



A Produção do  
Conhecimento  
**nas Ciências  
da Saúde 4**

---

**Benedito Rodrigues da Silva Neto**  
(Organizador)

**Atena**  
Editora

Ano 2019

**Benedito Rodrigues da Silva Neto**  
(Organizador)

**A Produção do Conhecimento nas Ciências  
da Saúde**  
**4**

Atena Editora  
2019

2019 by Atena Editora

Copyright © da Atena Editora

Editora Chefe: Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Diagramação e Edição de Arte: Lorena Prestes e Geraldo Alves

Revisão: Os autores

### Conselho Editorial

- Prof. Dr. Alan Mario Zuffo – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul  
Prof. Dr. Álvaro Augusto de Borba Barreto – Universidade Federal de Pelotas  
Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná  
Prof. Dr. Antonio Isidro-Filho – Universidade de Brasília  
Profª Drª Cristina Gaio – Universidade de Lisboa  
Prof. Dr. Constantino Ribeiro de Oliveira Junior – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Profª Drª Daiane Garabeli Trojan – Universidade Norte do Paraná  
Prof. Dr. Darllan Collins da Cunha e Silva – Universidade Estadual Paulista  
Profª Drª Deusilene Souza Vieira Dall’Acqua – Universidade Federal de Rondônia  
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná  
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul  
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria  
Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná  
Profª Drª Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia  
Profª Drª Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionele delle Figlie de Maria Ausiliatrice  
Profª Drª Juliane Sant’Ana Bento – Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense  
Prof. Dr. Jorge González Aguilera – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul  
Profª Drª Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins  
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte  
Profª Drª Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Profª Drª Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão  
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará  
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista  
Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará  
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas  
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande  
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

#### Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)

P964 A produção do conhecimento nas ciências da saúde 4 [recurso eletrônico] / Organizador Benedito Rodrigues da Silva Neto. – Ponta Grossa (PR): Atena Editora, 2019. – (A Produção do Conhecimento nas Ciências da Saúde; v. 4)

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader.

Modo de acesso: World Wide Web.

Inclui bibliografia

ISBN 978-85-7247-301-9

DOI 10.22533/at.ed.019190304

1. Abordagem interdisciplinar do conhecimento. 2. Saúde – Pesquisa – Brasil. I. Silva Neto, Benedito Rodrigues da. II. Série.

CDD 610.7

Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores.

2019

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.

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

## APRESENTAÇÃO

A Coleção “A Produção do Conhecimento nas Ciências da Saúde”, em seu quarto volume apresenta vinte e oito trabalhos enriquecedores desenvolvidos em instituições diversas do país. Categorizamos informações apresentadas sob forma de trabalhos científicos na interface de estudos ligados à saúde orientando o leitor na aplicação da sistematização da assistência de enfermagem e seus assuntos correlatos. Os trabalhos aqui apresentados demonstram de forma ampla conceitos atuais relativos aos temas da saúde mental e da família, cuidados de enfermagem, prescrição desta rotina física, práticas integrativas, oncologia, perfil de grupos de risco, promoção e educação em saúde dentre outros diversos temas que poderão contribuir com o público de graduação e pós graduação das áreas da saúde. A equipe de saúde cumpre um papel fundamental não apenas no laboratório e no hospital, mas no contexto da sociedade e do seu avanço, por isso cada vez estudos integrados são relevantes e importantes para a formação acadêmica. Vários fatores são necessários para se entender o indivíduo na sua integralidade, assim correlação de cada capítulo permitirá ao leitor ampliar seus conhecimentos e observar diferentes metodologias de pesquisa e revisões relevantes para atualização dos seus conhecimentos. Portanto, de cada um dos volumes desta obra é significativo não apenas pela teoria bem fundamentada aliada à resultados promissores, mas também pela capacidade de professores, acadêmicos, pesquisadores, cientistas e da Atena Editora em produzir conhecimento em saúde nas condições ainda inconstantes do contexto brasileiro. Assim, desejamos que este contexto possa ser transformado a cada dia, e o trabalho aqui presente pode ser um agente transformador por gerar conhecimento em uma área fundamental do desenvolvimento como a saúde.

Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto

## SUMÁRIO

<b>CAPÍTULO 1</b> .....	<b>1</b>
A ATUAÇÃO DO ENFERMEIRO NA HIPOTERMIA TERAPÊUTICA EM UTI NEONATAL	
Aline Pereira de Assis Santos Werivelton Muniz da Silva Gislaine Teixeira da Silva Danilo Moreira Pereira Maria Helena Mota e Mota Camila Maria Costa Mariana Areias Alves dos Santos Bruno Alves Bezerra	
<b>DOI 10.22533/at.ed.0191903041</b>	
<b>CAPÍTULO 2</b> .....	<b>8</b>
A DANÇA COMO CONTEÚDO DAS AULAS DE EDUCAÇÃO FÍSICA ESCOLAR	
Lindinalva de Novaes Romano Ronis da Silva Araújo Sinara Keina Gonzaga de Castro Dantas Reginaldo Markievison Souza de Arruda Wesley Sebastião da Silva Moraes Thiago Teixeira Pereira Cristiane Martins Viegas de Oliveira Maria da Graça de Lira Pereira Gildiney Penaves de Alencar	
<b>DOI 10.22533/at.ed.0191903042</b>	
<b>CAPÍTULO 3</b> .....	<b>13</b>
A PEDAGOGIZAÇÃO DA ARTE NAS PRÁTICAS DE SAÚDE MENTAL	
Fernando Luiz Zanetti	
<b>DOI 10.22533/at.ed.0191903043</b>	
<b>CAPÍTULO 4</b> .....	<b>26</b>
AVALIAÇÃO DA SOBRECARGA DOS CUIDADORES DE IDOSOS COM DEMÊNCIA ATENDIDOS NO AMBULATÓRIO DE UM HOSPITAL PÚBLICO - BELÉM-PA	
Laysa Balieiro Pinheiro Danielly do Vale Pereira Vitor Hugo Pantoja Souza Thayse Reis Paiva Anna Carla Delcy da Silva Araújo Maíra Nunes Quaresma	
<b>DOI 10.22533/at.ed.0191903044</b>	
<b>CAPÍTULO 5</b> .....	<b>40</b>
CARACTERIZAÇÃO DAS VIAS DE PARTO E DA ASSISTÊNCIA AO PARTO HUMANIZADO E DOMICILIAR	
Gleyciane Dias Dutra Ana Beatriz Silva Rosa Carlos Eduardo Rodrigues Serra Claudiane Lago da Silva Cristina Oliveira Fonseca	

Florindomar Souto Romeu  
Leticia Corrêa Cardoso  
Maxcilene da Silva Pinto  
Rafael Mendes Nunes  
Patrícia Guilliane Silva Barros Teixeira  
Nayana de Paiva Fontenelle Xerez

**DOI 10.22533/at.ed.0191903045**

**CAPÍTULO 6 ..... 50**

**CONHECIMENTO DE MULHERES ACERCA DO USO DO PRESERVATIVO FEMININO: REVISÃO DE LITERATURA**

Bruna Shirley Lima Dantas  
Iolanda Maria Silva de Aguiar  
Aline de Souza Pereira

**DOI 10.22533/at.ed.0191903046**

**CAPÍTULO 7 ..... 54**

**CUIDADOS À SAÚDE REALIZADOS POR MULHERES PROFISSIONAIS DO SEXO: ESTUDO QUALITATIVO EM MUNICÍPIO DA AMAZÔNIA BRASILEIRA**

Driene N. Silva Sampaio  
Walquiere Nunes Sales  
Brenda L. Assis Lisboa  
Amanda C. Ribeiro da Costa  
Gláucia C. Silva-Oliveira  
Aldemir B. Oliveira-Filho

**DOI 10.22533/at.ed.0191903047**

**CAPÍTULO 8 ..... 72**

**EDUCAÇÃO EM SAÚDE JUNTO À CUIDADORES DE PESSOAS COM DEFICIÊNCIA EM UM CENTRO DE REABILITAÇÃO NO MUNICÍPIO DE PORTO ALEGRE/RS**

Lucila Ludmila Paula Gutierrez  
Ana Carolina Alves Saraiva  
Camila Silva Martins  
Laura Lisboa de Souza  
Carolina Pereira Leão da Silva  
Alethéa Gatto Barschak

**DOI 10.22533/at.ed.0191903048**

**CAPÍTULO 9 ..... 77**

**FACILIDADES E DIFICULDADES RELACIONADAS AO CÁLCULO DE MEDICAÇÃO EM ENFERMAGEM**

Thaís Fátima De Matos  
Evilin Cristine Rodrigues  
Marcio Antonio De Assis

**DOI 10.22533/at.ed.0191903049**

**CAPÍTULO 10 ..... 87**

**FOTOPROTEÇÃO SOLAR: O CONHECIMENTO DE ACADÊMICOS DO CURSO DE ENGENHARIA AGRÔNOMICA DE UMA UNIVERSIDADE DO INTERIOR PAULISTA**

Luciana Marcatto Fernandes Lhamas  
Nádila Paz do Nascimento Cardozo  
Isadora Oliveira Pretti

Cristiane Rissatto Jettar Lima  
Ednéia Nunes Macedo  
Suélen Moura Zanquim Silva

**DOI 10.22533/at.ed.01919030410**

**CAPÍTULO 11 ..... 94**

**HIDRATAÇÃO POR HIPODERMÓCLISE E SEUS DESAFIOS NO PACIENTE ONCOLÓGICO: FOCO NOS CUIDADOS DE ENFERMAGEM**

Werivelton Muniz da Silva  
Aline Pereira de Assis Santos  
Gislaine Teixeira da Silva  
Danilo Moreira Pereira  
Cintia Cristina Nicolau Gouveia  
Juliano Aparecido de Oliveira  
Mariana Areias Alves dos Santos  
Maria Helena Mota e Mota  
Bruno Alves Bezerra

**DOI 10.22533/at.ed.01919030411**

**CAPÍTULO 12 ..... 102**

**IMPLEMENTAÇÃO DO PROCESSO DE ENFERMAGEM EM PACIENTES DE CLÍNICA CIRÚRGICA**

Francisca Tereza de Galiza  
Ana Karla Sousa de Oliveira  
Patrícia Sibelli de Oliveira Policarpo  
Rousslanny Kelly Cipriano de Oliveira  
Paloma do Nascimento Carvalho  
Kadija Cristina Barbosa da Silva

**DOI 10.22533/at.ed.01919030412**

**CAPÍTULO 13 ..... 117**

**INTERVENÇÕES FARMACÊUTICAS COMO INSTRUMENTO DE SEGURANÇA DO PACIENTE NA TERAPIA ANTINEOPLÁSICA NO HOSPITAL REGIONAL DO BAIXO AMAZONAS**

Thais Riker da Rocha  
Anderson da Silva Oliveira  
Sândrea Ozane do Carmo Queiroz  
Kalysta de Oliveira Resende Borges  
Suellen Beatriz Alvarenga de Sousa  
Juliana Petry  
Luriane Melo de Aguiar Araújo  
Daniel Vicente Jennings Aguiar

**DOI 10.22533/at.ed.01919030413**

**CAPÍTULO 14 ..... 129**

**MÉTODO CANGURU: SISTEMATIZAÇÃO DA ASSISTÊNCIA DA ENFERMAGEM E HUMANIZAÇÃO DO CUIDADO POR ACADÊMICOS DE ENFERMAGEM**

Agostinho Antônio Cruz Araújo  
Mayrla Karen Rodrigues Mesquita  
Maria Paula Macêdo Brito  
Ellen Eduarda Santos Ribeiro  
Priscilla Ingrid Gomes Miranda  
Nalma Alexandra Rocha de Carvalho

**DOI 10.22533/at.ed.01919030414**

**CAPÍTULO 15 ..... 142**

MUSICAR O INDIZÍVEL – ESCUTAR O INAUDÍVEL: NOTAS ACERCA DE UMA METAPSIKOLOGIA DO OBJETO SONORO-MUSICAL

Leandro Anselmo Todesqui Tavares

**DOI 10.22533/at.ed.01919030415**

**CAPÍTULO 16 ..... 155**

AVALIAÇÃO DAS CONDIÇÕES HIGIÊNICO-SANITÁRIAS DE SUPERMERCADOS NA CIDADE DE NAVIRAÍ-MS

Mariana de Melo Alves

Giovanna Lara dos Santos Oliveira

Pedro Paullo Alves dos Santos

Silvia Benedetti

Mariana Manfroí Fuzinato

**DOI 10.22533/at.ed.01919030416**

**CAPÍTULO 17 ..... 163**

O PAPEL DO ENFERMEIRO FRENTE AOS CUIDADOS COM OS PACIENTES QUE REALIZAM A HEMODIÁLISE

Rafael Mendes Nunes

Carlos Eduardo Rodrigues

Georges Pereira Paiva

Maxcilene da Silva Pinto

Florindomar Souto Romeu

Vanda Cristina Alves Silva

Gleyciane Dias Dutra

Luna Itayanne Leite Moraes

Patrícia Guilliane Silva Barros

Nayana de Paiva Fontenelle Xerez

**DOI 10.22533/at.ed.01919030417**

**CAPÍTULO 18 ..... 168**

PERCEPÇÕES DE PACIENTES QUEIMADOS ACERCA DAS RELAÇÕES INTERPESSOAIS DA EQUIPE DE ENFERMAGEM DURANTE A INTERNAÇÃO

Sabrina Aparecida Gomes Pereira

Juliana Helena Montezeli

Elizângela Santana dos Santos

Sandra Renata Pinatti de Moraes

Andreia Bendine Gastaldi

**DOI 10.22533/at.ed.01919030418**

**CAPÍTULO 19 ..... 182**

PERFIL DOS APLICADORES DOS PROGRAMAS DE ATIVIDADE FÍSICA DA MICRORREGIÃO DE SAÚDE DE UBERABA, MG

Marijunio Rocha Pires

Bruno de Freitas Camilo

Tales Emilio Costa Amorim

Renata Damião

**DOI 10.22533/at.ed.01919030419**

**CAPÍTULO 20 ..... 197**

**SISTEMATIZAÇÃO DA ASSISTÊNCIA DA ENFERMAGEM EM CRIANÇA COM ENCEFALOPATIA CRÔNICA NÃO PROGRESSIVA**

Paula Fernanda Gomes Privado  
Priscila Praseres Nunes  
Rafael Luiz da Rocha Junior  
Ronaldo Silva Junior  
Vanessa Nunes Vasconcelos  
Yasmim Gonçalves dos Santos Silva

**DOI 10.22533/at.ed.01919030421**

**CAPÍTULO 21 ..... 207**

**SISTEMATIZAÇÃO DA ASSISTÊNCIA DE ENFERMAGEM A PACIENTES MASTECTOMIZADAS: RELATO DE EXPERIÊNCIA**

Elisângela Silva Gomes  
Iranete Pereira Ribeiro Grande  
Tássio Ricardo Martins da Costa  
Maicon de Araujo Nogueira  
Erlon Gabriel Rego de Andrade  
Thayse Reis Paiva  
Danielly do Vale Pereira  
Josias Botelho da Costa  
Suanne Coelho Pinheiro  
Anne Caroline Gonçalves Lima  
Paula Regina de Melo Rocha  
Sávio Felipe Dias Santos  
Andreia Rodrigues Pinto  
Milka dos Santos Iglezias  
Maíra Nunes Quaresma

**DOI 10.22533/at.ed.01919030422**

**CAPÍTULO 22 ..... 216**

**SISTEMATIZAÇÃO DA ASSISTÊNCIA DE ENFERMAGEM AO PACIENTE DO SEXO MASCULINO COM CÂNCER DE MAMA**

Luan Ricardo Jaques Queiroz  
Laura Caroline Ferreira Cardoso  
Maria Carolina Oliveira de Lima Santa Rosa  
Paula Gisely Costa Silva  
Fernanda Cássia Santana Monteiro  
Marluce Pereira dos Santos  
Tatiana Menezes Noronha Panzetti

**DOI 10.22533/at.ed.01919030423**

**CAPÍTULO 23 ..... 224**

**SISTEMATIZAÇÃO DE ENFERMAGEM NO PÓS OPERATÓRIO IMEDIATO E MEDIATO EM PACIENTES DE TRANSPLANTE HEPÁTICO**

Werivelton Muniz da Silva  
Aline Pereira de Assis Santos  
Gislaine Teixeira da Silva  
Danilo Moreira Pereira  
Gisélia Maria Cabral de Oliveira  
Maria Helena Mota e Mota  
Camila Maria Costa

**CAPÍTULO 24 ..... 230**

**SISTEMATIZAÇÃO DA ASSISTÊNCIA DA ENFERMAGEM EM CRIANÇA EM CUIDADOS PALIATIVOS POR MALFORMAÇÃO ARTERIOVENOSA CEREBRAIS (MAV'S)**

Yasmim Gonçalves dos Santos Silva  
Vanessa Nunes Vasconcelos  
Ronaldo Silva Junior  
Ana Lídia Santos de Oliveira  
Maria Elizabeth Durans Silva  
Rafael Luiz da Rocha Junior

DOI 10.22533/at.ed.01919030425

**CAPÍTULO 25 ..... 241**

**SUICÍDIO: ENSAIO SOBRE SABERES E PRÁTICAS**

Ângela Raquel Cruz Rocha  
Camylla Layanny Soares Lima  
Jefferson Abraão Caetano Lira  
Hérica Dayanne de Sousa Moura  
Andressa Gislanny Nunes Silva

DOI 10.22533/at.ed.01919030426

**CAPÍTULO 26 ..... 253**

**TERRITORIALIZAÇÃO ESTRATÉGIA DE SAÚDE DA FAMÍLIA RENASCER**

Letícia Antunes Guimarães  
Cecília Emília Porto da Assunção  
Amanda Cristina Santos  
Bruna de Cássia Soier  
Deborah Rocha Gaspar  
Eric Oliveira Faria  
Laurene Castro de Paula  
Lucas Souza e Costa  
Martha Lorena de Moura Alves  
Sandy de Souza Gonçalves  
Silvio Cabral de Oliveira Neto  
Tainá Giovanna Batista Brandes

DOI 10.22533/at.ed.01919030427

**CAPÍTULO 27 ..... 269**

**UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA E A RELEVÂNCIA DO PAPEL DO ENFERMEIRO NO CUIDADO DE PACIENTES TERMINAIS**

Alana Michelle da Silva Janssen  
Francisca Bruna Arruda Aragão  
Karla Conceição Costa Oliveira  
Gerusinete Rodrigues Bastos dos Santos  
Clíce Pimentel Cunha de Sousa  
Rayssa Alessandra Godinho de Sousa  
Samyra Nina Serra e Serra  
Larissa Alessandra Godinho de Sousa  
Lívia Cristina Sousa  
Joelmara Furtado dos Santos Pereira

Josinete Lins Melo Matos

Jonai Pacheco Dias

**DOI 10.22533/at.ed.01919030428**

**CAPÍTULO 28 ..... 285**

**VARIÁVEIS DO TREINAMENTO DE FORÇA: UMA BREVE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Thiago Teixeira Pereira

Maria da Graça de Lira Pereira

Cristiane Martins Viegas de Oliveira

Camila Souza de Moraes

Gabriel Elias Ota

Luis Henrique Almeida Castro

Flavio Henrique Souza de Araújo

Silvia Aparecida Oesterreich

Gildiney Penaves de Alencar

**DOI 10.22533/at.ed.01919030429**

**CAPÍTULO 29 ..... 294**

**AValiação DAS ÁREAS DE RISCO PARA INFECCÃO POR LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA EM PORTO NACIONAL - TOCANTINS**

Ana Luisa Maciel

Carina Scolari Gosch

Regina Barbosa Lopes Cavalcante

**DOI 10.22533/at.ed.01919030430**

**CAPÍTULO 30 ..... 305**

**AValiação DO PERFIL DE BACTERIAS AUTOCTONES COM POTENCIAL APLICAÇÃO EM PRODUTOS LÁCTEOS FERMENTADOS**

Marly Sayuri Katsuda

Amanda Giazzi

Priscila Lima Magarotto de Paula

Natara Fávoro Tosoni

Alane Tatiana Pereira Moralez

Luciana Furlaneto-Maia

**DOI 10.22533/at.ed.01919030431**

**CAPÍTULO 31 ..... 315**

**INTERVENÇÃO MULTIDISCIPLINAR EM PORTADOR DE CÂNCER DE PULMÃO COM INTOLERÂNCIA À VNI – RELATO DE CASO**

Daniela Giachetto Rodrigues

Fabiana Mesquita e Silva

Katia Akemi Horimoto

Denise Tiemi Noguchi

**DOI 10.22533/at.ed.01919030432**

**CAPÍTULO 32 ..... 319**

**ESTUDO DA ESTABILIDADE TÉRMICA DE FILMES POLIMÉRICOS CONSTITUÍDOS DE POLI (3-HIDROXIBUTIRATO) E PROPILENOGLICOL CONTENDO O FÁRMACO S-NITROSOGLUTATIONA**

Regina Inêz Souza

Juan Pedro Bretas Roa

**DOI 10.22533/at.ed.01919030433**

**CAPÍTULO 33 ..... 326**

**IMPACTO NA SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO PELA FALTA DE ACESSO  
A INIBIDORES DE EGFR EM CARCINOMA DE PULMÃO DE CÉLULAS NÃO  
PEQUENAS NO SISTEMA DE SAÚDE PÚBLICO BRASILEIRO**

Gabriel Lenz  
Rodrigo Azevedo Pellegrini  
Lana Becker Micheletto  
Leonardo Stone Lago

**DOI 10.22533/at.ed.01919030434**

**SOBRE O ORGANIZADOR..... 336**

## ESTUDO DA ESTABILIDADE TÉRMICA DE FILMES POLIMÉRICOS CONSTITUÍDOS DE POLI (3-HIDROXIBUTIRATO) E PROPILENOGLICOL CONTENDO O FÁRMACO S-NITROSOGLUTATIONA

**Regina Inêz Souza**

Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri, Departamento de Farmácia  
Diamantina – Minas Gerais

**Juan Pedro Bretas Roa**

Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri, Instituto de Ciência e Tecnologia  
Diamantina – Minas Gerais

**RESUMO:** S-nitrosoglutathione (GSNO), um doador de óxido nítrico (NO), tem sido utilizada como vasodilatador, antiagregante plaquetário e apresenta potencial terapêutico para o tratamento de doenças cardiovasculares. No presente trabalho, GSNO foi incorporada em filmes poliméricos constituídos de poli (3-hidroxi-butirato) (PHB) e da blenda poli (3-hidroxi-butirato)/propileno-glicol (90/10) (PHBPPG 90/10), sendo avaliada a estabilidade térmica dos filmes por análise térmica diferencial e análise termogravimétrica. Os resultados indicam que há interação entre as diferentes matrizes e o fármaco, destacando-se um maior aumento na temperatura de degradação e de fusão para os filmes constituídos de PHB e GSNO.

**PALAVRAS-CHAVE:** Análise térmica diferencial, análise termogravimétrica, poli (3-hidroxi-butirato), S-nitrosoglutathione.

**ABSTRACT:** S-nitrosoglutathione (GSNO), a nitric oxide donor (NO), has been used as a vasodilator, antiplatelet and displays therapeutic potential for the treatment of cardiovascular diseases. In this study, GSNO was incorporated into polymeric films made of poly(3-hydroxybutyrate) (PHB) and of poly(3-hydroxybutyrate)/propylene glycol (90/10) (PHBPPG 90/10), being evaluated the thermal stability of the films by differential thermal analysis and thermal analysis. The results indicate there is interaction between the different matrices and the drug, especially a higher increase in the degradation temperature and fusion for films constituted of PHB and GSNO.

**KEYWORDS:** Differential thermal analysis, poly (3-hydroxybutyrate), S-nitrosoglutathione, thermal analysis.

### 1 | INTRODUÇÃO

Óxido nítrico (NO) é uma molécula endógena que tem um importante papel em diferentes processos fisiológicos tais como controle da vasodilatação, inibição da adesão e agregação plaquetária, comunicações celulares e redução na replicação de células musculares lisas<sup>(12)</sup>. Entretanto, o NO exibe uma meia-vida muito curta (menos que 1 s no sangue), o que explica o crescente interesse em fármacos

capazes de estabilizar e transportar NO, sendo denominados de doadores de NO. Nessa classe, inclui-se a nitroglicerina, o nitroprussiato de sódio e os S-nitrosotióis ou tionitritos (RSNOs). Entre os doadores de NO, os RSNOs, apresentam como vantagem o fato de não induzir *stress* oxidativo ou tolerância vascular (que é observado com doadores de NO, como a nitroglicerina) além de funcionarem como reservatório fisiológico de NO, uma vez que, são encontrados no plasma humano em concentrações nanomolares<sup>(4,8)</sup>. RSNOs de baixo peso molecular, tais como a S-nitrosoglutationa (GSNO) tem sido usada para o estudo da influência do NO exógeno em doenças cardiovasculares e no sistema nervoso central, obtendo-se bons resultados, demonstrando seu potencial terapêutico para utilização na área médica, principalmente no sistema cardiovascular devido à sua ação antiplaquetária e por exercer efeito vasodilator arteriosseletivo<sup>(11)</sup>. Os efeitos de NO nos sistemas biológicos dependem do local de ação, da origem de produção, bem como da concentração<sup>(8)</sup>.

Nos últimos anos, tem havido um grande interesse no desenvolvimento de dispositivos que liberem NO em sistemas vivos, o que é possível com RSNOs devido à sua maior estabilidade. Assim, a combinação de RSNO com sistemas de liberação representa uma estratégia muito importante para a utilização médica e farmacológica de NO<sup>(8,11)</sup>. Pesquisas nesse campo propõe o desenvolvimento de matrizes de liberação de NO que podem ser utilizadas em aplicações alvo e na modulação da cinética de liberação de NO de forma controlada. Alguns estudos mostram a incorporação de GSNO em filmes sólidos de poli(vinil álcool), poli(vinil pirrolidona) e na blenda poli(vinil álcool)/ poli(vinil pirrolidona)<sup>(7)</sup>. Em outro trabalho, a GSNO é incorporada em hidrogéis do copolímero tribloco F127 (Pluronic F127)<sup>(8)</sup>.

Com a finalidade de desenvolver filmes poliméricos capazes de liberar NO, foi utilizado o polímero poli (3-hidroxiбутирато) (PHB) e a blenda propilenoglicol/ poli (3-hidroxiбутирато) (PHB/PPG (90/10)) como matriz. O PHB tem recebido atenção especial em relação à sua utilização como transportador para liberação de fármacos e como “*scaffolds*” na engenharia de tecidos, pois apresenta excelente biocompatibilidade, biodegradabilidade, não induz inflamação ou necrose em tecidos animais, fácil processabilidade e propriedades de retardamento controlado que pode ser modulada por variações no processamento da composição do polímero. Em combinação com outros polímeros biocompatíveis e não tóxicos, o PHB também tem um elevado alcance em aplicações biomédicas<sup>(1,9)</sup>. O desenvolvimento de blendas de PHB com outros polímeros é utilizado para melhorar suas propriedades físicas bem como o processamento, assim, na blenda PHB/PPG, o PPG atua no PHB como um plastificante, permeando as cadeias do PHB, aprimorando a organização da fase cristalina do PHB. Quando o PPG está presente na região de transição entre a estrutura amorfa cristalina do PHB, facilita-se a difusão de moléculas de baixa massa molar (como fármacos) nas blendas<sup>(5)</sup>.

O objetivo do presente trabalho foi desenvolver filmes poliméricos de PHB e da blenda PHB/PPG (90/10) com GSNO incorporada, avaliar a estabilidade térmica

desses sistemas e a capacidade dos mesmos em liberar NO.

## 2 | MATERIAIS E MÉTODOS

### 2.1 Materiais

Glutathiona reduzida (GSH), nitrito de sódio ( $\text{NaNO}_2$ ) e propilenoglicol (Mnm: 1 kDa) obtidos da Sigma-Aldrich Química-Brasil; ácido clorídrico (HCl), acetona, clorofórmio e álcool etílico foram obtidos da Synth e utilizados sem purificação prévia. Poli-3-hidroxitirato (Mw: 274 kDa) obtido da PHB Industrial SA (São Paulo) e empregado após um processo de purificação.

### 2.2 Purificação De Phb

O PHB foi dissolvido em clorofórmio na concentração de 2% (m/v) e mantido sob refluxo e agitação magnética por 45 minutos. Após resfriamento, filtrou-se a solução em um recipiente contendo etanol gelado na proporção de 1:10 (v/v) para clorofórmio/etanol e durante esse processo o filtrado permaneceu sob agitação magnética. O PHB precipitado no processo anterior foi filtrado a vácuo e seco à temperatura ambiente ( $\sim 20^\circ\text{C}$ ) por 72 horas.

### 2.3 Síntese De Gsno

A preparação da GSNO foi realizada de acordo com procedimentos relatados na literatura<sup>(2,3,8,10)</sup>. Em termos gerais, 1,50 g de GSH (glutathiona) foram dissolvidas em 14,4 mL de solução de HCl sob agitação constante até a completa dissolução da GSH. Adicionou-se 0,35 g de  $\text{NaNO}_2$  à solução, mantendo-a sob agitação constante por 40 min, em banho de gelo. A GSNO foi recuperada por precipitação em acetona, lavada e seca por liofilização por um período de 24h. Após secagem, GSNO foi armazenado em frasco protegido da luz em refrigerador a cerca de  $-20^\circ\text{C}$ . A reação de síntese foi acompanhada espectrofotometricamente na faixa de  $\lambda = 250$  a  $700\text{ nm}$ <sup>(6,8)</sup>.

### 2.4 Obtenção De Filmes Poliméricos De Phb E Da Blenda Phb/Ppg (90/10) Contendo Gsno

Primeiro, soluções de PHB e da blenda PHB/PPG (90/10) foram obtidas por dissolução sob refluxo e agitação até total dissolução dos polímeros, cerca de 2 horas. Após o resfriamento dessas soluções até a temperatura de  $25^\circ\text{C}$ , adicionou-se a solução de GSNO, que foi obtida pela dissolução de quantidades previamente determinadas do fármaco em 5 mL de clorofórmio e submetida à ultrassom por 10 minutos, às soluções do polímero. Essas soluções permaneceram sob agitação por 5 minutos para homogeneização do meio.

Segundo, 25 mL das soluções previamente preparadas foram colocadas em placas de petri (protegidas da luz) e armazenadas em geladeira ( $t \sim 4^{\circ}\text{C}$ ) por 6 dias para evaporação do solvente. Após esse tempo, os filmes obtidos (como descrito na Tabela 1) foram retirados das placas e armazenados em refrigerador ( $t \sim -20^{\circ}\text{C}$ ), protegidos da luz. Para os filmes constituídos somente de PHB e PHBPPG (90/10), as soluções em placas de petri, foram deixadas a temperatura ambiente por 12 horas para evaporação do solvente.

PHB (%)	PHB/PPG (90/10) (%)	GSNO (%)	Designação dos filmes
100	0	0	PHB
99	0	1	PHBGSNO 99
95	0	5	PHBGSNO 95
0	100	0	PHBPPG (90/10)
0	99	1	PHBPPGGSNO 99
0	95	5	PHBPPGGSNO 95

Tabela 1. Porcentagens nos filmes de PHB e da blenda PHB/PPG (90/10) e GSNO

## 2.5 ANÁLISE TÉRMICA

Medidas de Análise Térmica Diferencial (DTA) e termogravimétricas (TG) foram realizadas em analisador térmico simultâneo (Perkin Elmer STA8000). Amostras de filmes poliméricos puros e aqueles contendo GSNO com massas variando de 3,0 a 6,0 mg foram colocadas em cadinhos de alumínio e aquecidas a uma taxa de  $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$  na faixa de  $30^{\circ}\text{C}$  a  $500^{\circ}\text{C}$ , sob uma atmosfera de nitrogênio. O padrão de calibração utilizado foi o índio metálico (temperatura de fusão,  $T_f = 156,6^{\circ}\text{C}$ ). Termogramas foram coletados para cada amostra e analisados através do programa operacional do equipamento (Software Perkin-Elmer Pyris), no qual determinou-se as temperaturas de perda de massa pelas curvas termogravimétricas e as temperaturas e entalpias de fusão pela DTA para cada filme.

## 3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 3.1 SÍNTESE DE GSNO:

A solução aquosa de GSNO sintetizada pelo método descrito acima exibiu uma banda de absorção característica em 336 nm (Figura 1), referente à ligação S-NO, sendo utilizada para confirmar a síntese do fármaco neste trabalho<sup>(4,7,8)</sup>.

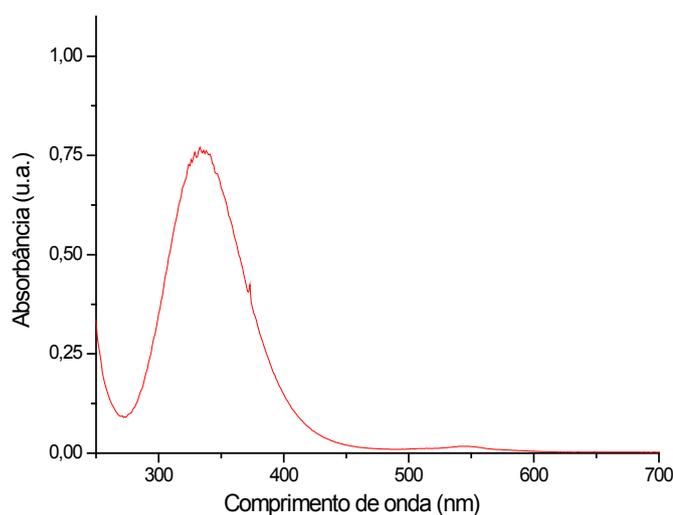


Figura 1. Representação espectral na faixa UV/Vis obtida da solução de GSNO ( $1 \times 10^{-3}$  mol.  $L^{-1}$ ), com a banda de absorção em 336 nm.

Reações acidificadas de uma solução de GSH com  $NaNO_2$  são conhecidas por formar S-nitrosotióis como GSNO, com alto rendimento<sup>(8)</sup>. Esta reação pode ser descrita pela equação (A):



### 3.2 ANÁLISE TÉRMICA DOS FILMES POLIMÉRICOS:

Análises TG e DTA foram realizadas para avaliar as propriedades térmicas das amostras incluindo os filmes de PHB, PHBPPG (90/10) puros e com GSNO incorporada. Os resultados na Tabela 2, das análises termogravimétricas dos filmes de PHB puro, PHBGSNO 99 e PHBGSNO 95, mostram que o primeiro apresenta somente um estágio de perda de massa, já os dois últimos apresentam dois estágios de perda de massa, sendo o primeiro estágio relacionado à liberação de NO em temperaturas próximas a 150 °C, proporcionais à presença de GSNO nos sistemas. Isso indica, que mesmo retido na matriz, o fármaco mantém a capacidade de liberar NO, pois o início da temperatura de degradação da GSNO observado próximo a 150°C refere-se à perda de NO<sup>(4)</sup>. As matrizes poliméricas apresentam aumento na temperatura de degradação, sendo 261 °C para o filme PHBGSNO 99 e de 279 °C para o filme PHBGSNO 95, valores superiores à temperatura de degradação do filme PHB puro, 246 °C.

Filme	$T_{d\ onset}$ (°C)	$T_{f\ onset}$ (°C)	$\Delta H_{\ fusion}$ (J/g)	Estágios de perda de massa
PHB	246	150	40	1
PHBGSNO 99	261	163	32	2
PHBGSNO 95	279	164	35	2
PHBPPG 90/10	250	146	37	2
PHBPPGGSNO 99	261	142	30	3
PHBPPGGSNO 95	270	144	32	3
GSNO	152	133	27	2

Tabela 2. Temperatura de início de degradação ( $T_{d\ onset}$ ), temperatura de início de fusão ( $T_{f\ onset}$ ), entalpia de fusão ( $\Delta H_{\ fusion}$ ) e estágios de perda de massa de filmes de PHB e da blenda PHBPPG (90/10) na presença e na ausência de GSNO.

Nos filmes contendo a blenda PHB/PPG (90/10) foram percebidos 2 estágios de perda de massa para a matriz polimérica e um terceiro estágio quando há GSNO, em temperaturas semelhantes às encontradas para os filmes contendo PHB, cerca de 150 °C. O aumento da estabilidade térmica dessa matriz na presença do fármaco também é observado. Obteve-se valores da temperatura de degradação de 261 °C para PHBPPGGSNO 99 e 270 °C para PHBPPGGSNO 95, superiores ao valor encontrado para o filme PHB/PPG(90/10), 250 °C.

Através das curvas DTA, verificou-se o aumento da temperatura de fusão dos filmes contendo GSNO, em comparação à cada matriz sem o fármaco, sendo mais acentuada, cerca de 10 °C, nos filmes PHBGSNO 99 e PHBGSNO 95.

A entalpia de fusão de GSNO é 27 J/g e as entalpias de fusão dos filmes puros de PHB e PHBPPG (90/10) são 40 J/g e 37 J/g respectivamente, assim, observa-se que as entalpias de fusão das matrizes poliméricas na presença do fármaco diminuem, de forma inversamente proporcional ao aumento da porcentagem de GSNO.

## 4 | CONCLUSÕES

Os resultados obtidos com o estudo da estabilidade térmica dos filmes poliméricos de PHB e PHBPPG (90/10) com GSNO incorporada mostram que há interação entre as matrizes e o fármaco, e também a capacidade de liberação controlada do NO, sendo esses filmes, potenciais materiais capazes de inibir a adesão e agregação plaquetária, o que possibilitaria sua utilização no sistema cardiovascular.

## 5 | AGRADECIMENTOS

A Capes pela bolsa de mestrado.

## REFERÊNCIAS

- ALTHURI, A.; MATHEW, J.; SINDHU, R.; BANERJEE, R.; PANDEY, A.; BINOD, P. **Microbial synthesis of poly-3-hydroxybutyrate and its application as targeted drug delivery vehicle.** Bioresource Technology, v.145, p.290–296, 2013.
- HART, T. W. **Some observations concerning the S-nitroso and S-phenylsulphonyl derivatives of L-cysteine and glutathione.** Tetrahedron Letters, v.26, n.16, p.2013-2016, 1985.
- OLIVEIRA, M. G.; SHISHIDO, S. M.; SEABRA, A. B.; MORGON, N. **Thermal stability of primary S-Nitrosothiols: roles of autocatalysis and structural effects on the rate of nitric oxide release.** Journal of Physical Chemistry A, v.106, p. 8963-8970, 2002.
- PARENT, M.; DAHBOUL, F.; SCHNEIDER, R.; CLAROT, I.; MAINCENT, P.; LEROY, P.; BOUDIER, A. **A Complete Physicochemical Identity Card of S-nitrosoglutathione.** Current Pharmaceutical Analysis, v.9, p.31-42, 2013.
- ROA, J. P. B. **Síntese, caracterização e aplicação de blendas e compósitos biodegradáveis contendo Poli(3-Hidroxibutirato).** 2012, 140p. Tese (Doutorado em Química) - Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.
- SEABRA, A. B.; OLIVEIRA, M. G. **Poly(vinyl alcohol) and poly(vinyl pyrrolidone) blended films for local nitric oxide release.** Biomaterials, v.25, p.3773-3782, 2004.
- SEABRA, A. B.; ROCHA, L. L.; EBERLIN, M. N.; OLIVEIRA, M. G. **Solid films of blended Poly(Vinyl Alcohol)/Poly(Vinyl Pyrrolidone) for topical S-Nitrosoglutathione and Nitric Oxide release.** Journal of Pharmaceutical Sciences, v.95, n.5, p.994-1003, 2005.
- SHISHIDO, S. M.; SEABRA, A. B.; LOH, W.; OLIVEIRA, M. G. **Thermal and photochemical nitric oxide release from S-nitrosothiols incorporated in Pluronic F127 gel: potential uses for local and controlled nitric oxide release.** Biomaterials, v.24, p.3543-3553, 2003.
- SHRIVASTAV, A.; KIM, H.; KIM, Y. **Advances in the Applications of Polyhydroxyalkanoate Nanoparticles for Novel Drug Delivery System.** BioMed Research International, p. 1-12, 2013.
- SIMÕES, M. M. S. G. **Revestimento de stents com filmes de PVA eluidores de S-nitrosoglutathione.** 2006, 97p. Dissertação (Mestrado em Físico-Química) - Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo.
- WU, W.; GAUCHER, C.; DIAB, R.; FRIES, I.; XIAO, Y. L.; HU, X. M.; MAINCENT, P.; SAPIN-MINET, A. **Time lasting S-nitrosoglutathione polymeric nanoparticles delay cellular protein S-nitrosation.** European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, v.89, p.1-8, 2015.
- WU, W.; GAUCHER, C.; FRIES, I.; HU, X.; MAINCENT, P.; SAPIN-MINET, A. **Polymer nanocomposite particles of S-nitrosoglutathione: A suitable formulation for protection and sustained oral delivery.** International Journal of Pharmaceutics, v. 495, p.354–361, 2015.

Agência Brasileira do ISBN

ISBN 978-85-7247-301-9



9 788572 473019