, como temperatura, pressão, dor e tato. Assim, a pele alcança o status de órgão vital (Referência ao final também).

Segundo Tamura (2013), o propósito é que as modificações sejam feitas de forma planejada, bem administrada, suave e equilibrada para que se possa atender aos anseios do paciente na redução dos sinais de envelhecimento. Neste contexto, o autor assinala

que os profissionais da saúde habilitados, mediante especializações, têm autorização para atuar nessa área, dado que se trata de um tratamento multidisciplinar.

Profissionais da saúde e estética da pele buscam identificar e fazer uso de substâncias que possam melhorar o aspecto da face. Inicialmente, ocorriam com substâncias com a presença de pigmentos de origem vegetal e animal, cujas aplicações eram tópicas em indivíduos que buscavam melhorar sua aparência (VAN DYKE et al., 2010).

As modificações na estrutura da face muitas vezes ocorrem em razão do envelhecimento natural, mas podem ser retardadas ou tratadas com o uso do AH, foco deste artigo, que é um polissacarídeo que conta com expressivo peso molecular, assegurado, principalmente, por fibroblastos e outras células típicas do tecido conjuntivo. Este último tem a sua distribuição dada pela totalidade do corpo e, com aumento da idade, sofre com a degradação e redução da síntese do AH (COSTA, 2013).

Assim, o presente artigo assume o objetivo de revisar a literatura acerca da utilização do AH injetável também pelos profissionais da saúde habilitados como recurso de tratamento na harmonização facial, reforçando as indicações e os possíveis efeitos colaterais.

2 | REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Estética Facial

Mesmo que se tenha a mesma estrutura essencial da pele em todos os seres humanos, existem diferenças significativas na arquitetura epidérmica da face entre diferentes gêneros e etnias. Tais distinções são evidentes sob a forma de diferenciação no tamanho e número de poros, no teor de água e na elasticidade. A concepção da atratividade facial é específica na visão da sociedade, de modo diferente dos constituintes da beleza, que passam por mutabilidade com o tempo, o modismo e as tendências culturais (REQUENA et al., 2011).

O grau de envelhecimento da pele é dado a partir de fatores genéticos e fatores externos, sendo um sistema complexo de fatores intrínsecos ou cronológicos e extrínsecos, sofrendo influências da modificação do material genético, exposição solar, tabagismo, alcoolismo, alimentação e estresse. Baseando-se nessas interações, observa-se elastose solar, presença de colágeno desorganizado e com níveis menores, redução de fibroblastos e degeneração da epiderme (MORAES, BONAMI; ROMUALDO, 2017).

As manifestações clínicas das referidas ocorrências podem ser vistas como sulcos profundos na pele, rugas, fenômenos que envolvem a estética facial e estimulam a busca por procedimentos que possam manter ou recuperar a aparência jovial (TAMURA, 2013).

2.2 Técnicas utilizadas na harmonização orofacial

Um conjunto de técnicas de procedimentos injetáveis vem sendo desenvolvido ao longo dos anos, possibilitando uma abordagem individualizada de modo a alcançar um resultado clínico satisfatório (MONTEIRO, 2010).

No entanto, a agulha ou cânula mais indicada no procedimento de preenchimento com um dado produto injetável ou técnica de injeção escolhida pode mudar, dependendo da área a ser tratada. O uso de cânulas de ponta romba pode reduzir o sangramento, os hematomas e a dor ao diminuir o trauma intratecidual e a quantidade de perfurações em comparação à técnica com agulhas (MORAES, BONAMI; ROMUALDO, 2017).

Para reduzir o desconforto associado ao uso de preenchimentos injetáveis indica-se o menor diâmetro de agulhas ou cânulas em uso. Porém, o diâmetro do lúmen é uma variável que precisa ser selecionada também, de acordo com o tamanho de partícula e/ou viscosidade do material de preenchimento.

Os materiais de uso para realização de preenchimento orofacial têm diferentes aplicações no ambiente oral e extra oral. O seu uso se dá buscando o aumento do volume interdental, e, por conseguinte, reduzindo os *black spaces* para diminuir linhas de expressão, principalmente ao redor dos lábios e harmonizar a face em seu todo. Contudo, a evidência de contornos faciais também revela potencial para produzir beleza à face (FERREIRA; CAPOBIANCO, 2016).

As agulhas e cânulas são dispositivos principais no desenvolvimento de preenchimento, e cada uma apresenta vantagens e desvantagens de acordo com a área a ser tratada, as profundidades de injeção específicas e as técnicas a serem utilizadas. Nesse limiar as agulhas são comumente usadas para preparações injetáveis focais/pontos, já as cânulas permite uma distribuição horizontal do material de preenchimento sobre superfícies maiores (BERNARDES *et al.*, 2018).

2.3 O ácido hialurônico e sua aplicabilidade

Os esforços por encontrar materiais seguros, resistentes, que ofereçam resultados previsíveis e duradouros são constantes. Os preenchedores de AH são, atualmente, os mais utilizados, em razão da própria simplicidade e facilidade na aplicação, além da alta eficácia já demonstrada, o desejável perfil de segurança e rápida recuperação dos pacientes (FERREIRA; CAPOBIANCO, 2016).

Um preenchedor facial precisa contar com critérios tais como: não ser infeccioso, não ser pirogênico, ser biocompatível, simples de injetar, não ser migratório, provocar o menor desconforto possível e dor ao longo e/ou depois do procedimento, com longa duração, aparência natural depois do procedimento e custo acessível. Tratam-se de atributos que os preenchedores dérmicos precisam possuir e que são muito bem respondidos pelo AH, o que o faz ser um produto amplamente aceito no mundo para realização do preenchimento

cutâneo temporário (CROCCO et al., 2012).

O propósito de encontrar o material para preencher considerado ideal para os tecidos moles da face é um objetivo que já dura longos anos como citam Bertucci e Lynde (2015). Os profissionais da saúde habilitados vem construindo a trajetória histórica do uso das mais variadas substâncias com o objetivo de desenvolver, manter e melhorar a estética facial jovial do paciente. No entanto, ainda não foi definido em consenso qual preenchedor ideal, mas, o AH é frequentemente apontado na literatura técnico-científica como material que apresenta as propriedades mais indicadas e próximas as características de um preenchedor ótimo (CROCCO et al., 2012).

A singularidade imprescindível dos preenchimentos de AH ao longo e depois da injeção tem a sua definição dada pelo conteúdo da referida substância reticulada e pelo método de ligação cruzada, ou seja, a tecnologia de bioengenharia de uso. Os reflexos da ligação cruzada contemplam a aptidão do aumento de retenção de água; o tempo de efeito prolongado em razão da redução do processo de degradação, influência na elasticidade e viscosidade do material, que cresce em conformidade com o nível de ligação cruzada que for utilizado, de acordo também com a tecnologia de reticulação (BERNARDES et al., 2018).

Bertucci e Lynde (2015) destacam que o emprego do AH acaba por proporcionar uma celeridade maior na cicatrização de feridas dando uma maior proliferação celular tornando mais fácil a infiltração de glóbulos brancos em companhia da hidratação dos referidos tecidos. Tem-se preenchimentos de AH com viscosidades distintas que podem servir para o preenchimento de linhas finas, rugas superficiais até aquelas mais profundas.

Em síntese, os agentes de preenchimento facial podem ser classificados em conformidade com suas densidades e aplicações distintas, os materiais que não contam com a técnica *cross-linking* em sua composição tem a sua indicação dada para a hidratação da derme.

Os materiais que contam com essa técnica tem indicação de aplicação intradérmica superficial e como finalidade para tratamento de rugas finas superficiais, os que contam com viscosidade moderada tem indicação de aplicação intradérmica e com o propósito para tratamento de rugas médias e sulcos (CROCCO et al., 2012).

Os materiais que apresentam viscosidade média e alta tem indicação para aplicação intradérmica também e como finalidade para tratamento de sulcos moderados, os materiais que apresentam viscosidade elevada tem indicação para aplicação subdérmica ou supraperiostal e com objetivo para tratamento das perdas de volume advindos das modificações das estruturas profundas (osso, músculo e gordura) em relação às linhas, rugas e sulcos superficiais (MONTEIRO, 2010).

2.4 Uso do ácido hialurônico na estética facial

Diante do crescimento expressivo da demanda por procedimentos estéticos que teve início na década de 70, os esforços científicos e comerciais na produção de colágeno levaram a uma formulação inicialmente feita com colágeno bovino com a possibilidade de ser disposta em uma seringa e aplicada em um determinado paciente como proposta de tratamento para sulcos, rugas e linhas de expressão (MORAES, BONAMI; ROMUALDO, 2017).

O cunho temporário do implante com colágeno bovino e também a exigência de um duplo teste cutâneo anterior ao seu uso acabaram por conduzir a uma pesquisa continuada na busca de um produto que apresentasse propriedades próximas do que fosse entendido como um implante cutâneo ótimo. Dentre a ampla variedade de substâncias que continuaram seguindo a maior parte das propriedades exigidas, os hilanos de origem do AH mostraram-se como substâncias de preenchimento que adequam melhor às características esperadas para este fim (REQUENA et al., 2011).

O AH é uma nomenclatura que se refere ao hialurônico, abreviado: “HA é um líquido límpido, viscoso e um componente natural da pele, dos ossos, cartilagens e tecido conjuntivo. Trata-se de um glicosaminoglicano, cuja composição é de N-acetilglucosamina e moléculas de ácido glucurônico, produzido na superfície celular pelas sintases de HA. Sua destruição enzimaticamente ocorre pelas hialuronidases (MONTEIRO, 2010).

As características da face no processo de envelhecimento têm como maior destaque a expressiva redução do volume subcutâneo que está diretamente ligado ao avanço dos anos. Sob a perspectiva clínica, essa diminuição faz com que sejam encontrados sinais que a maior parte dos clínicos veem quando se deparam com um paciente insatisfeito com a face com sinais de envelhecimento. O teor de AH da pele reduz com o tempo, em razão dos variados efeitos fisiológicos e ambientais, entre eles, o processo de envelhecimento natural da pele associado à exposição aos raios UV (ALMEIDA et al., 2017).

A pele revela-se menos elástica, o que acaba apresentando o surgimento de linhas finas e rugas como consequência desta condição. Os referidos preenchimentos vem sendo a alternativa de sucesso desde 1996 para correção dessas manifestações cutâneas. O AH tem uso em preenchimentos, tem origem em bactérias produzidas pela fermentação não patogênica ou de origem aviária, das cristas de galo. Em ambos os casos, a esterilização total é essencial para que se evite efeitos secundários não desejados e complicações (RIOS, 2017).

Na pele, o AH desempenha um papel de proteção, estabilização e absorção de impacto. A quantidade total estimada de AH na pele humana foi relatada como sendo de 5 g, aproximadamente a terceira parte do volume total de AH que se aponta como o que está presente na totalidade do corpo humano. As concentrações mais elevadas de AH estão nos tecidos conjuntivos moles (cordão umbilical, líquido sinovial, pele) e as menores estão no

soro sanguíneo (MAIA; SALVI, 2018).

De fato, o envelhecimento é compreendido como desdobramento da imperfeição evolucionária em que a pele humana sofre o processo do envelhecimento de acordo com os anos passados. O AH conta com propriedades físico químicas e biológicas específicas como proliferação celular implicando nas propriedades de cicatrização (ALMEIDA; SAMPAIO, 2016).

As aplicações médicas, mais do que abarcar o preenchimento dérmico em dermatologia cosmética na prevenção de cicatriz, reparação de lesões/feridas, auxiliam no tratamento do processo inflamatório em segmentos tais como ortopedia e oftalmologia (RIOS, 2017).

Nos últimos 10 anos, o AH na forma de gel injetável é visto como tratamento padrão ouro na proposta de intervenção estética que busca a reparação de rugas, melhora de contorno facial e reposição de volume facial. Seu uso no preenchimento dos sulcos nasojugais (olheiras), sulcos nasogenianos (“bigode chinês”), rugas glabellares e rugas finas (ALMEIDA; SAMPAIO, 2016).

2.5 Benefícios e cuidados no uso do ácido hialurônico

Os preenchimentos absorvíveis alcançaram um patamar popular em razão das suas menores taxas de complicações posterior ao tratamento e, assim, melhor tolerância. No entanto, os preenchimentos necessitam de nova intercessão em um período que varia de 4 a 12 meses, de acordo com a substância utilizada, o que acaba sendo uma desvantagem para os pacientes que têm tratamentos de maior tempo de duração (SCARDOVI et al., 2017).

Segundo Papazian et al., (2018), a referida reação inflamatória gera edema, eritema, calor e dor no local de aplicação. Os efeitos colaterais são classificados como os de início instantâneo e tardio, sendo associados, em grande parte, aos diversos fatores, tais como, o produto aplicado, o instrumento de infiltração de uso, a técnica de aplicação, e também, as condições de pré e instantaneamente pós tratamento a citar como exemplo, a desinfecção da região na qual será feita o preenchimento.

O AH não tem sido recomendado para os indivíduos que são alérgicos a produtos avícolas, incluindo frango, ovos, aves ou produtos de aves ou de penas como Walker et al., (2020) reforçaram, apesar da síntese microbiana tem crescido. A propriedade de maior importância do AH refere a sua ampla capacidade de retenção de água (hidrofílica), certificando a umidade, elasticidade e resiliência da pele. O benefício chave do AH é que algumas das associações indesejáveis ou nódulos que ele possa provocar podem ter dissolução mediante injeção de hialuronidase na área atingida, revelando-se como um dos mais importantes benefícios de segurança quando comparado aos demais preenchedores injetáveis (ALMEIDA; SAMPAIO, 2016).

Não obstante, já existe comprovação recente de que o AH conta com efeito de regeneração tecidual secundária, em razão das suas propriedades hidrófilas, destacando ainda, o estímulo da produção de colágeno a longo prazo.

3 | METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma Revisão Integrativa da Literatura, com abordagem qualitativa, objetivando responder ao objetivo delineado para este estudo buscando também responder quais os procedimentos adequados para a harmonização facial com o uso do AH quanto às suas vantagens e limitações.

O interesse pelo tema aqui exposto se deve ao uso do AH ser cada vez mais frequente no setor da Estética, sendo usado como preenchedor facial, corrigindo rugas, lábios e reparando o volume facial.

A escolha dos dados foi realizada por meio de busca de artigos no banco de dados da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), na *Medical Literature Analysis and Retrieval System* (MEDLINE), Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO).

Na busca de dados foram utilizados os descritores controlados combinados: “*hyaluronic acid*” OR “*HA*” [Descritor de assunto] and “*facial harmonization*” OR “*Cosmect*” OR “*Esthetic*” - AND *indications and adverse effects*.

As publicações foram selecionadas utilizando-se os filtros do sistema da BVS, tendo como parâmetros de inclusão dos artigos: artigos que atendiam as variáveis de interesse mantendo a ampliação do conhecimento e o aprimoramento da técnica da harmonização facial com AH, destacando a importância de os profissionais da saúde habilitados investigarem, analisarem, decidirem a técnica e concentração do produto mais indicada a cada paciente de acordo com as necessidades do paciente.

Não foi estabelecido critério do delineamento de estudo, na língua portuguesa ou com tradução disponível para o português, texto integral disponível gratuitamente, com recorte temporal de 2010 a 2021; e, como fatores de exclusão: artigos que não atendiam aos objetivos propostos pela pesquisa e artigos que abordaram grupos específicos de pacientes, publicações fora do recorte temporal ou sem acesso na íntegra. Dessa forma, o processo de busca on-line resultou em 98 estudos, onde foram excluídos os estudos duplicados. O número de publicações encontradas, após refinamento dos dados, foi de 12 artigos como disposto a seguir.

4 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

Considerando a amostra final desta revisão integrativa sendo formado por 12 triados obedecendo aos critérios previamente referidos. A busca realizada em biblioteca virtual em saúde (BVS) - Lilacs e Medline disposta no Quadro 1 com a síntese sobre os artigos de

composição desta pesquisa e suas respectivas abordagens principais. Quanto ao ano de publicação, destacam-se os anos de 2010 e 2015, com 50% das publicações e os outros 50% são do intervalo de 2015 a 2020.

No que se refere a língua/idioma dos estudos científicos selecionados, observa-se a predominância de publicações em inglês representando 60% deles.

AUTOR/TÍTULO	BASE	OBJETIVO	CONSIDERAÇÕES FINAIS
1 - Kendra Walker; Brandon M. Basehore; Amandeep Goyal; Pankaj Bansal; Patrick M. Zito. Hyaluronic Acid	National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine. 2020. StatPearls Publishing LLC.	Discutir as indicações e os Efeitos adversos de AH injetados para fins estéticos.	Vários profissionais de saúde usam AH incluindo biomédico para melhorar a estética. O preenchimento de AH só pode ser injetado mediante receita de um profissional de saúde licenciado e exige adequada anamnese do paciente, escolha da marca de qualidade e segurança, cuidados de assepsia no pré, ao longo e nos pós procedimento de preenchimento. O AH oferece baixa resposta alérgica, facilidade de injeção, recuperação rápida, reprodutibilidade e resultados imediatos e raros efeitos adversos.
2 - Silvio Scardovi, Andrea Goglian; Paula Gendra; Cecilia Gendra. Clinical study of the efficacy, duration and adverse effects of hyaluronic acid implants in the oral-maxillofacial area.	Estomatol; 19(30): 78-91, dic 2017.	Revisar a literatura acerca dos efeitos colaterais das injeções de ácido hialurônico.	Como o corpo reabsorve o ácido hialurônico gradualmente ao longo do tempo, os resultados geralmente duram apenas 6 a 12 meses, relata o American Board of Cosmetic Surgery (ABCS). Houve alguns avanços no desenvolvimento desses preenchimentos dérmicos e normalmente duram 12 meses ou mais. As injeções de hialurônico têm poucos efeitos colaterais, embora algumas pessoas possam sentir dor e inchaço temporário nas articulações após a injeção. Também existe um pequeno risco de infecção.
3 -Suh, J.H., et al., A multicenter, randomized, double-blind clinical study to evaluate the efficacy and safety of a new monophasic hyaluronic acid filler with lidocaine 0.3% in the correction of nasolabial fold	J Cosmet Dermatol, 2017.	Relatar os cuidados no uso do AH para o tratamento proposto da harmonização facial.	Quando aplicado na pele o ácido hialurônico é seguro se usado de maneira adequada. Raramente, essas substâncias podem causar reações alérgicas, infecções e a morte de células da pele. Outro risco é que a técnica de injeção inadequada pode causar não apenas inchaço e protuberâncias, mas também efeitos colaterais mais sérios, como morte de células da pele e embolia que leva à cegueira

4 - Ponzo, M.G., A. Carruthers, and S. Humphrey, Corrective Hyaluronic Acid Fillers and Combination Cosmetic Treatments for Facial Cutaneous Defects Due to Autoimmune Connective Tissue Diseases: A Retrospective Review.	Dermatol Surg, 2017. 43(4): p. 605-608.	Descrever os resultados do uso do preenchimento com AH na harmonização facial.	O ácido hialurônico é geralmente seguro para todos os tipos de pele e normalmente não causa reações adversas quando aplicado topicamente. Quando os pacientes reclamam de erupções cutâneas ou outros problemas relacionados a produtos contendo ácido hialurônico, geralmente é o resultado de um problema com outro ingrediente, como um dos conservantes.
5 - Wollina, U. and A. Goldman, Botulinum toxin A and/or soft tissue fillers for facial rehabilitation.	Wien Med Wochenschr, 2017. 167 (3-4): p. 92-95.	Relatar os efeitos do uso do preenchimento com AH na prevenção e tratamento de harmonização facial.	O ácido hialurônico também é encontrado em um grande número de enchimentos injetáveis e, embora o ingrediente em si seja seguro, o procedimento pode ser arriscado e deve ser realizado por um médico certificado.
6 - Natália Barbosa de Lima; Marília de Lima Soares. Uso de bioestimuladores de colágeno na harmonização orofacial.	Portal De Revistas Da Usp. Pesquisa Clínica e Laboratorial. 2020. jan. São Paulo. V.1; p.116-128.	Revisar e discutir o uso de bioestimuladores de colágeno usados na harmonização orofacial em busca do rejuvenescimento facial.	Bioestimuladores de colágeno são excelentes materiais com a capacidade de prevenir ou reverter os efeitos do processo de envelhecimento facial. Porém, ainda não existe um bioestimulador dérmico perfeito, pois todos podem estar associados a efeitos adversos, e o profissional deve saber escolher o produto ideal para o tratamento de cada paciente.
7 - Jeong, K.H., et al., Efficacy and durability of hyaluronic acid fillers for malar enhancement: a prospective, randomized, split-face clinical controlled trial.	J Cosmet Laser Ther, 2018. 37(1): p. 25-31.	Compreender as indicações para o AH na harmonização facial e os cuidados para evitar os efeitos adversos.	A compreensão do processo de envelhecimento da face e as inter-relações anatômicas na face influenciaram dramaticamente o uso dos preenchimentos de ácido hialurônico e a avaliação do paciente. O resultado precisa de uma execução gradual do plano, garantindo que todas as metas sejam alcançadas com a melhor alocação de recursos.
8 - Marcelo Borges de Castro; Guizelle Aparecida de Alcântara. Efeitos adversos no uso do ácido hialurônico injetável em preenchimentos faciais.	Braz. J. Hea. Rev., Curitiba, v. 3, n. 2, p.2995-3005	Realizar uma análise descritiva e identificar os efeitos adversos, condutas tomadas por profissionais da saúde habilitados estetas perante as complicações com o	Nas técnicas de preenchimentos faciais, que fazem utilização do ácido hialurônico como substância para correção da perda de volume facial, as principais intercorrências relatadas são: Alergia, granulomas, perda de edema, dor, hematoma, necrose e oclusão vascular.

Ilma Elizabeth. Freitas Maia; Jeferson De Oliveira Salvi. O uso do ácido hialurônico na harmonização facial: uma breve revisão	Vol.23, n.2, pp. 135-139 (Jun - Ago 2018) Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research – BJSCR	Realizar uma discussão dos fatores relacionados aos efeitos da utilização do preenchimento com AH na prevenção e tratamento do envelhecimento facial	Preenchimentos dérmicos a base de AH são considerados o principal meio de reforço da volumetria facial devido à simplicidade de utilização, efeitos adversos limitados e reversibilidade. As complicações decorrentes do seu uso são infrequentes, mas podem ocorrer devido a reações alérgicas, habilidade do profissional executor e contraindicações associadas a patologias pré-existentes.
10 - Requena L, Requena C, Christensen L, Zimmermann US, Kutzner H, Cerroni L. Adverse reactions to injectable soft tissue fillers.	J Am Acad Dermatol 2011; 64:1-34.	Revisar os principais preenchedores usados atualmente no mercado mundial, e descreve suas principais possíveis complicações clínicas.	Uma ampla variedade de preenchimentos cosméticos está atualmente disponível em todo o mundo. O preenchedor ideal ainda não existe, porque todos eles podem causar reações. Esses efeitos secundários são menos graves após injeção com produtos rapidamente biodegradáveis, em que a maioria vai desaparecer espontaneamente dentro de poucos meses. Infelizmente, no entanto, após a injeção de preenchedores de reabsorção lenta ou não biodegradável, reações que necessitem de tratamento ativo ou até cirúrgico podem ocorrer. Problemas médico-legais podem surgir, além de sequelas irreparáveis ao paciente.
11 - Mônica Taisa Scher Santoni; Christiane Fátima Colet. Uso de ácido hialurônico injetável na estética facial: Uma revisão da literatura	Revista Curso de Pós-Graduação em Estética da Saúde, do Departamento de Ciências da Vida – DCVida da Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul – UNIJUI. 2018.	Realizar uma revisão bibliográfica do material, relatando o processo de envelhecimento cutâneo, motivo pelo qual buscamos a introdução do preenchedor AH injetável para a face.	Como resultado final, o AH apresentou-se como um bom preenchedor facial, tendo um tempo de duração esperado, havendo poucos efeitos colaterais e se adaptando aos contornos faciais. Portanto, conclui-se que o AH hidrata e restaura a pele facial, assim alcançando um efeito antienvelhecimento.

12 - PAPAIZIAN, Marta Fernandes et al. Principais aspectos dos preenchedores faciais.	REVISTA FAIPE, v. 8, n. 1, p. 101-116, jan./jun. 2018	Revisar os principais aspectos dos preenchedores faciais como o ácido hialurônico e bem como verificar as principais complicações que podem surgir com a adoção deste tipo de procedimento estético para o cliente/paciente.	O AH como qualquer procedimento estético cirúrgico acarreta certos riscos, porém, são mínimos e seu sucesso depende sempre de um profissional habilitado e de materiais de qualidades. Nesse aspecto a biomedicina é um importante aliado, onde possui profissionais habilitados e cientes de suas responsabilidades, o que ameniza ainda mais as complicações decorrentes da aplicação.
---	---	--	--

Quadro 1 - Publicações selecionadas para a Revisão Integrativa

Fonte: elaborado pela autora, 2021.

O que diz respeito ao tipo de estudo dos trabalhos científicos, estes tiveram a sua análise em 6 revisões, 3 casos clínicos e 3 pesquisas. Os estudos envolvendo o AH, estética, preenchedores dérmicos e rejuvenescimento, com o foco desta revisão integrativa a literatura, não foram tratados de modo isolado, mas constituindo um rol de procedimentos estéticos de uso para a harmonização orofacial, considerando seus benefícios e também os seus possíveis efeitos adversos.

Como expõem Walker et al. (2020), os preenchimentos estão sendo cada vez mais utilizados, existindo, em especial, dois tipos de materiais preenchedores: os autógenos e os alógenos. Vale lembrar que dentre os últimos, se tem materiais absorvíveis e inabsorvíveis. Ainda em relação à praticidade dos materiais alógenos, que se encontram para uso imediato e podendo ser injetados em um procedimento simples a nível ambulatorial, os efeitos adversos desses materiais, em específico, os não absorvíveis, embora não tão frequentes, os tornam menos atraentes. Sobre os alógenos absorvíveis, o mais frequente é o ácido hialurônico (AH).

O AH é definido como uma substância existente em grande parte do organismo humano, é um glicosaminoglicano componente de tecidos conjuntivos representando 30% do material orgânico do corpo, com função orgânica principal do armazenamento de água nos tecidos para mantê-los úmidos, além da capacidade reter água, o AH reestrutura a matriz dérmica, uma vez que ele é o glicosaminoglicano mais importante para manter a coesão das fibras colágenas e elásticas como descreve Scardovi et al., (2017).

Conta com propriedade hidratante, mantendo a concentração interna celular equilibrada em que uma alteração desta pode levar à perda de água, isto é, ressecamento da pele, neutraliza os radicais livres, uma vez que protege a pele contra os raios UVA e UVB. Se tem diferentes apresentações do AH em termos de viscosidades para linhas finas, rugas superficiais e rugas profundas. Tem-se ainda, o AH *skinbooster* são tratamentos de

medicina estética que usam as propriedades hidrofílicas do ácido hialurônico para reidratar profundamente a pele. Na pele jovem (antes dos 40 anos): a pele ainda tem apenas algumas rugas, mas começa a perder tom e elasticidade. Neste tipo de pele, os *skinboosters* ajudam a prevenir a flacidez da pele e retardam o aparecimento de rugas, proporcionando à pele hidratação e tom.

Destaca-se, de acordo com Suh et al. (2017), que a referida abordagem de tratamento não causa danos às estruturas anatômicas importantes e ativa os processos fisiológicos regenerativos, de fato. Desde sua criação, o referido método de tratamento tem sido aperfeiçoado de modo reformular a dinâmica e revolucionado, baseando-se em novas conquistas clínicas científicas e tecnológicas. Nos últimos anos, as técnicas de aumento de tecido mole profundo estão disponíveis, permitindo tratamentos causais e proporcionais para harmonizar os efeitos estruturais do envelhecimento na totalidade da face.

Diversos aspectos precisam ser considerados na escolha do AH como: a análise da compatibilidade biológica, a segurança da forma de aplicação no paciente, o equilíbrio no local da aplicação, apresentar baixo risco de possíveis efeitos adversos, apresentar mínimas reações inflamatórias, não utilizar substâncias que sejam carcinogênicas, apresentar facilidade na aplicação, primar por uma proposta que produza resultados o mais natural possível, baixa imunogenicidade, a procedência da obtenção do produto e a viabilidade do custo para o paciente. Tratam-se de alguns fatores a serem observados para ser usados de modo positivo com preenchedores dérmicos, uma vez que o AH cumpre todos os requisitos, reforçando a sua aceitabilidade na comunidade científica (PONZO, 2017).

Destaca-se que o AH precisa contar com massa molar adequada para sua aplicação, devendo apresentar um nível elevado de pureza, pois as moléculas que possuem um expressivo peso molecular podem desencadear comportamentos de reações granulosas de corpo estranho, em seguida da aplicação das injeções intradérmica como elucidam Wollina e Goldman (2017). Dado esse fato de as moléculas iniciais contarem com meia-vida e não sendo estabilizadas nas primeiras 24 horas, a técnica foi aprimorada com o cross-linking para maior estabilidade e do tempo clínico do AH nos pacientes.

Lima e Soares (2020) reforçam que o procedimento realizado com o AH não exige cuidados de elevada complexidade, ele não tem interferência direta na rotina dos pacientes que fazem seu uso. Logo depois da aplicação da referida substância, é admitido o uso do gelo na região de aplicação. Considera-se como uma das suas contraindicações, a realização de exercícios físicos e exposição solar e outras fontes de calor. Em geral, a recomendação média de aplicação do AH em uma mesma área anatômica é de 1 ml, o máximo dentro de uma margem indicada de segurança é de 2 ml. Cerca de 80% dos pacientes submetidos ao procedimento em estudo, considera-se que 1 ml do produto, é o suficiente (LIMA; SOARES, 2020).

Contudo, quando observado que a quantidade supracitada do AH não foi o bastante

para o alcance de um resultado satisfatório é preciso proceder com nova aplicação em outra sessão, de modo alcançar um resultado esperado com uma boa margem de segurança.

Com vistas a obtenção de maior e melhor conforto para o paciente, Jeong et al., (2018) sustentam que se deve realizar uma anamnese cuidadosa e admitir um pré-tratamento com anestésicos tópicos por 30 minutos antes do procedimento. Procedimentos que antecedem a aplicação do AH abrangem a efetivação de assepsias com clorexidina alcoólica a 4%. Existem algumas marcas de AH que contêm em seus componentes, anestésicos como é o caso da lidocaína, e nesses casos, dispensam-se o uso tópico de outros anestésicos suficiente (LIMA; SOARES, 2020).

Face às formas moleculares que são vistas em sua composição, verifica-se que sua consistência possui aspecto gelatinosa e densa, desse modo, no tecido epitelial, em específico na derme, o AH reage como um preenchedor de espaços, reduzindo possíveis choques, ofertando a estabilização e contribuindo com as propriedades elásticas ao formar uma rede de estruturas helicoidais. Os procedimentos de aplicação de toxina botulínica e preenchimento cutâneo não são definidos como processos cirúrgicos. Observando o parecer definido pela Comissão Especial, ela considerada qualificada em elaboração de estudos quanto a modificação da atual resolução acerca das substâncias como mencionados na Biomedicina (CASTRO; ALCÂNTARA, 2019).

Scardovi et al., (2017) assinalam que o AH na forma de gel injetável apresenta respostas ótimas na abordagem estética na correção das ríides, melhora de contorno facial e restituição do volume facial. Em uma pesquisa de amostra, descreve-se a aplicação do AH no preenchimento dos “sulcos nasojugais, nos sulcos nasogenianos, na região periocular, na região da glabella, no aumento do volume labial, região malar, linha de marionete, mandibular, mento, pescoço e mãos, cicatriz”, e seu uso pode ser também ampliado na rinomodelação. Os autores defendem que é preciso ater-se sempre ao uso e ao volume do AH a ser aplicado dependendo das profundidades dos sulcos presentes em cada paciente (SCARDOVI et al., 2017).

Suh et al., (2017), lembram que a composição do AH conta com igual concentração independente da fonte, entretanto, a conformidade das suas propriedades elásticas e viscosas tem correspondência direta com a sua massa molar. O AH é corrompido na derme e metabolizado no fígado, apresentando como resultado a água e o CO₂. Os autores relatam que à medida que ele vai sendo aplicado, segue também se degradando, porém, as moléculas de água seguem se ligando ao AH remanescente, dando forma ao processo de isovolumétrica, ou seja, ainda que se tenha a absorção do preenchedor, permanece sendo um aspecto positivo no resultado estético, dado que existe uma ascendência na ligação da água à trama de AH com menor concentração (SUH et al., 2017).

Quando se tem um restabelecimento do AH nas camadas epiteliais, se tem a reconstituição da compensação hídrica, onde é filtrado e regulado a disposição de proteínas na pele e constitui-se um ambiente físico onde acontece a movimentação celular, com isso

ocorre a contribuição da melhoria da estrutura e elasticidade da pele, suavizando as linhas de expressão (CASTRO; ALCÂNTARA, 2019).

Segundo Walker et al., (2020) e Wollina e Goldman (2017), o profissional precisa realizar a anamnese por completo, zelando por uma avaliação rigorosa dos possíveis antecedentes de alergias, além dos medicamentos, refletindo sobre os benefícios e primando por uma comunicação clara e transparente ao paciente sobre os possíveis riscos, além de discutir com ele, as expectativas esperadas. É imprescindível requerer a assinatura do paciente, no que se diz respeito ao termo de consentimento e proceder com o registro fotográfico da condição de antes e depois da aplicação do AH.

Em situações que se fizer necessário, considerando a permissão dada na sua forma escrita pelo médico, Maia e Salvi (2019) elucidam a orientação de interrupção temporária de anticoagulantes e anti-inflamatórios não hormonais em um intervalo que pode variar de 7 a 10 antes do procedimento, para desta maneira, reduzir o sangramento. Após a técnica, o paciente deve ser orientado a só tomar os medicamentos dois dias após o procedimento, reduzindo assim, possíveis hematomas (MAIA & SALVI, 2019).

Não obstante, Requena et al., (2011) chamam atenção para o fato de que podem ocorrer possíveis complicações em razão da inexperiência do profissional; uso inadequado da técnica ou inerente até mesmo ao produto, em que pese as formulações e concentrações distintas do AH. Os autores reforçam que a maior área de risco é a glabella, em razão de uma expressiva possibilidade de comprometimento vascular, podendo resultar em necrose tecidual e, em alguns casos, podendo ocasionar até cegueira (REQUENA et al., 2011).

Santoni e Colet (2018) assinalam que os feixes vasculares supra troclear e supra orbital inervam a glabella. Os fatores desencadeadores de necrose tecidual na citada região podem ser provocados por injeção intravascular, constrição por uma elevada quantidade de AH e/ou comprometimentos vasculares, reduzindo o fornecimento do sangue no local (SANTONI & COLET, 2018).

A injeção de preenchimento tornou-se um dos procedimentos mais comumente realizados na prática cosmética dermatológica. Existem muitos tipos diferentes de preenchimentos de gel de ácido hialurônico que diferem em sua concentração de ácido hialurônico, tamanho de partícula, densidade de reticulação, duração e presença de lidocaína. Enchimentos de partículas grandes de alta densidade são recomendados para injeções dérmicas profundas, enquanto os enchimentos de partículas pequenas de baixa densidade são recomendados para linhas finas (MAIA; SALVI, 2019).

Ponzo (2017) reforça em seu estudo que ainda não se tem o material preenchedor considerado ótimo, esclarecendo que se tem diversos tipos de preenchedores faciais sendo classificados como, absorvíveis ou não absorvíveis.

Nesta mesma linha de pensamento está o estudo de Requena et al. (2011), que citaram a hidroxiapatita de cálcio como substância natural do organismo, um elemento existente nos ossos e dentes. Quando injetado no organismo, a totalidade das citadas

substâncias são absorvidas rapidamente, restando apenas as partículas que serão deterioradas mais lentamente (em cerca de 10 a 14 meses), depois ser deteriorada, a partícula provoca a produção de novo colágeno no local em que foi injetado, o que ampara o efeito total de 18 a 24 meses.

De acordo com os estudos de Maia e Salvi (2019) como indicações para injeção intradérmica deve se dar na injeção na derme média profunda para correção de rugas ou dobras faciais e rítmicas periorais e a orientação é para pacientes que tenham mais de 21 anos. Já a injeção subcutânea é orientada para a correção do déficit de volume para o dorso das mãos em pacientes com mais de 21 anos. Ponzo (2017) também destacou a correção da perda de volume relacionada à idade e para aumento da bochecha no meio da face em pacientes com mais de 25 anos.

Segundo Santoni e Colet., (2018), a injeção da hidroxiapatita de cálcio deve ser aplicada para a correção da perda de volume relacionada à idade e para aumento da bochecha no meio da face em pacientes com mais de 30 anos e a injeção submucosa é indicada para injeção nos lábios para aumento labial em pacientes com mais de 21 anos.

Entre os cuidados para a administração do AH Castro e Alcântara (2019) destacam que o AH injetável está disponível em seringas pré-carregadas de vários tamanhos, e a concentração depende da marca específica escolhida. A preparação do local deve incluir a remoção de qualquer maquiagem e limpeza com um agente antisséptico, geralmente álcool isopropílico ou clorexidina. Já Pappazian et al., (2018) reforçam que a técnica deve ser o mais asséptica possível para prevenir biofilme e cita que a redução da dor no local da injeção pode ser obtida por meio de anestésicos tópicos ou injetáveis, bloqueios de nervos, compressas de gelo e técnicas de distração.

O preenchimento de AH injetado na derme média a profunda e as técnicas incluem punção em série, rosqueamento linear, leque e hachura cruzada como descrevem Scardovi et al., (2017). A técnica usada depende do local da injeção e do problema específico abordado e os autores citam que o aumento do lábio requer uma injeção na submucosa. Os locais de injeção comuns são lábios, dobras nas labiais, linhas glabellares e rugas faciais periorbitais e generalizadas (CASTRO; ALCÂNTARA, 2019).

Requena et al. (2011) relataram que os efeitos adversos mais comuns associados ao preenchimento com AH são dor, hematomas, vermelhidão, coceira e inchaço. Esses efeitos colaterais são autolimitados e geralmente não duram mais do que sete dias segundo os autores que destacam que o paciente pode mitigá-los aplicando uma bolsa de gelo no local da injeção, permanecendo em pé e, 1 semana antes do procedimento, interrompendo medicamentos ou suplementos que aumentam o risco de sangramento, por exemplo, aspirina, medicamentos anti-inflamatórios não esteroides, vitamina E, óleos de peixe, erva de São João e ginkgo biloba.

Segundo Walker et al. (2020), os efeitos colaterais raros para a injeção de ácido hialurônico em gel, incluem infecção, necrose do tecido, corpo estranho granulomatoso e

ativação do herpes labial. A infecção acontece em razão da inoculação bacteriana no local da injeção, que pode ser evitada com técnica asséptica adequada. Os estudos de Suh et al., (2017), também descreveram que a necrose do tecido é provocada pela oclusão vascular em razão da injeção intra- arterial de preenchimento de AH e destacaram a importância de compreender a anatomia e vascularização facial, bem como realizar um teste de aspiração de sangue antes de injetar o produto.

Na mesma linha de raciocínio, o estudo de Pappazian et al., (2018) menciona os efeitos adversos do AH nas mesmas condições supracitadas de necrose tecidual e sustentam que, se houver suspeita da mencionada complicação adversa, a hialuronidase deve ser aplicada imediatamente, que irá dissolver as partículas do gel de AH.

Jeong et al., (2018), consideram que a reação granulomatosa de corpo estranho tem sido uma reação raramente documentada à injeção de AH e os autores reforçam que esta pode ser causada por uma reação a impurezas bacterianas remanescentes do processo de produção. Na histologia, os autores lembram que células gigantes multinucleadas podem ser visíveis no local da injeção onde está ocorrendo a reação granulomatosa de corpo estranho.

Contudo, nos últimos anos, o processo de purificação do AH melhorou significativamente, resultando em menos casos de reações de hipersensibilidade (CASTRO; ALCÂNTARA, 2019)

Ao realizar injeções labiais, Santoni e Colet.,(2018) assinalam que é crucial saber se o paciente tem histórico de infecção pelo vírus herpes simplex ou histórico de reativação do vírus herpes simplex após uma injeção de preenchimento anterior. Os autores ressaltam que o trauma causado pela injeção pode levar à reativação do vírus; isso é evitável e tratado com aciclovir oral.

Em síntese, ao correlacionar os estudos de Suh et al. (2017), observa-se que as contraindicações para o uso de preenchimento de ácido hialurônico incluem: hipersensibilidade ao ácido hialurônico ou a qualquer um dos componentes da formulação; história de reação alérgica grave ou anafilaxia ao AH; reação de hipersensibilidade a proteínas de bactérias gram-positivas (para produtos derivados de origem bacteriana); reação de hipersensibilidade à lidocaína (para produtos que contêm lidocaína); transtorno de sangramento e injeção em locais diferentes dos locais recomendados pela rotulagem.

Vale destacar os estudos de Pappazian et al., (2018) que citam os efeitos adversos do preenchimento com AH serem reversíveis tais como ocorre com a hialuronidase, a título de exemplo, uma enzima que decompõe o ácido hialurônico nativo e injetado. A hialuronidase é particularmente útil quando a determinação é que a injeção de preenchimento foi muito superficial, o que é evidenciado por uma descoloração azulada. É fundamental orientar o paciente de que o tratamento com ácido hialurônico não é permanente e seus resultados podem durar de 8 a 16 semanas, contudo, válido lembrar que o prazo depende do tipo, para o preenchimento dérmico.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Não restam dúvidas de que as pessoas, em diversos países ao redor do mundo, se mostram cada vez mais exigentes sobre o que consideram uma face harmônica, definida por critérios impostos pela sociedade, sendo condição para elevar a autoestima de um indivíduo, reforçando uma sensação de confiança e personalidade àqueles que estão em seu redor.

O fator estético vem ocupando uma área de expressivo destaque na biomedicina moderna, concedendo realizações de expectativas estéticas dos pacientes. A definição da estética facial é imensurável, com concepções psicológicas, sociológicas, filosóficas, morais e científicas. A estética traz consigo um conceito amplo que é envolvido em forte influência acerca da vida humana.

As indicações de aplicação mais comuns são para uso estético, cosmético e para uso intra-articular, embora muitas outras formas oftálmicas e tópicas também estejam disponíveis. Os preenchimentos em gel de ácido hialurônico são injetados para restaurar o volume perdido devido à idade ou doença, fornecer o contorno facial e ajudar a manter a face mais harmônica.

Neste sentido é válido mencionar que a busca crescente por intervenções estéticas levou a uma ampla variedade de preenchimentos, o que acabou por também possibilitar o crescimento das alternativas para este fim. Contudo deve-se considerar a existência de aspectos que um preenchedor facial precisa ter: não ser infeccioso, não pirogênico, biocompatível, de aplicação simplificada, não migratório, gerar o menor desconforto e dor no decorrer e/ou após o procedimento, possuir longa duração, aparência natural tão logo ocorra o procedimento e custo acessível.

Conclui-se que o preenchimento é um procedimento que exige cuidados para evitar os efeitos adversos, dado que o paciente é submetido à analgesia local e em curto intervalo de tempo pode retomar suas atividades rotineiras exibindo somente inchaço e vermelhidão na região da aplicação que desvanece de forma natural. O referido preenchimento facial com AH vem se consolidando como intervenção bastante eficaz e segura, oferecendo resultados satisfatórios melhorando o aspecto de linhas de expressão e até mesmo remodelando expressões não condizentes com a harmonia facial.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, A. D., et al. Diagnóstico e tratamento dos eventos adversos do ácido hialurônico: recomendações de consenso do painel de especialistas da América Latina - **Surg Cosmet Dermatol** 2017;9(3):204-13.

ALMEIDA ART, SAMPAIO GAA. Ácido hialurônico no rejuvenescimento do terço superior da face: revisão e atualização - Parte 1. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, São Paulo, v.8, n.2, p.148-153, 2016.

AGOSTINI T, SILVA D. **Ácido hialurônico**: princípio ativo de produtos cosméticos. Santa Catarina, 2010.

BERNARDES IN, COLI BA, MACHADO MG, et al. Preenchimento com ácido hialurônico: revisão de literatura. **Saúde em Foco**. 2018; 10:603-612.

BERTUCCI V, LYNDE CB. Current Concepts in the Use of Small-Particle Hyaluronic Acid. **Plastic and Reconstructive Sugery**. 2015;136(5):132-138.

COSTA, A. Características reológicas de preenchedores dérmicos à base de ácido hialurônico antes e após passagem através de agulhas - **Surg Cosmet Dermatol**; 5(1):88 -91. 2013.

CROCCO EI, et al. Eventos adversos do ácido hialurônico injetável. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, São Paulo, v.4, n.3, p.259-263, 2012.

CASTRO, Marcelo Borges de; ALCÂNTARA, Guizelle Aparecida de. Efeitos adversos no uso do ácido hialurônico injetável em preenchimentos faciais. **Braz. J. Hea. Rev.**, Curitiba, v. 3, n. 2, p.2995- 3005. 2019.

FERREIRA NR, CAPOBIANCO MP. Uso do ácido hialurônico na prevenção do envelhecimento facial. **Revista Científica UNILAGO**. 2016;1(1):1-10

JEONG, K.H., et al., Efficacy and durability of hyaluronic acid fillers for malar enhancement: a prospective, randomized, split-face clinical controlled trial. **J Cosmet Laser Ther**, 2018. 37(1): p. 25-31.

LIMA, Natália Barbosa de; SOARES, Marília de Lima. Uso de bioestimuladores de colágeno na harmonização orofacial. Portal de **Revistas Da Usp**. Pesquisa Clínica e Laboratorial. 2020. jan. São Paulo. V.1; p.116-128.

MAIA IEF, SALVI JO. O uso do Ácido Hialurônico na Harmonização Facial: uma breve revisão. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research – BJSCR**. 2018;23(2):135-139.

MONTEIRO E. Envelhecimento facial: perda de volume e reposição com ácido hialurônico. **Copyright Moreira Jr**. Editora. 2010;67(8):299-303.

MONTEIRO E O. Tratamento de rejuvenescimento facial com ácido hialurônico não estabilizado de origem não animal aplicado na derme. Moreira Jr. Editora; 198 a 200. **Revista Brasileira de Medicina**, v. 68, nº 6, 2011.

MORAES, B. R.; BONAMI, J. A; ROMUALDO, L. Ácido Hialurônico dentro da Área de Estética e Cosmética. **Revista Saúde em Foco – Edição nº 9**. 2017.

PAPAZIAN, Marta Fernandes et al. Principais aspectos dos preenchedores faciais. **REVISTA FAIPE, [S.l.]**, v. 8, n. 1, p. 101-116, sep. 2018.

PONZO, M.G., A. CARRUTHERS, S. Humphrey, Corrective Hyaluronic Acid Fillers and Combination Cosmetic Treatments for Facial Cutaneous Defects Due to Autoimmune Connective Tissue Diseases: A Retrospective Review. **Dermatol Surg**, 2017. 43(4): p. 605-608.

REQUENA L, REQUENA C, CHRISTENSEN L, ZIMMERMANN US, KUTZNER H, CERRONI L.. Adverse reactions to injectable soft tissue fillers. **J Am Acad Dermatol**. 2011;64(1):5-7.

RIOS M. **Harmonização orofacial**: um novo conceito. São Paulo: Artes Médicas, 2017.

SANTONI, Mônica Taisa Scher; COLET, Christiane Fátima. Uso de ácido hialurônico injetável na estética facial: Uma revisão da literatura. **Revista Curso de Pós-Graduação em Estética da Saúde**, do Departamento de Ciências da Vida – DCVida da Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul – UNIJUÍ. 2018.

SCARDOVI, Silvio; GOGLIAN, Andrea; GENDRA, Paula; GENDRA, Cecília. Clinical study of the efficacy, duration and adverse effects of hyaluronic acid implants in the oral-maxillofacial area. **Estomatol**; 19(30): 78-91, dic 2017.

SUH, J.H., et al., A multicenter, randomized, double-blind clinical study to evaluate the efficacy and safety of a new monophasic hyaluronic acid filler with lidocaine 0.3% in the correction of nasolabial fold. **J Cosmet Dermatol**, 2017.

TAMURA, Bhertha M. Topografia facial das áreas de injeção de preenchedores e seus riscos. **Surg Cosmet Dermatol** 2013; 5(3): 234~8. Disponível em:. Acesso em: 10 de nov. de 2021.

VAN DYKE S, HAYS GP, CAGLIA AE, CAGLIA M. Severe Acute Local Reactions to a Hyaluronic Acid-derived Dermal Filler. **J Clin Aesthet Dermatol**. 2010;3(5):32-5

WALKER, Kendra; BASEHORE, Brandon M.; GOYAL, Amandeep; BANSAL, Pankaj; ZITO, Patrick M.. Hyaluronic Acid National Center for Biotechnology Information, U.S. **National Library of Medicine**. 2020. StatPearls Publishing LLC.

WOLLINA, U.; A. Goldman, Botulinum toxin A and/or soft tissue fillers for facial rehabilitation. **Wien Med Wochenschr**, 2017. 167 (3-4): p. 92-95.

VACINAS, AVANÇOS BIOTECNOLÓGICOS E O PAPEL DO BIOMÉDICO

Data de aceite: 03/07/2023

João Vitor de Souza Lima

Departamento de Biomedicina – Centro
Universitário das Faculdades Integradas
de Ourinhos – Unifio, Ourinhos, SP, Brasil
ORCID: 0000-0002-5071-7769

Luciano Lobo Gatti

Departamento de Biomedicina – Centro
Universitário das Faculdades Integradas
de Ourinhos – Unifio, Ourinhos, SP, Brasil
ORCID: 0000-0003-2723-3173

Douglas Fernandes da Silva

Departamento de Biomedicina – Centro
Universitário das Faculdades Integradas
de Ourinhos – Unifio, Ourinhos, SP, Brasil
ORCID: 0000-0002-0252-1112

RESUMO: As vacinas são um dos maiores avanços da medicina na prevenção de doenças infecciosas. Tradicionalmente, as vacinas são produzidas a partir de vírus ou bactérias atenuados ou inativados; no entanto, novas tecnologias estão sendo desenvolvidas para produzir vacinas mais seguras e eficazes. Uma dessas tecnologias é a vacina de RNA mensageiro (mRNA), que consiste em fornecer uma mensagem genética para as células do corpo produzirem uma proteína viral específica, que estimula

uma resposta imunológica; usada na produção das vacinas contra a SARS-CoV-2 ou COVID-19, como a Pfizer-BioNTech e a Moderna. Outra tecnologia emergente é a vacina de vetor viral, que usa um vírus inofensivo como vetor para transportar uma proteína viral específica para as células do corpo, desencadeando uma resposta imunológica. Essa tecnologia foi usada na produção da vacina da AstraZeneca/Oxford. Os biomédicos desempenham um papel fundamental na pesquisa, desenvolvimento e produção de vacinas, através dos ensaios clínicos, testes de segurança, avaliações de eficácia e trabalham em colaboração com outros profissionais de saúde para garantir a segurança e eficácia das vacinas. Este capítulo buscou levantar na bibliografia informação sobre as vacinas, novas tecnologias e biotecnologias na sua produção, assim como a atuação do profissional biomédico. A compreensão dessas novas tecnologias é essencial para o aprimoramento da produção desse imunizante e para o combate eficaz de doenças infecciosas no mundo atual.

PALAVRAS CHAVES: Vacinação; Imunização; Biotecnologia; Biomédico.

VACCINES, BIOTECHNOLOGICAL ADVANCES, AND THE ROLE OF THE BIOMEDICIAN

ABSTRACT: Vaccines are one of the greatest advances in medicine in preventing infectious diseases. Traditionally, vaccines are produced from attenuated or inactivated viruses or bacteria; however, new technologies are being developed to produce safer and more effective vaccines. One of these technologies is the messenger RNA (mRNA) vaccine, which consists of providing a genetic message for the body's cells to produce a specific viral protein, which stimulates an immune response; used in the production of vaccines against SARS-CoV-2 or COVID-19, such as Pfizer-BioNTech and Moderna. Another emerging technology is the viral vector vaccine, which uses a harmless virus as a vector to deliver a specific viral protein into the body's cells, triggering an immune response. This technology was used in the production of the AstraZeneca/Oxford vaccine. Biomedical play a key role in vaccine research, development, and production, through clinical trials, safety testing, efficacy evaluations and working collaboratively with other healthcare professionals to ensure the safety and efficacy of vaccines. This chapter sought to raise information in the bibliography on vaccines, new technologies and biotechnologies in their production, as well as the performance of the biomedical professional. Understanding these new technologies is essential for improving the production of this immunizer and for effectively combating infectious diseases in today's world.

KEYWORDS: Vaccination; Immunization; Biotechnology; Biomedical.

1 | INTRODUÇÃO

As vacinas são importantes ferramentas de prevenção e controle de doenças infecciosas, que são responsáveis por uma grande carga de morbidade e mortalidade em todo o mundo (1) o estudo das tecnologias de vacinas é fundamental para identificar estratégias de prevenção e controle mais eficazes, incluindo novos métodos de produção, entrega e administração.

A vacinação é um dos métodos mais eficazes para prevenir doenças infecciosas e erradicar epidemias (2). Através da estimulação do sistema imunológico, as vacinas conseguem prevenir doenças graves, reduzir a morbidade e mortalidade, além de economizar recursos financeiros e humanos (3). Desta forma, a pesquisa e desenvolvimento de novas tecnologias para produção de vacinas são tão importantes para a saúde pública.

A vacinação é uma das ações mais eficazes para eliminação e controle das doenças transmissíveis, seu contexto histórico remete ao vírus da varíola que afetou a população no século X (4) e acordo com os mesmos autores, essa metodologia configura-se como a estratégia mais eficaz para a prevenção de diversas doenças infecciosas, gerando um impacto benéfico significativo na saúde populacional. No contexto brasileiro, um dos objetivos primordiais do Programa Nacional de Imunizações (PNI) é atingir elevadas coberturas populacionais mediante a oferta universal e equitativa de vacinas em todo o território nacional (5).

Nos últimos anos, observou-se diminuição nas coberturas vacinais no país, com redução, entre 2006 e 2016, principalmente na cobertura vacinal da BCG (Bacilo Calmette-Guérin), poliomielite e tríplice viral, especialmente em regiões de maior vulnerabilidade (6). Lima *et al.* (2) afirmaram por meio dos seus estudos que a vacinação é a forma mais eficiente e econômica de prevenir doenças, assim sendo, é imprescindível um incremento substancial nos investimentos dedicados a essa metodologia, tanto em termos de pesquisa quanto em relação à disseminação de informações verídicas acerca de sua relevância.

Contudo, o acesso à imunização é influenciado por fatores de natureza econômica, uma vez que sua indústria está inserida no subsistema de base química e biotecnológica do COMPLEXO ECONÔMICO-INDUSTRIAL DA SAÚDE (CEIS) e segue as características competitivas próprias desse setor. Inserido em um sistema produtivo de elevada complexidade e dinamismo tecnológico, o mercado de vacinas se caracteriza como um oligopólio diferenciado baseado na ciência, cuja indústria enfrentou um forte processo de concentração nas últimas décadas (7). De acordo com os mesmos autores, a crescente dominação das principais empresas farmacêuticas globais nesse mercado tem provocado um aumento nos custos de aquisição de vacinas, especialmente aquelas de última geração, e impôs limitações capazes de prejudicar e até mesmo impossibilitar o acesso por parte de populações, países e regiões mais vulneráveis, o que agrava as desigualdades existentes.

A indústria mundial de vacinas atravessa um novo e mais dinâmico período, pois é impulsionado pelo desenvolvimento de produtos de alto valor agregado para necessidades não atendidas em saúde, assim sendo, o segmento de vacinas voltou a figurar entre os mais promissores para a indústria farmacêutica mundial (8). Essas tecnologias, aliadas à biologia molecular, genética e imunologia, permitem que diversos profissionais capacitados da saúde possam atuar em estudos e desenvolvimento de biotecnologias associadas (9).

A produção de vacinas é uma área em constante evolução, com o desenvolvimento de novas tecnologias e abordagens que podem tornar as vacinas mais seguras, eficazes e acessíveis para a população em geral. A investigação dessas tecnologias torna-se relevante para a avaliação do seu potencial e da sua aplicabilidade em diferentes contextos, além de permitir a identificação de desafios e oportunidades para sua utilização. Nesse sentido, a pandemia ocasionada pelo coronavírus (SARS-CoV-2) enfatizou a importância das medidas de prevenção e controle de infecções em todas as áreas da saúde.

Este capítulo buscou realização de um epitome de informações que pode trazer diversas contribuições científicas, nos mais diversos níveis. No conceito teórico pode-se afirmar que permitirá a compreensão do atual cenário tecnológico que estamos vivendo e o grande avanço que ele tem mostrado associado a grande produção de vacinas no mundo e qual o papel do biomédico e no desenvolvimento de vacinas. Em ações diretas e aplicadas na atuação profissional biomédico, este trabalho pode auxiliar no desenvolvimento de diretrizes específicas para a prática biomédica que possam ser utilizadas por todos os profissionais envolvidos e garantir.

Desta forma, o material bibliográfico levantado irá permitir a promoção da saúde e divulgação de conhecimento científico, que pode ajudar a identificar implicações práticas e políticas relacionadas, auxiliando na tomada de decisões e no desenvolvimento de estratégias eficazes.

2 | CONTEXTO HISTÓRICO

A varíola é uma das doenças mais famosas em todo o mundo, e os estudos realizados na época proporcionaram um avanço científico significativo. Diversas pesquisas têm se concentrado na análise do longo histórico das epidemias de varíola na história e nas diferentes formas de prevenção contra essa doença. A vacina surgiu no final do século XVIII, quando o médico inglês Edward Jenner, a partir da observação do fenômeno de proteção contra a doença, adquirido por ordenhadores de vacas, passou a inocular pessoas ainda sãs com líquido proveniente das pústulas de vacas acometidas pela varíola bovina cowpox (10)



Figura 1. Jenner e seus dois colegas vencendo três antivacinas no Wellcome (11)

A aplicação do produto, então denominada vacina, causava erupções brandas, semelhantes às da varíola, mas protegia contra a doença humana. Das pústulas surgidas nas pessoas vacinadas era novamente retirado o produto que servia para novas inoculações. Esta prática profilática tinha como inconveniente o fato de seu efeito diminuir com o tempo. Além disso, a inoculação constante da do produto inicialmente conhecido como vacina em seres humanos causava a transmissão de diversas outras doenças como a sífilis e a tuberculose.

No século XIX, a medicina consolidou o método experimental e concebeu o

laboratório como um espaço privilegiado para novas pesquisas. Esse período testemunhou a fisiologia experimental de Claude Bernard, as pesquisas pioneiras de microbiologia de Louis Pasteur e Robert Koch, as investigações de Elie Metchnikoff que respaldaram a imunologia, bem como as inovações em biologia, sobretudo nas pesquisas em citologia de Virchow, todos eles marcos significativos dessa nova concepção em medicina. Durante esse período, a varíola e a vacina antivariólica foram incorporadas às disciplinas científicas, principalmente na Europa, por meio de estudos voltados para a identificação do agente causador da doença e a forma de atuação da vacina (12).

3 | INTERAÇÃO PATÓGENO E HOSPEDEIRO – BREVE REVISÃO

A história das vacinas e sua aplicação na prevenção de doenças infecciosas acumulam mais de 200 anos de dedicação e muito trabalho. Iniciada pela genialidade e pelo empirismo direcionados de médicos e pesquisadores, como Edward Jenner e Louis Pasteur, observa-se nessa área um belo exemplo do reducionismo aplicado à prática médica (13). Dessa forma, o desenvolvimento de vacinas é fundamentalmente dependente do conhecimento dos mecanismos imunológicos que estão envolvidos na resposta às infecções, bem como dos mecanismos de patogênese dessas infecções.

O primeiro contato entre o patógeno e o hospedeiro ocorre ao nível das mucosas, que representam a barreira mecânica entre os meios externo e interno, dificultando a adesão dos vírus à superfície das células epiteliais de revestimento (14). Essas células expressam diferentes receptores, reconhecem e se ligam a patógenos, iniciam processos de ativação celular e sintetizam e secretam novos peptídeos direcionados principalmente contra bactérias (15). A ativação das células epiteliais induz a formação de fatores de atração de células imunes, como neutrófilos, macrófagos, células killer e linfócitos, além de células fagocitárias como macrófagos. Desta forma, gera uma resposta inflamatória local, com seus diversos componentes, inclusive o sistema do complemento (15).

As chamadas células dendríticas são hoje reconhecidas como as mais importantes apresentadoras de antígenos para a indução de resposta imune tanto para as células CD8+ (citotóxicas e capazes de destruir células infectadas com vírus) como para as células CD4+ T-helper, constituindo essas duas a base da imunidade celular. As células dendríticas distribuídas ao longo da pele e principalmente das mucosas são capazes de capturar e processar antígenos, carregando-os para nódulos linfáticos (16).

Esses conhecimentos e o sucesso da vacina oral contra a poliomielite levaram à criação de novas propostas de vacinação através da aplicação de vacinas diretamente na pele e mucosas, como as vacinas experimentais contra a influenza e o sarampo por via nasal, a utilização da via vaginal na imunização contra o herpes simplex e a via oral para a Hepatites E(15).

4 | DOENÇAS COMBATIDAS PELAS VACINAS

Como já apresentado, as vacinas são um dos maiores avanços da medicina moderna, capazes de prevenir uma variedade de doenças infecciosas e proteger a saúde da população em geral. Existem diversas doenças tratadas com vacina, cada uma com suas próprias características e formas de prevenção(17). Uma das primeiras doenças tratadas com vacina foi a varíola, uma infecção altamente contagiosa que já foi responsável por milhões de mortes em todo o mundo.

A vacinação em massa foi fundamental para erradicar a varíola, que foi declarada oficialmente extinta em 1980. A poliomielite, conhecida como paralisia infantil, é outra enfermidade que pode ser prevenida por meio de vacinação. A vacina contra a poliomielite é altamente eficaz e desempenha um papel fundamental na erradicação da doença em muitos países. Segundo os autores(18) . Em 1948, John Enders e sua equipe iniciaram experiências que os levaram a cultivar o vírus da poliomielite em outros tecidos que não os nervosos. No início da década de 1950, cientistas concluíram que o poliovírus apenas ocasionalmente atacava os tecidos nervosos. A poliomielite, antes classificada como doença neurológica de contágio respiratório, passou a ser classificada como doença entérica. A partir desses novos conhecimentos, a possibilidade de uma vacina tornou-se real (18).

O sucesso da estratégia da Organização Mundial da Saúde (OMS) para erradicar a pólio ficou evidente pela imensa redução no número de casos da doença em todo o mundo. Em 2000, foram confirmados apenas 784 casos de paralisia pelos vírus selvagens em 20 países, mas, mostrando assim a eficiência da vacinação no mundo (19).

A mesma metodologia é importante para prevenir doenças como sarampo, rubéola e caxumba, todas elas altamente contagiosas e potencialmente graves. A tríplice viral, que protege contra essas três doenças, é uma das vacinas mais importantes para crianças e adultos.

A hepatite B, uma doença viral que afeta o fígado, também pode ser prevenida por meio de vacinação. A vacina contra a hepatite B é segura e eficaz, e é recomendada para todas as crianças e adultos que não foram vacinados anteriormente. Já em 2008 os autores Garcia & Facchini (20) mostraram em seus estudos a importância da vacinação contra a hepatite B para recém-nascidos, adolescentes até 19 anos e pessoas com risco acrescido para adquirir a infecção no Brasil. A vacina é administrada em três doses (0, 1 e 6 meses), sendo a realização do esquema vacinal completo necessária para a imunização. Contudo, aproximadamente 10% a 20% dos indivíduos vacinados não alcançam os títulos protetores de anticorpos 7. Para os trabalhadores da saúde, o Ministério da Saúde recomenda que, 30 dias após a administração da última dose do esquema vacinal contra a hepatite B, sejam realizados exames sorológicos para controle dos títulos de anticorpos.

Difteria, tétano, coqueluche, meningite, febre amarela, influenza e muitas outras doenças podem ser tratadas com vacinas. Cada uma delas apresenta suas próprias

características e formas de prevenção, mas todas podem ser prevenidas ou minimizadas por meio da vacinação (21).

Torna-se importante lembrar que as vacinas são seguras e altamente eficazes na prevenção de doenças infecciosas. A vacinação em massa é fundamental para proteger a saúde da população e prevenir a propagação de doenças graves. Por isso, é importante que todos os indivíduos recebam as vacinas recomendadas para sua faixa etária e histórico de vacinação, contribuindo para a saúde coletiva e individual.

5 | NOVAS TECNOLOGIAS PARA O PREPARO DE VACINAS

O avanço da biologia molecular permitiu reconhecer algumas mutações envolvidas com a modificação de virulência de alguns vírus, como o da poliomielite, sendo este o mais bem estudado desse ponto de vista.

Novas tecnologias em saúde, tais como novos medicamentos, produtos, equipamentos e vacinas, são constantemente produzidas. O desenvolvimento tradicional de novas tecnologias em saúde é um processo demorado e de alto custo, incluindo as fases de desenvolvimento pré-clínico (estudos in vitro e em modelos animais) e estudos clínicos de fase 1, 2 e 3. Somente após a conclusão dos estudos clínicos, o registro de novas tecnologias pode ser solicitado junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), que dispõe de uma equipe técnica responsável por avaliar e autorizar ou não a entrada da nova tecnologia no mercado brasileiro (22).

Segundo os autores Sandoval et al. (23) a vacinação reduziu significativamente as doenças infecciosas. Com efeito, a Organização Mundial de Saúde (OMS) demonstrou que as vacinas são mais seguras do que os medicamentos terapêuticos.

As vacinas previnem infecções e incapacidades, salvam vidas e representam uma boa avaliação das intervenções de saúde. Vacinas com vírus vivos atenuados; vírus inativados ou mortos; toxóide, ou outro mecanismo, demonstraram seus benefícios, erradicando doenças como poliomielite, sarampo e varíola (23).

5.1 Vacinas de vírus inativados:

Essa tecnologia envolve o uso de vírus que foram inativados por tratamento com produtos químicos ou por radiação. Esses vírus não são capazes de causar doenças, mas ainda podem estimular o sistema imunológico a produzir uma resposta protetora (24). Tecnologias tradicionais de produção de vacinas como as de vírus vivos atenuados e inativados vêm sendo utilizadas em diversos ensaios clínicos. Desta forma, preocupações com a biossegurança de vacinas atenuadas têm dificultado os estudos com essa plataforma, e algumas vacinas inativadas já estão em fase 3 de testes.

A vacina do laboratório chinês Sinovac, como por exemplo, utiliza a plataforma

clássica de vírus inativado, com cultivo celular do vírus em células vero com posterior inativação (25). No Brasil, estabeleceu parceria com o governo do Estado de São Paulo, através do Instituto Butantan, e está sendo testada em profissionais de saúde de 12 centros brasileiros.

O estudo de fase 1 e 2, publicado no início de agosto do ano de 2020 pelos autores Lima *et al.* (26) testou diferentes esquemas com doses e intervalos de aplicação variáveis, mostrando soroconversão em 100% dos avaliados no estudo de fase 1 e nos que receberam uma segunda dose com 21 dias nos estudos de fase 2. Segundo os mesmos autores, ocorreu baixas taxas de efeitos adversos e a vacina foi aprovada para uso emergencial em profissionais de saúde na China.

5.2 Vacinas de vírus vivos atenuados:

As vacinas atenuadas, também chamadas de vacinas de vírus atenuado, são produzidas pela geração de uma versão geneticamente enfraquecida do vírus que se replica em uma medida limitada, não causando nenhuma doença, mas induzindo respostas imunes semelhantes às induzidas por infecção natural (27). A diminuição da virulência (atenuação) pode ser alcançada adaptando o vírus a condições desfavoráveis, por exemplo, crescimento a temperatura mais baixa, crescimento em células não humanas ou por modificação racional do vírus pela modificação de códons ou pela exclusão de genes responsáveis por neutralizar o reconhecimento imunológico inato (28).

Segundo os autores Biazzone *et al.* (29) uma vantagem importante dessas vacinas é que elas podem ser aplicadas por via intranasal, após as quais induzem respostas imunes nas mucosas e podem proteger o trato respiratório superior, o principal portal de entrada do vírus. Em adição, como o vírus está se replicando no indivíduo vacinado, a resposta imune será ampla e, provavelmente, reconhecerá proteínas virais estruturais e não estruturais por meio de anticorpos e respostas imunes celulares. No entanto, as desvantagens dessas vacinas incluem preocupações de segurança e a necessidade de modificar o vírus, o que é demorado se realizado por métodos tradicionais e tecnicamente desafiador quando a genética reversa é usada (30).

5.3 Vacinas de subunidades proteicas:

As chamadas “vacinas de subunidades proteicas” (ou simplesmente “vacinas de subunidades”) são constituídas de fragmentos de proteínas ou invólucros de proteínas do coronavírus que imitam a estrutura do vírus. Atualmente, segundo os autores Leticia *et al.* (31) a Organização Mundial de Saúde (OMS) apresentou em 2021 184 vacinas em ensaios pré-clínico e 91 em ensaios clínicos, e dentre estas últimas, 29 utilizam a tecnologia de subunidade proteica.

Abaixo, na tabela 1, são apresentados alguns exemplos de trabalhos científicos que utilizaram vacinas baseadas na tecnologia de subunidades proteicas para o tratamento da COVID-19.

NOME DA VACINA	EMPRESA DESENVOLVEDORA	PAÍS DE ORIGEM	REGISTRO DO ENSAIO CLÍNICO
Nuvaxovid	Novavax	Austrália	NCT05372588
COVOVAX (formulação Novavax)	Serum Institute of India	Indonésia	NCT05433285
subunidade D614 vacina	Sanofi/GSK: SP/GSK	França	NCT05124171

Tabela 1: Vacinas para prevenir a COVID-19 baseadas em subunidades proteicas em fase 3 dos testes clínicos:

Fonte: Elaboração com base em dados obtidos em e (32) em 13/05/2023.

5.4 Vacinas de vetor viral:

Nessa tecnologia, um vírus inofensivo é modificado para carregar um gene do vírus que se deseja proteger contra. Quando a vacina é administrada, o vírus inofensivo infecta as células do corpo, que então produzem a proteína viral e estimulam uma resposta imunológica. Segundo os pesquisadores Kirk *et al.* (33). A tuberculose é um problema de saúde público pensando nisso os pesquisadores buscam novas vacinas efetivas contra que devem ter como objetivo estimular respostas robustas de células T na mucosa pulmonar para alcançar alta eficácia protetora a um novo vetor de vacina viral baseado no vírus Pichinde recombinante (33).

As tecnologias tradicionais de produção de vacinas como as de vírus vivos atenuados e inativados vêm sendo utilizadas em diversos ensaios clínicos. Preocupações com a biossegurança de vacinas atenuadas têm dificultado os estudos com essa plataforma, e algumas vacinas inativadas já estão em fase 3 de testes.

5.5 Vacinas de RNA mensageiro:

Essa tecnologia envolve a entrega de uma molécula de RNA mensageiro que instrui as células do corpo a produzir uma proteína viral específica. Essa proteína estimula uma resposta imunológica (34).

As vacinas de RNA mensageiro têm demonstrado, em geral, um excelente perfil de segurança e com boas respostas imunes celular e humoral. Tem a vantagem de serem produzidas em maior escala, por se tratar de produtos sintéticos, e a desvantagem de serem produtos que requerem conservação em congelamento. O RNA vacinal é envolto em uma camada lipídica, evitando assim, sua degradação. Até o ano de 2021, nenhuma vacina

de DNA alcançou a fase 3 em ensaios clínicos (35).

A vacina produzida pelo laboratório americano Pfizer em parceria com a empresa de biotecnologia alemã BioNTech também é baseada em mRNA e demonstrou uma boa resposta na indução de imunidade humoral e celular durante os estudos de fase 1 e 2. Os resultados obtidos revelaram títulos de anticorpos neutralizadores, em média, de 1,8 a 2,8 vezes maiores do que aqueles observados em um painel de soros humanos convalescentes da COVID-19. O estudo de fase 3 teve início em agosto do ano 2020 e envolve cerca de 30 mil participantes em países como Brasil, Argentina e Alemanha, além dos Estados Unidos (36). A figura 2 mostra os 3 passos para a criação de uma vacina de RNAm.

Os 3 passos da criação de uma vacina de RNAm

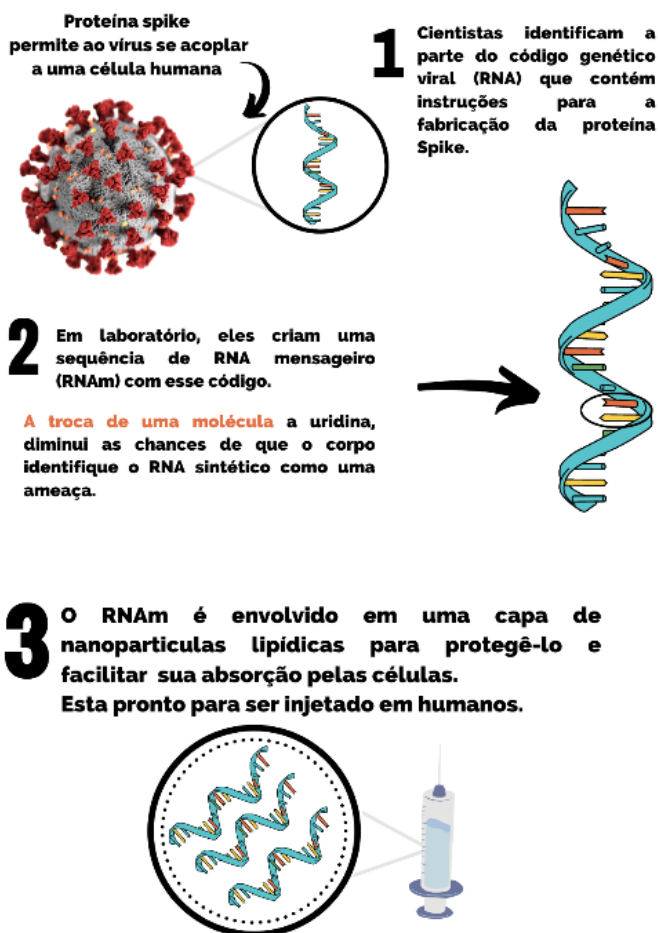


Figura 2. Etapas para a criação da vacina de RNAm.

5.6 Vacinas de DNA:

A vacina de DNA é uma nova tecnologia de imunização que utiliza um plasmídeo de DNA como vetor para expressar antígenos e estimular a resposta imune do organismo. Essa abordagem difere das vacinas tradicionais, que utilizam proteínas, vírus ou bactérias inativadas como antígenos (37). Ainda segundo os mesmos autores, o plasmídeo de DNA é um pequeno fragmento de DNA circular que pode ser introduzido nas células do organismo por meio de um processo chamado eletroporação; uma vez dentro das células, o plasmídeo de DNA é capaz de expressar o antígeno desejado, que é reconhecido pelo sistema imune como um invasor estranho e estimula a produção de anticorpos específicos para combater essa ameaça. Uma das principais vantagens da vacina de DNA é a sua capacidade de induzir uma resposta imune robusta e duradoura. Como o plasmídeo de DNA é capaz de expressar o antígeno de forma contínua, a resposta imune é mantida por um longo período. Além disso, as vacinas de DNA são mais estáveis e fáceis de armazenar do que outras vacinas, o que as torna mais acessíveis em áreas remotas e de difícil acesso (38).

Apesar das vantagens potenciais, as vacinas de DNA ainda estão em estágio inicial de desenvolvimento e apresentam alguns desafios. Uma das principais limitações é a baixa eficiência da transferência do plasmídeo de DNA para as células do organismo, o que pode resultar em uma resposta imune insuficiente. Além disso, a segurança a longo prazo das vacinas de DNA ainda precisa ser avaliada, já que há preocupações com o potencial de integração do DNA do plasmídeo no genoma do paciente. Para tanto, essa tecnologia é semelhante às vacinas de RNA mensageiro, mas em vez de entregar RNA mensageiro, a vacina entrega um pedaço de DNA que instrui as células do corpo a produzir uma proteína viral específica (39). A figura 3 mostra os passos para a criação de uma vacina de DNA.

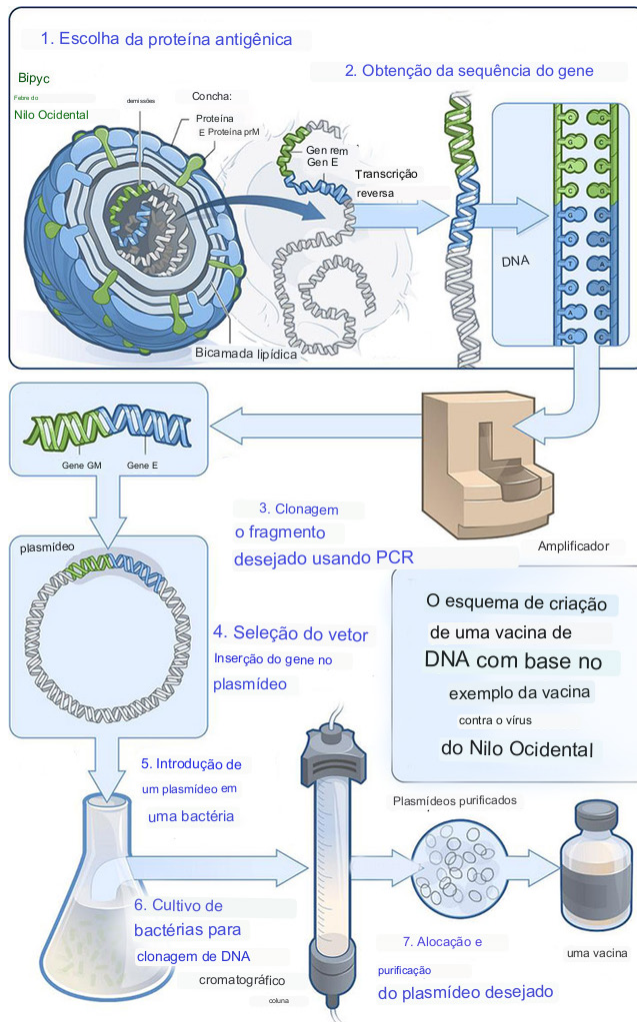


Figura 3. Apresentação da criação de uma vacina de DNA (40).

6 | QUAL O PAPEL DO BIOMÉDICO NO DESENVOLVIMENTO DE VACINAS

O papel do biomédico especializado em imunologia é estudar o mecanismo de proteção do organismo contra doenças infecciosas causadas por micro-organismos. Isso envolve uma compreensão aprofundada do sistema imunológico e dos mecanismos pelos quais ele identifica e combate invasores estrangeiros, incluindo bactérias, vírus e outros patógenos. Através de sua pesquisa e análise, o biomédico em imunologia ajuda a desenvolver novas estratégias para prevenir, diagnosticar e tratar doenças infecciosas, promovendo a saúde e o bem-estar da população. Por exemplo o estudo feito para a produção das vacinas para a COVID-19, foi preciso um tempo para se ter conhecimento do vírus, e quem faz esse processo é o imunologista (41).

A Normativa 01/2020 do Conselho Federal de Biomedicina (CFBM) estabelece que o biomédico habilitado em Imunologia, e devidamente registrado no Conselho Regional de Biomedicina, pode assumir a responsabilidade técnica de serviços que realizam vacinação humana (42). Os biomédicos desempenham um papel de suma importância no contexto atual, pois possuem a capacitação necessária para compreender áreas como biotecnologia, genética, biologia molecular e mecanismos da resposta imunológica, incluindo as ações das vacinas. Assim, graças a essa formação multidisciplinar, eles são capazes de contribuir significativamente para a pesquisa e desenvolvimento de novas terapias e tratamentos, bem como para a promoção da saúde pública e prevenção de doenças. A compreensão dos biomédicos nesses campos é fundamental para a identificação de novos avanços e abordagens inovadoras na área da saúde (43) e, por consequência, são centrais no desenvolvimento de novas abordagens para o controle de doenças infecciosas.

A relação entre as tecnologias de vacinas e os biomédicos é de suma importância para a ciência, pois as vacinas são produtos biológicos que requerem conhecimentos e habilidades especializadas para seu desenvolvimento, produção e avaliação. Os biomédicos desempenham, desta forma, um papel fundamental, contribuindo com sua experiência em áreas como biologia molecular, imunologia e farmacologia para o desenvolvimento de novas tecnologias de vacinas e aprimoramento das tecnologias existentes.

7 | QUAL O FUTURO DAS DOENÇAS NO MUNDO?

A vacinação tem sido uma das maiores conquistas da medicina moderna, tendo salvado milhões de vidas e erradicado diversas doenças em todo o mundo. No entanto, apesar dos grandes avanços, ainda há muito a ser feito no campo da vacinação, e o futuro promete trazer ainda mais inovações e melhorias. A pandemia da COVID-19 causada pelo vírus SARS-CoV-2 causou muitos danos à saúde global. Por se tratar de um vírus novo para os humanos, e sem tratamentos ou vacinas específicas, medidas clássicas, como o isolamento social, foram tomadas para impedir sua propagação (44). A pandemia da COVID-19 trouxe à tona a necessidade de desenvolver vacinas rapidamente para novos patógenos emergentes, e essa é uma área em que a biotecnologia pode desempenhar um papel fundamental. Além disso, há um esforço para expandir a imunização para populações que ainda não têm acesso às vacinas, como as populações rurais e pobres em países em desenvolvimento.

As tendências do futuro da vacinação é o desenvolvimento de vacinas mais eficazes e duradouras. A pesquisa em biotecnologia tem permitido a criação de vacinas que utilizam novas tecnologias e mecanismos de ação, como as vacinas de RNA mensageiro (mRNA) e as vacinas de vetor viral (38). Essas novas tecnologias podem permitir o desenvolvimento de vacinas mais seguras e eficazes, com maior duração da proteção contra as doenças.

A personalização das vacinas é uma outra tendência futura, assim cada indivíduo

tem uma resposta imunológica única, e as vacinas podem não funcionar igualmente bem para todas as pessoas (45). A pesquisa em genômica e imunologia pode permitir a criação de vacinas personalizadas, adaptadas às características individuais de cada paciente.

A tecnologia também pode mudar a forma como as vacinas são administradas, como foi o desenvolvimento das vacinas em spray nasal (46) ou em forma de adesivo (47), podem tornar a vacinação mais conveniente e confortável para as pessoas. Cada uma das tecnologias apresentadas tem suas próprias vantagens e desvantagens, e a escolha da tecnologia depende do tipo de vírus ou patógeno que se deseja proteger contra, bem como de outros fatores, como a facilidade de produção e a estabilidade da vacina.

A biotecnologia na produção de vacinas é promissora, com a possibilidade de novas vacinas mais eficazes e duradouras, a expansão da imunização para novas doenças e populações, a personalização das vacinas e a melhoria da forma como são administradas. A vacinação continuará sendo um pilar fundamental da saúde pública global e uma das maiores conquistas da medicina moderna.

CONCLUSÃO

As vacinas são uma das intervenções médicas mais eficazes para prevenir doenças infecciosas. Novas tecnologias têm permitido o desenvolvimento de vacinas mais seguras e eficazes, incluindo a utilização de vetores virais, RNA mensageiro e DNA recombinante, por exemplo. As vacinas são vitais na prevenção de doenças infecciosas; para tanto, os biomédicos desempenham um papel fundamental na pesquisa e desenvolvimento destes imunizantes, desde a fase de testes em animais até aos ensaios clínicos em humanos. Esses profissionais ajudam a garantir que as vacinas sejam seguras e eficazes por meio de testes rigorosos e monitoramento pós-comercialização. A pandemia COVID-19 destacou a importância das vacinas e a necessidade de novas tecnologias para ações mais rápidas e em grande escala. Com a colaboração entre cientistas, governos e organizações internacionais, observou-se o desenvolvimento de várias vacinas eficazes contra a COVID-19 em um curto espaço de tempo. As revisões bibliográficas, como a apresentada neste capítulo, são ferramentas valiosas para os pesquisadores, permitindo que eles avaliem e interpretem criticamente a literatura existente, fornecendo informações importantes para pesquisas futuras. Portanto, este material levantado deve ser considerado uma parte essencial do processo de pesquisa científica.

REFERÊNCIAS

1. WHO. VACINAS EXPLICADAS [Internet]. 2021 [citado 28 de abril de 2023]. Disponível em: <https://www.who.int/pt/news-room/feature-stories/detail/safety-of-covid-19-vaccines>

2. Lima JV de S, Nogueira LF, Piani K, Gatti LL, Silva DF da. THE IMPORTANCE OF SOCIETY'S KNOWLEDGE ABOUT VACCINATION: FAKE NEWS, HISTORICAL CONTEXT, AND LITERATURE REVIEW. Centro de Pesquisas Avançadas em Qualidade de Vida [Internet]. 2023;14(v14n2):1. Disponível em: <https://www.cpaqv.org/revista/CPAQV/ojs-2.3.7/index.php?journal=CPAQV&page=article&op=view&path%5B%5D=1120>
3. Postma M, Biundo E, Chicoye A, Devlin N, Mark Doherty T, Garcia-Ruiz AJ, et al. Capturing the value of vaccination within health technology assessment and health economics: Country analysis and priority value concepts. *Vaccine*. 26 de junho de 2022;40(30):3999–4007.
4. Fernandes TM. Vacina Antivariólica: ciência, técnica e o poder dos homens, 1808- 1920. Vacina Antivariólica: ciência, técnica e o poder dos homens, 1808- 1920. Editora FIOCRUZ; 2010.
5. Neves RG, de Oliveira Saes M, Machado KP, Duro SMS, Facchini LA. Trend in the availability of vaccines in Brazil: PMAQ-AB, 2012, 2014, and 2018. *Cad Saude Publica*. 2022;38(4).
6. Arroyo LH, Ramos ACV, Yamamura M, Weiller TH, Crispim J de A, Cartagena-Ramos D, et al. Áreas com queda da cobertura vacinal para BCG, poliomielite e tríplice viral no Brasil (2006-2016): mapas da heterogeneidade regional. *Cad Saude Publica* [Internet]. 6 de abril de 2020 [citado 6 de março de 2023];36(4):e00015619. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2020000405003&tling=pt
7. Gadelha CAG, da Costa Braga PS, Montenegro KBM, Cesário BB. Access to vaccines in Brazil and the global dynamics of the Health Economic-Industrial Complex. *Cad Saude Publica*. 2020;36.
8. Landim A, Pimentel V, Gomes R, Pieroni JP. Tendências internacionais e oportunidades para o desenvolvimento de competências tecnológicas na indústria brasileira de vacinas [Internet]. Disponível em: <http://www.bndes.gov.br/bibliotecadigital>
9. Emerick MC, Bernardo K, Montenegro M. Novas Tecnologias na Genética Humana: Avanços e Impactos para a Saúde [Internet]. 2007. Disponível em: <http://www.ghente.org>
10. LEVI GC, KALLÁS EG. Varíola, sua prevenção vacinal e ameaça como agente de bioterrorismo. *Rev Assoc Med Bras* [Internet]. dezembro de 2002 [citado 23 de abril de 2023];48(4):357–62. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302002000400045&lng=pt&nrm=iso&tling=pt
11. Cruikshank I. Jenner e seus dois colegas vencendo três antivacinas no Wellcome [Internet]. 2021 [citado 28 de abril de 2023]. Disponível em: <https://wellcomecollection.org/works/x7kbxae>
12. Teixeira LA, Almeida M de. Os primórdios da vacina antivariólica em São Paulo: uma história pouco conhecida. *Hist Cienc Saude Manguinhos* [Internet]. 2003 [citado 15 de abril de 2023];10(suppl 2):475–98. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-59702003000500003&lng=pt&tling=pt
13. Diniz M de O, Ferreira LC de S. Biotecnologia aplicada ao desenvolvimento de vacinas. *Estudos Avançados* [Internet]. 2010 [citado 1º de abril de 2023];24(70):19–30. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-40142010000300003&lng=pt&tling=pt
14. Peres NT de A, Maranhão FCA, Rossi A, Martinez-Rossi NM. Dermatofitos: interação patógeno-hospedeiro e resistência a antifúngicos. *An Bras Dermatol* [Internet]. outubro de 2010 [citado 29 de abril de 2023];85(5):657–67. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962010000500009&lng=pt&tling=pt

15. Schatzmayr HG. Novas perspectivas em vacinas virais. *Hist Cienc Saude Manguinhos* [Internet]. 2003 [citado 4 de março de 2023];10(suppl 2):655–69. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-59702003000500010&lng=pt&tlng=pt
16. Mesquita Júnior D, Araújo JAP, Catelan TTT, Souza AWS de, Cruvinel W de M, Andrade LEC, et al. Sistema imunitário - parte II: fundamentos da resposta imunológica mediada por linfócitos T e B. *Rev Bras Reumatol* [Internet]. outubro de 2010 [citado 7 de maio de 2023];50(5):552–80. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-50042010000500008&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt
17. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Programa Nacional de Imunizações [Internet]. Brasília-DF; 2003 [citado 30 de abril de 2023]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/livro_30_anos_pni.pdf
18. Campos ALV de, Nascimento DR do, Maranhão E. A história da poliomielite no Brasil e seu controle por imunização. *Hist Cienc Saude Manguinhos* [Internet]. 2003 [citado 1º de maio de 2023];10(suppl 2):573–600. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-59702003000500007&lng=pt&tlng=pt
19. Bricks LF. Vacina contra poliomielite: um novo paradigma. *Revista Paulista de Pediatria* [Internet]. junho de 2007 [citado 1º de maio de 2023];25(2):172–9. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-05822007000200013&lng=pt&tlng=pt
20. Garcia LP, Facchini LA. Vacinação contra a hepatite B entre trabalhadores da atenção básica à saúde. *Cad Saude Publica* [Internet]. maio de 2008 [citado 7 de maio de 2023];24(5):1130–40. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2008000500020&lng=pt&tlng=pt
21. ROCHA G. Doenças preveníveis por meio da vacinação [Internet]. 2022 [citado 6 de maio de 2023]. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/doencas-preveniveis-por-meio-da-vacinacao/>
22. Avelino-Silva VI, Barros Filho MTL de. Assessment of novel technologies in healthcare - off-label use of drugs and the ethics of implementation and distribution of COVID-19 vaccines. Vol. 19, *Einstein* (Sao Paulo, Brazil). NLM (Medline); 2022. p. eED6840.
23. Sandoval C, Guerrero D, Muñoz J, Godoy K, Souza-Mello V, Farias J. Effectiveness of mRNA, protein subunit vaccine and viral vectors vaccines against SARS-CoV-2 in people over 18 years old: a systematic review. Vol. 22, *Expert Review of Vaccines*. Taylor and Francis Ltd.; 2023. p. 35–53.
24. FIOCRUZ. Vacinas virais [Internet]. 2022 [citado 28 de abril de 2023]. Disponível em: <https://www.bio.fiocruz.br/index.php/br/perguntas-frequentes/perguntas-frequentes-vacinas-menu-topo/131-plataformas/1574-vacinas-virais>
25. BUTANTAN I. Entenda como funciona a tecnologia de vírus inativado usada na CoronaVac [Internet]. 2022 [citado 6 de maio de 2023]. Disponível em: <https://butantan.gov.br/covid/butantan-tira-duvida/tira-duvida-noticias/entenda-como-functiona-a-tecnologia-de-virus-inativado-usada-na-coronavac>
26. Lima EJ da F, Almeida AM, Kfoury R de Á. Vaccines for COVID-19 - state of the art. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil* [Internet]. 24 de fevereiro de 2021 [citado 16 de abril de 2023];21(suppl 1):13–9. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1519-38292021000100013&tlng=en
27. Albuquerque de LEJ, De Souza Leão Da Costa Campos SR. Vaccine development against neglected tropical diseases. Vol. 36, *Cadernos de Saude Publica*. Fundacao Oswaldo Cruz; 2020.

28. Ministério da, Saúde fundação, Instituto OC, Cruz O. Doutorado em Medicina Tropical. 2018.

29. BIAZZONO L, HAGIWARA MK, CORRÊA AR. Avaliação da resposta imune humoral em cães jovens imunizados contra a cinomose com vacina de vírus atenuado. *Braz J Vet Res Anim Sci* [Internet]. 2001 [citado 7 de maio de 2023];38(5):245–50. Disponível em: <http://www.revistas.usp.br/bjvras/issue/view/5880>

30. Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. Vol. 586, *Nature. Nature Research*; 2020. p. 516–27.

31. Ferraz LGW, Mendes C d'Urso de SM, von der Weid I, Chedid NGB. MINISTÉRIO DA ECONOMIA INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL VACINAS À BASE DE SUBUNIDADE PROTEICA PARA PREVENÇÃO DA COVID-19: Mecanismo de ação, ensaios clínicos e pedidos de patentes [Internet]. 2021. Disponível em: <https://www.wipo.int/classifications/ipc/ipcpub/>

32. Trackvaccines. VACINAS CANDIDATAS EM ENSAIOS CLÍNICOS [Internet]. 2022 [citado 28 de abril de 2023]. Disponível em: <https://covid19.trackvaccines.org/vaccines/>

33. Kirk NM, Huang Q, Vrba S, Rahman M, Block AM, Murphy H, et al. Recombinant Pichinde viral vector expressing tuberculosis antigens elicits strong T cell responses and protection in mice. *Front Immunol*. 8 de fevereiro de 2023;14.

34. PFIZER. Vacina de RNA mensageiro [Internet]. 2021 [citado 28 de abril de 2023]. Disponível em: <https://www.pfizer.com.br/noticias/ultimas-noticias/vacina-de-rna-mensageiro>

35. Lima EJ da F, Almeida AM, Kfourir R de Á. Vaccines for COVID-19 - state of the art. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil* [Internet]. 24 de fevereiro de 2021 [citado 7 de maio de 2023];21(suppl 1):13–9. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1519-38292021000100013&tlng=en

36. Bollman B, Nunna N, Bahl K, Hsiao CJ, Bennett H, Butler S, et al. An optimized messenger RNA vaccine candidate protects non-human primates from Zika virus infection. *NPJ Vaccines* [Internet]. 20 de abril de 2023;8(1):58. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41541-023-00656-4>

37. Zhang X, Yuan H, Mahmmod YS, Yang Z, Zhao M, Song Y, et al. Insight into the current *Toxoplasma gondii* DNA vaccine: a review article. Vol. 22, *Expert Review of Vaccines*. Taylor and Francis Ltd.; 2023. p. 66–89.

38. Ledesma-Feliciano C, Chapman R, Hooper JW, Elma K, Zehrung D, Brennan MB, et al. Improved DNA Vaccine Delivery with Needle-Free Injection Systems. Vol. 11, *Vaccines*. MDPI; 2023.

39. Mary L. (Nora) Disis MKAGPYLP et al. Segurança e resultados de uma vacina de DNA plasmidial que codifica o domínio intracelular ERBB2 em pacientes com câncer de mama positivo para ERBB2 em estágio avançado Um ensaio clínico não randomizado de fase 1. 3 de novembro de 2022;

40. WIKIMEDIA COMMONS. Criação de uma vacina de DNA [Internet]. 2007 [citado 12 de maio de 2023]. Disponível em: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Making_of_a_DNA_vaccine.jpg

41. Luiza Schiavone AG, Costa JS, Stella MR, Balduino RC, Geovana Palomino TG, Sivieri Cordeiro D. O PAPEL DO BIOMÉDICO IMUNOLOGISTA E O DESENVOLVIMENTO DE VACINAS [Internet]. Disponível em: <https://crbm5.gov.br/normativa-permite-que-biomedico-seja-rt-de-servico-de->

42. CRBM. Normativa permite que biomédico seja RT de serviço de vacinação humana. 2020.
43. Garnelo L. Aspectos socioculturais de vacinação em área indígena. *Hist Cienc Saude Manguinhos* [Internet]. março de 2011 [citado 7 de março de 2023];18(1):175–90. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-59702011000100011&lng=pt&tng=pt
44. SANTOS B de S. O futuro começa agora: Da pandemia à utopia. 2021.
45. Wu Y, FengLiangzhu. Construção assistida por biomateriais de vacinas de neoantígenos para imunoterapia personalizada contra o câncer. 19 de janeiro de 2023;
46. Chavda VP, Baviskar KP, Vaghela DA, Raut SS, Bedse AP. Nasal sprays for treating COVID-19: a scientific note. *Pharmacological Reports*. 1o de abril de 2023;
47. McMillan CL, Y Choo JJ, Idris A, Supramaniam A, Modhiran N, Amarilla AA, et al. Complete protection by a single-dose skin patch-delivered SARS-CoV-2 spike vaccine [Internet]. Vol. 7, *Sci. Adv*. 2021. Disponível em: <https://covid19.who.int>

CLAUDIANE AYRES - Possui graduação em Fisioterapia pelo Centro de Ensino Superior de Campos Gerais (2012). Recebeu diploma de mérito acadêmico, conquistando o primeiro lugar geral da turma de formandos 2012, do curso de Fisioterapia do Centro Superior do Campos Gerais- CESCAGE. Mestre em Ciências Biomédicas - UEPG (2016-2018) Pós-graduada em Fisioterapia Dermatofuncional CESCAGE (2012-2013). Pós-graduada em Gerontologia- UEPG (2017-2018); Pós- graduada em Fisioterapia Cardiovascular (2017-2018); Tem experiência nas áreas de fisioterapia em de Fisioterapia em UTI (Geral, coronariana e neonatal); Fisioterapia Hospitalar, Fisioterapia em DTM e orofacial; Fisioterapia em Saúde do Idoso; Atuou como docente do curso técnico em estética do CESCAGE-2013; Atuou na área de fisioterapia hospitalar e intensivismo (UTI Geral e coronariana)- 2016- 2018; Atualmente, atua como docente em cursos profissionalizantes de estética facial, corporal e massoterapia na Ideale Cursos; Atua também como docente do curso de Fisioterapia do Centro de Ensino Superior dos Campos Gerais - CESCAGE. Atua ainda como docente do curso Tecnólogo em Estética e Cosmetolgoia - UNICESUMAR.

A

Ácido ascórbico 28, 29, 32, 35, 48

Ácido hialurônico 81, 82, 84, 86, 87, 89, 90, 91, 92, 93, 95, 96, 97, 98, 99, 100

Ácido hipúrico 1, 5, 6, 8, 9, 10

Anemia ferropriva 28, 29, 31, 32

B

Biomédico 89, 101, 103, 112, 113, 117, 118

Biotecnologia 101, 110, 113, 114, 115

E

Efeitos adversos 3, 53, 59, 81, 89, 90, 91, 92, 93, 96, 97, 98, 99, 108

Envelhecimento 82, 83, 86, 87, 90, 91, 93, 99

G

Gestão de riscos dinâmicos 64, 69, 74, 75

H

Harmonização facial 81, 83, 88, 89, 90, 91, 99

I

Imunização 101, 103, 105, 106, 111, 113, 114, 116

Indicações 81, 83, 89, 90, 96, 98

P

Pele 2, 3, 4, 5, 53, 59, 82, 83, 86, 87, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 105

Postos de combustíveis 1

Projeto de DAVs 64

R

Rejuvenescimento facial 90, 99

S

Segurança inerente 64, 69, 70, 71, 76

Sulfato ferroso 28, 29, 31, 32, 34, 35, 36, 37, 38, 40, 43, 44, 45, 46, 47, 48

T

Tolueno 1, 2, 3, 4, 5, 9, 10

V

Vacinação 101, 102, 103, 105, 106, 107, 113, 114, 116, 118

Vias de exposição 3

A DINÂMICA DO CONHECIMENTO BIOMÉDICO 2

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

A DINÂMICA DO CONHECIMENTO BIOMÉDICO 2

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