



**Andrei Strickler  
(Organizador)**

**Ciência, Tecnologia e  
Inovação: Desafio para  
um Mundo Global 3**

**Andrei Strickler**

(Organizador)

# **Ciência, Tecnologia e Inovação: Desafio para um Mundo Global**

**3**

Atena Editora

2019

2019 by Atena Editora  
Copyright © Atena Editora  
Copyright do Texto © 2019 Os Autores  
Copyright da Edição © 2019 Atena Editora  
Editora Executiva: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Antonella Carvalho de Oliveira  
Diagramação: Geraldo Alves  
Edição de Arte: Lorena Prestes  
Revisão: Os Autores

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

### **Conselho Editorial**

#### **Ciências Humanas e Sociais Aplicadas**

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  
Prof. Dr. Constantino Ribeiro de Oliveira Junior – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Cristina Gaio – Universidade de Lisboa  
Prof. Dr. Deyvison de Lima Oliveira – Universidade Federal de Rondônia  
Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionele delle Figlie de Maria Ausiliatrice  
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande  
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

#### **Ciências Agrárias e Multidisciplinar**

Prof. Dr. Alan Mario Zuffo – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul  
Prof. Dr. Alexandre Igor Azevedo Pereira – Instituto Federal Goiano  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Daiane Garabeli Trojan – Universidade Norte do Paraná  
Prof. Dr. Darllan Collins da Cunha e Silva – Universidade Estadual Paulista  
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia  
Prof. Dr. Jorge González Aguilera – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul  
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará  
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas

#### **Ciências Biológicas e da Saúde**

Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás  
Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina  
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria  
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará

Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte  
Profª Drª Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão  
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande

### **Ciências Exatas e da Terra e Engenharias**

Prof. Dr. Adélio Alcino Sampaio Castro Machado – Universidade do Porto  
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná  
Prof. Dr. Fabrício Menezes Ramos – Instituto Federal do Pará  
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte  
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista

### **Conselho Técnico Científico**

Prof. Msc. Abrãao Carvalho Nogueira – Universidade Federal do Espírito Santo  
Prof. Dr. Adaylson Wagner Sousa de Vasconcelos – Ordem dos Advogados do Brasil/Seccional Paraíba  
Prof. Msc. André Flávio Gonçalves Silva – Universidade Federal do Maranhão  
Prof.ª Drª Andreza Lopes – Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento Acadêmico  
Prof. Msc. Carlos Antônio dos Santos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro  
Prof. Msc. Daniel da Silva Miranda – Universidade Federal do Pará  
Prof. Msc. Eliel Constantino da Silva – Universidade Estadual Paulista  
Prof.ª Msc. Jaqueline Oliveira Rezende – Universidade Federal de Uberlândia  
Prof. Msc. Leonardo Tullio – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Prof.ª Msc. Renata Luciane Polsaque Young Blood – UniSecal  
Prof. Dr. Welleson Feitosa Gazel – Universidade Paulista

<b>Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)</b>	
C569	Ciência, tecnologia e inovação [recurso eletrônico] : desafio para um mundo global 3 / Organizador Andrei Strickler. – Ponta Grossa, PR: Atena Editora, 2019. – (Ciência, Tecnologia e Inovação. Desafio para um Mundo Global; v. 3)  Formato: PDF Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader Modo de acesso: World Wide Web Inclui bibliografia. ISBN 978-85-7247-562-4 DOI 10.22533/at.ed.624192308  1. Ciência – Brasil. 2. Inovação. 3. Tecnologia. I. Strickler, Andrei. II. Série.  CDD 506
<b>Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422</b>	

Atena Editora  
Ponta Grossa – Paraná - Brasil  
[www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br)  
contato@atenaeditora.com.br



## APRESENTAÇÃO

As obras “Ciência, Tecnologia e Inovação: Desafio para um mundo Global” Volume 2 e 3, consistem de um acervo de artigos de publicação da Atena Editora, a qual apresenta contribuições originais e inovadoras para a pesquisa e aplicação de técnicas da área de ciência e tecnologia na atualidade.

O Volume 2 está disposto em 26 capítulos, com assuntos voltados ao ensino-aprendizagem e aplicação de procedimentos das engenharias em geral, computação, química e estatística. São apresentadas inúmeras abordagens de aplicação dos procedimentos, e além disso, estão dispostos trabalhos que apresentam as percepções dos professores quando em aulas práticas e lúdicas.

O Volume 3, está organizado em 30 capítulos e apresenta uma outra vertente ligada ao estudo da ciência e suas inovações. Tratando pontualmente sobre áreas de doenças relacionadas ao trabalho e sanitarismo. Além disso, expõe pesquisas sobre aplicações laboratoriais, como: estudo das características moleculares e celulares. Ainda, são analisados estudos sobre procedimentos no campo da agricultura. E por fim, algumas pesquisas abordam precisamente sobre empreendedorismo, economia, custos e globalização na atualidade.

Desta forma, estas obras têm a síntese de temas e abordagens que facilitam as relações entre ensino-aprendizado e são apresentados, a fim de se levantar dados e propostas para novas discussões em relação ao ensino e aplicação de métodos da ciência e tecnologia, cito: engenharias, computação, biologia, estatística, entre outras; de maneira atual. Sem esquecer da criação de novos produtos e processos levando a aplicação das tecnologias hoje disponíveis, vindo a tornar-se um produto ou processo de inovação.

Desejo uma boa leitura a todos.

Andrei Strickler

## SUMÁRIO

<b>CAPÍTULO 1</b> .....	<b>1</b>
ALEITAMENTO MATERNO APÓS MAMOPLASTIA: UM RELATO DE EXPERIÊNCIA	
<i>Ana Paula Bernardes de Sousa</i>	
<i>Alline Reis Vieira</i>	
<i>Catiene Aparecida Arraes</i>	
<i>Fabiana Veloso Torres</i>	
<i>Margarida Cassova Braz</i>	
<i>Nazeli do Nascimento Moraes</i>	
<i>Thayla Milenna Fernandes Santos</i>	
<b>DOI 10.22533/at.ed.6241923081</b>	
<b>CAPÍTULO 2</b> .....	<b>9</b>
ATUAÇÃO DO PSICÓLOGO HOSPITALAR COM O LUTO NA UTI	
<i>Anna Carolyn Araújo de Jesus</i>	
<i>Barbara Costa Penha</i>	
<i>Bianka Sousa Oliveira</i>	
<i>Camila Moreira de Melo</i>	
<i>Karolínny Ferreira de Oliveira</i>	
<i>Laressa Karoline Teixeira Moraes</i>	
<b>DOI 10.22533/at.ed.6241923082</b>	
<b>CAPÍTULO 3</b> .....	<b>18</b>
AVANÇOS DA TERAPIA GÊNICA –TÉCNICAS UTILIZADAS PARA MANIPULAÇÃO GENÉTICA	
<i>Hector Sebastian Baptista</i>	
<i>Adriana Piccinin</i>	
<b>DOI 10.22533/at.ed.6241923083</b>	
<b>CAPÍTULO 4</b> .....	<b>24</b>
BIOEPISTEMOLOGIA? OBJETO TRANSFACETADO DE UMA PESQUISA INDISCIPLINADA	
<i>Matheus Henrique da Mota Ferreira</i>	
<b>DOI 10.22533/at.ed.6241923084</b>	
<b>CAPÍTULO 5</b> .....	<b>36</b>
RELAÇÃO ENTRE COMORBIDADES E CAPACIDADE FUNCIONAL EM PORTADORES DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA	
<i>Ana Elisa Andrade Mendonça</i>	
<i>Elizabeth Rodrigues de Moraes</i>	
<i>Laís Euqeres</i>	
<b>DOI 10.22533/at.ed.6241923085</b>	
<b>CAPÍTULO 6</b> .....	<b>46</b>
PREVALÊNCIA DE FATORES DE RISCO DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES EM POLICIAIS MILITARES DO GIRO	
<i>Raquel Pimentel de Oliveira</i>	
<i>Tayssa Maria Nascimento Stival</i>	
<i>Iara Cardoso de Oliveira</i>	
<i>Raphael Lucas da Silva Marques</i>	

**CAPÍTULO 7 ..... 54**

SANITARISMO EM FINS DO SÉCULO XIX NA MANCHESTER MINEIRA: AS RESISTÊNCIAS POPULARES

*Elaine Aparecida Laier Barroso*

**DOI 10.22533/at.ed.6241923087**

**CAPÍTULO 8 ..... 64**

QUALIDADE DE VIDA EM TRABALHADORES DA CONSTRUÇÃO CIVIL

*Rosilmar Gomes Pereira Barbosa*

*Graziela Torres Blanch*

*Clayson Moura Gomes*

**DOI 10.22533/at.ed.6241923088**

**CAPÍTULO 9 ..... 76**

DOENÇA OCUPACIONAL NAS FACÇÕES: UMA INTERVENÇÃO DO ENFERMEIRO DO TRABALHO

*Joelma Alves Silva*

**DOI 10.22533/at.ed.6241923089**

**CAPÍTULO 10 ..... 99**

INVESTIGAÇÃO DOS INDICADORES DE SAÚDE E A PERCEPÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA DOS POLICIAIS MILITARES DO GIRO DE GOIÂNIA

*Raphael Lucas da Silva Marques*

*Tayssa Maria Nascimento Stival*

*Iara Cardoso de Oliveira*

*Raquel Pimentel de Oliveira*

*Leonardo Lopes do Nascimento*

**DOI 10.22533/at.ed.62419230810**

**CAPÍTULO 11 ..... 112**

“GUIA DE FONTES SOBRE SAÚDE PÚBLICA NA PRIMEIRA REPÚBLICA: ARQUIVOS INSTITUCIONAIS, PESSOAIS E COLEÇÕES NA CIDADE DO RIO DE JANEIRO”: REFLEXÕES SOBRE O ACESSO AO PATRIMÔNIO DOCUMENTAL

*Adroaldo Lira Freire*

**DOI 10.22533/at.ed.62419230811**

**CAPÍTULO 12 ..... 121**

O PORTO DE SANTOS: PROJETOS APRESENTADOS PARA MELHORAMENTOS DAS CONDIÇÕES DE FUNCIONAMENTO (1870-1880)

*Ivoneide de França Costa*

**DOI 10.22533/at.ed.62419230812**

**CAPÍTULO 13 ..... 135**

CARACTERÍSTICAS MOLECULARES DOS MECANISMOS DE RESISTÊNCIA DE *Staphylococcus aureus*

*Michel Gentile Lima*

*Hebemar Vieira Martins*  
*Eulélia Antônio de Barros*  
*Antônio Márcio Teodoro Cordeiro Silva*  
*Lucas Luiz de Lima Silva*  
*Fábio Silvestre Ataides*

**DOI 10.22533/at.ed.62419230813**

**CAPÍTULO 14 ..... 142**

COMPOSIÇÃO BROMATOLÓGICA DE MILHETO CV. CEARÁ (*Pennisetum glaucum*)  
IRRIGADO COM ÁGUA CINZA TRATADA

*Mychelle Karla Teixeira de Oliveira*  
*Rafael Oliveira Batista*  
*Allana Rayra Holanda Sotero*  
*Ricardo André Rodrigues Filho*  
*Francisco Marlon Carneiro Feijó*  
*Elís Regina Costa de Moraes*  
*Francisco de Assis de Oliveira*

**DOI 10.22533/at.ed.62419230814**

**CAPÍTULO 15 ..... 149**

CRIOCOCOSE: ASPECTOS CLÍNICOS-LABORATORIAIS E EPIDEMIOLÓGICOS

*Hebemar Vieira Martins*  
*Michel Gentile Lima*  
*Eulélia Antônio de Barros*  
*Lucas Luiz de Lima Silva*  
*Antonio Márcio Teodoro Cordeiro Silva*  
*Fábio Silvestre Ataides*

**DOI 10.22533/at.ed.62419230815**

**CAPÍTULO 16 ..... 159**

ESTUDO DA RECUPERAÇÃO E PURIFICAÇÃO DE ÁCIDO LÁTICO A PARTIR DE  
RESINAS DE TROCA ANIÔNICA

*Cristian Jacques Bolner de Lima*  
*Jonas Contiero*  
*Charles Souza da Silva*  
*Willian dos Santos Queiroz*  
*Juniele Gonçalves Amador*  
*Francieli Fernandes*  
*Monique Virões Barbosa dos Santos*

**DOI 10.22533/at.ed.62419230816**

**CAPÍTULO 17 ..... 172**

EXTRACELLULAR VESICLES: CHALLENGES AND OPPORTUNITIES WITH  
IMMEDIATE IMPACT

*Leticia Gomes de Pontes*  
*Petra Nižić Bilić*  
*Asier Galan*  
*Vladimir Mrljak*  
*Peter David Eckersall*

**DOI 10.22533/at.ed.62419230817**



**CAPÍTULO 18 ..... 179**

PRODUTIVIDADE NA CULTURA DA SOJA (*Glycine max*) SOB EFEITOS DE APLICAÇÃO DE PRO GIBB + PROMALIN

*Lais Fernanda Fontana*  
*Francisco Jose Domingues Neto*  
*Raimundo Nonato Farias Monteiro*  
*Érika Cristina Souza da Silva Correia*  
*Jaqueline Calzavara Bordin*

**DOI 10.22533/at.ed.62419230818**

**CAPÍTULO 19 ..... 187**

DIFERENTES TÉCNICAS DE EXTRAÇÃO DA PRÓPOLIS VERMELHA DE ALAGOAS: RENDIMENTO E ANÁLISE DE COMPOSTOS FENÓLICOS

*Naianny Lívia Oliveira Nascimento Mergulhão*  
*Valdemir da Costa Silva*  
*Carla Taisa de Araújo Abreu*  
*Ilza Fernanda Barboza Duarte*  
*Laisa Carolina Gomes de Bulhões*  
*Saulo Vítor Silva*  
*Ticiano Gomes do Nascimento*  
*Irinaldo Diniz Basílio Júnior*

**DOI 10.22533/at.ed.62419230819**

**CAPÍTULO 20 ..... 200**

CADEIA GLOBAL DE VALOR: A INSERÇÃO DO BRASIL NESTE SISTEMA ECONÔMICO

*Fábio Silveira Bonachela*  
*Henrique Lorenzetti Ribeiro de Sá*

**DOI 10.22533/at.ed.62419230820**

**CAPÍTULO 21 ..... 208**

EMPREENDEDORISMO E VIABILIDADE DE EMPRESA CONTÁBIL NO MERCADO GOIANIENSE

*Raimundo Abreu Martins*  
*Carla Baylão de Carvalho*

**DOI 10.22533/at.ed.62419230821**

**CAPÍTULO 22 ..... 228**

ESTUDO DE PROSPECÇÃO TECNOLÓGICA: UMA ANÁLISE DE SÉRIES HISTÓRICAS DE PATENTES NA INDÚSTRIA PETROQUÍMICA

*Eduardo Cardoso Garrido*  
*Renelson Ribeiro Sampaio*  
*Fernando Luiz Pellegrini Pessoa*

**DOI 10.22533/at.ed.62419230822**

**CAPÍTULO 23 ..... 235**

ESTUDO PRÁTICO SOBRE O CRUZAMENTO ENTRE ARTE GENERATIVA E MÍDIAS SOCIAIS

*Murilo Gasparetto*  
*Guilherme Ranoya Seixas Lins*

**DOI 10.22533/at.ed.62419230823**

**CAPÍTULO 24 ..... 246**

**PRODUÇÃO ENXUTA**

*Saulo Reinaldo de Brito Rabelo*  
*Adriano Rolim Pereira*  
*Vitor Ederson Machado*  
*André Luís de Oliveira e Silva*  
*Augusto Cesar Lopes*  
*Janaína Régis da Fonseca Stein*

**DOI 10.22533/at.ed.62419230824**

**CAPÍTULO 25 ..... 255**

**PERSPECTIVAS PARA O NOVO EMISSOR NA COMUNICAÇÃO NO AMBIENTE EMPRESARIAL MODERNO**

*Mike Ceriani de Oliveira Gomes*  
*Guilherme Henrique Ferraz Campos*  
*Willian Felipe Antunes*  
*Benedita Josepetti Bassetto*  
*Edivaldo Adriano Gomes*  
*Érica Fernanda Paes Cardoso*

**DOI 10.22533/at.ed.62419230825**

**CAPÍTULO 26 ..... 261**

**PROGRAMAÇÃO NEUROLINGUÍSTICA ASSOCIADA À LIDERANÇA E REDUÇÃO DE RUÍDOS NA COMUNICAÇÃO INTERPESSOAL**

*Mike Ceriani de Oliveira Gomes*  
*Guilherme Henrique Ferraz Campos*  
*Willian Felipe Antunes*  
*Edivaldo Adriano Gomes*  
*Érica Fernanda Paes Cardoso*  
*Benedita Josepetti Bassetto*

**DOI 10.22533/at.ed.62419230826**

**CAPÍTULO 27 ..... 267**

**APONTAMENTO SOBRE FUSÕES E AQUISIÇÕES - ATUAÇÃO DO CADE**

*Eudo Quaresma Martins Junior*  
*Rafael Monteiro Teixeira*  
*Janaína Régis da Fonseca Stein*

**DOI 10.22533/at.ed.62419230827**

**CAPÍTULO 28 ..... 280**

**LOGÍSTICA: ESTUDO DE MELHORIA DE TRANSPORTE DE CANA DE AÇÚCAR**

*Anderson Pereira*  
*Guilherme Donida*  
*Bruno Padovani*

**DOI 10.22533/at.ed.62419230828**

**CAPÍTULO 29 ..... 290**

**OBTENÇÃO E ANÁLISE QUIMIOMÉTRICA DE IMAGENS UTILIZANDO A CÂMERA JAI**

*Kariny Neves Parreira de Vasconcelos,*  
*Arlindo Rodrigues Galvão Filho*

Clarimar José Coelho

DOI 10.22533/at.ed.62419230829

**CAPÍTULO 30 ..... 298**

VIABILIDADE DO PLANTIO DE ABOBRINHA ITALIANA (*Cucurbita pepo* L.) EM  
CONSORCIO COM A UVA RUBI (*Vitis vinifera* L.) NO PERÍODO DA ENTRESSAFRA  
COMO FONTE DE GERAÇÃO DE RENDA

*Marcelo Keiti Kawatsu*

*Gabriel da Silva Fornazari*

*Maria Clara Ferrari*

DOI 10.22533/at.ed.62419230830

**SOBRE O ORGANIZADOR..... 308**

**ÍNDICE REMISSIVO ..... 309**

## AVANÇOS DA TERAPIA GÊNICA – TÉCNICAS UTILIZADAS PARA MANIPULAÇÃO GENÉTICA

### Hector Sebastian Baptista

Centro Universitário Sudoeste Paulista/Unifesp  
Avaré-SP

### Adriana Piccinin

Centro Universitário Sudoeste Paulista/Unifesp  
Avaré-SP

**RESUMO:** Terapia gênica é um procedimento que envolve a modificação genética de células como forma de tratar doenças. Os genes influenciam praticamente todas as doenças humanas, seja pela codificação de proteínas anormais diretamente responsáveis pela doença, seja por determinar suscetibilidade a agentes ambientais que a induzem. Duas técnicas importantes são estudadas neste trabalho. O sistema CRISPR-Cas9 e a criação de células-tronco pluripotentes induzidas (iPSC). O sistema CRISPR-Cas9 (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats) tem-se destacado devido à sua simplicidade de manuseio em laboratório e por permitir a correção de defeitos genéticos. A outra técnica visa o uso de células-tronco hematopoiéticas, que têm se tornado alvo ideal para a transferência gênica. Um exemplo desta combinação de terapia gênica e células-tronco seria a geração de vetores de transferência gênica para a criação de células-tronco pluripotentes induzidas (iPSC). A bioética

está sempre presente para avaliar os riscos dos procedimentos e as implicações morais envolvidas. A terapia ainda é experimental, mas apresenta grande potencial, devendo ainda causar grande impacto em todos os aspectos da medicina. Desta maneira, o objetivo deste trabalho foi abordar a terapia gênica, suas limitações, aplicações e perspectivas futuras por meio da revisão de literatura.

**PALAVRAS-CHAVE:** Terapia gênica. CRISPR-Cas9, iPSC, Bioética

### ADVANCES OF GENE THERAPY - TECHNIQUES USED FOR GENETIC HANDLING

**ABSTRACT:** Gene therapy is a procedure that involves the genetic modification of cells as a way to treat diseases. Genes influence virtually all human diseases, either by encoding abnormal proteins directly responsible for the disease, or by determining susceptibility to environmental agents that induce it. Two important techniques are studied in this work. The CRISPR-Cas9 system and the creation of induced pluripotent stem cells (iPSC). The CRISPR-Cas9 system (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats) has been outstanding due to its simplicity of handling in the laboratory and to allow the correction of genetic defects. The other technique aims at the use of hematopoietic stem cells, which have become an ideal target

for gene transfer. An example of this combination of gene therapy and stem cells would be the generation of gene transfer vectors for the creation of induced pluripotent stem cells (iPSC). Bioethics is always present to evaluate the risks of the procedures and the moral implications involved. The therapy is still experimental, but it has great potential and should have a great impact on all aspects of medicine. In this way, the objective of this work was to approach the gene therapy, its limitations, applications and future perspectives through literature review.

**KEYWORDS:** Gene therapy. CRISPR-Cas9, iPSC, Bioethics

## 1 | INTRODUÇÃO

A medicina moderna desenvolve importantes descobertas nas áreas de investigação destinadas ao desenvolvimento de novos paradigmas de tratamento para doenças ainda incuráveis. Entre elas, a expectativa de curar doenças genéticas ainda está sobre a identificação de genes responsáveis por sua patogênese e sobre o avanço das tecnologias de DNA recombinante, ou "engenharia genética", que permitem a manipulação do genoma de forma cada vez mais eficiente e segura (LINDEN, 2010).

A terapia gênica é uma área da engenharia genética que predomina em laboratórios de pesquisa de forma experimental. Desenvolve-se a possibilidade de correção de genes mutados ou modificações específicas que tenham como alvo o tratamento terapêutico (GONÇALVES; PAIVA, 2017).

A engenharia genética é antiga, iniciando-se na década de 1970, com as primeiras enzimas de restrição, que cortavam o DNA/RNA em pontos estabelecidos, seguido de inserções de genes exógenos em bactérias *E. coli* com o objetivo de fabricar proteínas de interesse farmacológico, de forma pura, em quantidades industriais e a preços comparativamente acessíveis. Na atualidade, existem ferramentas mais precisas e confiáveis, cujo elemento central são pequenos fragmentos de RNA, especializados na degradação de sequências específicas de ácidos nucleicos (FAINTUCH, 2015). Por outro lado, a busca por novas formas terapêuticas também é um objetivo e a manipulação das ferramentas de edição genômica permite que seja possível grande flexibilidade para a busca por novos tratamentos (LISTIK; CARMO, 2016).

As ferramentas de edição genômica, como as nucleases programáveis, trouxeram grandes facilidades e inovações para engenharia genética. Busca-se, assim, aprimorar e enriquecer o arsenal de modelos de doenças, para que estas sejam melhor compreendidas e prevenidas (LISTIK; CARMO, 2016).

A exemplo do que ocorre com toda nova tecnologia, a terapia gênica também tem levantado diversas discussões nos planos éticos e filosóficos. Discussões frequentes debatem sobre as propostas para a aprovação dos primeiros ensaios clínicos de terapia gênica a serem realizados durante a vida intrauterina ou ainda em



células germinativas como forma de tratamento para doenças hereditárias (NARDI et al., 2002).

Desta maneira, o objetivo deste trabalho foi abordar a terapia gênica descrevendo duas diferentes metodologias de engenharia genética, o sistema CRISPR-Cas9 e a criação de células-tronco pluripotentes induzidas (iPSC), enfatizando suas limitações, aplicações e perspectivas futuras por meio da revisão de literatura.

## 2 | DESENVOLVIMENTO

A habilidade de fazer modificações pontuais no genoma humano tem sido o objetivo da medicina desde o conhecimento do DNA como unidade básica da hereditariedade. Entende-se terapia gênica como a capacidade do melhoramento genético por meio da correção de genes alterados (mutados) ou modificações sítio-específicas, que tenham como alvo o tratamento terapêutico. Este tipo de procedimento tornou-se possível por conta dos avanços da genética e da bioengenharia, que permitiram a manipulação de vetores para a entrega do material extra-cromossomal em células-alvo (GONÇALVES; PAIVA, 2017).

Os crescentes avanços na área da terapia gênica têm revolucionado a maneira de pensar sobre tudo o que nos rodeia, particularmente na área da saúde. O sistema CRISPR-Cas9 (*Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*) tem-se destacado devido à sua versatilidade e simplicidade de manuseamento em laboratório (RAMOS, 2016).

O verbo crispar, tanto em português como espanhol, significa contrair nervosamente um músculo ou uma parte do corpo. Um ambiente crispado é um local tenso, estressado. Assemelha-se a recente metodologia “CRISPR/Cas9”, de manipulação e edição dos ácidos nucleicos, técnica copiada das bactérias que degradam seletivamente segmentos nucleotídicos ou rearranjam moléculas. As CRISPR podem ser traduzidas em pequenos fragmentos de RNA que se associam a proteínas específicas, as *CRISPR associated proteins* ou Cas, formando um complexo capaz de degradar o material genético invasor (RAMOS, 2016).

Em bactérias como *E.coli*, a técnica se resume em inserir o gene de interesse na célula, a partir de um vetor ou carreador (FAINTUCH, 2015). A partir deste método, é utilizado um RNA guia (gRNA) curto que contém 20 nucleotídeos complementares à sequência de DNA. Quando o RNA guia se liga ao local alvo, a proteína Cas9 é recrutada para e induzir a dupla quebra na cadeia de DNA (OLIVEIRA, 2016). É possível utilizar nucleases programáveis para a realização de quebras direcionadas e intencionais no DNA, tais como as “dedo de zinco” (*zinc fingers nucleases* – ZFNs), as meganucleases ou nucleases teleguiadas (homing endonucleases – HEs), as nucleases efetoras do tipo ativadoras de transcrição (*transcription activator-like effector nucleases* – TALENs) e a nuclease Cas9 associada ao CRISPR (LISTIK; CARMO, 2016).

A tecnologia em Conjunto de Repetições Palindrômicas Regularmente Espaçadas com Nuclease Associada 9 (CRISPR-Cas9), permitem a correção de defeitos genéticos (TORRES, PESSOA, 2018).

A terapia gênica está sendo estudada tanto em doenças hereditárias como adquiridas. O tratamento de doenças humanas através da transferência de genes foi originalmente direcionado para doenças hereditárias, causadas normalmente por defeitos em um único gene, como a fibrose cística, as hemofilias, hemoglobinopatias e distrofias musculares (NARDI et al., 2002).

Outra terapia gênica recente visa o uso de células-tronco hematopoiéticas, que têm se tornado ideais para a transferência gênica, devido ao elevado potencial de longevidade e a capacidade de autorrenovação. Um exemplo desta combinação de terapia gênica e células-tronco seria a geração de vetores de transferência gênica para a criação de células-tronco pluripotentes induzidas (iPSC), a fim de gerar a diferenciação das iPS e proporcionar um fenótipo adicional a partir desta célula derivada diferenciada (GONÇALVES; PAIVA, 2017).

A descoberta das células-tronco pluripotentes induzidas (induced pluripotent stem cells – iPSCs) não apresenta os questionamentos éticos que envolvem as células-tronco embrionárias e nem o risco de rejeição imunológica. Estas são derivadas de uma célula somática adulta, pela indução de uma manifestação "forçada" de certos genes. Adquirem propriedades características às embrionárias, com relação a morfologia, proliferação, expressão de alguns genes, assim, concluindo que as iPSCs são molecularmente e funcionalmente similares as células tronco embrionárias (REIS, 2017).

Pacientes com doença hepática crônica com infecção pelo vírus da hepatite (vírus da hepatite B e C), que requerem transplante hepático, podem ser passíveis do transplante de hepatócitos maduros ou derivados de iPS. Não só a transferência de genes pode ser necessária para converter células-tronco em hepatócitos, como as células transplantadas são suscetíveis de serem reinfectadas pelo vírus da hepatite, a transferência de um vetor codificando um "short hairpin" RNA, dirigido contra o vírus, constituiria às células transplantadas resistência ou 'imunidade' à reinfeção. As células resistentes podem repovoar o fígado ao longo do tempo e restaurar a função hepática normal (GONÇALVES; PAIVA, 2017).

A mesma foi integrada à Síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS; do inglês, Wiskott-Aldrich Syndrome), uma imunodeficiência primária (IDP) ligada ao cromossomo X, caracterizada por infecções recorrentes, hemorragias graves e autoimunidade. A WAS é causada por mutações no gene WAS, que comprometem a função ou a síntese da proteína WASP. Essa proteína é sintetizada em células hematopoéticas, onde integra diversos estímulos extracelulares para regulação dos filamentos de actina no citoesqueleto e sinalização celular, nesses casos, a indicação terapêutica é o transplante de células tronco e progenitora hematopoiéticas (CTPH) alogênico, obtidas de doador saudável, que propõe a reconstituição do sistema imunológico com

células saudáveis (MORAIS, 2017). O avanço científico representado pelas iPSCs resulta do acúmulo de conhecimento ao longo de cinco décadas de pesquisas. Em 1962, John Gurdon demonstrou que a diferenciação celular não era um caminho de via única: ao transferir o núcleo de uma célula diferenciada de sapo para um ovócito anucleado, obteve um sapo completamente desenvolvido. Esse experimento também provou que as células somáticas não só retêm toda a informação genética, como rejuvenescem por manipulação artificial (TAKAHASHI; YAMANAKA, 2013).

Em relação as questões éticas, a possibilidade de modificar geneticamente linhagens germinativas tem sido alvo de discussões acaloradas no campo da ciência. A bioética sempre esteve presente nas criações de técnicas novas, para avaliar os riscos do procedimento e as implicações morais envolvidas. Grande parte da comunidade científica aprova a terapia genética em células somáticas, principalmente quando se trata de doenças com desordens graves, como a fibrose cística e a distrofia muscular de Duchenne (GONÇALVES; PAIVA, 2017).

### 3 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

As tecnologias de iPSCs e CRISPR-Cas9 permitem a obtenção de modelos celulares de edição gênica específicos ao paciente, tornando-as promissoras na pesquisa sobre novas abordagens terapêuticas em medicina regenerativa e terapia gênica. Entretanto, tais tecnologias ainda necessitam de aprimoramento para evitar alterações genômicas indesejadas, assim como de regulamentação jurídica, para coibir manipulação gênica humana desordenada. Os métodos de transferência gênica disponíveis, ainda que variados, são pouco eficientes e apresentam várias limitações quanto ao direcionamento celular, portanto, muitas barreiras ainda necessitam ser transpostas para que sejam alcançados resultados satisfatórios.

Casos de sucessos nos tratamentos demonstram a viabilidade de tratamentos por terapia gênica, sendo uma forma alternativa para pacientes com doenças congênitas ou monogênicas. A terapia gênica ainda necessita de mais estudos para consolidação da sua eficácia. Futuramente veremos maior aplicação destas técnicas em estudos clínicos no campo da medicina.

### REFERÊNCIAS

FAINTUCH, J. **Um futuro mais crispado (CRISPR/Cas 9)**. Rev Bras Nutr Clin, v. 30, n. 4, p. 269-70, 2015.

GONÇALVES, G.A.R; PAIVA, R.M.A. **Terapia gênica: avanços, desafios e perspectivas**. Einstein (São Paulo), v. 15, n. 3, p. 369-375. 2017.

LISTIK, E; CARMO, A.C.V. **As características dos mecanismos e sistemas de edição genômica**. Revista Acadêmica Oswaldo Cruz, v. 10. 2016.

LINDEN, R. **Terapia gênica: o que é, o que não é e o que será.** Estud. av. São Paulo, v. 24, n. 70, p. 31-69. 2010 .

MORAIS, C.C.P.L. et al. **Eficácia do sistema CRISPR/Cas na edição genômica do gene da síndrome de Wiskott-Aldrich.** 2017.

NARDI, N. B; TEIXEIRA, L. A. K; SILVA, E. F.A da. **Terapia gênica.** Ciência & saúde coletiva, v. 7, p. 109-116. 2002.

OLIVEIRA, V.C. de. **Edição do gene TFAM pela engenharia CRISPR Cas9 em modelo bovino.** Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo. 2016

RAMOS, A.D.R. **CRISPR/CAS9: uma ferramenta de edição genética para investigação e novas terapias.** 2016.

REIS, L. C. J. **Células-tronco pluripotentes induzidas para o estudo e tratamento da anemia falciforme.** Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo. 2017.

TAKAHASHI, K.; YAMANAKA, S. **Induced pluripotent stem cells in medicine and biology.** *Development*, v. 140, n. 12, p. 2457-2461, 2013.

TORRES, C.B.B; PESSOA, W.S. **Células-tronco pluripotentes induzidas e edição de genes: avanços tecnológicos da pesquisa em medicina regenerativa e terapia gênica.** *Jornal Interdisciplinar de Biociências*, v. 3, n. 1, p. 56, 2018.

## **SOBRE O ORGANIZADOR**

**Andrei Strickler** - Graduado com titulação de Bacharel em Ciência da Computação pela Universidade Estadual do Centro-Oeste - UNICENTRO. Mestre em Informática pela Universidade Federal do Paraná - UFPR. Atua como membro do Conselho Editorial da Revista de Ciências Exatas e Naturais - RECEN. Também é membro do grupo de Pesquisa: Inteligência Computacional e Pesquisa Operacional da UNICENTRO; desempenhando pesquisas principalmente nas áreas de Inteligência Artificial e Métodos Numéricos. Atualmente é Professor Colaborador na UNICENTRO lotado no Departamento de Ciência da Computação.



## ÍNDICE REMISSIVO

### A

Aleitamento materno 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8

Aplicações biotecnológicas 173

### B

Bioética 18, 22

Biopolímeros 159

### C

CADE 10, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 277, 278

Capacidade funcional 36, 37, 38, 39, 43, 44, 45

Capitalismo 54, 55

Comunicação celular 172, 173

Construção Civil 64, 65, 66, 71, 72, 73, 74, 75

Criptococose 149, 150, 151, 152, 154, 155

CRISPR-Cas9 18, 19, 20, 21, 22

Cryptococcus gattii 149, 150, 156, 157

Cryptococcus neoformans 149, 150, 156, 157, 158

Custos 5, 57, 95, 132, 137, 160, 167, 201, 203, 212, 225, 247, 248, 251, 253, 273, 275, 276, 277, 278, 280, 281, 282, 285, 286, 287, 289, 305, 306

### D

Desperdícios 246, 247, 248, 249, 250, 251, 253

Doenças Ocupacionais 64, 66, 74, 76, 77, 78, 79, 86, 92, 95, 98

### E

Empreendedorismo 5, 208, 210, 211, 212, 213, 226, 307

Enfermagem do Trabalho 76, 79, 84, 85, 87, 92, 95, 96

Epistemologia 24, 25, 26, 27, 29, 30, 31, 34, 63

### F

Fatores de risco 43, 44, 46, 50, 52, 53, 92, 98

### G

Globalização 5, 200, 201, 202, 204, 205, 252

### H

Hospitalização 14

### I

Indicadores de saúde 99, 101, 102

Inovação 2, 5, 29, 80, 97, 187, 203, 208, 219, 221, 230, 234, 261, 281, 297

Interesse econômico 173

## **L**

Logística Internacional 200, 289

## **M**

Medicina 8, 18, 19, 20, 22, 23, 36, 54, 55, 56, 61, 62, 63, 79, 84, 98, 110, 111, 140, 141, 156, 157, 158, 160, 173

MRSA 135, 136, 137, 139

## **O**

Ordem Econômica 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 277, 278

## **P**

Patentes 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234

Pennisetum glaucum 8, 142, 143, 144, 147

Pressão Arterial 39, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 64, 65, 66, 69, 71, 73, 74

Produtividade 64, 65, 76, 77, 78, 79, 84, 92, 94, 95, 96, 108, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 213, 246, 247, 250, 253, 255, 257, 273, 287, 299, 306

Prospecção Tecnológica 228

## **Q**

Qualidade de Vida no Trabalho 64, 65, 111

## **R**

Redes Sociais 235, 237

Relações Humanas 255, 257, 259, 263, 264, 265

## **S**

Saúde do Trabalhador 64, 84, 85, 92, 96, 98

Saúde Pública 55, 56, 57, 58, 61, 112, 113, 114, 115, 119, 120

Smartphones 235, 236, 237, 239

Staphylococcus aureus 7, 135, 136, 140, 141

Sustentabilidade 143, 281

## **T**

Transdisciplinaridade 24

Tratamento 10, 11, 16, 17, 19, 20, 21, 23, 37, 44, 45, 60, 103, 110, 135, 136, 137, 145, 146, 147, 152, 179, 183, 184, 185, 186, 187, 217, 230

## **V**

VRSA 135, 136, 137, 139

Agência Brasileira do ISBN  
ISBN 978-85-7247-562-4

