



Luis Henrique Almeida Castro
Fernanda Viana de Carvalho Moreto
Thiago Teixeira Pereira
(Organizadores)

Ações de Saúde e
Geração de Conhecimento
nas Ciências Médicas 6

 **Atena**
Editora

Ano 2020



Luis Henrique Almeida Castro
Fernanda Viana de Carvalho Moreto
Thiago Teixeira Pereira
(Organizadores)

Ações de Saúde e
Geração de Conhecimento
nas Ciências Médicas 6

Atena
Editora

Ano 2020

Editora Chefe

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Assistentes Editoriais

Natalia Oliveira

Bruno Oliveira

Flávia Barão

Bibliotecário

Maurício Amormino Júnior

Projeto Gráfico e Diagramação

Natália Sandrini de Azevedo

Camila Alves de Cremonesi

Karine de Lima

Luiza Batista 2020 by Atena Editora

Maria Alice Pinheiro Copyright © Atena Editora

Edição de Arte Copyright do Texto © 2020 Os autores

Luiza Batista Copyright da Edição © 2020 Atena Editora

Revisão Direitos para esta edição cedidos à Atena Editora

Os Autores pelos autores.



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição *Creative Commons*. Atribuição 4.0 Internacional (CC BY 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.

A Atena Editora não se responsabiliza por eventuais mudanças ocorridas nos endereços convencionais ou eletrônicos citados nesta obra.

Conselho Editorial

Ciências Humanas e Sociais Aplicadas

Prof. Dr. Álvaro Augusto de Borba Barreto – Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dr. Alexandre Jose Schumacher – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Mato Grosso

Prof. Dr. Américo Junior Nunes da Silva – Universidade do Estado da Bahia

Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Prof. Dr. Antonio Gasparetto Júnior – Instituto Federal do Sudeste de Minas Gerais

Prof. Dr. Antonio Isidro-Filho – Universidade de Brasília

Prof. Dr. Carlos Antonio de Souza Moraes – Universidade Federal Fluminense

Profª Drª Cristina Gaio – Universidade de Lisboa

Prof. Dr. Deyvison de Lima Oliveira – Universidade Federal de Rondônia

Prof. Dr. Edvaldo Antunes de Farias – Universidade Estácio de Sá

Prof. Dr. Elson Ferreira Costa – Universidade do Estado do Pará

Prof. Dr. Eloi Martins Senhora – Universidade Federal de Roraima

Prof. Dr. Gustavo Henrique Cepolini Ferreira – Universidade Estadual de Montes Claros
Profª Drª Ivone Goulart Lopes – Instituto Internazionale delle Figlie de Maria Ausiliatrice
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense
Profª Drª Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins
Prof. Dr. Luis Ricardo Fernandes da Costa – Universidade Estadual de Montes Claros
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Marcelo Pereira da Silva – Pontifícia Universidade Católica de Campinas
Profª Drª Maria Luzia da Silva Santana – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Profª Drª Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Rita de Cássia da Silva Oliveira – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof. Dr. Rui Maia Diamantino – Universidade Salvador
Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. William Cleber Domingues Silva – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

Ciências Agrárias e Multidisciplinar

Prof. Dr. Alexandre Igor Azevedo Pereira – Instituto Federal Goiano
Prof. Dr. Antonio Pasqualetto – Pontifícia Universidade Católica de Goiás
Prof. Dr. Cleberton Correia Santos – Universidade Federal da Grande Dourados
Profª Drª Daiane Garabeli Trojan – Universidade Norte do Paraná
Profª Drª Diocléa Almeida Seabra Silva – Universidade Federal Rural da Amazônia
Prof. Dr. Écio Souza Diniz – Universidade Federal de Viçosa
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Fágner Cavalcante Patrocínio dos Santos – Universidade Federal do Ceará
Profª Drª Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof. Dr. Jael Soares Batista – Universidade Federal Rural do Semi-Árido
Prof. Dr. Júlio César Ribeiro – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Profª Drª Lina Raquel Santos Araújo – Universidade Estadual do Ceará
Prof. Dr. Pedro Manuel Villa – Universidade Federal de Viçosa
Profª Drª Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará
Profª Drª Talita de Santos Matos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Tiago da Silva Teófilo – Universidade Federal Rural do Semi-Árido
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas

Ciências Biológicas e da Saúde

Prof. Dr. André Ribeiro da Silva – Universidade de Brasília
Profª Drª Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás
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 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

Prof. Dr. Fernando José Guedes da Silva Júnior – Universidade Federal do Piauí
Profª Drª Gabriela Vieira do Amaral – Universidade de Vassouras
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. Helio Franklin Rodrigues de Almeida – Universidade Federal de Rondônia
Profª Drª Iara Lúcia Tescarollo – Universidade São Francisco
Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Jesus Rodrigues Lemos – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Jônatas de França Barros – Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas
Profª Drª Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Profª Drª 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
Profª Drª Regiane Luz Carvalho – Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino
Profª Drª Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora
Profª Drª Vanessa 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. Alexandre Leite dos Santos Silva – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Carlos Eduardo Sanches de Andrade – Universidade Federal de Goiás
Profª Drª Carmen Lúcia Voigt – Universidade Norte do Paraná
Prof. Dr. Douglas Gonçalves da Silva – Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. Fabrício Menezes Ramos – Instituto Federal do Pará
Profª Dra. Jéssica Verger Nardeli – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho
Prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas – Universidade Federal de Campina Grande
Profª Drª Luciana do Nascimento Mendes – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Marcelo Marques – Universidade Estadual de Maringá
Profª Drª Neiva Maria de Almeida – Universidade Federal da Paraíba
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista

Linguística, Letras e Artes

Profª Drª Adriana Demite Stephani – Universidade Federal do Tocantins
Profª Drª Angeli Rose do Nascimento – Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro
Profª Drª Denise Rocha – Universidade Federal do Ceará
Prof. Dr. Fabiano Tadeu Grazioli – Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões
Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Profª Drª Keyla Christina Almeida Portela – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Mato Grosso
Profª Drª Miranilde Oliveira Neves – Instituto de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará
Profª Drª Sandra Regina Gardacho Pietrobon – Universidade Estadual do Centro-Oeste

Profª Drª Sheila Marta Carregosa Rocha – Universidade do Estado da Bahia

Conselho Técnico Científico

Prof. Me. Abrãao Carvalho Nogueira – Universidade Federal do Espírito Santo

Prof. Me. Adalberto Zorzo – Centro Estadual de Educação Tecnológica Paula Souza

Prof. Me. Adalto Moreira Braz – Universidade Federal de Goiás

Prof. Dr. Adaylson Wagner Sousa de Vasconcelos – Ordem dos Advogados do Brasil/Seccional Paraíba

Prof. Dr. Adilson Tadeu Basquerote Silva – Universidade para o Desenvolvimento do Alto Vale do Itajaí

Prof. Me. Alexsandro Teixeira Ribeiro – Centro Universitário Internacional

Prof. Me. André Flávio Gonçalves Silva – Universidade Federal do Maranhão

Profª Ma. Anne Karynne da Silva Barbosa – Universidade Federal do Maranhão

Profª Drª Andreza Lopes – Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento Acadêmico

Profª Drª Andrezza Miguel da Silva – Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia

Prof. Dr. Antonio Hot Pereira de Faria – Polícia Militar de Minas Gerais

Prof. Me. Armando Dias Duarte – Universidade Federal de Pernambuco

Profª Ma. Bianca Camargo Martins – UniCesumar

Profª Ma. Carolina Shimomura Nanya – Universidade Federal de São Carlos

Prof. Me. Carlos Antônio dos Santos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro

Prof. Ma. Cláudia de Araújo Marques – Faculdade de Música do Espírito Santo

Profª Drª Cláudia Taís Siqueira Cagliari – Centro Universitário Dinâmica das Cataratas

Prof. Me. Daniel da Silva Miranda – Universidade Federal do Pará

Profª Ma. Daniela da Silva Rodrigues – Universidade de Brasília

Profª Ma. Daniela Remião de Macedo – Universidade de Lisboa

Profª Ma. Dayane de Melo Barros – Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Me. Douglas Santos Mezacas – Universidade Estadual de Goiás

Prof. Me. Edevaldo de Castro Monteiro – Embrapa Agrobiologia

Prof. Me. Eduardo Gomes de Oliveira – Faculdades Unificadas Doctum de Cataguases

Prof. Me. Eduardo Henrique Ferreira – Faculdade Pitágoras de Londrina

Prof. Dr. Edwaldo Costa – Marinha do Brasil

Prof. Me. Eliel Constantino da Silva – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita

Prof. Me. Eivaldo de Sousa Costa Junior – Prefeitura Municipal de São João do Piauí

Profª Ma. Fabiana Coelho Couto Rocha Corrêa – Centro Universitário Estácio Juiz de Fora

Prof. Dr. Fabiano Lemos Pereira – Prefeitura Municipal de Macaé

Prof. Me. Felipe da Costa Negrão – Universidade Federal do Amazonas

Profª Drª Germana Ponce de Leon Ramírez – Centro Universitário Adventista de São Paulo

Prof. Me. Gevair Campos – Instituto Mineiro de Agropecuária

Prof. Dr. Guilherme Renato Gomes – Universidade Norte do Paraná

Prof. Me. Gustavo Krahl – Universidade do Oeste de Santa Catarina

Prof. Me. Helton Rangel Coutinho Junior – Tribunal de Justiça do Estado do Rio de Janeiro

Profª Ma. Isabelle Cerqueira Sousa – Universidade de Fortaleza

Profª Ma. Jaqueline Oliveira Rezende – Universidade Federal de Uberlândia

Prof. Me. Javier Antonio Albornoz – University of Miami and Miami Dade College

Prof. Me. Jhonatan da Silva Lima – Universidade Federal do Pará

Prof. Dr. José Carlos da Silva Mendes – Instituto de Psicologia Cognitiva, Desenvolvimento Humano e Social

Prof. Me. Jose Elyton Batista dos Santos – Universidade Federal de Sergipe

Prof. Me. José Luiz Leonardo de Araujo Pimenta – Instituto Nacional de Investigación Agropecuaria Uruguay
Prof. Me. José Messias Ribeiro Júnior – Instituto Federal de Educação Tecnológica de Pernambuco
Profª Drª Juliana Santana de Curcio – Universidade Federal de Goiás
Profª Ma. Juliana Thaisa Rodrigues Pacheco – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Kamilly Souza do Vale – Núcleo de Pesquisas Fenomenológicas/UFPA
Prof. Dr. Kárpio Márcio de Siqueira – Universidade do Estado da Bahia
Profª Drª Karina de Araújo Dias – Prefeitura Municipal de Florianópolis
Prof. Dr. Lázaro Castro Silva Nascimento – Laboratório de Fenomenologia & Subjetividade/UFPR
Prof. Me. Leonardo Tullio – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Ma. Lilian Coelho de Freitas – Instituto Federal do Pará
Profª Ma. Liliani Aparecida Sereno Fontes de Medeiros – Consórcio CEDERJ
Profª Drª Lívia do Carmo Silva – Universidade Federal de Goiás
Prof. Me. Lucio Marques Vieira Souza – Secretaria de Estado da Educação, do Esporte e da Cultura de Sergipe
Prof. Me. Luis Henrique Almeida Castro – Universidade Federal da Grande Dourados
Prof. Dr. Luan Vinicius Bernardelli – Universidade Estadual do Paraná
Prof. Dr. Michel da Costa – Universidade Metropolitana de Santos
Prof. Dr. Marcelo Máximo Purificação – Fundação Integrada Municipal de Ensino Superior
Prof. Me. Marcos Aurelio Alves e Silva – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de São Paulo
Profª Ma. Maria Elanny Damasceno Silva – Universidade Federal do Ceará
Profª Ma. Marileila Marques Toledo – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
Prof. Me. Ricardo Sérgio da Silva – Universidade Federal de Pernambuco
Prof. Me. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados
Profª Ma. Renata Luciane Polsaque Young Blood – UniSecal
Prof. Me. Sebastião André Barbosa Junior – Universidade Federal Rural de Pernambuco
Profª Ma. Silene Ribeiro Miranda Barbosa – Consultoria Brasileira de Ensino, Pesquisa e Extensão
Profª Ma. Solange Aparecida de Souza Monteiro – Instituto Federal de São Paulo
Prof. Me. Tallys Newton Fernandes de Matos – Faculdade Regional Jaguaribana
Profª Ma. Thatianny Jasmine Castro Martins de Carvalho – Universidade Federal do Piauí
Prof. Me. Tiago Silvio Dedoné – Colégio ECEL Positivo
Prof. Dr. Welleson Feitosa Gazel – Universidade Paulista

Editora Chefe: Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira
Bibliotecário: Maurício Amormino Júnior
Diagramação: Maria Alice Pinheiro
Edição de Arte: Luiza Batista
Revisão: Os Autores
Organizadores: Luis Henrique Almeida Castro
Fernanda Viana de Carvalho Moreto
Thiago Teixeira Pereira

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

A185 Ações de saúde e geração de conhecimento nas ciências médicas 6
[recurso eletrônico] / Organizadores Luis Henrique Almeida
Castro, Fernanda Viana de Carvalho Moreto, Thiago Teixeira
Pereira. – Ponta Grossa, PR: Atena, 2020.

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia

ISBN 978-65-5706-204-3

DOI 10.22533/at.ed.043202707

1. Medicina – Pesquisa – Brasil. 2. Saúde - Brasil. 3. Diagnóstico.
I. Castro, Luis Henrique Almeida. II. Moreto, Fernanda Viana de
Carvalho. III. Pereira, Thiago Teixeira.

CDD 610.9

Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422

Atena Editora

Ponta Grossa – Paraná – Brasil

Telefone: +55 (42) 3323-5493

www.atenaeditora.com.br

contato@atenaeditora.com.br

APRESENTAÇÃO

As ciências médicas, por conceito, compõe o currículo acadêmico da saúde clínica. Na base PubMed uma busca por este termo *ipsi literis* versado para língua inglesa, revela que desde a década de 80 o número de estudos publicados se mantêm relativamente constante ao longo dos anos mostrando, desta forma, a importância contínua desta temática na comunidade científica. Nesta obra intitulada “Ações de Saúde e Geração de Conhecimento nas Ciências Médicas”, volumes 4, 5, 6, 7 e 8, esta relevância é evidenciada no decorrer de 95 textos técnicos e científicos elaborados por pesquisadores de Instituições de Ensino públicas e privadas de todo o Brasil.

De modo a operar o link indissociável entre a ação de saúde e a geração do conhecimento, a obra foi organizada em cinco volumes temáticos; são eles:

IV – Análise do cuidado em saúde: genecologia e obstetrícia preventiva;

V – Saúde mental e distúrbios do neurodesenvolvimento;

VI – Diversidade de saberes: comunicação científica na área de saúde pública;

VII – Experiências educacionais: ações de prevenção, promoção e assistência de qualidade em saúde; e,

VIII – Saúde em diversos aspectos: estratégias na interface do conhecimento e tecnologia no cuidado do paciente.

O conteúdo amplo e variado deste e-Book publicado pela Atena Editora convida o leitor a gerar, resgatar ou ainda aprimorar seu senso investigativo no intuito de estimular ainda mais sua busca pelo conhecimento na área das ciências médicas.

Boa leitura!

Luis Henrique Almeida Castro
Fernanda Viana de Carvalho Moreto
Thiago Teixeira Pereira

SUMÁRIO

| | |
|--|-----------|
| CAPÍTULO 1 | 1 |
| A RELEVÂNCIA DO CONHECIMENTO CIENTÍFICO EM SAÚDE E TECNOLOGIA DE INOVAÇÃO NA MEDICINA | |
| Raíssa Teixeira Pinto | |
| Adolfo Edson Souza Paiva | |
| Ana Vitória de Lima Pereira | |
| Bruno Andrade Carvalho | |
| Carolina Morais Milan de Oliveira | |
| Carolina Teixeira Pinto | |
| Júnia Andrade Carvalho | |
| Karla Vanessa Rodrigues Morais | |
| Melissa Pereira de Oliveira | |
| Paulyanara Monique Alves de Souza | |
| Thaís Andrade Castro | |
| Thúlio Pereira Magalhães | |
| DOI 10.22533/at.ed.0432027071 | |
| CAPÍTULO 2 | 9 |
| A ORIGEM ZONÓTICA NA TRANSMISSÃO DE CORONAVÍRUS | |
| Catarina Bubach Ribeiro Alves | |
| Sara Evelin Penha Gonçalves Soares | |
| Izabella Pedro da Rocha Langa | |
| Gustavo José Rossoni Ronchi | |
| Valmin Ramos da Silva | |
| DOI 10.22533/at.ed.0432027072 | |
| CAPÍTULO 3 | 15 |
| COVID-19 EM CARUARU/PE: FÓRUM PARA DISCUSSÃO CLÍNICA E ATUALIZAÇÃO COM A UFPE-CAANCV PARA AS EQUIPES DAS UNIDADES BÁSICAS DE SAÚDE | |
| Camila Lyra de Carvalho Gondim | |
| Carolina Albuquerque da Paz | |
| Cecylia Roberta Ferreira de Oliveira | |
| Eline Gomes de Araújo | |
| Inês de Oliveira Afonso Maia | |
| Maria Luiza Ludermir Ferreira | |
| Mecciene Mendes Rodrigues | |
| Saulo Ferreira Feitosa | |
| Viviane Ferreira de Vasconcelos | |
| Viviane Xavier de Lima e Silva | |
| Francisco de Assis da Silva Santos | |
| Suelen Silva | |
| DOI 10.22533/at.ed.0432027073 | |
| CAPÍTULO 4 | 31 |
| PACIENTE IDOSA CORONARIOPATA ACOMETIDA POR INFECÇÃO GRAVE PELO COVID-19 EM MUNICÍPIO NO INTERIOR DO ESTADO DO CEARÁ: UM RELATO DE CASO | |
| Ismael Nobre de Sena Silva | |
| Guilherme Marques Rodrigues | |
| José Clécio Barbosa Júnior | |
| Marcela Napoleão de Oliveira | |
| Talita Mendes Bezerra Ximenes | |
| Victor Rabelo Araújo Lélis | |
| José Clécio Barbosa | |

Melissa Medeiros Soares

DOI 10.22533/at.ed.0432027074

CAPÍTULO 5 41

DENGUE: ASPECTOS CLÍNICOS E DIAGNÓSTICOS

Rafael de Oliveira Araújo
Wynni Gabrielly Pereira de Oliveira
Matheus Reis de Oliveira
Thiago Alves Silva
Luma Lainny Pereira de Oliveira
Rodolfo Lima Araújo

DOI 10.22533/at.ed.0432027075

CAPÍTULO 6 51

DOENÇAS TRANSMITIDAS POR INSETOS VETORES NO SUL DO BRASIL

Kelen Antunes
Junir Antonio Lutinski
Maria Assunta Busato

DOI 10.22533/at.ed.0432027076

CAPÍTULO 7 64

ESCORPIONISMO: ESPÉCIES DE IMPORTÂNCIA MÉDICA

Daniel de Oliveira Sampaio Vasconcelos e Sá
Daniel de Assis da Silva
Felipe Lopes Ribeiro
Iago Sávyo Duarte Santiago
Raul César Fortaleza Pinheiro
Maria do Socorro Vieira Gadelha

DOI 10.22533/at.ed.0432027077

CAPÍTULO 8 77

PERFIL DOS ÓBITOS CLÍNICOS DE UMA UNIDADE DE PRONTO ATENDIMENTO DO INTERIOR DO ESTADO DE GOIÁS NO PERÍODO MARÇO A SETEMBRO DE 2017

Marina Ressorre Batista
Juliana Andrade Queiroz
Silas Fernandes Cunha Junior

DOI 10.22533/at.ed.0432027078

CAPÍTULO 9 84

CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA

Giovanna Ferre de Paula
Rui Barbosa de Brito Junior
Fabiana Moreira Passos Succi

DOI 10.22533/at.ed.0432027079

CAPÍTULO 10 89

HIDROGEL DE ACETATO DE CELULOSE E EDTAD - LIBERAÇÃO CONTROLADA DE SINVASTATINA PARA REGENERAÇÃO TECIDUAL ÓSSEA

Maria Beatriz Raveduti Zafiro
Tatiana Rodrigues Shiratsu
Ana Carolina Chagas Negrão de Almeida Barros
Vinícius Costa Lopes
Anna Maria Gouvea de Souza Melero
Moema de Alencar Hausen

Vagner Roberto Botaro
Eliana Aparecida de Rezende Duek
Newton Maciel Oliveira

DOI 10.22533/at.ed.04320270710

CAPÍTULO 11 101

SÍNDROME DE POLAND E CARCINOMA DE MAMA IPSILATERAL: UM RELATO DE CASO

Nathália Cristina Brás Mendonça
Erika Krogh
Vanessa Pollyana Braz Mendonça Campos

DOI 10.22533/at.ed.04320270711

CAPÍTULO 12 107

AValiação DO RISCO DE DOENÇA ARTERIAL PERIFÉRICA EM PACIENTES ASSISTIDOS NA ATENÇÃO BÁSICA DE SAÚDE EM PATOS DE MINAS-MG

Débora Cristina Ribeiro Santos
Ana Gabriela Antunes Cardoso
Bruna Vasconcelos Ramos
Danielle Gonçalves Soares de Freitas
Gabriela Flores Mendes Oliveira
Isadora Almeida Couto
Larissa Evelyn Corrêa
Letícia Ribeiro Muniz
Luana Assunção Fialho
Maria Fernanda Melo de Mendonça
Mariana Quadros Barbosa
Maura Regina Guimarães Rabelo

DOI 10.22533/at.ed.04320270712

CAPÍTULO 13 119

O PAPEL DA DIETA DASH (*DIETARY APPROACHES TO STOP HYPERTENSION*) NA HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

Mariana Cerqueira Losacco
Anderson de Castro Remédio
Marcelo Luiz Peixoto Sobral

DOI 10.22533/at.ed.04320270713

CAPÍTULO 14 124

PEDICULOSE: UM PROBLEMA SAÚDE PÚBLICA

Roseanny Silva de Carvalho
Antonio Rosa de Sousa Neto
Daniella Farias Almeida
Rogério da Cunha Alves
Odinéia Maria Amorim Batista
Andréia Rodrigues Moura da Costa Valle
Daniela Reis Joaquim de Freitas

DOI 10.22533/at.ed.04320270714

CAPÍTULO 15 133

OFIDISMO: ESPÉCIES DE IMPORTÂNCIA MÉDICA

Giovanni Machado Ferreira
Daniel de Assis da Silva
Daniel de Oliveira Sampaio Vasconcelos e Sá
Felipe Lopes Ribeiro

Raul César Fortaleza Pinheiro
Maria do Socorro Vieira Gadelha
DOI 10.22533/at.ed.04320270715

CAPÍTULO 16 145

USO INDISCRIMINADO DO CIGARRO ELETRÔNICO E SEUS MALEFÍCIOS AO TRATO RESPIRATÓRIO

Rodrigo de Araújo Amorim Filho
Bianca Gonçalves Batista
Bruna Gonçalves Batista
Letícia Lemos
Amália Gabriela Oliveira Rolim Tavares
Antonio de Pádua Medeiros de Carvalho Neto
Ivonilda de Araújo Mendonça Maia

DOI 10.22533/at.ed.04320270716

CAPÍTULO 17 153

DOAÇÃO DE ÓRGÃOS DE PACIENTES CHAGÁSICOS PARA RECEPTORES NÃO INFECTADOS

Arian Santos Figueiredo
Mariana Oliveira Aragão
Metton Ribeiro Lopes e Silva
Myrna Marcionila Xenofonte Rodrigues
Yuri Mota do Nascimento
Maria do Socorro Vieira Gadelha

DOI 10.22533/at.ed.04320270717

CAPÍTULO 18 164

ANORMALIDADE DE CONDUÇÃO CARDÍACA DE NATUREZA CONGÊNITA RARA

Bruna Bonamigo Thomé
Nathalia Regina Pavan
Gabriel Augusto Tonin
Michelle Zanon Bock
Igor Alexander Paz Augustin
José BasileuCaonReolão

DOI 10.22533/at.ed.04320270718

CAPÍTULO 19 167

PSEUDOTUMOR ORBITÁRIO: RELATO DE CASO

Tháise Maria de Moraes Carvalho
Emanuel Henrique Cardoso Muniz
Ingrid de Macêdo Araújo
Lianna Paula Guterres Corrêa
Sarah Mota Gonçalo
Thales José Ribeiro Gonçalo de Sousa
Tiago Gomes Arouche
Isabella Caldas Bastos
Illana Catharine de Araújo Martins
Carina Brauna Leite
Matheus Rizzo de Oliveira
Adriana Leite Xavier Bertrand

DOI 10.22533/at.ed.04320270719

CAPÍTULO 20 176

OTITE MÉDIA RECORRENTE E OTITE MÉDIA SECRETORA

Tháís Helena Paiva da Silva

Renata Gomes Cruz Silva
Sabrina Maria Lima Bezerra
Marcela Napoleão de Oliveira
Ismael Nobre de Sena Silva
Karine Jorge Alves Bezerra
Dyêggo Carvalho Amorim
Talita Mendes Bezerra Ximenes
Stefanie Queiroz Ribeiro
Jaciera Simões Benevides
Ana Carolina Sales Almeida
Priscilla Leite Campelo

DOI 10.22533/at.ed.04320270720

CAPÍTULO 21 185

EVENTOS ADVERSOS PÓS-VACINAÇÃO DAS VACINAS PENTAVALENTE E DTP EM FORTALEZA, CEARÁ, BRASIL

Surama Valena Elarrat Canto
Ana Débora Assis Moura
Ana Karine Borges Carneiro
Ana Vilma Leite Braga
Camila Maria Marques Bastos
Elaine Cristina da Silva Alves

DOI 10.22533/at.ed.04320270721

CAPÍTULO 22 194

PERFIL DE IMUNIZAÇÃO EM PORTADORES DE HIV EM UMA POPULAÇÃO DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO / SP

Renato Fernalda de Souza
Livia Jayme Paulucci

DOI 10.22533/at.ed.04320270722

CAPÍTULO 23 205

INFECÇÃO POR HIV EM PACIENTES IDOSOS: UMA ABORDAGEM EPIDEMIOLÓGICA NACIONAL

João Pedro Matos de Santana
Lílian Santana Marcelino de Araújo
Matheus Gomes Lima Verde
Thaís de Oliveira Nascimento
Michelle Vanessa da Silva Lima
José Willyan Firmino Nunes

DOI 10.22533/at.ed.04320270723

CAPÍTULO 24 214

INDICADORES EPIDEMIOLÓGICOS DE TUBERCULOSE E HANSENÍASE NO MUNICÍPIO DE MARABÁ

Percília Augusta Santana da Silva
Hugo Santana dos Santos Junior
Kecyani Lima dos Reis
Analécia Dâmaris da Silva Alexandre
Gisele Rodrigues de Carvalho Oliveira
Wenny de Alencar Souza
Eliudy da Silva Brandão

DOI 10.22533/at.ed.04320270724

SOBRE OS ORGANIZADORES 224

ÍNDICE REMISSIVO 226

HIDROGEL DE ACETATO DE CELULOSE E EDTAD - LIBERAÇÃO CONTROLADA DE SINVASTATINA PARA REGENERAÇÃO TECIDUAL ÓSSEA

Data de aceite: 01/07/2020

Data de submissão: 06/05/2020

Materiais

Ouro Preto – MG

<http://lattes.cnpq.br/7129377530977441>

Moema de Alencar Hausen

Pontifícia Universidade Católica De São Paulo
– PUC-SP, Faculdade de Ciências Médicas e da
Saúde, Departamento de Medicina.

Sorocaba – SP

<http://lattes.cnpq.br/4062568797583413>

Wagner Roberto Botaro

Universidade Federal de São Carlos - UFSCar
Sorocaba, Departamento de Física, Química e
Matemática.

Sorocaba- SP

<http://lattes.cnpq.br/2907189124654066>

Eliana Aparecida de Rezende Duek

Pontifícia Universidade Católica De São Paulo
– PUC-SP, Faculdade de Ciências Médicas e da
Saúde, Departamento de Medicina.

Sorocaba – SP

<http://lattes.cnpq.br/4147198882685212>

Newton Maciel Oliveira

Pontifícia Universidade Católica De São Paulo
– PUC-SP, Faculdade de Ciências Médicas e da
Saúde, Departamento de Medicina.

Sorocaba – SP

<http://lattes.cnpq.br/1377412047243801>

Maria Beatriz Raveduti Zafiro

Pontifícia Universidade Católica De São Paulo
– PUC-SP, Faculdade de Ciências Médicas e da
Saúde, Departamento de Medicina.

Sorocaba – SP

<http://lattes.cnpq.br/0380285295286749>

Tatiana Rodrigues Shiratsu

Pontifícia Universidade Católica De São Paulo
– PUC-SP, Faculdade de Ciências Médicas e da
Saúde, Departamento de Medicina.

Sorocaba – SP

<http://lattes.cnpq.br/1631759607453542>

Ana Carolina Chagas Negrão de Almeida Barros

Pontifícia Universidade Católica De São Paulo
– PUC-SP, Faculdade de Ciências Médicas e da
Saúde, Departamento de Medicina.

Sorocaba – SP

<http://lattes.cnpq.br/7817028025578398>

Vinícius Costa Lopes

Pontifícia Universidade Católica De São Paulo
– PUC-SP, Faculdade de Ciências Médicas e da
Saúde, Departamento de Medicina.

Sorocaba – SP

<http://lattes.cnpq.br/6294314204303003>

Anna Maria Gouvea de Souza Melero

Universidade Federal de Ouro Preto – UFOP –
REDEMAT, Rede Temática em Engenharia de

RESUMO: Atualmente novos materiais como hidrogéis vem sendo amplamente estudados

para aplicações como biomateriais, porém pesquisas utilizando hidrogéis para liberação controlada e localizada de fármacos na regeneração tecidual óssea ainda é muito escassa. O material utilizado para o desenvolvimento desse trabalho apresenta características de biocompatibilidade interessantes, como alto grau de intumescimento, citocompatibilidade, características anfóteras aumentando a interação química entre fármacos, sais e até mesmo fitoterápicos, além de apresentar baixo custo de produção. Com este estudo, verificamos o efeito *in vitro* da liberação controlada de Sinvastatina (SIN) por um hidrogel de acetato de celulose modificado. Para alcançar este objetivo, foi realizado estudos de cinética de liberação da SIN, cultura de osteoblastos mesenquimais de rato no qual foram realizados testes de viabilidade celular e expressão de fosfatase alcalina. Com estes resultados esperamos avançar ainda mais na pesquisa visando uma futura aplicação na terapia tecidual de regeneração óssea.

PALAVRAS-CHAVE: Hidrogel, Sinvastatina, Liberação Controlada, Viabilidade Celular

ABSTRACT: Currently, new materials such as hydrogels have been widely studied for applications as biomaterials, however research using hydrogels for controlled and localized activation of drugs in bone tissue regeneration is still very scarce. The material used for the development of these works has interesting biocompatibility characteristics, such as a high degree of intumescence, cytocompatibility, resources and resources related to the chemical interaction between chemical products, even herbal medicines, in addition to the less indicated use of production. With this study, the *in vitro* effect of the controlled release of simvastatin (SIN) by modified cellulose acetate hydrogel was verified. To achieve this objective, studies were carried out on SIN release kinetics, culture of rat mesenchymal osteoblasts and no cell viability test and alkaline phosphatase expression. With these results we hope to advance further in the research to apply a future application in bone regeneration tissue therapy.

KEYWORDS: Hydrogel, Simvastatin, Controlled Release, Cell Viability

1 | INTRODUÇÃO

A engenharia tecidual em combinação com biomateriais avançados possuem inúmeras aplicações no campo da medicina regenerativa. Em defeitos ósseos, os enxertos ósseos são cruciais na reconstituição ortopédica devido ao grande número de defeitos traumáticos, tumores e defeitos de nascimento que causam injúrias extensas (GIANNOUDIS; DINOPOULOS; TSIRIDIS, 2005). Dentre os diferentes tipos de enxertos ósseos, auto enxertos permanecem como sendo os mais indicados devido a boa integração, condução e propriedades osteogênicas (SEN; MICLAU, 2007). No entanto, o problema com o auto enxerto é a quantidade limitada de material que se pode extrair do próprio paciente e a necessidade de duas áreas cirúrgicas, uma área doadora e a outra receptora.

Hidrogéis são polímeros formados por redes interligadas tridimensionalmente

capazes de absorver e reter grandes quantidades de água, promovendo assim uma boa biocompatibilidade e biodegradabilidade (KARAKASYAN *et al.*, 2015). Para expandir as limitações do uso do auto enxerto de tecido ósseo, uma estratégia seria a utilização de biomateriais capazes de aumentarem a capacidade de regeneração óssea. Assim, o uso de hidrogéis carregadores de drogas para regeneração óssea vem sendo estudados para encontrar um modelo de biomaterial ideal para a regeneração óssea (DESSÌ *et al.*, 2013), nesse sentido, os hidrogéis vem sendo mais estudados por minimizarem os procedimentos invasivos e serem inseridos em regiões localizadas diretamente no sítio de interesse (YASMEEN *et al.*, 2014). Dentre os hidrogéis promissores na área dos biomateriais, principalmente para aplicações na engenharia tecidual (TAN; MARRA, 2010; WANG *et al.*, 2010), uma nova classe de hidrogéis a base de acetato de celulose entrecruzado com agentes sequestrantes tem sido amplamente estudada para a liberação controlada de fármacos (CHILKOTI *et al.*, 2002). Por isso, a combinação do hidrogel com drogas osteogênicas tornou-se interessante para ser utilizado e testado como um método promissor para a regeneração de defeitos ósseos.

A Sinvastatina (SIN) é um fármaco pertencente ao grupo das estatinas, amplamente utilizada como agente terapêutico de hipercolesterolemia, no entanto, recentemente foi descoberta uma ação pleiotrópica, revelando que as estatinas aumentam a expressão de genes osteogênicos em osteoblastos e células de medula óssea, reduzindo atividade de osteoclastos ativando a diferenciação em osteoblastos e formação óssea (PAPADIMITRIOU *et al.*, 2015; TAI *et al.*, 2015). Mais especificamente, a estatina aumenta a expressão de proteína morfogenética óssea-2 (BMP-2) e fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) (AYUKAWA *et al.*, 2009; HUGHES *et al.*, 2007). Concomitantemente, a SIN aumenta a expressão de marcadores para genes osteogênicos como, fator de transcrição 2 relacionado a Runt (RUNX-2), osteocalcina, osteopontina e fosfatase alcalina, em osteoblastos e células estromais de medula óssea (YAN *et al.*, 2015). Devido a estas propriedades, é considerável que a SIN possa ser uma opção terapêutica importante na regeneração tecidual óssea. Além disso, é amplamente visto na bibliografia o uso de sinvastatina como um fator osteoindutor. Nessa perspectiva, ela é um fármaco de grande importância nos estudos relacionados à regeneração tecidual e desenvolvimento de substitutos ósseos, nos quais ela é necessária junto a células tronco e um meio de cultura para as células se desenvolverem. Seu potencial osteoindutor é relacionado a seu efeito pleiotrópico nos ossos, contribuindo para a formação óssea e que envolve uma ação anti-inflamatória, imunomoduladora e antitrombogênica. (FERREIRA, 2006, p.85-88; MENDES JUNIOR, 2017, p.133-141)

Pesquisas com hidrogéis para liberação controlada e localizada de fármacos para regeneração óssea ainda é escassa. Neste trabalho, foi estudado os efeitos da liberação controlada de SIN utilizando o hidrogel, em ensaios de liberação controlada e cultura de células no Laboratório de Biomateriais da PUC-SP.

Diariamente, pessoas enfrentam problemas de saúde relacionados a perda tecidual. No caso de injúrias ósseas, nem sempre auto enxertos são possíveis ou indicados, e o uso de biomateriais como substitutos ósseos é a única opção (HONG *et al.*, 2010; HUTMACHER, 2000). Embora esforços significativos tenham sido feitos para se desenvolver biomateriais adequados para regeneração óssea, em sua maioria arcabouços, estes são difíceis de serem moldados e alocados adequadamente (DESSI *et al.*, 2013). No entanto, biomateriais como hidrogéis vêm sendo aplicados mais frequentemente devido à baixa invasividade cirúrgica e alta capacidade de liberação de fármaco *in locus* (YAN *et al.*, 2015). Adicionalmente, a sinvastatina demonstra se um fármaco osteoindutor do remodelamento ósseo, portanto, um fármaco que possui grande potencial de utilização em procedimentos de regeneração tecidual. Em virtude das propriedades da sinvastatina e as perspectivas de uso de hidrogéis na regeneração óssea, este trabalho se justifica em avaliar a liberação farmacológica e a indução da atividade celular em um hidrogel de acetato de celulose entrecruzado com ácido etilenodiamino tetra-acético (HAC-EDTA) contendo o fármaco Sinvastatina.

2 | OBJETIVO

Verificar o efeito *in vitro* da liberação controlada de Sinvastatina (SIN) utilizando o Hidrogel HAC-EDTA e seus efeitos na proliferação de células osteoblásticas e mesenquimais em cultura.

3 | MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Materiais

O hidrogel de acetato de celulose entrecruzado com ácido etilenodiamino tetra-acético (HAC-EDTA) foi desenvolvido no Laboratório de Materiais Lignocelulósicos da Universidade Federal de São Carlos, Campus Sorocaba e gentilmente cedido para este projeto através de colaboração científica com o Laboratório de Biomateriais da PUC-SP. Membranas de HAC-EDTA foram cortadas em discos de 6mm de diâmetro e utilizados nos experimentos com as células e nos ensaios de liberação. Após ser cortado o HAC-EDTA foi entumecido diferentes concentrações de sinvastatina diluída em etanol 70% (1, 10, 50 e 100mg/mL).

3.2 Cultura de células

Ambas as células de osteoblastos e mesenquimais de rato, obtidas do banco de células do Laboratório de Biomateriais da PUC-SP, foram cultivadas em meio *Dulbecco's Modified Eagle's medium* (DMEM), suplementado com 10% de soro fetal bovino (SFB),

solução de 1% de antibiótico penicilina-estreptomicina e 4 mM de L-glutamina. As linhagens celulares foram incubadas a 37°C a 5% de CO₂. As células foram repassadas em novas garrafas de cultura com Tripsina-EDTA para manutenção da cultura celular.

3.3 Ensaio indireto de viabilidade celular

Amostras de HAC-EDTA com SIN foram mantidas em estufa 37°C em 5% de CO₂ para ambientar por 1h em 200 µl de DMEM antes dos experimentos. Posteriormente, o meio DMEM foi retirado e para cada poço foi adicionado 200 µl de meio DMEM suplementado com 10% de SFB contendo as células na concentração de 1x10⁴ células.ml⁻¹. As placas foram incubadas a 37°C em 5% de CO₂. O hidrogel contendo sinvastatina previamente ambientado ao DMEM foi colocado lateralmente às células aderidas. A poços de poliestireno sem amostras foram utilizados como controle negativo (CTRL-N) e seus resultados foram considerados como 100% de viabilidade celular. Como controle positivo (CTRL-P), membranas de HAC-EDTA pura sem sinvastatina foram utilizadas. A placa para o ensaio de viabilidade celular a partir da conversão do MTT pelas mitocôndrias das células em um pigmento vermelho foi avaliada pelo método de espectrofotometria em leitor de microplacas. Os ensaios foram divididos em triplicatas e diferentes concentrações de SIN no HAC-EDTA foram testadas nas células: 1, 10, 50 e 100mg/mL de Sinvastatina. Também foi realizada uma triplicata do controle negativo e do controle positivo. Após os respectivos tempos de incubação (1, 3 e 7 dias), o meio foi retirado e os poços lavados com DMEM. Após a lavagem, cada poço recebeu 200 µl de solução de MTT (brometo de 3-[4,5-dimetil-tiazol-2-il]-2,5-difeniltetrazólio) com a concentração de 0.005 g.ml⁻¹ diluído em meio DMEM. As placas foram incubadas em estufa a 37°C por 4 horas e após a incubação, o MTT foi substituído por 200 µl de solução de DMSO (Dimetilsulfóxido). Em seguida, foram coletados dos poços, 100 µl da solução e transferido para uma placa de leitura para ensaios do tipo ELISA. A absorbância foi lida utilizando leitor de microplacas BioTek (ELX 800, USA) no comprimento de onda de 570 nm. Os resultados de absorbância foram plotados em gráficos.

3.4 Ensaio de fosfatase alcalina

O ensaio de fosfatase alcalina foi realizado com o kit de ensaio SensoLyte® *pNPP Alkaline Phosphatase* (AnaSpec – Fremont, CA – USA) e foram utilizadas células osteoblásticas e células mesenquimais de rato. Em seguida, o HAC-EDTA com as diferentes concentrações de SIN (1, 10, 50 e 100mg/mL) foram colocados na parede dos poços de placas 96-poços (*TPP – Techno Plastic Products, Switzerland*) e mantidas em estufa 37°C em 5% de CO₂, com 200 µl de meio DMEM. Posteriormente, o meio DMEM foi retirado e para cada poço e adicionado 200 µl de meio DMEM suplementado com 10% de SFB contendo as células na concentração de 1x10⁴ células.ml⁻¹. Após os respectivos

tempos de incubação, o ensaio seguiu o protocolo descrito pelo fabricante:

Para a curva padrão de fosfatase alcalina, o padrão de fosfatase alcalina ($10 \mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$ – Componente E) foi diluído para $0,2 \mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$ em tampão de diluição (1:50). Em seguida foram feitas duas diluições em serie para se obter a concentração de 100, 50, 25, 12,5, 6,2, 3,1 e 0 $\text{ng}.\text{ml}^{-1}$ de solução de fosfatase alcalina.

Tanto o controle como as amostras foram lidos utilizando o equipamento BioTek *microplatereader* (ELX 800, USA) no comprimento de onda de 405 nm.

3.5 Ensaio da cinética de liberação de Sinvastatina

Inicialmente foi realizado a incorporação da sinvastatina nos hidrogéis de acetato de celulose, o qual foi imerso, separadamente, em solução de sinvastatina diluída em etanol 70% com concentrações de 1, 10, 50 e 100 mg/mL do fármaco. Esse sistema foi mantido em agitação por 24h em triplicata para cada concentração. O estudo de liberação de sinvastatina foi realizado utilizando um espectrofotômetro UV-VIS, da marca FEMTO, modelo 880 XI, utilizando um comprimento de onda de 243 nm. As amostras de acetato de celulose, impregnada com sinvastatina, foram imersas em 4 mL de solução de PBS (pH = 7,4) e durante a análise, uma alíquota de 2 mL da solução foi retirada, de tempo em tempo, para quantificação, sendo posteriormente descartada. Para que o volume permanecesse constante (4mL), após cada leitura 2 mL de solução de PBS era recolocado no conjunto. Esse processo de análise foi repetido até atingir o tempo de 96 h. Feitas as medições, a quantidade de sinvastatina liberada foi calculada a partir de uma curva padrão de calibração contendo concentrações conhecidas de sinvastatina.

4 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nesse projeto, utilizamos um hidrogel a base de acetato de celulose, reticulado com EDTAD. Esse novo hidrogel foi gentilmente cedido de forma colaborativa pelo Grupo de Pesquisa em Materiais Lignocelulósicos da Universidade Federal de São Carlos- Campus Sorocaba.

Dentre os hidrogéis, promissores na área dos biomateriais, principalmente para aplicações na engenharia tecidual (TAN; MARRA, 2010; WANG *et al.*, 2010), a classe de hidrogéis a base de acetato de celulose entrecruzado com EDTA tem sido amplamente estudada para a liberação controlada de fármacos (CHILKOTI *et al.*, 2002). Por isso, a combinação do HAC-EDTA com drogas osteogênicas se apresenta como um método promissor para a regeneração de defeitos ósseos. Esse novo hidrogel apresenta uma estrutura complexa descrita a seguir.

O HAC-EDTA é um polímero que possui cadeias com ligações cruzadas, e suas cadeias poliméricas estão ligadas entre si por intermédio de segmentos de cadeias unidas por forças primárias do tipo covalentes. O material é composto por acetato de celulose

com grau de substituição (GS) 2,5 e EDTA (sigla do inglês, Ethylenediaminetetraacetic dianhydride) sendo o acetato de celulose a base principal do hidrogel. O material é sintetizado pelo entrecruzamento de cadeias de acetato de celulose com EDTA atuando como agente de entrecruzamento, em meio homogêneo tendo o DMF (Dimetilformamida) como solvente (SENNA; NOVACK; BOTARO, 2014). Dentre as vantagens da utilização desse polímero tem-se seu baixo custo, visto a abundância desse material na natureza, seu comportamento termofixo (não sofre mudanças em temperaturas entre 35°C a 45°, faixa de temperatura do corpo humano), hidrofílico (chegando a intumescer mais de 800% de água, podendo ser usado como carreador de fármacos), ao fato de não apresentar indícios de degradação em curtos períodos de tempo e da possibilidade de ser usado em formatos diferenciados: membranas, filmes ou partículas. Além disso, ensaio de 10 dias utilizando MTS mostrou adaptação da célula ao material e aumento da atividade celular, o que demonstra a não toxicidade do material (MELERO *et al.*, 2019). Em nossa pesquisa ele foi utilizado como arcabouço para a aplicação de sinvastatina em diferentes concentrações em osteoblastos e células mesenquimais de rato.

4.6 Liberação de Sinvastatina

A Fig. 1 ilustra a incorporação da sinvastatina no hidrogel que ficou em contato, por 24h, com solução à 1, 10, 50 e 100 mg/mL.

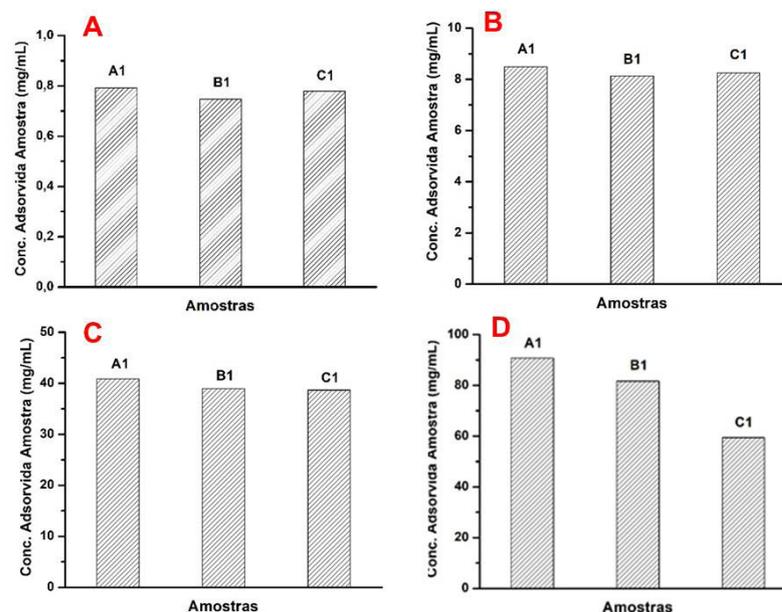


Figura 1. Incorporação da sinvastatina no HAC-EDTA que ficou em contato por 24h, com a solução (A) 1 mg/mL, (B) 10 mg/mL, (C) 50 mg/mL e (D) 100 mg/mL, (Experimento realizado em triplicata, A1, B1, C1 representam cada amostra individualmente) e curva de liberação da sinvastatina.

Através da análise da Fig.1 é possível observar que as amostras de hidrogéis apresentaram um comportamento de incorporação da sinvastatina semelhante. Isso

poderia ser atribuído a homogeneidade das amostras, indicando que o processo realizado para a obtenção dos hidrogéis é eficiente e produz materiais com estrutura química regular. Além disso, a incorporação da sinvastatina, para a concentração de 1 mg/mL, é de aproximadamente de 77,3%.

A incorporação da sinvastatina, para a concentração de 10 mg/mL, é de aproximadamente de 82,9%.

As amostras de hidrogéis apresentaram um comportamento de incorporação da sinvastatina semelhante. Isso poderia, novamente, ser atribuído a homogeneidade das amostras, indicando que o processo realizado para a obtenção dos hidrogéis é eficiente e produz materiais com estrutura química regular. Além disso, a incorporação da sinvastatina, para a concentração de 50 mg/mL, é de aproximadamente de 79,0%..

A incorporação da sinvastatina no hidrogel que ficou em contato, por 24h, com a solução 100 mg/mL.

É possível observar na figura 1 C, que o comportamento de incorporação destoa das demais amostras. Entretanto, devido ao grande desvio apresentado, não é possível afirmar que isso seja causado pela diferença na sua estrutura.

A Fig. 2 ilustra a curva de liberação comparativa de todas as amostras imersas, em solução de sinvastatina com concentrações de 1, 10, 50 e 100 mg/mL. É possível observar que a amostra de HAC-EDTA que ficou imersa por 24h na solução de sinvastatina com concentração de 1 mg/mL foi a que apresentou a menor liberação. Além disso, foi possível observar que as amostras de hidrogéis que ficaram imersas, pelo mesmo período de tempo, em soluções com concentrações maiores de sinvastatina (10, 50 e 100 mg/mL) não apresentaram diferença no perfil e na quantidade de sinvastatina liberada. Isso mostrou que a quantidade impregnada não interferiu no processo de liberação da sinvastatina para o meio.

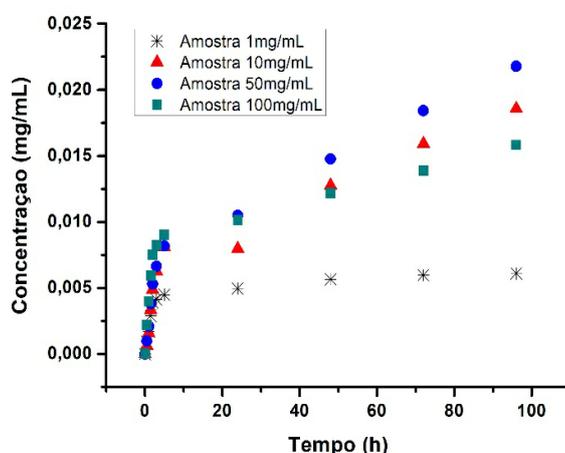


Figura 2. Curva comparativa de liberação de sinvastatina nas concentrações de 1, 10, 50 e 100mg/mL nas amostras de HAC-EDTA.

4.7 Viabilidade Celular

A análise da viabilidade com o MTT avalia a atividade mitocondrial pela redução do MTT em formazan um pigmento avermelhado que é identificado e quantificado no espectrofotômetro. Assim, a análise deste trabalho permitiu avaliar a capacidade das mitocôndrias das células em manter seu metabolismo na presença da sinvastatina sendo gradativamente liberada pelo HAC-EDTA.

No entanto, na figura 3, a viabilidade celular das células mesenquimais diminuiu nas concentrações de 10, 50 e 100mg e se manteve alta na concentração de 1mg/mL após 1 e 3 dias. Quando comparado com os osteoblastos, observa-se que as mesenquimais são células mais sensíveis a presença da sinvastatina.

O controle positivo é levemente aumentado com relação aos grupos tratados com a Sinvastatina ao 7º dia. Peculiarmente não há diferença entre os grupos tratados ao final dos 7 dias e isso significa que tanto a maior quanto a menor concentração testada não interferiram no crescimento celular dos osteoblastos, como mostra a figura 3, onde os osteoblastos tiveram pequena redução da atividade mitocondrial quando comparado com o controle positivo em todos os tempos de cultivos analisados.

Na figura 4, o estudo da viabilidade celular em células mesenquimais de rato mostrou baixíssima absorvância do MTT o que é indicativo de morte celular na análise após 7 dias, exceto no grupo do controle negativo, o qual é esperado para este grupo por não ter tido nenhuma interferência seja do material ou do fármaco. Assim, observou-se baixa viabilidade das células mesenquimais de todos os grupos tratados. Embora a literatura indique que as células embrionárias sejam estimuladas pela sinvastatina (Qiao et al, 2011), não há dados sobre a resposta das células mesenquimais para este mesmo fármaco em modelos de células de ratos.

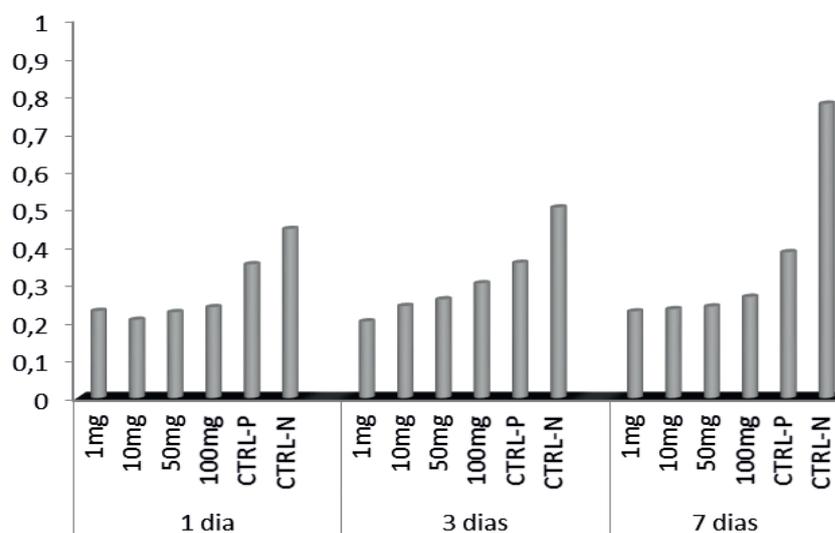


Figura 3. Viabilidade celular de osteoblastos de rato. Valores expressos em absorvância do MTT.

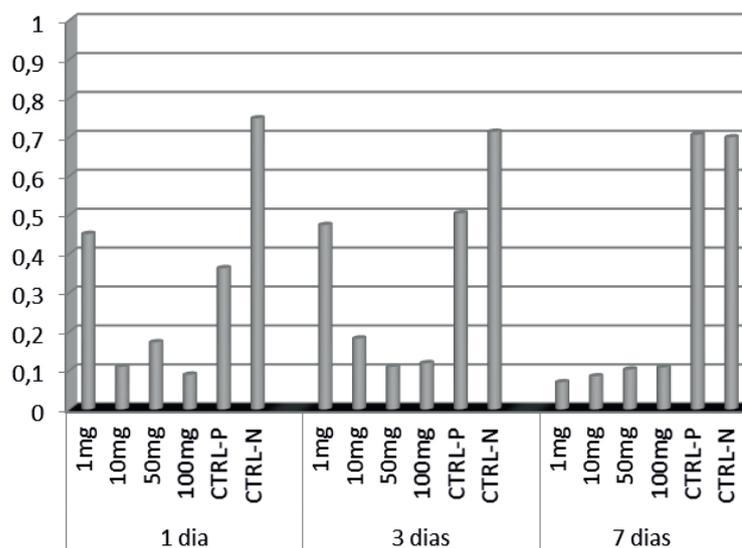


Figura 4. Viabilidade celular de células mesenquimais de rato. Valores expressos em absorbância do MTT.

4.8 Análise da expressão de fosfatase alcalina

O estudo de fosfatase alcalina (FA) nos dois tipos celulares analisados foram de 7, 14 e 21 dias. A fosfatase alcalina é a principal molécula indicativa de aumento da atividade dos osteoblastos caso estejam sendo estimulados a sintetizar matriz óssea. Hoje ainda é usada como marcador de formação óssea, porém, também pode apresentar elevação em alterações onde a reabsorção óssea predomina sobre a formação (SARAIVA, LAZARETTI-CASTRO 2002).

Nesse estudo, a análise da FA nos permitiu analisar se houve interferência positiva da droga estudada e se através da FA as células estariam estimulando a mineralização óssea em caso de reparo tecidual. Na análise de FA com osteoblastos (Figura 5) observamos que somente após 21 dias houve aumento da expressão de FA em todas as concentrações quando comparado com os controles.

Peculiarmente as concentrações de 1 e 10 apresentaram valores altos com 7 dias e 21 dias, respectivamente. O resultado foi satisfatório e realmente demonstrou que a liberação de sinvastatina induziu a atividade dos osteoblastos de rato, conforme a literatura demonstrou para osteoblastos segundo Chen et al (2010).

As células mesenquimais não foram responsivas a sinvastatina ou ao material, muito menos nos controles não houve nenhum tipo de expressão com índices de absorbância de detecção confiável ($>0,1$), no qual todos os grupos testados se mantiveram no limite mínimo de detecção da FA, o que é indicativo que as células mesenquimais não sofreram nenhum tipo de diferenciação até 21 dias em cultivo.

Segundo revisto por Ohata e Ozono (2014) as células mesenquimais se diferenciam em osteoblastos após vários fatores de transcrição estarem envolvidos, o qual requer múltiplos estímulos para a diferenciação ocorrer. Portanto com base nos resultados obtidos,

a presença da sinvastatina sendo liberada gradualmente no meio conforme observado nos ensaios de liberação, induziram a atividade dos osteoblastos apenas enquanto que não houve resposta às células mesenquimais.

5 | CONCLUSÕES

O HAC-EDTA apresentou características favoráveis para liberação controlada de sinvastatina, além de demonstrar ser um material promissor para o uso como biomaterial.

Após cerca de 4 a 5h de rápida liberação, a sinvastatina se mantém liberando constantemente no meio sem diminuições ao longo do tempo. Peculiarmente, a mesma quantidade de sinvastatina foi liberada em todas as concentrações o que demonstrou uma liberação não-dose dependente.

As células mesenquimais de rato se mostraram muito sensíveis a sinvastatina além de não expressarem fosfatase alcalina, o que indicou que este tipo celular de modelo murino não se mostrou viável nem houve estímulo para diferenciação.

Os osteoblastos de rato foram responsivos a liberação de sinvastatina em praticamente todas as concentrações após 21 dias de cultivo.

Referências

- AYUKAWA, Y.; YASUKAWA, E.; MORIYAMA, Y.; OGINO, Y.; WADA, H.; ATSUTA, I.; KOYANO, K. Local application of statin promotes bone repair through the suppression of osteoclasts and the enhancement of osteoblasts at bone-healing sites in rats. **Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics**, vol. 107, no. 3, p. 336–42, Mar. 2009.
- CHILKOTI, A.; DREHER, M. R.; MEYER, D. E.; RAUCHER, D. Targeted drug delivery by thermally responsive polymers. **Advanced Drug Delivery Reviews**, vol. 54, no. 5, p. 613–630, Sep. 2002.
- DESSÌ, M.; BORZACCHIELLO, A.; MOHAMED, T. H. A.; ABDEL-FATTAH, W. I.; AMBROSIO, L. Novel biomimetic thermosensitive β -tricalcium phosphate/chitosan-based hydrogels for bone tissue engineering. **Journal of biomedical materials research. Part A**, vol. 101, no. 10, p. 2984–93, Oct. 2013.
- GIANNOUDIS, P. V; DINOPOULOS, H.; TSIRIDIS, E. Bone substitutes: An update. **Injury**, vol. 36, no. 3, p. S20–S27, Nov. 2005.
- HONG, Y.; GUAN, J.; FUJIMOTO, K. L.; HASHIZUME, R.; PELINESCU, A. L.; WAGNER, W. R. Tailoring the degradation kinetics of poly(ester carbonate urethane)urea thermoplastic elastomers for tissue engineering scaffolds. **Biomaterials**, vol. 31, no. 15, p. 4249–58, May 2010.
- HUGHES, A.; ROGERS, M. J.; IDRIS, A. I.; CROCKETT, J. C. A comparison between the effects of hydrophobic and hydrophilic statins on osteoclast function in vitro and ovariectomy-induced bone loss in vivo. **Calcified tissue international**, vol. 81, no. 5, p. 403–13, Nov. 2007.
- HUTMACHER, D. W. Scaffolds in tissue engineering bone and cartilage. **Biomaterials**, vol. 21, no. 24 ed. 2000/11/09, p. 2529–43, Dec. 2000.
- KARAKASYAN, C.; MATHOS, J.; LACK, S.; DAVY, J.; MARQUIS, M.; RENARD, D. Microfluidics-assisted generation of stimuli-responsive hydrogels based on alginates incorporated with thermo-responsive and amphiphilic polymers as novel biomaterials. **Colloids and surfaces. B, Biointerfaces**, vol. 135, p. 619–629,

Aug. 2015.

MELERO, A.; SENNA, A.; DOMINGUES, J.; MOTTA, A.; HAUSSEN, M.; JUNIOR, A. R.; DUEK, E.; BOTARO, V. Chelating Effect of Cellulose Acetate Hydrogel Crosslinked with EDTA Dianhydride Used as a Platform for Cell Growth. **Advances in Materials Science and Engineering**, vol. 2019, 2019.

PAPADIMITRIOU, K.; KARKAVELAS, G.; VOUIROS, I.; KESSOPOULOU, E.; KONSTANTINIDIS, A. Effects of local application of simvastatin on bone regeneration in femoral bone defects in rabbit. **Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery**, vol. 43, no. 2, p. 232–7, Mar. 2015.

SEN, M. K.; MICLAU, T. Autologous iliac crest bone graft: should it still be the gold standard for treating nonunions? **Injury**, vol. 38 Suppl 1, no. 1, p. S75-80, Mar. 2007.

SENN, A. M.; NOVACK, K. M.; BOTARO, V. R. Synthesis and characterization of hydrogels from cellulose acetate by esterification crosslinking with EDTA dianhydride. **Carbohydrate Polymers**, vol. 114, p. 260–268, 2014.

TAI, I.-C.; WANG, Y.-H.; CHEN, C.-H.; CHUANG, S.-C.; CHANG, J.-K.; HO, M.-L. Simvastatin enhances Rho/actin/cell rigidity pathway contributing to mesenchymal stem cells' osteogenic differentiation. **International journal of nanomedicine**, vol. 10, p. 5881–94, Jan. 2015.

TAN, H.; MARRA, K. G. Injectable, Biodegradable Hydrogels for Tissue Engineering Applications. **Materials**, vol. 3, no. 3, p. 1746–1767, Mar. 2010.

WANG, F.; LI, Z.; KHAN, M.; TAMAMA, K.; KUPPUSAMY, P.; WAGNER, W. R.; SEN, C. K.; GUAN, J. Injectable, rapid gelling and highly flexible hydrogel composites as growth factor and cell carriers. **Acta biomaterialia**, vol. 6, no. 6, p. 1978–91, Jun. 2010.

YAN, Q.; XIAO, L.-Q.; TAN, L.; SUN, W.; WU, T.; CHEN, L.-W.; MEI, Y.; SHI, B. Controlled release of simvastatin-loaded thermo-sensitive PLGA-PEG-PLGA hydrogel for bone tissue regeneration: in vitro and in vivo characteristics. **Journal of biomedical materials research. Part A**, vol. 103, no. 11, p. 3580–9, Nov. 2015.

YASMEEN, S.; LO, M. K.; BAJRACHARYA, S.; ROLDO, M. Injectable scaffolds for bone regeneration. **Langmuir : the ACS journal of surfaces and colloids**, vol. 30, no. 43, p. 12977–85, Nov. 2014.

YAN, Q et al. Sim-Loaded Thermo-Sensitive PLGA-PEG-PLGA Hydrogel For Bone Tissue Regeneration: In vitro and in vivo characteristics. **Journal Of Biomedical Materials Research 2015. Part A. v.103A.** p. 3580-3589. mai. 2015.

ÍNDICE REMISSIVO

A

Aedes 41, 42, 43, 51, 53, 54, 58, 60, 61, 62, 63

C

Covid-19 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 39, 40

D

Doença de Chagas 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 161

E

E-Cig 145, 146, 147

E-Cigarro 146, 147

Escorpião 65, 66, 68, 70, 72, 74, 76

I

Insetos 51, 52, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 62, 67, 127, 128, 153, 154

O

Otite Média 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184

R

Regeneração Óssea 90, 91, 92

S

Síndrome Respiratória Aguda Grave 12, 22

Sinvastatina 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99

T

TB 216, 223

Tríplice Bacteriana 196

V

Vacina Combinada 186

Vacina DTP 185, 186, 187, 191

Vacinas 2, 5, 185, 186, 187, 188, 189, 193, 194, 195, 196, 197, 202, 203

Vírus da Dengue 42, 46, 47, 50

Ações de Saúde e Geração de Conhecimento nas Ciências Médicas 6

www.atenaeditora.com.br 

contato@atenaeditora.com.br 

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

www.facebook.com/atenaeditora.com.br 

 **Atena**
Editora

Ano 2020

Ações de Saúde e Geração de Conhecimento nas Ciências Médicas 6

www.atenaeditora.com.br 

contato@atenaeditora.com.br 

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

www.facebook.com/atenaeditora.com.br 

 **Atena**
Editora

Ano 2020