

VIDA

Revista

Volume 1
Número 2
2023

CIÊNCIAS
DA VIDA



UNIVERSIDADE
BRASIL



Barbara Izabela Costa

Reitora

Eduardo Batman

Pró-reitor de Graduação e Pós-Graduação

André Luis Dolencsko

Coordenador de Pós-Graduação Stricto Sensu

Equipe Editorial

Editora-Chefe:

Lívia Assis Garcia

Titular do Programa de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica, Universidade Brasil
<https://orcid.org/0000-0002-8343-3375>

Editores:

Silvia Cristina Núñez

Titular do Programa de Pós-Graduação em Bioengenharia, Universidade Brasil
<https://orcid.org/0000-0003-2101-8333>

Danila Fernanda Rodrigues Frias

Titular do Programa de Pós-Graduação em Ciências Ambientais, Universidade Brasil
<https://orcid.org/0000-0001-8621-3338>

Editoras-técnica:

Alexandra Aparecida Teoli Pina

Assessora de Pró Reitoria Acadêmica, Universidade Brasil, São Paulo

Ione Maria Ferreira Rodrigues

Bibliotecária, Universidade Brasil, campus Itaquera, São Paulo

Luci Meire da Silva Maiolo

Bibliotecária, Universidade Brasil, campus Fernandópolis, São Paulo

Magda Cilene Fioco

Bibliotecária, Universidade Brasil, campus Descalvado, São Paulo

Os índices acumulados da Revista VIDA: Ciências da Vida (VICV)

A Revista VIDA: Ciências da Vida pode ser consultada no Portal de Periódicos da Universidade Brasil no link <https://periodicos.universidadebrasil.edu.br/index.php/vicv>

Contato: revistavida.vicv@ub.edu.br

**ARTIGO CIENTÍFICO**

Bioimpressão 3D aplicada à engenharia de Tecidos: uma visão abrangente do estado da arte (Thiago Domingues Stocco, Francklin Trindade da Silva, William Gonçalves Tsumura, Sinouhe Gerbaudo, Alessa Castro Ribeiro, Marina Farias Lim).....01-20

Potenciais implicações terapêuticas das nanopartículas de carboneto de nióbio na patogênese bacteriana e regeneração tecidual (Alessandro Márcio Hakme da Silva, Wanessa Melo, Ana Carolina de Campos Ribeiro, Luciana Estevam Simonato, Guilherme Hernandez Garcia Sanchez, Paulo Henrique Dias Ferreira).....21-36

Prevalência de cervicalgia entre estudantes universitários da área da saúde durante o ensino remoto (Debora Cristina Roque de Lima, Luiz Carlos Boaventura, Livia de Assis, Carla Roberta Tim, Ana Laura Martins de Andrade).....37-49

Fatores comportamentais de tutores influenciam a obesidade canina (Gabriela Fernandes, Marco Antonio de Andrade Belo).....50-64

Prevalência de infecções em pacientes no primeiro ano após o início do tratamento hemodialítico em um município do oeste catarinense (Débora Meneghel, Matheus Ribeiro Bizuti, Lucas Medeiros Lima, Victória Galletti, Guilherme Vinicio de Sousa Silva, Angela Mitzi Hayashi Xavier, Érica de Brito Pitilin, Débora Tavares Resende e Silva).....65-78

Impacto na qualidade de vida de crianças asmáticas expostas ao tabagismo passivo domiciliar (Silvana Maria Scolfaro, Ana Carolina Radicci Pégolo, Silvia Cristina Nunez, Ricardo Henrique Marques).....79-96



BIOIMPRESSÃO 3D APLICADA À ENGENHARIA DE TECIDOS: UMA VISÃO ABRANGENTE DO ESTADO DA ARTE

3D bioprinting applied to tissue engineering: a comprehensive overview of the state of the art

RESUMO

O campo da engenharia de tecidos, uma área interdisciplinar que visa criar tecidos artificiais funcionais imitando o tecido nativo para reparar e/ou substituir tecidos e órgãos danificados, evoluiu significativamente nos últimos anos. No entanto, as abordagens tradicionais de biofabricação tiveram taxas de sucesso limitadas na construção de tecidos complexos. Nesse cenário, a bioimpressão 3D se destacou como uma tecnologia promissora para superar essas limitações. O princípio fundamental da bioimpressão 3D é a capacidade de produzir estruturas biológicas personalizadas combinando células vivas, materiais biocompatíveis e tecnologia de impressão 3D. O objetivo é fornecer soluções médicas para doenças, lesões e condições que afetam o sistema de tecidos, oferecendo uma alternativa à escassez de doadores de órgãos e ajudando a resolver problemas relacionados à rejeição. Neste capítulo, buscamos oferecer um entendimento geral sobre a tecnologia de bioimpressão 3D, abordando os conceitos fundamentais de cada etapa do processo. Em seguida, concentramo-nos nas técnicas de bioimpressão 3D mais utilizadas na fabricação de implantes de tecido e regenerativos. Por fim, apresentamos exemplos das principais aplicações da tecnologia de bioimpressão 3D na engenharia de tecidos, bem como as principais limitações e considerações finais desta estratégia de biofabricação em ascensão.

Palavras-chave: Engenharia tecidual; Impressão Tridimensional; Medicina Regenerativa; Materiais Biocompatíveis.

ABSTRACT

The field of tissue engineering, an interdisciplinary domain aiming to create functional artificial tissues by emulating native tissue to repair and/or replace damaged tissues and organs, has witnessed substantial progress in recent years. Yet, traditional biofabrication methods have achieved limited success in crafting intricate tissues. Against this backdrop, 3D bioprinting has surfaced as a promising technology to address these challenges. The core principle of 3D bioprinting involves producing tailored biological structures by amalgamating live cells, biocompatible materials, and 3D printing technology. The objective is to proffer medical solutions to diseases, injuries, and conditions that impact the tissue system, presenting an alternative to the prevailing organ donor shortages and aiding in mitigating rejection-associated issues. In this chapter, we endeavor to provide a comprehensive understanding of 3D bioprinting technology, elucidating the fundamental concepts inherent to each process stage. Subsequently, we focus on the most prevalent 3D bioprinting techniques employed in fabricating tissue and regenerative implants. Conclusively, we showcase examples of the primary applications of 3D bioprinting technology in tissue engineering, in tandem with outlining the predominant limitations and concluding reflections on this burgeoning biofabrication strategy.

Keywords: Tissue Engineering; Printing, Three-Dimensional; Regenerative Medicine; Biocompatible Materials.

T.D. Stocco *

ORCID Id: 0000-0003-3235-0251

Universidade Brasil – Programa de Bioengenharia-Instituto Científico e Tecnológico, São Paulo, SP, Brasil

F.T. Silva

ORCID Id: 0000-0001-5703-5624

Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) – Faculdade de Ciências Médicas, Campinas, SP, Brasil

W.G. Tsumura

ORCID Id: 0000-0002-4419-843X

Universidade Brasil – Programa de Bioengenharia-Instituto Científico e Tecnológico, São Paulo, SP, Brasil

S. Gerbaudo

ORCID Id: 0009-0000-2076-0638

Universidade Brasil – Programa de Bioengenharia-Instituto Científico e Tecnológico, São Paulo, SP, Brasil

A. C. Ribeiro

ORCID Id: 0000-0001-9096-9349

Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) – Faculdade de Ciências Médicas, Campinas, SP, Brasil

M. F. Lima

ORCID Id: 0009-0008-2204-1635

Universidade Brasil – Programa de Bioengenharia-Instituto Científico e Tecnológico, São Paulo, SP, Brasil

*Autor correspondente

thiago.stocco@ub.edu.br



1 INTRODUÇÃO

No corpo humano, é frequente a ocorrência de lesões e danos teciduais. Em resposta a essas agressões, o organismo tem uma capacidade regenerativa que, contudo, é frequentemente limitada. Na tentativa de tratar e restaurar funções de tecidos e órgãos comprometidos, os transplantes têm sido a abordagem padrão. No entanto, esses procedimentos vêm acompanhados de desafios significativos, como riscos associados ao local de doação, falta de órgãos disponíveis, possíveis rejeições e a ameaça de transmissão de patologias ^{1,2}.

Em meio a esse cenário, emerge a engenharia de tecidos. Esta é uma disciplina que converge múltiplos campos do conhecimento com o intuito de criar tecidos ou órgãos sintéticos para substituir ou recuperar áreas lesionadas ou acometidas por enfermidades ³. A ideia é conjugar células vivas, biomateriais e abordagens inovadoras para produzir tecidos que replicam a funcionalidade dos tecidos autênticos. A complexidade inerente aos tecidos humanos, com sua rica diversidade celular, intrincada matriz extracelular e interações bioquímicas multifacetadas, coloca enormes desafios para essa reprodução ^{4,5}.

Dentro desse campo, a bioimpressão 3D se destaca como uma técnica promissora para a biofabricação de estruturas que mimetizam a organização e funcionalidade dos tecidos autênticos ⁶. Esta técnica combina o avanço das tecnologias de impressão 3D com conhecimentos de biologia e ciência dos materiais. O cerne desse método envolve a criação sequencial de estruturas vivas, de forma automatizada e personalizada, integrando células, biomateriais e técnicas avançadas de impressão 3D ^{7,8}.

Neste artigo, propomo-nos a realizar uma revisão narrativa dos fundamentos da tecnologia de bioimpressão 3D, explorando seus métodos predominantes e ilustrando suas aplicações mais relevantes na engenharia tecidual. Nosso objetivo é proporcionar uma visão abrangente e atualizada sobre a bioimpressão 3D e seu papel transformador na medicina regenerativa.

2 FUNDAMENTOS DA BIOIMPRESSÃO 3D

2.1 Etapa Pré-impressão

Elaboração do Design 3D e Preparação: Tradicionalmente, a bioimpressão começa com a criação de um modelo digital 3D, frequentemente elaborado por ferramentas de desenho assistido por computador (CAD). Esses modelos podem ser gerados a partir de imagens médicas (tais como



tomografias, radiografias ou ressonância magnética) ou usando programas específicos para modelagem 3D. Posteriormente, este modelo é transformado em seções 2D e adaptado em um formato adequado para ser carregado na máquina de bioimpressão, fornecendo instruções precisas para a fabricação ⁹.

Escolha da Biotinta: A bioimpressão é focada na construção de estruturas biológicas viáveis e complexas, depositando células encapsuladas em uma matriz de biomaterial - conhecido como biotinta. A escolha correta da biotinta é essencial para garantir não só a qualidade de impressão, mas também um ambiente propício ao desenvolvimento celular e à formação do tecido. A seleção é determinada pelo tecido ou órgão específico que se pretende imprimir ^{7,9}. As características importantes da biotinta incluem:

- Biocompatibilidade
- Propriedades reológicas, como viscosidade
- Capacidade de conter e manter células vivas
- Promoção de adesão, proliferação e bioatividade celular
- Propriedades mecânicas para sustentar a estrutura
- Eficiência no processo de impressão
- Mecanismos de gelificação, já que hidrogéis são frequentemente utilizados ^{10,11}.

Não obstante, além das células e biomateriais, a biotinta pode também incorporar elementos que promovem respostas biológicas, como fatores de crescimento. É relevante ressaltar que hidrogéis são a escolha predominante na bioimpressão 3D, graças à sua biocompatibilidade e capacidade de mimetizar o ambiente tissular. Diversos hidrogéis, incluindo alginato, gelatina, ácido hialurônico, GelMA, colágeno e Pluronic F127, são rotineiramente empregados ¹².

2.2 Etapa impressão

Durante a fase de impressão, a biotinta é finalmente depositada para formar a estrutura tridimensional. Antes desse momento, é essencial otimizar e confirmar os parâmetros da máquina de bioimpressão, como velocidade, altura da camada e ajustes de temperatura. Estes podem variar conforme a técnica de bioimpressão empregada ^{9,11}.

2.3 Etapa pós-impressão

A fase subsequente à bioimpressão é crucial para garantir a viabilidade e funcionalidade das



estruturas impressas. Essa etapa pode incluir:

- Incubação: Garante as condições ideais para crescimento celular.
- Maturação: Estimula a formação e integração tecidual.
- Suplementação sanguínea: Em alguns cenários, componentes sanguíneos podem ser adicionados para fomentar o crescimento tecidual.
- Retirada de suportes: Eventuais estruturas de apoio usadas durante a impressão podem ser removidas para permitir o desenvolvimento irrestrito do tecido.
- Tratamentos adicionais: Como a incorporação de fatores de crescimento, para potencializar a sobrevivência e proliferação celular.
- Gelificação: Em ocasiões, a estabilização dos hidrogéis pode ocorrer concomitantemente à impressão. No entanto, frequentemente, procedimentos adicionais de reticulação podem ser requeridos após a conclusão da estrutura ^{7,9}.

A etapa pós-impressão é determinante para assegurar que a estrutura impressa atenda às demandas clínicas ou de pesquisa ¹⁰.

3 MÉTODOS DE BIOIMPRESSÃO 3D

Nos últimos tempos, a engenharia de tecidos aplicada à bioimpressão 3D evoluiu e com isso, diferentes estratégias e sistemas de bioimpressão surgiram. Aqui, detalharemos as técnicas predominantes em uso atualmente.

3.1. Bioimpressão baseada em jato de tinta (Inkjet)

A bioimpressão baseada em jato de tinta, inspirada nas comuns impressoras 2D de mesa, é vista como a precursora das técnicas de bioimpressão. Esse método de impressão sem contato, tem o modelo digital 3D reconstruído depositando meticulosamente gotículas de biotinta (normalmente entre 1 a 100 pL) em uma superfície gerida eletronicamente. Duas técnicas emergem neste contexto: impressão contínua com jato de tinta (CIJ) e impressão por gota-sob-demanda (DOD). A CIJ opera pela contínua formação de gotas de biotinta cujo diâmetro varia de 10 a 150 μm , graças à fluidez inerente do fluido usado. Estas gotas são direcionadas através de campos elétricos ou magnéticos. Porém, devido a desafios como a necessidade de fluidos condutores e riscos de contaminação, esta técnica é menos comum em aplicações biomédicas ^{9,13-15}.

Diferentemente, a técnica DOD se destaca pelo controle preciso na deposição de materiais,



evitando o desperdício excessivo de biotinta. Pode-se usar abordagens térmicas, piezoelétricas ou acústicas para sua execução. No caso das bioimpressoras de jato de tinta comuns, gotículas (frequentemente com diâmetro inferior a 30 μm) são geradas através de calor ou compressão mecânica. Uma típica bioimpressora à jato de tinta térmica se compõe de uma câmara de tinta, um bocal de extrusão e um elemento aquecedor, como um resistor. Aqui, o calor gerado forma uma bolha, que ao expandir ou colapsar, força a biotinta a sair pelo bocal. Essas impressoras também são conhecidas como de jato de bolha. Contudo, obstáculos como obstrução do bocal e variação no tamanho das gotículas tornam o processo menos preciso. O estresse térmico envolvido também pode comprometer a viabilidade celular^{9,13-15}.

Por outro lado, a bioimpressão à jato de tinta piezoelétrico opera pela geração de pulsos de pressão via ação mecânica de cristais piezoelétricos, vibrando e forçando a biotinta a sair. Mais especificamente, Este método de bioimpressão utiliza os efeitos piezoelétricos, uma característica de certos materiais que produzem uma voltagem quando submetidos a uma pressão mecânica. No contexto da bioimpressão, cristais piezoelétricos são integrados no sistema, especificamente na parte traseira da câmara de tinta. Quando uma tensão é aplicada a esses cristais, eles mudam de forma ou vibram. Esta vibração induz uma pressão na câmara de tinta. Como resultado, gotas de biotinta são forçadas a sair do bocal da impressora, permitindo a deposição controlada no substrato. Um dos principais benefícios deste tipo de bioimpressão é a sua capacidade de depositar gotas de biotinta com grande precisão e rapidez. Devido à natureza instantânea da resposta piezoelétrica, é possível obter uma elevada taxa de deposição de gotas com um controle muito fino sobre o tamanho e a frequência das mesmas. No entanto, há desafios associados a esta técnica. A frequência e a potência das vibrações piezoelétricas, apesar de permitirem precisão na deposição, podem ter efeitos negativos nas células vivas presentes na biotinta. Estas vibrações podem causar desestabilização das membranas celulares, o que pode comprometer a integridade das células. Além disso, há também o risco de afetar a estrutura de biomoléculas importantes, como proteínas, podendo resultar no seu desdobramento^{7,13}.

3.2. Bioimpressão baseada em extrusão

A bioimpressão baseada em extrusão é reconhecida como uma das técnicas de bioimpressão 3D mais predominantes e amplamente comercializadas. Ao se distanciar das técnicas que utilizam jatos de tinta para depositar gotas líquidas, as bioimpressoras de extrusão operam por meio da deposição contínua da biotinta diretamente sobre um substrato. Usando designs em 2D, elaborados previamente por softwares CAD, a impressora executa a construção camada por camada, com cada



uma servindo de base para a subsequente. Em termos de hardware, as bioimpressoras de extrusão normalmente consistem em uma mesa de impressão, que atua como substrato, e um sistema de extrusão que abriga um cartucho de biotinta. Este sistema de extrusão tem a capacidade de mover-se ao longo dos eixos X, Y e Z, permitindo a impressão tridimensional ^{16,17}.

Há três sistemas de extrusão majoritariamente utilizados:

- Sistema Pneumático: Utiliza um controle meticuloso da pressão do ar para dispensar a biotinta. As capacidades deste sistema são, em última instância, definidas pela pressão de ar máxima que ele pode gerar.
- Sistema Mecânico Baseado em Pistão: Um pistão, movido mecanicamente, dispensa a biotinta. Enquanto oferece um controle espacial apurado, ele opera com forças maximizadas reduzidas.
- Sistema Mecânico Baseado em Parafuso: Funciona com uma engrenagem de parafuso rotativa, que precisa de design especializado para a bioimpressão. Embora seja benéfico para extrudir biotintas de alta viscosidade, a configuração do parafuso pode causar pressão excessiva no bocal, potencialmente prejudicando células vivas na biotinta ^{9,16,17}.

As bioimpressoras baseadas em extrusão se destacam por sua habilidade de criar tecidos 3D que são diretamente implantáveis em corpos humanos ou animais. Seu vasto leque de aplicações inclui a impressão de uma variedade de biomateriais, como hidrogéis, polímeros termoplásticos, cerâmicas e até conglomerados celulares. Ela também pode imprimir biotintas com altas concentrações celulares. Porém, existe uma necessidade constante de equilíbrio na bioimpressão por extrusão. Aumentos na pressão podem resultar em estresses prejudiciais às células, portanto, fatores como o tamanho do bocal, níveis de pressão e a viscosidade do biomaterial devem ser criteriosamente ajustados para assegurar a viabilidade celular ^{16,17}.

Enquanto a técnica de extrusão traz consigo muitos pontos positivos, ela não está isenta de desafios. Limitações em relação à resolução e velocidade de impressão, em comparação com outras técnicas, são algumas das preocupações mais frequentemente levantadas por pesquisadores e profissionais da área.

3.3 Bioimpressão assistida por laser

Ao invés de recorrer a um bico para dispor a biotinta camada a camada, como nas técnicas de extrusão e jato de tinta, a bioimpressão assistida por laser se vale da interação entre lasers, células e biomateriais para forjar estruturas em 3D ¹⁸. Primeiramente introduzida em 2007 para engenharia de



tecidos, esta abordagem opera em três níveis: uma camada de absorção de energia no topo (por exemplo, titânio ou ouro), uma camada intermediária que reage ao feixe de laser e, por fim, uma camada inferior onde a biotinta é mantida. A interação do laser com a camada superior causa a vaporização da camada doadora abaixo dela, formando uma bolha pressurizada. Esta pressão impulsiona a biotinta para ser depositada na plataforma de coleta. Manipulando o eixo Z desta plataforma, constrói-se a estrutura 3D^{18,19}.

Esta técnica oferece o benefício de não submeter diretamente as células a tensões de cisalhamento intensas, já que não há contato direto entre a biotinta e o aparelho de deposição. Isso garante elevada viabilidade celular e permite o uso de materiais de alta viscosidade. A precisão e a resolução também são notáveis, possibilitando a criação de tecidos complexos, típicos de órgãos como coração e cérebro. Entretanto, o custo associado ao laser e sua operação pode ser proibitivo, e o processo, em si, tende a ser mais moroso e intrincado do que outros métodos^{11,19}.

3.4 Bioimpressão por estereolitografia (SLA)

A estereolitografia (SLA) se refere à técnica que solidifica fluidos em um reservatório, camada por camada, por meio da fotoreticulação. Neste paradigma, as bioimpressoras empregam laser para solidificar seletivamente a biotinta em um processo que dispensa a movimentação nos eixos X e Y, o que acelera o processo. Esse método não submete as células a estresse de cisalhamento, garantindo alta viabilidade celular. Contudo, há limitações quanto à transparência do fluido e à densidade celular na biotinta, limitando sua aplicabilidade^{7,9,18}.

3.5 Bioimpressão por processamento de luz digital (DLP)

O processo de bioimpressão por Processamento Digital de Luz (DLP, conforme sua sigla em inglês) é, de fato, uma variação da Estereolitografia (SLA). A principal distinção entre os dois métodos reside na natureza da luz empregada para a reticulação da biotinta. Enquanto o SLA utiliza feixes de laser, o DLP emprega projeções de luz ultravioleta (UV) ou de luz visível de um projetor digital, que é capaz de iluminar e reticular uma camada inteira da resina de uma única vez. Um componente-chave deste sistema é o dispositivo de microespelhos digitais (DMD, na sigla em inglês), um dispositivo que integra uma matriz de microespelhos. Esses microespelhos têm a função de redirecionar a luz emanada da fonte, projetando uma imagem que corresponde exatamente a uma camada específica do modelo 3D digital. Cada projeção, composta de minúsculos pixels em formato

quadrado conhecidos como voxels, passa por sistemas de lentes e, por conseguinte, reticula a biotinta. Para a obtenção adequada de estruturas 3D, é crucial regular certos parâmetros, como a duração da cura para cada camada, a espessura de cada camada e a intensidade da luz utilizada. Estas variáveis são profundamente influenciadas pela concentração e pelo tipo dos biomateriais, bem como pelo fotoiniciador presente na biotinta. Semelhantemente à bioimpressão por SLA, talvez a principal limitação da técnica DLP esteja na pequena variedade de biomateriais que possuem propriedades fotocuráveis, os quais podem ser empregados como biotinta ^{20,21}.

4 BIOIMPRESSÃO 3D APLICADA À ENGENHARIA TECIDUAL

Ao longo dos anos, desde os primeiros avanços da bioimpressão 3D aplicada à engenharia de tecidos, inúmeros sistemas e estratégias de bioimpressão foram trazidos à luz, sendo cada um deles caracterizado por benefícios e desafios específicos. As técnicas de bioimpressão 3D mais adotadas e reconhecidas no cenário atual são abordadas neste segmento.

4.1. Tecido ósseo

Anatomicamente, o osso é um tecido estrutural mineralizado constituído majoritariamente por 70% de componentes inorgânicos e por uma matriz orgânica que representa 30% de sua composição, contendo hidroxiapatita (HA) e colágeno tipo I, considerando seu peso seco ²². As lesões ósseas podem emergir de traumas simples, que normalmente possuem tratamentos mais diretos, mas também podem ser resultado de condições mais complexas, como o câncer, osteoporose ou deformidades físicas, apresentando desafios significativos no tratamento. Os protocolos convencionais de recuperação para fraturas ósseas geralmente envolvem imobilizações externas não invasivas, como o uso de gesso, ou procedimentos cirúrgicos mais invasivos, como a inserção de placas, parafusos ou hastes metálicas para assegurar a estabilidade e o alinhamento corretos. No entanto, para defeitos ósseos de grande magnitude ou complexidade, estas abordagens podem não ser suficientemente eficazes. Além disso, a permanência de materiais metálicos, por não serem biodegradáveis, pode acarretar complicações como inflamações, dores contínuas ou infecções. Dada essa problemática, pesquisadores têm se empenhado em explorar a bioimpressão 3D, fundamentada nos conceitos da engenharia de tecidos, como uma solução promissora ²³. A bioimpressão 3D direcionada para tecidos ósseos emerge como uma opção atrativa, pois oferece uma alternativa à utilização de auto enxertos e aloenxertos tradicionais, potencialmente superando problemas como escassez de enxertos, morbidade



em locais de doação, reações imunológicas e riscos associados à transmissão de doenças^{23,24}.

Fedorovich *et al.*²⁵ são um exemplo notável nesse campo. Eles bioimprimiram combinações de Matrigel (um hidrogel derivado da matriz extracelular descelularizada), alginato, micropartículas bifásicas de fosfato de cálcio, células progenitoras endoteliais e células-tronco mesenquimais (CTMs). Ao implantar essas estruturas em ratos imunodeficientes, observaram que a presença de micropartículas bifásicas de fosfato de cálcio incentivou a diferenciação dos CTMs em uma linhagem osteogênica, resultando na formação óssea em um período de 6 semanas pós-implante.

Gao *et al.*²⁶, por sua vez, descreveram um sistema engenhoso de engenharia de tecidos ósseos, empregando uma biotinta composta por hidrogel de Polietilenoglicol Dimetacrilato (PEG-DMA), Hidroxiapatita (HA), vidro bioativo e células-tronco mesenquimais (CTM) humanas. Esta composição foi bioimpressa para criar tecidos ósseos, e o sistema, ao ser testado, evidenciou uma impressionante viabilidade celular de 92% e um módulo compressivo de 405 kPa após 21 dias em cultura.

Em um desenvolvimento mais recente, Sun *et al.*²⁷ demonstraram a construção bem-sucedida de estruturas ósseas que mimetizavam os canais medulares centrais verticais, canais periféricos de Haversian e as formações transversais de canais Volkmann, tudo isso aproveitando a tecnologia de bioimpressão 3D. Utilizando uma combinação de policaprolactona (PCL) e biotinta composta por gelatina, fibrinogênio, ácido hialurônico e glicerol, juntamente com CTMs da medula óssea e células progenitoras endoteliais, eles alcançaram resultados promissores, com testes *in vitro* e *in vivo* indicando excelente biocompatibilidade, fomento da angiogênese e formação de tecido ósseo.

Para aqueles leitores interessados em um exame mais profundo da bioimpressão 3D no âmbito da engenharia de tecidos ósseos, revisões recentes de Genova *et al.*²⁸ e Yazdanpanah *et al.*²⁹ são altamente recomendadas.

4.2 Cartilagem articular

A cartilagem articular é um tecido robusto e elástico que reveste o osso, atuando para reduzir as forças de fricção entre as superfícies ósseas durante os movimentos. Ela desempenha um papel crucial na facilitação da mecânica fluida corporal. Contudo, devido à sua natureza avascular, a cartilagem articular tem dificuldade em se reparar ou regenerar após lesões, e este desafio é intensificado pelo seu metabolismo intrinsecamente lento. Em muitas situações, lesões na cartilagem decorrentes de traumas ou condições degenerativas levam a incapacidades permanentes e a dores contínuas. Além disso, as terapias atuais para danos na cartilagem são limitadas, muitas vezes não



proporcionando uma recuperação completa. Em vista disso, há uma demanda crescente por novas abordagens de engenharia tecidual para promover a eficaz regeneração de tecidos cartilaginosos^{30,31}.

A bioimpressão 3D emerge como uma técnica promissora para a criação de implantes para cartilagem articular, especialmente pela capacidade de fabricar estruturas personalizadas, adaptadas ao tamanho e forma específicos de cada indivíduo³². Como ilustração, Gruene *et al.*³³ empregaram bioimpressão assistida por laser na criação de enxertos contendo CTMs, evidenciando alta viabilidade, densidade e desempenho celular. Estas CTMs mostraram habilidade de se diferenciar em osteoblastos e condrócitos, e o enxerto exibiu excelente integridade estrutural em condições *in vitro*. Em um estudo conduzido por Cui *et al.*³⁴, condrócitos foram integrados em um hidrogel de PEG-DMA e a bioimpressão à jato de tinta foi aplicada para gerar um enxerto osteocondral. Este implante replicou as propriedades mecânicas e bioquímicas da cartilagem natural e também demonstrou uma ótima integração com o tecido cartilaginoso adjacente.

Numa aplicação similar, Markstedt *et al.*³⁵ utilizaram a bioimpressão 3D na fabricação de tecido para cartilagem articular combinando nanocelulose e alginato. Através de bioimpressão baseada em extrusão, células-tronco foram uniformemente distribuídas na matriz de hidrogel, exibindo alta viabilidade após sete dias de cultura *in vitro*. Além disso, a capacidade da biotinta de ser impressa à temperatura ambiente foi destacada como uma vantagem significativa.

Um enfoque de destaque na bioimpressão 3D direcionada à cartilagem articular é a introdução de micro ou nanopartículas projetadas para liberar oxigênio dentro da estrutura impressa, já que um dos desafios predominantes na engenharia de tecidos é a falta de oxigenação adequada no interior das estruturas, levando à morte celular^{36,37}. Estudos aprofundados nessa direção foram recentemente revisados e publicado por nosso grupo de pesquisa³⁸.

Complementando, uma pesquisa recente de Wang *et al.*³⁹ representa um marco no campo, onde eles desenvolveram um implante para cartilagem articular combinando técnicas de manufatura aditiva. Para produzir o implante com composição bioquímica e arquitetura similar ao tecido de cartilagem nativa, os pesquisadores utilizaram uma combinação de hidrogéis de alginato e sulfato de alginato com uma estrutura anisotrópica porosa fabricada por uma técnica de congelamento direcional. Para alcançar as propriedades mecânicas compatíveis com a cartilagem articular, o hidrogel foi reforçado com uma estrutura de poli(lactídeo-co-ε-caprolactona) (PLCL) impressa em 3D. Estas descobertas destacam a capacidade desta estrutura mecanicamente reforçado para estimular a infiltração celular e condrogênese das CTMs, para orientar a matriz extracelular recém depositada (rica em glicosaminoglicano sulfatado e colágeno tipo II), e para apoiar e controlar a liberação dos fatores de crescimento (TGF-β3) (resultados obtidos a partir de testes *in vitro* tanto em condições



estáticas quanto dinâmicas).

Para um entendimento mais abrangente da bioimpressão 3D voltada à engenharia de tecidos de cartilagem articular, recomenda-se as revisões recentes conduzidas por Wu *et al.*⁴⁰ e Li *et al.*⁴¹.

4.3. Meniscos do joelho

Os meniscos são estruturas fibrocartilaginosas localizadas no interior das articulações do joelho, constituídas por uma matriz extracelular altamente especializada, com uma capacidade regenerativa notavelmente limitada. De forma desafortunada, lesões nestas estruturas são frequentemente ocorrentes, e as intervenções terapêuticas atuais apresentam resultados de eficácia variada. Dada essa realidade, o campo da engenharia de tecidos tem explorado métodos inovadores visando desenvolver soluções terapêuticas mais promissoras para as lesões meniscais. A eficácia dessa estratégia está intrinsecamente atrelada à capacidade de produzir scaffolds que reflitam tanto a matriz extracelular natural dos meniscos quanto a sua forma macroscópica singular. Diante deste desafio, a bioimpressão 3D emergiu como uma técnica com potencial significativo para a regeneração meniscal^{42,43}.

Filardo *et al.*⁴⁴ tomaram a iniciativa de criar um protótipo bioimpresso para um menisco artificial, utilizando colágeno tipo I como material base e incorporando CTMs na estrutura. Apesar deste protótipo ter revelado propriedades mecânicas que não se alinham perfeitamente com as do tecido meniscal natural e uma viabilidade celular abaixo do esperado, este trabalho pavimentou o caminho para futuras inovações na bioimpressão de implantes meniscais adaptados a cada paciente.

Em uma inovação mais recente, nossa equipe de pesquisa conseguiu conceber um implante regenerativo personalizado para meniscos do joelho. Este feito foi alcançado através da combinação de técnicas de bioimpressão 3D, onde camadas de hidrogel de colágeno tipo 1, enriquecido com CTMs, foram intercaladas com camadas de nanofibras dispostas de maneira biomimética. O design deste implante foi baseado em modelos 3D digitais, que foram gerados a partir da segmentação de dados de ressonância magnética do paciente em questão⁴⁵. Esta abordagem integrada, que combina múltiplas técnicas de biofabricação, desponta como uma estratégia promissora para desenvolver scaffolds ideais para tecidos que possuem tanto micro quanto macroestruturas tão distintas, como é o caso dos meniscos do joelho.

4.4. Pele



A pele é um órgão vital com propriedades homeostáticas que desempenha funções cruciais tanto no sistema imunológico inato quanto no adaptativo. Lesões, sejam superficiais ou profundas, na pele podem expor o corpo ao risco de invasão por patógenos, tornando essencial a rápida intervenção para prevenir infecções e acelerar o processo de cura. Os curativos aplicados sobre lesões cutâneas são idealmente projetados para manter a umidade, facilitar a troca de gases essenciais e absorver exsudatos. Além disso, quando os traumas comprometem profundamente as camadas da pele, afetando de forma crítica a derme, torna-se essencial dispor de abordagens clínicas que estabeleçam uma barreira eficaz contra agentes patogênicos externos ^{46,47}.

Com os avanços da bioimpressão 3D, tornou-se viável replicar e criar pele artificial. Este tipo de pele, produzida através da bioimpressão, apresenta grande potencial em aplicações como enxertos para a cura de feridas, substituição de pele queimada e como modelo *in vitro* de pele humana para testes de produtos e medicamentos ⁴⁸.

O estudo de Lee *et al.*⁴⁹ marcou um marco, ao reportar a bioimpressão combinada de queratinócitos e fibroblastos em uma estrutura estratificada baseada em hidrogel de colágeno. Esta estrutura replicou as camadas dérmica e epidérmica em uma configuração 3D, observando-se uma proliferação celular eficaz, com alta viabilidade, tanto em superfícies regulares quanto irregulares.

Para quem busca um entendimento mais detalhado sobre os avanços mais recentes na bioimpressão 3D aplicada à pele, duas revisões atualizadas foram publicadas por Weng *et al.*⁴⁸ e Kang *et al.*⁵⁰.

Uma inovação adicional nesse campo é a capacidade de realizar bioimpressão 3D da pele diretamente no local da lesão, processo denominado bioimpressão *in situ*. Essa técnica oferece vantagens sobre o processo *in vitro* ao permitir uma deposição celular mais precisa sobre a lesão e ao evitar o uso excessivo de biomateriais dispendiosos e o tempo associado à diferenciação *in vitro* ⁵¹. Albanna *et al.*⁵² introduziram um sistema móvel para bioimpressão da pele que permite intervenção imediata em feridas extensas. Combinando isso com tecnologia de imagem, o sistema possibilita a deposição precisa de fibroblastos dérmicos (autólogos ou alogênicos) e queratinócitos epidérmicos diretamente no local da lesão, reproduzindo a estrutura multicamada da pele. Para aprofundar o entendimento sobre bioimpressão *in situ*, as revisões publicadas por Macadam *et al.*⁵³ e Singh *et al.*⁵⁴ fornecem informações detalhadas sobre esta abordagem, não apenas para a pele, mas também para outros tecidos humanos.

4.5. Tecido nervoso



A principal responsabilidade do sistema nervoso é a condução de sinais entre diferentes regiões do corpo, governando, assim, todas as suas atividades. Dentro dos vertebrados, o sistema nervoso se categoriza predominantemente em sistema nervoso central (SNC) e sistema nervoso periférico (SNP)⁵⁵. Quando se fala em regeneração do tecido nervoso, a bioimpressão 3D revela um potencial enorme. Owens *et al.*⁵⁶, por exemplo, descreveram uma técnica para criar enxertos nervosos que consistiam apenas de células e materiais por elas secretados. Utilizando células-tronco retiradas da medula óssea de camundongos e células de Schwann como biotinta, os pesquisadores formaram cilindros multicelulares com 0,5 mm de diâmetro através da bioimpressão via extrusão. Esta capacidade regenerativa dos enxertos delineou um caminho otimista na produção de enxertos neurais e, conseqüentemente, na recuperação de tecido nervoso.

Mais tarde, o estudo de Zhu *et al.*⁵⁷ mostrou resultados positivos ao reparar lesões nervosas usando um scaffold criado de GelMA, nanoplaquetas de grafeno e células-tronco, tudo isso bioimpresso com a técnica SLA. Já Liu *et al.*⁵⁸, propuseram uma metodologia de bioimpressão 3D para gerar implantes regenerativos de tecido neural que reproduzem a substância branca da medula espinhal e proporcionam um ambiente adequado para o desenvolvimento e diferenciação de células-tronco neurais. A biotinta utilizada para esta finalidade era uma combinação de hidroxipropil quitosana, vários ácidos hialurônicos e Matrigel. Em testes realizados em animais, foi constatado que os implantes bioimpressos favoreceram a regeneração dos axônios e reduziram a formação de cicatriz glial, resultando em uma notável recuperação dos movimentos.

É importante frisar que, no momento atual, o principal foco da bioimpressão 3D reside na geração de modelos *in vitro* de enfermidades neurológicas, especialmente aquelas que não possuem modelos animais adequados. Em um panorama mais distante, aspira-se que a bioimpressão de tecidos nervosos possa efetivamente recuperar tecidos neurais afetados tanto por lesões traumáticas cerebrais quanto por enfermidades neurodegenerativas⁵⁹.

Para um entendimento mais detalhado acerca da bioimpressão 3D voltada à engenharia de tecidos nervosos, recomenda-se as revisões elaboradas por Lee *et al.*⁵⁹ e Knowlton *et al.*⁵⁵.

4.6 Tecido vascular

As condições cardiovasculares, incluindo acidentes vasculares e infarto agudo do miocárdio, surgiram como uma preocupação de saúde global, notadamente nos países do ocidente. Abordagens terapêuticas frequentes para tais doenças geralmente compreendem a cirurgia de revascularização do miocárdio ou transplantes vasculares. Uma barreira dessas intervenções é a potencial dificuldade dos



pacientes em encontrar enxertos vasculares substitutivos ideais. Adicionalmente, indivíduos que passam por tais cirurgias podem experimentar reações alérgicas e/ou dores persistentes⁶⁰. Assim, a engenharia de tecidos vasculares se destaca como uma área crucial na medicina regenerativa. Afinal, os vasos sanguíneos têm um papel fundamental em garantir a sobrevivência e operação dos tecidos e órgãos sintéticos, graças à sua habilidade singular de assegurar o fornecimento adequado de oxigênio e nutrientes para os tecidos. Embora várias táticas de engenharia de tecidos tenham sido propostas para aprimorar a vascularização de biomateriais ou construções teciduais, a produção de tecidos pré-vascularizados perfundidos ainda é um desafio^{61,62}.

Diversos pesquisadores têm explorado a bioimpressão 3D para criar vasos ou tecidos vascularizados. Zhu *et al.*⁶³, por exemplo, fabricaram tecidos pré-vascularizados usando uma técnica distinta de bioimpressão denominada microimpressão óptica contínua. A pesquisa fez uso de hidrogéis de metacrilato glicidato-ácido hialurônico e GelMA, combinados com células C3H/10T1/2 e células endoteliais provenientes de veias umbilicais humanas. A inserção *in vivo* revelou uma formação contínua da rede endotelial no tecido. Notou-se a anastomose entre a rede endotelial impressa e a circulação nativa, evidenciada por vasos sanguíneos ativos repletos de hemácias.

Usando uma técnica de bioimpressão intitulada FRESH, Hinton *et al.*⁶⁴ construíram uma estrutura arterial. Com essa abordagem, as formações eram feitas inserindo biotinta em um hidrogel de apoio que agia como uma estrutura temporária, reversível termicamente e biocompatível. Esse suporte geralmente é composto por micropartículas de gelatina, atuando como uma estrutura sólida sob baixas tensões de cisalhamento, mas se comportando como um fluido sob altas tensões. Descrições mais elaboradas sobre o método FRESH são detalhadas nos trabalhos de Shiwarski *et al.*⁶⁵ e Kreimendah *et al.*⁶⁶.

Em um estudo mais recente, Potere *et al.*⁶⁷ empregaram a bioimpressão com extrusão de uma biotinta, que continha matriz extracelular descelularizada (derivada da artéria aorta suína nativa), gelatina, alginato e células. Eles conseguiram criar substitutos vasculares eficientes que atendiam às demandas de formato, funcionalidade e consistência dos tecidos originais, marcando progressos notáveis na engenharia de tecidos vasculares.

Como referência adicional, a bioimpressão 3D no contexto da engenharia de tecidos vasculares é discutida profundamente nas revisões de Kong e Wang⁶⁸ e Xu *et al.*⁶⁹.

5 CONCLUSÃO

A tecnologia emergente de bioimpressão 3D possui a promessa de transformar a engenharia de



tecidos ao gerar implantes regenerativos de características distintas. Embora tenhamos assistido a progressos significativos, a implementação clínica dos tecidos produzidos por bioimpressão ainda se depara com obstáculos cruciais. Uma questão em destaque é o desenvolvimento de uma biotinta perfeita para a criação de tecidos intrincados. Aperfeiçoar modelos digitais 3D baseados em exames de imagem dos pacientes, assegurar a sobrevivência das células dentro das biotintas e protegê-las contra possíveis danos durante a impressão, bem como a elaboração de tecidos multifacetados e variados em larga escala são, atualmente, tópicos centrais de investigação. Adicionalmente, urge a necessidade de padronização e controle rigoroso na qualidade dos procedimentos de bioimpressão 3D de tecidos. Contudo, é indiscutível que, através da integração de técnicas de imagem avançadas, biotintas aprimoradas, fontes de células inovadoras e abordagens de biofabricação sofisticadas, a bioimpressão 3D solidificará seu lugar de destaque no universo da engenharia de tecidos e da medicina regenerativa.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram que não há conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fisher MB, Mauck RL. Tissue Engineering and Regenerative Medicine: Recent Innovations and the Transition to Translation. *Tissue Eng Part B Rev.* 2013;19 (1):1–13.
2. Langer R, Vacanti J. Advances in tissue engineering. *J Pediatr Surg.* 2016;51 (1):8–12.
3. Langer R, Vacanti JP. Tissue Engineering. *Science (80-).* 1993;260 (5110):920–6.
4. Esdaille CJ, Washington KS, Laurencin CT. Regenerative engineering: a review of recent advances and future directions. *Regen Med.* 2021;16 (5):495–512.
5. Paternoster JL, Vranckx JJ. State of the Art of Clinical Applications of Tissue Engineering in 2021. *Tissue Eng Part B Rev.* 2022;28 (3):592–612.
6. Murphy S V., Atala A. 3D bioprinting of tissues and organs. *Nat Biotechnol.* 2014;32 (8):773–85.
7. Gupta S, Bit A. 3D bioprinting in tissue engineering and regenerative medicine. *Cell Tissue Bank.* 2022;23 (2):199–212.
8. Matai I, Kaur G, Seyedsalehi A, McClinton A, Laurencin CT. Progress in 3D bioprinting technology for tissue/organ regenerative engineering. *Biomaterials.* 2020;226:119536.
9. Deo KA, Singh KA, Peak CW, Alge DL, Gaharwar AK. Bioprinting 101: Design,



- Fabrication, and Evaluation of Cell-Laden 3D Bioprinted Scaffolds. *Tissue Eng Part A*. 2020;26 (5–6):318–38.
10. Heinrich MA, Liu W, Jimenez A, Yang J, Akpek A, Liu X, et al. 3D Bioprinting: from Benches to Translational Applications. *Small*. 2019:1805510.
 11. Tripathi S, Mandal SS, Bauri S, Maiti P. 3D bioprinting and its innovative approach for biomedical applications. *MedComm*. 2023;4 (1).
 12. Ramiah P, du Toit LC, Choonara YE, Kondiah PPD, Pillay V. Hydrogel-Based Bioinks for 3D Bioprinting in Tissue Regeneration. *Front Mater*. 2020;7.
 13. Li X, Liu B, Pei B, Chen J, Zhou D, Peng J, et al. Inkjet Bioprinting of Biomaterials. *Chem Rev*. 2020;120 (19):10793–833.
 14. Gaharwar AK, Avery RK, Assmann A, Paul A, McKinley GH, Khademhosseini A, et al. Shear-thinning nanocomposite hydrogels for the treatment of hemorrhage. *ACS Nano*. 2014;8 (10):9833–42.
 15. Agarwal S, Saha S, Balla VK, Pal A, Barui A, Bodhak S. Current Developments in 3D Bioprinting for Tissue and Organ Regeneration—A Review. *Front Mech Eng*. 2020;6.
 16. Betancourt N, Chen X. Review of extrusion-based multi-material bioprinting processes. *Bioprinting*. 2022;25:e00189.
 17. Tarassoli SP, Jessop ZM, Jovic T, Hawkins K, Whitaker IS. Candidate Bioinks for Extrusion 3D Bioprinting—A Systematic Review of the Literature. *Front Bioeng Biotechnol*. 2021;9.
 18. Li J, Chen M, Fan X, Zhou H. Recent advances in bioprinting techniques: approaches, applications and future prospects. *J Transl Med*. 2016;14 (1):271.
 19. Dou C, Perez V, Qu J, Tsin A, Xu B, Li J. A State-of-the-Art Review of Laser-Assisted Bioprinting and its Future Research Trends. *ChemBioEng Rev*. 2021;8 (5):517–34.
 20. Goodarzi Hosseinabadi H, Dogan E, Miri AK, Ionov L. Digital Light Processing Bioprinting Advances for Microtissue Models. *ACS Biomater Sci Eng*. 2022;8 (4):1381–95.
 21. Li H, Dai J, Wang Z, Zheng H, Li W, Wang M, et al. Digital light processing (DLP)-based (bio)printing strategies for tissue modeling and regeneration. *Aggregate*. 2022.
 22. Stevens M. Biomaterials for bone tissue engineering. *Mater Today*. 2008;11 (5):18–25.
 23. Koons GL, Diba M, Mikos AG. Materials design for bone-tissue engineering. *Nat Rev Mater*. 2020;5 (8):584–603.
 24. Manzini BM, Machado LMR, Noritomi PY, da Silva JVL. Advances in Bone tissue

- engineering: A fundamental review. *J Biosci.* 2021;46 (1):17.
25. Fedorovich NE, De Wijn JR, Verbout AJ, Alblas J, Dhert WJA. Three-Dimensional Fiber Deposition of Cell-Laden, Viable, Patterned Constructs for Bone Tissue Printing. *Tissue Eng Part A.* 2008;14 (1):127–33.
 26. Gao G, Schilling AF, Yonezawa T, Wang J, Dai G, Cui X. Bioactive nanoparticles stimulate bone tissue formation in bioprinted three-dimensional scaffold and human mesenchymal stem cells. *Biotechnol J.* 2014;9 (10):1304–11.
 27. Sun X, Jiao X, Yang X, Ma J, Wang T, Jin W, et al. 3D bioprinting of osteon-mimetic scaffolds with hierarchical microchannels for vascularized bone tissue regeneration. *Biofabrication.* 2022;14 (3):035008.
 28. Genova T, Roato I, Carossa M, Motta C, Cavagnetto D, Mussano F. Advances on Bone Substitutes through 3D Bioprinting. *Int J Mol Sci.* 2020;21 (19):7012.
 29. Yazdanpanah Z, Johnston JD, Cooper DML, Chen X. 3D Bioprinted Scaffolds for Bone Tissue Engineering: State-Of-The-Art and Emerging Technologies. *Front Bioeng Biotechnol.* 2022;10.
 30. Demoor M, Ollitrault D, Gomez-Leduc T, Bouyoucef M, Hervieu M, Fabre H, et al. Cartilage tissue engineering: Molecular control of chondrocyte differentiation for proper cartilage matrix reconstruction. *Biochim Biophys Acta - Gen Subj.* 2014;1840 (8):2414–40.
 31. Huey DJ, Hu JC, Athanasiou K a. Unlike bone, cartilage regeneration remains elusive. *Science (80-).* 2012;338 (6109):917–21.
 32. Chartrain NA, Gilchrist KH, Ho VB, Klarmann GJ. 3D bioprinting for the repair of articular cartilage and osteochondral tissue. *Bioprinting.* 2022;28:e00239.
 33. Gruene M, Deiwick A, Koch L, Schlie S, Unger C, Hofmann N, et al. Laser Printing of Stem Cells for Biofabrication of Scaffold-Free Autologous Grafts. *Tissue Eng Part C Methods.* 2011;17 (1):79–87.
 34. Cui X, Breitenkamp K, Finn MG, Lotz M, D’Lima DD. Direct Human Cartilage Repair Using Three-Dimensional Bioprinting Technology. *Tissue Eng Part A.* 2012;18 (11–12):1304–12.
 35. Markstedt K, Mantas A, Tournier I, Martínez Ávila H, Hägg D, Gatenholm P. 3D Bioprinting Human Chondrocytes with Nanocellulose–Alginate Bioink for Cartilage Tissue Engineering Applications. *Biomacromolecules.* 2015;16 (5):1489–96.
 36. Malda J, Martens DE, Tramper J, van Blitterswijk CA, Riesle J. Cartilage Tissue

- Engineering: Controversy in the Effect of Oxygen. *Crit Rev Biotechnol.* 2003;23 (3):175–94.
37. Suvarnapathaki S, Wu X, Lantigua D, Nguyen MA, Camci-Unal G. Breathing life into engineered tissues using oxygen-releasing biomaterials. *NPG Asia Mater.* 2019;11 (1):65.
38. Montesdeoca CYC, Stocco TD, Marciano FR, Webster TJ, Lobo AO. 3D Bioprinting of Smart Oxygen-Releasing Cartilage Scaffolds. *J Funct Biomater.* 2022;13 (4):252.
39. Wang B, Chariyev-Prinz F, Burdis R, Eichholz K, Kelly DJ. Additive manufacturing of cartilage-mimetic scaffolds as off-the-shelf implants for joint regeneration. *Biofabrication.* 2022;14 (2):024101.
40. Wu Y, Kennedy P, Bonazza N, Yu Y, Dhawan A, Ozbolat I. Three-Dimensional Bioprinting of Articular Cartilage: A Systematic Review. *Cartilage.* 2021;12 (1):76–92.
41. Li M, Sun D, Zhang J, Wang Y, Wei Q, Wang Y. Application and development of 3D bioprinting in cartilage tissue engineering. *Biomater Sci.* 2022;10 (19):5430–58.
42. Bilgen B, Jayasuriya CT, Owens BD. Current Concepts in Meniscus Tissue Engineering and Repair. *Adv Healthc Mater.* 2018;7 (11):1701407.
43. Bian Y, Wang H, Zhao X, Weng X. Meniscus repair: up-to-date advances in stem cell-based therapy. *Stem Cell Res Ther.* 2022;13 (1):207.
44. Filardo G, Petretta M, Cavallo C, Roseti L, Durante S, Albinetti U, et al. Patient-specific meniscus prototype based on 3D bioprinting of human cell-laden scaffold. *Bone Joint Res.* 2019;8 (2):101–6.
45. Stocco TD, Moreira Silva MC, Corat MAF, Gonçalves Lima G, Lobo AO. Towards Bioinspired Meniscus-Regenerative Scaffolds: Engineering a Novel 3D Bioprinted Patient-Specific Construct Reinforced by Biomimetically Aligned Nanofibers. *Int J Nanomedicine.* 2022;Volume 17:1111–24.
46. Dearman BL, Boyce ST, Greenwood JE. Advances in Skin Tissue Bioengineering and the Challenges of Clinical Translation. *Front Surg.* 2021;8.
47. Vig K, Chaudhari A, Tripathi S, Dixit S, Sahu R, Pillai S, et al. Advances in Skin Regeneration Using Tissue Engineering. *Int J Mol Sci.* 2017;18 (4):789.
48. Weng T, Zhang W, Xia Y, Wu P, Yang M, Jin R, et al. 3D bioprinting for skin tissue engineering: Current status and perspectives. *J Tissue Eng.* 2021;12:204173142110285.
49. Lee W, Debasitis JC, Lee VK, Lee J-H, Fischer K, Edminster K, et al. Multi-layered culture of human skin fibroblasts and keratinocytes through three-dimensional freeform fabrication. *Biomaterials.* 2009;30 (8):1587–95.



50. Kang MS, Jang J, Jo HJ, Kim W-H, Kim B, Chun H-J, et al. Advances and Innovations of 3D Bioprinting Skin. *Biomolecules*. 2022;13 (1):55.
51. Ozbolat IT. Bioprinting scale-up tissue and organ constructs for transplantation. *Trends Biotechnol*. 2015;33 (7):395–400.
52. Albanna M, Binder KW, Murphy S V., Kim J, Qasem SA, Zhao W, et al. In Situ Bioprinting of Autologous Skin Cells Accelerates Wound Healing of Extensive Excisional Full-Thickness Wounds. *Sci Rep*. 2019;9 (1):1856.
53. MacAdam A, Chaudry E, McTiernan CD, Cortes D, Suuronen EJ, Alarcon EI. Development of in situ bioprinting: A mini review. *Front Bioeng Biotechnol*. 2022;10.
54. Singh S, Choudhury D, Yu F, Mironov V, Naing MW. In situ bioprinting – Bioprinting from benchside to bedside? *Acta Biomater*. 2020;101:14–25.
55. Knowlton S, Anand S, Shah T, Tasoglu S. Bioprinting for Neural Tissue Engineering. *Trends Neurosci*. 2018;41 (1):31–46.
56. Owens CM, Marga F, Forgacs G, Heesch CM. Biofabrication and testing of a fully cellular nerve graft. *Biofabrication*. 2013;5 (4):045007.
57. Zhu W, Harris BT, Zhang LG. Gelatin methacrylamide hydrogel with graphene nanoplatelets for neural cell-laden 3D bioprinting. 2016 38th Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc., IEEE; 2016, p. 4185–8.
58. Liu X, Hao M, Chen Z, Zhang T, Huang J, Dai J, et al. 3D bioprinted neural tissue constructs for spinal cord injury repair. *Biomaterials*. 2021;272:120771.
59. Lee S, Esworthy T, Stake S, Miao S, Zuo YY, Harris BT, et al. Advances in 3D Bioprinting for Neural Tissue Engineering. *Adv Biosyst*. 2018;2 (4):1700213.
60. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76 (25):2982–3021.
61. Devillard CD, Marquette CA. Vascular Tissue Engineering: Challenges and Requirements for an Ideal Large Scale Blood Vessel. *Front Bioeng Biotechnol*. 2021;9.
62. Ravi S, Chaikof EL. Biomaterials for vascular tissue engineering. *Regen Med*. 2010;5 (1):107–20.
63. Zhu W, Qu X, Zhu J, Ma X, Patel S, Liu J, et al. Direct 3D bioprinting of prevascularized tissue constructs with complex microarchitecture. *Biomaterials*. 2017;124:106–15.
64. Hinton TJ, Jallerat Q, Palchesko RN, Park JH, Grodzicki MS, Shue H-J, et al. Three-dimensional printing of complex biological structures by freeform reversible embedding of



- suspended hydrogels. *Sci Adv.* 2015;1 (9).
65. Shiwarski DJ, Hudson AR, Tashman JW, Feinberg AW. Emergence of FRESH 3D printing as a platform for advanced tissue biofabrication. *APL Bioeng.* 2021;5 (1):010904.
 66. Kreimendahl F, Kniebs C, Tavares Sobreiro AM, Schmitz-Rode T, Jockenhoevel S, Thiebes AL. FRESH bioprinting technology for tissue engineering – the influence of printing process and bioink composition on cell behavior and vascularization. *J Appl Biomater Funct Mater.* 2021;19:228080002110288.
 67. Potere F, Belgio B, Croci GA, Tabano S, Petrini P, Dubini G, et al. 3D bioprinting of multi-layered segments of a vessel-like structure with ECM and novel derived bioink. *Front Bioeng Biotechnol.* 2022;10.
 68. Kong Z, Wang X. Bioprinting Technologies and Bioinks for Vascular Model Establishment. *Int J Mol Sci.* 2023;24 (1):891.
 69. Xu H, Su Y, Liao Z, Liu Z, Huang X, Zhao L, et al. Coaxial bioprinting vascular constructs: A review. *Eur Polym J.* 2022;179:111549.



POTENCIAIS IMPLICAÇÕES TERAPÊUTICAS DAS NANOPARTÍCULAS DE CARBONETO DE NIÓBIO NA PATOGÊNESE BACTERIANA E REGENERAÇÃO TECIDUAL

Potential therapeutic implications of niobium carbide nanoparticles in bacterial pathogenesis and tissue regeneration

RESUMO

Dentro da esfera da saúde humana, fenômenos como infecções bacterianas tenazes, persistência de biofilmes microbianos e a ascendente resistência antibiótica irreparável representam dilemas cruciais. Em um cenário onde o repertório estratégico para abordagens antimicrobianas e anti-biofilmes é incontestavelmente restrito, soluções nutridas por avanços interdisciplinares, especialmente nas áreas da bioengenharia e nanomedicina, têm emergido como estado da arte em pesquisas na formulação de intervenções antibacterianas pioneiras. Este manuscrito é pautado na análise dos mecanismos de interação das nanopartículas de Carbeto de Nióbio (NbC), realçando sua atuação como um potencial vetor tanto em esferas antimicrobianas quanto na recuperação tecidual. Estes paradigmas recém-revelados elucidam um potencial promissor na desestabilização de biofilmes, conduzindo à neutralização bacteriana por meio da regulação negativa das rotas metabólicas bacterianas, obstrução da inauguração de biofilme e intensificação do descolamento de biofilmes preexistentes, uma dinâmica intermediada por um sofisticado regulador genético adjunto. Uma faceta distintiva da proposta terapêutica reside na habilidade de primar bactérias por intermédio de transdução fototérmica, decrementando o patamar térmico essencial para a supressão bacteriana e atenuando consequentes insalubridades em tecidos íntegros circunjacentes. Em uma vertente complementar, a interação proposta evoca capacidade em orquestrar respostas pró-inflamatórias, sequestrando espécies reativas de oxigênio em excedência presentes em nichos infecciosos, impulsionando a angiogênese e a reconstrução tecidual otimizada.

Palavras-chave: Nanopartículas; Barboneto de nióbio; Biofilme; Agente antimicrobiano; Reparo tecidual.

ABSTRACT

Within the realm of human health, phenomena such as tenacious bacterial infections, the enduring presence of microbial biofilms, and the escalating irreparable antibiotic resistance stand as paramount challenges. In an environment where the strategic repertoire for antimicrobial and anti-biofilm interventions is undeniably limited, solutions nourished by interdisciplinary advancements, particularly from the spheres of bioengineering and nanomedicine, have risen as the epitome of state-of-the-art research in devising pioneering antibacterial strategies. This manuscript delineates the intricate mechanisms underpinning the interaction of Niobium Carbide (NbC) nanoparticles, underscoring their potential as key mediators in both antimicrobial arenas and tissue rehabilitation. Such newly unveiled paradigms spotlight a promising potential in destabilizing biofilms, steering towards bacterial neutralization through the downregulation of bacterial metabolic pathways, thwarting the initiation of biofilm formation, and amplifying the detachment of established biofilms - dynamics mediated by a sophisticated adjunct genetic regulator. A salient facet of the therapeutic proposition hinges on the ability to prime bacteria through photothermal transduction, thereby diminishing the essential thermal threshold for bacterial eradication and mitigating prospective detriments to surrounding intact tissues. In a complementary perspective, the proposed interaction manifests proficiency in orchestrating pro-inflammatory responses by sequestering excessive reactive oxygen species present in infectious microenvironments, thereby propelling angiogenesis and optimized tissue reconstruction.

Keywords: Nanoparticles; Niobium carbide; Biofilm; Antimicrobial agents; Tissue repair.

A.M.H. da Silva*

ORCID Id: 0000-0001-7320-4790

Instituto Científico e Tecnológico, Programa de Pós-Graduação em Bioengenharia, Universidade Brasil, São Paulo, São Paulo, Brasil

W. Melo

ORCID Id: 0000-0002-5355-6155

State Research Institute Center for Physical Sciences and Technology, Vilnius University, Vilnius, Lithuania

A. C. C. Ribeiro

ORCID Id: 0009-0000-7596-1533

Curso de Graduação em Odontologia, Universidade Brasil, Fernandópolis, São Paulo, Brasil

L. E. Simonato

ORCID Id: 0000-0002-6413-5479

Cursos de Graduação em Odontologia e Medicina, Universidade Brasil, Fernandópolis, São Paulo, Brasil

G.H.G. Sanchez

ORCID Id: 0000-0001-7135-3813

Harena Inovação, Hospital de Câncer de Barretos, Barretos, São Paulo, Brasil

P.H.D. Ferreira

ORCID Id: 0000-0003-1694-2126

Centro de Ciências Exatas e Tecnologia, Departamento de Física, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, São Paulo, Brasil

*Autor correspondente

alessandro.silva@ub.edu.br



1 INTRODUÇÃO

As nanopartículas, partículas com dimensões entre 1 e 100 nm em pelo menos uma de suas dimensões, têm emergido como ferramentas inovadoras, alterando paradigmas na biologia, medicina, farmácia e áreas afins. Historicamente, a capacidade de manipular materiais em escala nanométrica trouxe a premissa de destacar e compreender os mecanismos de propriedades químicas e físicas distintas, resultantes das altas razões superfície-volume. Na biologia, tais características tornam as nanopartículas ideais para a interação com biomoléculas, células e tecidos. Seu tamanho, comparável ao de muitos componentes biológicos, como proteínas e ácidos nucleicos, proporciona uma interface única para estudos de biodiagnóstico e intervenções terapêuticas. Na área médica, as nanopartículas têm sido amplamente exploradas como carreadores de medicamentos. Devido à sua superfície modificável, é possível atrelar moléculas terapêuticas, direcionando-as especificamente a células-alvo, minimizando efeitos colaterais e maximizando a eficácia terapêutica.^{1,2}

No campo da biologia, a aplicação de nanopartículas tem permitido o rastreamento e a manipulação de biomoléculas *in situ*. As nanopartículas fluorescentes, por exemplo, possibilitam o monitoramento de processos celulares em tempo real, enquanto nanopartículas magnéticas têm sido empregadas para separação e purificação de biomoléculas de interesse. A integração de nanopartículas com sistemas biológicos, no entanto, não está isenta de desafios. A biocompatibilidade, biodistribuição, metabolização e eliminação destas partículas são questões centrais que devem ser abordadas para garantir sua aplicação segura. A toxicidade potencial, interações indesejadas e a resposta imunológica são também preocupações pertinentes.³

Estudos recentes sobre a síntese facilitada de nanopartículas de carbeto de nióbio (NbC) com diâmetros aproximados de 30-50 nm via uma técnica inovadora concebida de sal fundido alcalino, utilizando óxido de nióbio (Nb₂O₅), carbonato de potássio (K₂CO₃) e carbono mesoporoso (MPC) tem contribuído para a formação das nanopartículas de Nióbio estabilizadas, e consequentemente, os estudos com NbC em aplicações terapêuticas e regeneração tecidual.⁴ A formação das nanopartículas de Nióbio é atribuída à dinâmica de repulsão inerente entre a natureza iônica do Niobato de Potássio (KNbO₃) e as características hidrofóbicas do MPC, levando à estabilização de NbC de tamanho homogêneo com um índice de dispersividade estreito.⁵

Lesões cutâneas infectadas por agentes bacterianos comprometem significativamente o processo cicatricial, correndo o risco de evolução para quadros sistêmicos adversos. Embora os antibióticos sejam tradicionalmente empregados como intervenção primária para tais infecções, a crescente resistência bacteriana devido ao seu uso indiscriminado suscita a demanda por abordagens



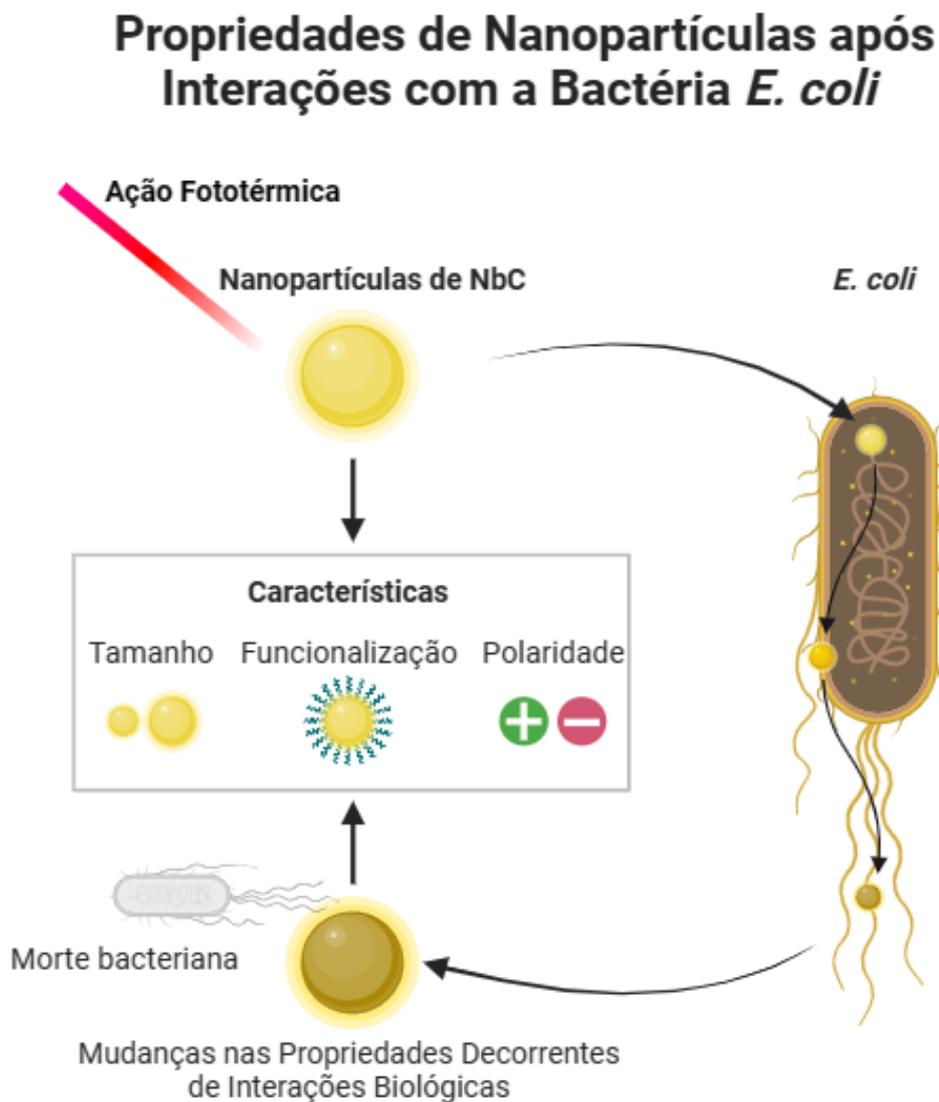
terapêuticas inovadoras. Neste contexto, a terapia fototérmica emerge como uma modalidade promissora, sendo capaz de induzir danos celulares irreparáveis, culminando na erradicação bacteriana e favorecendo a cicatrização de feridas. Ren et al.,¹ têm explorado a potencialidade das nanopartículas de NbC como agentes fototérmicos, destacando-se pela sua capacidade singular de absorção no espectro do infravermelho próximo. Estas nanopartículas, ao serem expostas à irradiação laser IR, geram calor local, potencializando o tratamento fototérmico. Avaliações antimicrobianas *in vitro* corroboram a eficácia das nanopartículas de NbC contra patógenos como *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli*. Adicionalmente, demonstrou-se que estas nanopartículas favorecem a recuperação de feridas colonizadas por *Escherichia coli*, atenuam respostas inflamatórias e possuem um perfil de biossegurança satisfatório *in vivo*. Em suma, as nanopartículas de NbC se estabelecem como um potente agente fototérmico, apresentando baixa toxicidade e elevada eficácia antimicrobiana *in vivo*.

Assim, enquanto a bioengenharia e a nanotecnologia continuam a redefinir os limites da ciência, sua integração nas ciências da vida oferece oportunidades sem precedentes para avanços em diagnóstico, terapia e compreensão dos mecanismos de interação das nanopartículas com os sistemas biológicos.⁶ A pesquisa contínua e a colaboração interdisciplinar são essenciais para alavancar todo o potencial das produções de nanopartículas e novos biomateriais⁷⁻¹⁰ nesta jornada desafiadora e transformadora.

2 NANOPARTÍCULAS METÁLICAS E A AÇÃO ANTIMICROBIANA

As infecções bacterianas que manifestam resistência aos agentes antimicrobianos (*AMR*) constituem um desafio proeminente à saúde coletiva. Esta adversidade é intensificada pelo surgimento veloz de mecanismos de resistência bacteriana frente aos compostos antimicrobianos correntemente empregados. A utilização de nanopartículas metálicas desponta como uma inovadora alternativa terapêutica frente à resistência antimicrobiana, dada a sua capacidade distintiva de alterar o potencial e a coesão da membrana bacteriana, contrariar a formação de biofilmes, gerar espécies reativas de oxigênio (*ROS*), potencializar a resposta imunitária do organismo hospedeiro e suprimir a elaboração de RNA e proteínas mediante a ativação de sequências intracelulares.¹¹ A eficácia destas nanopartículas metálicas é influenciada por características intrínsecas, como sua morfologia, dimensionalidade, características de superfície, polarização e a aptidão para transportar agentes farmacológicos (Figura 1). Recentemente, tem-se dedicado especial atenção ao estudo de nanopartículas derivadas de elementos como prata, ouro, cobre, óxido de zinco, e mais recentemente o NbC, no combate a doenças bacterianas de espectro multirresistente.¹²⁻¹⁵

Figura 1. Ilustração esquemática da ação das nanopartículas indicando as ações antibacterianas como potencial eficaz no combate à resistência antimicrobiana em microrganismos.



Fonte: Autor

2.1 Nanopartículas de Prata

Nanopartículas à base de prata (NPs Ag) com dimensionalidade sub-100 nm têm sido utilizadas há um tempo em domínios biomédicos devido ao seu notável potencial antibacteriano. Estas NPs Ag podem ser originadas através de procedimentos tanto biológicos quanto químicos. A capacidade



bactericida intrínseca destas nanopartículas é modulada por propriedades físico-químicas distintivas, como morfologia, dimensionalidade, estratégias de funcionalização superficial e proficiência de penetração em biofilmes bacterianos. A baixa citotoxicidade aliada à robusta eficiência contra cepas bacterianas com resistência a múltiplos fármacos coloca as NPs Ag em destaque para terapias antibacterianas.¹⁶

Num estudo conduzido por Neiyaha e Zaman, foram investigadas as características antibiofilme de NPs Ag geradas biossinteticamente. As referidas nanopartículas, oriundas de culturas de *Escherichia coli*, manifestaram uma conformação esférica e um diâmetro médio de aproximadamente 33,6 nm. Em ensaios com placa de microtitulação, utilizando uma concentração de 10 mM de NPs Ag, foram observadas propriedades inibitórias contra biofilmes de *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *Staphylococcus aureus*, resultando em taxas de inibição de 94,7%, 36,2%, 30,4% e 22,2%, respectivamente. Nota-se que NPs Ag de escala reduzida (33,6 nm) exibem competência para adentrar a estrutura de biofilmes, desempenhando um papel crucial na inibição de células bacterianas propensas à resistência antimicrobiana.¹⁷ Em contraponto, em um trabalho de Palanisami e sua equipe, destacou-se a eficácia antibiofilme de NPs Ag de síntese química face a linhagens resistentes de *Pseudomonas aeruginosa*. Uma concentração bacteriana ideal de 105 UFC/mL resultou na inibição de 56% do biofilme da linhagem resistente.¹⁸

Adicionalmente, um parâmetro crucial no desempenho das NPs Ag é a sua funcionalização superficial, que é preponderante para amplificar sua eficácia antibacteriana contra linhagens bacterianas com resistência polifarmacica. Slavin e colaboradores delinearam uma investigação centrada em NPs Ag estabilizadas por lignina. Tais nanopartículas, com diâmetro em torno de 20 nm, demonstraram ser potentes contra linhagens bacterianas multirresistentes como *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* e *Acinetobacter baumannii*. Provas experimentais sugerem que NPs Ag associadas à lignina possuem uma atividade superficial elevada, creditada à sua superior capacidade de interação com a membrana de bactérias resilientes.¹⁹

2.2 Nanopartículas de Ouro

As nanopartículas à base de ouro (NPs Au) têm emergido como ferramentas promissoras na luta contra infecções bacterianas multirresistentes, atribuindo-se tal eficácia a atributos intrínsecos como sua escala dimensional, configuração morfológica, modificações superficiais, biocompatibilidade e propriedades ópticas. Estas partículas, cuja distribuição dimensional pode variar



entre 1 a 100 nm, exibem capacidades antimicrobianas notáveis, atuando de maneira efetiva contra espécies bacterianas de classificações gram-positivas e gram-negativas. As características elétricas e ópticas das NPs Au evidenciam-se particularmente potentes no combate a cepas bacterianas resistentes que formam biofilmes. Adicionalmente, seu perfil inerte e sua citotoxicidade comparativamente reduzida, quando postas em paralelo com outras nanopartículas metálicas, consolidam sua preeminência no tratamento de bactérias resistentes.²⁰

Um estudo recente conduzido por Žalnėravičius e colaboradores apontou que nanopartículas de ouro de dimensões reduzidas, estabilizadas via metionina, demonstraram notável atividade antibiótica contra bactérias resistentes, abrangendo categorias gram-positivas e gram-negativas. Dados experimentais sugeriram que estas nanopartículas, com dimensões aproximadas de ($\text{Ø} \sim 1,8 \text{ nm}$), são estabilizadas por meio de isômeros D e L da metionina. Observou-se que em concentrações de 70 mgL^{-1} , estas NPs Au estabilizadas exibem propriedades bactericidas contra cepas como *Acinetobacter baumannii* e *Salmonella enterica*, bem como contra *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) e *Micrococcus luteus*, alcançando taxas de inibição notoriamente elevadas. O mecanismo subjacente desta atividade bactericida expressiva parece estar ligado à presença de ouro monovalente na superfície das partículas.²¹ Paralelamente, uma investigação conduzida por Chmielewska e equipe revelou que NPs Au, quando funcionalizadas com Ceragenin CSA-131 e apresentando morfologias distintas, exibem propriedades antibacterianas amplificadas. Este revestimento específico com Ceragenin CSA-131 incrementa a eficácia bactericida, um fenômeno atribuído à interação covalente entre grupos moleculares específicos.²² Em um contexto relacionado, Piktel e coautores examinaram a capacidade antibiótica de NPs Au de várias formas morfológicas, verificando sua eficácia contra uma gama de patógenos.²³ Em síntese, a escala e a morfologia das NPs Au assumem um papel fundamental na vanguarda contra infecções bacterianas multirresistentes.

2.3 Nanopartículas de Cobre

Historicamente, compostos de cobre, especificamente sulfato de cobre (CuSO_4) e hidróxido de cobre ($\text{Cu}(\text{OH})_2$), têm sido valorizados por suas propriedades antimicrobianas. Nanopartículas de cobre (NPs Cu) são caracterizadas por uma habilidade distinta: a eliminação de micro-organismos via interação direta. Esta propriedade única conferiu-lhes a designação de nanopartículas metálicas com capacidade autossanitizante. Além disso, quando contrastadas com outras nanopartículas metálicas, como as de ouro e prata, as NPs Cu oferecem uma alternativa economicamente mais viável, destacando-se como promissores agentes antibacterianos contra linhagens bacterianas resistentes.^{24,25}



Estudos realizados por Ubaid e colaboradores elucidaram a eficácia das NPs Cu contra linhagens clinicamente resistentes, incluindo *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecium* e *Enterococcus faecalis*. Os resultados experimentais indicam concentrações inibitórias mínimas para estas bactérias de 1,25 mg/mL, 1,25 mg/mL e 0,625 mg/mL, respectivamente. Adicionalmente, estabeleceu-se que as concentrações bactericidas mínimas eram de 2,5 mg/mL, 2,5 mg/mL e 5 mg/mL para cada respectiva linhagem. A dimensão nanométrica das NPs Cu permite a permeação através das densas paredes celulares de bactérias gram-positivas, provocando a morte celular.²⁶ Em um estudo correlato, Baig e sua equipe observaram que nanocompósitos à base de óxido de cobre e dióxido de titânio (CuO@TiO₂), produzidos pela técnica de ablação a laser pulsado em líquido (PLAL), demonstraram significativa atividade bactericida e anti-biofilme contra linhagens resistentes de *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus*. Os dados sugerem que a presença de CuO potencializou a inibição de biofilmes em até 20% nas mencionadas cepas resistentes, com a morte bacteriana sendo potencializada pela geração de ROS.²⁷ Adicionalmente, uma investigação dirigida por Harikumar focou na utilização de NPs Cu revestidas com alginato e poliuretano na fabricação de dispositivos de filtração aquática. O objetivo central era mitigar infecções associadas a *Escherichia coli*. Os dados sugerem uma atividade bactericida de 100% das NPs Cu após um período de exposição de 6 (seis) horas com as referidas cepas bacterianas, com a subsequente geração de ROS culminando na morte celular.²⁸

2.4 Nanopartículas de Óxido de zinco

Nanopartículas de óxido de zinco (ZnO NPs) manifestam características intrínsecas, incluindo capacidades de fotocatalise e foto-oxidação, que são instrumentalmente cruciais no combate a infecções bacterianas com resistência a múltiplos agentes farmacológicos. A otimização de suas dimensões e sua adequada funcionalização superficial potencializam a atividade antimicrobiana de ZnO NPs frente a patógenos Gram-negativos e Gram-positivos. Adicionalmente, a volumetria destas nanopartículas apresenta capacidade para mitigar os mecanismos intrínsecos às infecções bacterianas de resistência amplificada.²⁹

Em um estudo de vanguarda realizado por Nejabatdoust e sua equipe, foi observado que as ZnO NPs, quando associadas a estruturas de tiossemicarbazida e submetidas à uma intervenção funcional através do ácido glutâmico (denominadas ZnO@Glu-TSC), emergem como potenciais moduladores das bombas de efluxo contra o patógeno resistente *Staphylococcus aureus*. Análises experimentais sublinharam que, ao serem confrontados com genes associados a bombas de efluxo (EPGs) na



presença combinada de ZnO@Glu-TSC e ciprofloxacina (CIP), há um incremento significativo na eficácia bactericida em determinadas concentrações de ZnO@Glu-TSC, comparativamente à ciprofloxacina em sua atuação isolada. Em configurações específicas de conjugação com CIP, a ZnO@Glu-TSC exibiu uma modulação expressiva na transcrição de certos EPGs. Estudos corroboram que as ZnO NPs podem modular a transcrição genética bacteriana, possivelmente através da geração de ROS ou pela intervenção direta em fatores transcricionais associados.³⁰

Em uma investigação concomitante, Ghasemi e Jalal exploraram a potencialização sinérgica entre NPs ZnO e os agentes antimicrobianos ciprofloxacina e ceftazidima no combate à *Acinetobacter baumannii* resistente. Evidências sugerem que, sob determinadas concentrações de ZnO NPs, há uma potencialização da atividade antibacteriana de ambos os agentes, possivelmente atribuída a modificações na permeabilidade da membrana bacteriana e subsequente concentração intracelular de antimicrobianos.³¹

Sob um prisma fotocatalítico, ZnO NPs, quando sujeitas à radiação ultravioleta, estabelecem interações com células bacterianas, resultando na geração de pares elétron-buraco. Essa dinâmica catalisa a produção de ROS, que, por sua vez, compromete funções celulares vitais, levando à eliminação de células bacterianas com resistência farmacológica.³²

3 NANOPARTÍCULAS E O REPARO TECIDUAL

A aplicação de partículas nanométricas (NPs) nas áreas de engenharia tecidual (ET) e medicina regenerativa tem gerado crescentes implicações terapêuticas nas pesquisas científicas. No domínio da medicina regenerativa, uma série concatenada de eventos, englobando os componentes celulares do biomaterial implantado, interações circulatórias e respostas do sistema imune do hospedeiro, governa a maturação *in vivo* de tecidos projetados. Intrinsecamente, estratégias fundamentadas em nanobiomimética apresentam um caminho avantajado para a otimização das características físico-químicas dos materiais utilizados em ET.³³ As prerrogativas tradicionais das NPs, abrangendo procedimentos como transdução viral, veiculação genética, transfecção de DNA, bio-sensoriamento e reconhecimento molecular, foram repensadas e orientadas para objetivos intrínsecos à ET. Paralelamente, novas prerrogativas foram engendradas com finalidades estritamente associadas a este campo. As inovações atribuídas às NPs têm como meta aprimorar o processo de elaboração, juntamente com os desempenhos biológico, eletromecânico e estrutural dos biomateriais, além de modular de forma eficiente as respostas celulares do hospedeiro no processo regenerativo.³⁴ Na busca



por uma regulação meticulosa da maturação tecidual, que tem implicações diretas na integração e durabilidade dos materiais implantados, estruturas nanométricas estão sendo investigadas para conferir propriedades antimicrobianas, incremento na atividade biológica, ajustes estruturais, rastreabilidade temporal, liberação controlada de bioagentes, indução a respostas teciduais adjacentes, e refinamento nas técnicas de bioimpressão. Em destaque, NPs de origem cerâmica, metálica, polimérica e magnética/paramagnética se consolidam como pilares na ET, delineando o caminho para a engenharia de órgãos sintéticos e organoides. Estas partículas demonstram potencial tanto em modulações diretas no comportamento celular³⁵⁻³⁸, quanto nas características estruturais e funcionais dos biomateriais.^{39,40} Distintamente, considerando a afinidade estrutural com tecidos endógenos, hidrogéis poliméricos estão sendo meticulosamente adaptados para ET, integrando partículas de metais preciosos, sobretudo Au, Ag e NPs à base de Fe.⁴¹ Estas combinações têm aplicações tanto em tecidos de matriz mole quanto em estruturas densas, como o tecido osteal, com métodos que englobam: (i) reticulação hidrogelar em uma solução NP/poliéster, (ii) síntese in situ de NPs no seio matriz do hidrogel, (iii) síntese concomitante de NPs e formação de hidrogel, e (iv) reticulação hidrogelar mediada por NPs. Analogamente, NPs carbonáceas e polímeros condutivos estão sendo amalgamados a hidrogéis, originando estruturas híbridas com potencial aplicação em ET cardíaca, neural e osteal.⁴² É imperativo reconhecer que cada tipo tecidual apresenta singularidades e desafios, tornando imprescindível a concepção de estratégias terapêuticas nanotecnológicas customizadas, afinadas às demandas biológicas de cada órgão em questão.

4 PERSPECTIVAS DO CARBONETO DE NIÓBIO NA AÇÃO ANTIMICROBIANA E REGENERAÇÃO TECIDUAL

No contexto atual, em que a resistência antimicrobiana (AMR) é uma preocupação global, a exploração de nanopartículas de NbC como agentes antimicrobianos potenciais abre novos caminhos para o desenvolvimento de novas tecnologias e estratégias de tratamento inovadoras. O potencial de reparo tecidual das dos scaffolds contendo as nanopartículas NbC pode ser um avanço significativo na medicina regenerativa. O Brasil atualmente tem a maior reserva, e é o maior produtor de Nióbio (Nb) do mundo, cerca de 90% da reserva do Nb está no país. Isso pode ter impactos diretos, na exploração de novas tecnologias a base de Nióbio, bem como na investigação destas novas tecnologias para recuperação de pacientes com feridas complexas, queimaduras, lesões traumáticas ou doenças que afetam a integridade do tecido ósseo, incluindo certas condições degenerativas como osteoporose.



Infecções bacterianas incuráveis, biofilmes microbianos impenetráveis e resistência aos antibióticos irreversível estão entre as ameaças mais perigosas para os seres humanos no quadro pós-pandemia. Com poucas estratégias eficazes disponíveis no desenvolvimento antimicrobiano, metodologias inovadoras inspiradas nos avanços de outros campos, como a nano-medicina e nanobiotecnologia, estão se tornando cada vez mais atraentes para a realização de agentes antibacterianos inovadores.⁶

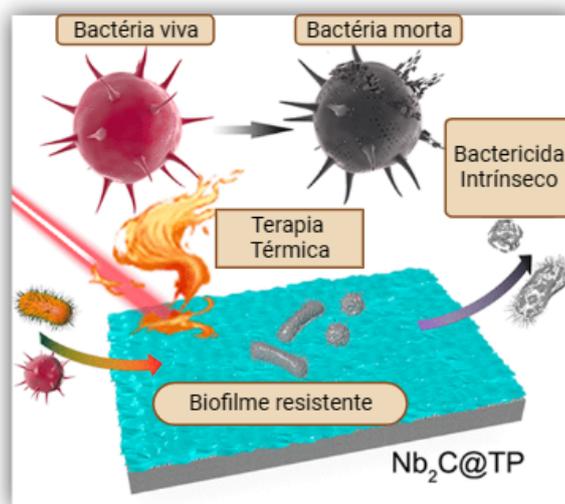
A AMR, principalmente causadas por 6 (seis) patógenos: *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa*, é uma grande ameaça à saúde global, tendo causado cerca de 4,95 milhões de mortes em 2019.⁴³ Para combater essa disseminação, é necessário melhorar a inteligência preditiva e aprimorar tecnologias no enfrentamento à AMR.⁴⁴ Infelizmente, novas tecnologias e mecanismos de combate à AMR estão sendo pouco investigados em âmbito nacional. Enquanto isso, modelos preditivos de incidência para doenças virais, como influenza, dengue e COVID-19 foram testados e validados na realidade, mas ainda não para a disseminação de organismos resistentes a antimicrobianos (AMROs).

A compreensão do mecanismo de ação antimicrobiana e reparo tecidual pelas NPs de NbC, bem como desenvolvimento de um biomaterial como um scaffold multifuncional contendo nanopartículas através do NbC e validação da sua AMR em diferentes cepas bacterianas e potencial atividade de reparo tecidual ósseo torna um desafio importante em pesquisas no Brasil, onde os recursos do Nióbio são vastos. O NbC é biocompatível e biodegradável, e possui alta capacidade de transdução fototérmica, apresentando biodegradabilidade responsiva ao estresse oxidativo e é gradualmente degradado no ambiente microbiano infeccioso rico em H₂O₂ após matar as bactérias. Além disso, o NbC apresenta capacidade de eliminação de radicais livres, o que pode promover a recuperação hematopoiética após tratamento combinado com radiação ionizante.⁶

O NbC revestido com vidro bioativo foi investigado no tratamento de câncer ósseo, e na regeneração tecidual de defeitos ósseos.⁴ No entanto, o uso de Nps de NbC como agente de interferência em biofilmes tem sido pouco relatado, e o mecanismo antibacteriano das nanopartículas de nióbio ainda não está devidamente fundamentado na literatura. O que se sabe atualmente é que compósitos de NbC desempenham um papel vital na supressão de bactérias por meio de múltiplos mecanismos, em termos de eliminação de biofilme, quando as bactérias tentam invadir a superfície de um implante, o compósito de NbC ativa o regulador do gene acessório (Agr) que impede a aderência bacteriana e promove a separação do biofilme (Figura 2). Espera-se que o filme contendo as nanopartículas de NbC seja um candidato promissor e seguro para a modificação da superfície do biofilme bacteriano, capaz de inibir e eliminar bactérias resistentes, e assim, promover a cicatrização

simultaneamente nos estudos de regeneração tecidual.

Figura 2. Ilustração esquemática da estratégia de eliminação bacteriana trimodal (resistente a biofilmes, bactericida intrínseco e termoablação de bactérias) e das propriedades de regeneração de tecidos.



Fonte: modificado de Yang et al.,⁶.

Os scaffolds híbridos contendo as nanopartículas de NbC podem se tornar a base para o desenvolvimento de uma nova geração de biomateriais multifuncionais, ou sistemas de liberação de medicamentos e terapias. Isso pode incluir curativos antimicrobianos avançados, implantes com propriedades regenerativas melhoradas, entre outras aplicações.

Ao melhorar os métodos de tratamento e recuperação para uma variedade de condições, o projeto tem o potencial de contribuir significativamente para a saúde pública. Ele pode ajudar a reduzir as taxas de infecção bacteriana, acelerar a recuperação de lesões e, potencialmente, melhorar a qualidade de vida para pacientes com condições crônicas ou degenerativas de tecidos.

5 CONCLUSÃO

O advento da nanotecnologia e o refinamento da manipulação de nanopartículas têm traçado um caminho inovador nas ciências da vida, sobretudo nas áreas de biologia e medicina. As peculiaridades químicas e físicas proporcionadas pelas nanopartículas, especialmente devido às suas altas razões superfície-volume, têm possibilitado avanços promissores no biodiagnóstico e em intervenções terapêuticas. Nesse cenário, as nanopartículas de NbC têm se destacado por suas



propriedades singulares, tanto como agentes fototérmicos quanto potenciais agentes antimicrobianos.

A potente ação das nanopartículas de NbC contra patógenos bacterianos, em conjunto com seus benefícios na promoção da recuperação tecidual, ressalta a relevância deste composto no combate à resistência antimicrobiana, uma das maiores preocupações da saúde global atualmente. A natureza biocompatível e biodegradável do NbC, aliada à sua capacidade de interação efetiva com biofilmes bacterianos, sinaliza para uma geração emergente de biomateriais multifuncionais com aplicações terapêuticas abrangentes.

Tendo em vista que o Brasil é detentor da maior reserva de Níóbio, essa inovação não apenas alavanca o país como um protagonista na pesquisa de nanotecnologia e medicina regenerativa, mas também apresenta potenciais implicações econômicas e tecnológicas. Essas descobertas apontam para um futuro onde biomateriais baseados em NbC possam ser utilizados no tratamento de diversas condições médicas, incluindo lesões traumáticas, queimaduras e doenças degenerativas.

Contudo, é essencial enfatizar a importância de estudos adicionais e investigações aprofundadas sobre os mecanismos de ação e interações destas nanopartículas em diferentes contextos biológicos. Com os desafios impostos pela AMR e as ameaças emergentes no cenário pós-pandemia, a pesquisa e o desenvolvimento de estratégias terapêuticas eficazes e inovadoras, como as baseadas em nanopartículas de NbC, tornam-se imperativos para um futuro mais seguro e saudável.

CONFLITO DE INTERESSE

Não há conflito de interesse para serem descritos.

AGRADECIMENTOS

Agradecimentos ao Programa de Pós-Graduação em Bioengenharia da Universidade Brasil, ao *State Research Institute Center for Physical Sciences and Technology, Vilnius University, Lithuania*, o Harena Inovação, Hospital de Câncer de Barretos, Barretos e ao Centro de Ciências Exatas e Tecnologia, Departamento de Física, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos pela colaboração no projeto de pesquisa e desenvolvimento do artigo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ren J, Da J, Wu W, Zheng C, Hu N. Niobium carbide-mediated photothermal therapy for infected wound treatment. *Front Bioeng Biotechnol.* 2022;10.
2. Thang NH, Chien TB, Cuong DX. Polymer-Based Hydrogels Applied in Drug Delivery: An Overview. *Gels.* 2023;9(7):523.
3. Wolfram J, Zhu M, Yang Y, Shen J, Gentile E, Paolino D, et al. Safety of Nanoparticles in Medicine. *Curr Drug Targets.* 2015;16(14).
4. Yang Q, Yin H, Xu T, Zhu D, Yin J, Chen Y, et al. Engineering 2D Mesoporous Silica@MXene-Integrated 3D-Printing Scaffolds for Combinatory Osteosarcoma Therapy and NO-Augmented Bone Regeneration. *Small.* 2020;16(14):1–15.
5. Tashiro K, Kobayashi S, Inoue H, Yanagita A, Shimoda S, Satokawa S. Synthesis of niobium(iv) carbide nanoparticles via an alkali-molten-method at a spatially-limited surface of mesoporous carbon. *RSC Adv.* 2023;13(36).
6. Yang C, Luo Y, Lin H, Ge M, Shi J, Zhang X. Niobium Carbide MXene Augmented Medical Implant Elicits Bacterial Infection Elimination and Tissue Regeneration. *ACS Nano.* 2021;15(1):1086–99.
7. Bacakova L, Grausova L, Vacik J, Fraczek A, Blazewicz S, Kromka A, et al. Improved adhesion and growth of human osteoblast-like MG 63 cells on biomaterials modified with carbon nanoparticles. *Diam Relat Mater.* 2007 Dec;16(12):2133–40.
8. Ferrairo BM, Mosquim V, de Azevedo-Silva LJ, Pires LA, Souza Padovini DS, Magdalena AG, et al. Production of bovine hydroxyapatite nanoparticles as a promising biomaterial via mechanochemical and sonochemical methods. *Mater Chem Phys.* 2023;295(November).
9. Tomala AM, Słota D, Florkiewicz W, Piętak K, Dylag M, Sobczak-Kupiec A. Tribological Properties and Physicochemical Analysis of Polymer-Ceramic Composite Coatings for Bone Regeneration. *Lubricants.* 2022;10(4).
10. Xue X, Hu Y, Wang S, Chen X, Jiang Y, Su J. Fabrication of physical and chemical crosslinked hydrogels for bone tissue engineering. *Bioact Mater* [Internet]. 2022;12(September 2021):327–39. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2021.10.029>
11. Mishra A, Pradhan D, Halder J, Biswasroy P, Rai VK, Dubey D, et al. Metal nanoparticles against multi-drug-resistance bacteria. Vol. 237, *Journal of Inorganic Biochemistry.* 2022.
12. Hasani A, Madhi M, Gholizadeh P, Shahbazi Mojarrad J, Ahangarzadeh Rezaee M, Zarrini G, et al. Metal nanoparticles and consequences on multi-drug resistant bacteria: reviving their



- role. Vol. 1, SN Applied Sciences. 2019.
13. Esmaeillou M, Zarrini G, Rezaee MA, Mojarrad JS, Bahadori A. Vancomycin capped with silver nanoparticles as an antibacterial agent against multi-drug resistance bacteria. *Adv Pharm Bull.* 2017;7(3).
 14. Zhao X, Jia Y, Dong R, Deng J, Tang H, Hu F, et al. Bimetallic nanoparticles against multi-drug resistant bacteria. *Chem Commun.* 2020;56(74).
 15. Rabiee N, Ahmadi S, Akhavan O, Luque R. Silver and Gold Nanoparticles for Antimicrobial Purposes against Multi-Drug Resistance Bacteria. Vol. 15, *Materials.* 2022.
 16. M.K. R, S.D. D, A.P. I, A.K. G. Silver nanoparticles: The powerful nanoweapon against multidrug-resistant bacteria. *J Appl Microbiol.* 2012;112(5).
 17. Neihaya HZ, Zaman HH. Investigating the effect of biosynthesized silver nanoparticles as antibiofilm on bacterial clinical isolates. *Microb Pathog.* 2018;116.
 18. Palanisamy NK, Ferina N, Amirulhusni AN, Mohd-Zain Z, Hussaini J, Ping LJ, et al. Antibiofilm properties of chemically synthesized silver nanoparticles found against *Pseudomonas aeruginosa*. *J Nanobiotechnology.* 2014;12(1).
 19. Slavin YN, Ivanova K, Hoyo J, Perelshtein I, Owen G, Haegert A, et al. Novel Lignin-Capped Silver Nanoparticles against Multidrug-Resistant Bacteria. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2021;13(19).
 20. Okkeh M, Bloise N, Restivo E, De Vita L, Pallavicini P, Visai L. Gold nanoparticles: Can they be the next magic bullet for multidrug-resistant bacteria? *Nanomaterials.* 2021;11(2).
 21. Žalneravičius R, Mikalauskaitė A, Niaura G, Paškevičius A, Jagminas A. Ultra-small methionine-capped Au⁰/Au⁺ nanoparticles as efficient drug against the antibiotic-resistant bacteria. *Mater Sci Eng C.* 2019;102.
 22. Chmielewska SJ, Skłodowski K, Depciuch J, Deptuła P, Piktel E, Fiedoruk K, et al. Bactericidal properties of rod-, peanut-, and star-shaped gold nanoparticles coated with ceragenin CSA-131 against multidrug-resistant bacterial strains. *Pharmaceutics.* 2021;13(3).
 23. Piktel E, Suprewicz Ł, Depciuch J, Chmielewska S, Skłodowski K, Daniluk T, et al. Varied-shaped gold nanoparticles with nanogram killing efficiency as potential antimicrobial surface coatings for the medical devices. *Sci Rep.* 2021;11(1).
 24. Mahmoodi S, Elmi A, Hallaj Nezhadi S. Copper Nanoparticles as Antibacterial Agents. *J Mol Pharm Org Process Res.* 2018;06(01).
 25. Yimeng S, Huilun X, Ziming L, Kejun L, Chaima M, Xiangyu Z, et al. Copper-Based Nanoparticles as Antibacterial Agents. Vol. 26, *European Journal of Inorganic Chemistry.*



- 2023.
26. Rasool U, Sah SK, Hemalatha S. Growth inhibitory effect of oven dried copper nanoparticles (CuNPs) on drug resistant clinical isolates. *Iran J Mater Sci Eng.* 2018;15(3).
 27. Baig U, Ansari MA, Gondal MA, Akhtar S, Khan FA, Falath WS. Single step production of high-purity copper oxide-titanium dioxide nanocomposites and their effective antibacterial and anti-biofilm activity against drug-resistant bacteria. *Mater Sci Eng C.* 2020;113.
 - 28.S. Harikumar P. Antibacterial Activity of Copper Nanoparticles and Copper Nanocomposites against *Escherichia Coli* Bacteria. *Int J Sci.* 2016;2(02).
 29. Gharpure S, Ankamwar B. Synthesis and Antimicrobial Properties of Zinc Oxide Nanoparticles. *J Nanosci Nanotechnol.* 2020;20(10).
 30. Nejabatdoust A, Zamani H, Salehzadeh A. Functionalization of ZnO Nanoparticles by Glutamic Acid and Conjugation with Thiosemicarbazide Alters Expression of Efflux Pump Genes in Multiple Drug-Resistant *Staphylococcus aureus* Strains. *Microb Drug Resist.* 2019;25(7).
 31. Ghasemi F, Jalal R. Antimicrobial action of zinc oxide nanoparticles in combination with ciprofloxacin and ceftazidime against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Glob Antimicrob Resist.* 2016;6.
 32. Li Y, Liao C, Tjong SC. Recent advances in zinc oxide nanostructures with antimicrobial activities. Vol. 21, *International Journal of Molecular Sciences.* 2020.
 33. Singh D, Singh D, Zo S, Han SS. Nano-biomimetics for nano/micro tissue regeneration. Vol. 10, *Journal of Biomedical Nanotechnology.* 2014.
 34. Fathi-Achachelouei M, Knopf-Marques H, Ribeiro da Silva CE, Barthès J, Bat E, Tezcaner A, et al. Use of nanoparticles in tissue engineering and regenerative medicine. Vol. 7, *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology.* 2019.
 35. Kerans FFA, Lungaro L, Azfer A, Salter DM. The potential of intrinsically magnetic mesenchymal stem cells for tissue engineering. Vol. 19, *International Journal of Molecular Sciences.* 2018.
 36. Ishihara M, Kishimoto S, Nakamura S, Fukuda K, Sato Y, Hattori H. Biomaterials as cell carriers for augmentation of adipose tissue-derived stromal cell transplantation. Vol. 29, *Bio-Medical Materials and Engineering.* 2018.
 37. Dayem AA, Choi HY, Yang GM, Kim K, Saha SK, Kim JH, et al. The potential of nanoparticles in stem cell differentiation and further therapeutic applications. Vol. 11, *Biotechnology Journal.* 2016.



38. Kerativitayanan P, Carrow JK, Gaharwar AK. Nanomaterials for Engineering Stem Cell Responses. *Adv Healthc Mater.* 2015;4(11).
39. Filippi M, Born G, Felder-Flesch D, Scherberich A. Use of nanoparticles in skeletal tissue regeneration and engineering. *Histol Histopathol.* 2020;35(4).
40. Saleh TM, Ahmed EA, Yu L, Kwak HH, Hussein KH, Park KM, et al. Incorporation of nanoparticles into transplantable decellularized matrices: Applications and challenges. Vol. 41, *International Journal of Artificial Organs.* 2018.
41. Tan HL, Teow SY, Pushpamalar J. Application of metal nanoparticle–hydrogel composites in tissue regeneration. Vol. 6, *Bioengineering.* 2019.
42. Min JH, Patel M, Koh WG. Incorporation of conductive materials into hydrogels for tissue engineering applications. Vol. 10, *Polymers.* 2018.
43. Pei S, Blumberg S, Vega JC, Robin T, Zhang Y, Medford RJ, et al. Challenges in Forecasting Antimicrobial Resistance. *Emerg Infect Dis.* 2023;29(4):679–85.
44. Rodr M, Cediell-becerra N. Alianzas públicas , privadas y público-privadas para implementar Una Salud como acción contra la resistencia antimicrobiana en Colombia. 2023;1–7.



PREVALÊNCIA DE CERVICALGIA ENTRE ESTUDANTES UNIVERSITÁRIOS DA ÁREA DA SAÚDE DURANTE O ENSINO REMOTO

Prevalence of cervicalgia among university students in the health area during remote education

RESUMO

Introdução: A dor cervical destaca-se como um tipo de algia de alta prevalência em estudantes universitários, sendo que o posicionamento inadequado é descrito como um dos fatores contribuintes para o desenvolvimento deste tipo de dor. O objetivo deste trabalho foi analisar estudantes universitários de cursos da área da saúde durante o ensino remoto decorrente da Pandemia de COVID-19. **Métodos:** Trata-se de um estudo observacional transversal que utilizou escalas validadas na literatura com o intuito de caracterizar a prevalência e nível (EVA) da dor cervical crônica e o impacto na qualidade de vida (SF-12) e funcionalidade (CNFDS) em estudantes universitários. **Resultados:** Foi observado que durante o período do ensino remoto, houve um aumento de 30% na prevalência de dor cervical crônica, além disso, a maior parte dos estudantes classificavam sua dor estática e em movimento a níveis moderados (EVA – 4 a 7 pontos). Além disso pode-se observar que a dor influencia diretamente na qualidade de vida e funcionalidade dos estudantes de forma moderada. **Conclusão:** Nossos resultados sugerem que o ensino remoto promoveu influência direta no aumento da dor cervical crônica bem promoveu impactos importantes na qualidade de estudantes universitários.

Palavras-chave: Dor cervical; Qualidade de vida; Universitários.

ABSTRACT

Introduction: Neck pain stands out as a highly prevalent type of pain in university students, and inadequate positioning is described as one of the contributing factors for the development of this type of pain. The objective of this work was to analyse university students of courses in the health area during remote teaching due to the COVID-19 Pandemic. **Methods:** This cross-sectional observational study used scales validated in the literature in order to characterize the prevalence and level (VAS) of chronic neck pain and the impact on quality of life (SF-12) and functionality (CNFDS) in University students. **Results:** It was observed that during the remote teaching period, there was a 30% increase in the prevalence of chronic neck pain, in addition, most students classified their static and movement pain at moderate levels (VAS - 4 to 7 points). In addition, it can be observed that pain directly influences the quality of life and functionality of students in a moderate way. **Conclusion:** Our results suggest that remote teaching directly influenced the increase in chronic neck pain and promoted important impacts on the quality of university students.

Keywords: quality of life; neck pain; college students.

D.C.R. Lima

ORCID Id: 0009-0005-1813-3519
Centro Universitário Nossa Senhora do Patrocínio,
Itu, SP, Brasil.

L.C. Boaventura

ORCID Id 0009-0003-6697-0165
Centro Universitário Nossa Senhora do Patrocínio,
Itu, SP, Brasil.

L. Assis

ORCID Id: 0000-0002-8343-3375
Universidade Brasil, São Paulo, SP, Brasil.

C.R. Tim

ORCID Id: 0000-0002-4745-9375
Universidade Brasil, São Paulo, SP, Brasil.

A.L.M. Andrade*

ORCID Id: 0000-0003-1137-7180
Universidade Brasil, São Paulo, SP, Brasil.

**Autor correspondente*
anandrade90@yahoo.com.br

1 INTRODUÇÃO

A Cervicalgia é uma síndrome caracterizada pela dor e limitação na amplitude de movimento da região cervical, podendo causar desde pequenos desconfortos até dores intensas ou, até mesmo, incapacitantes ¹. A coluna cervical é uma estrutura articulada que sustenta a cabeça e proporciona ampla movimentação. Sua amplitude de movimento durante as atividades do dia a dia geram estresses biomecânicos frequentes, que podem levar a sintomas agudos, temporários e crônicos, bem como lesões ou aceleração de processos degenerativos nas estruturas vertebrais e suas articulações ^{1,2}.

Desse modo, a cervicalgia apresenta alta prevalência na população, podendo ser classificada como aguda e autolimitada ou crônica ². O quadro mais observado é de dor cervical crônica com agudização, sendo que para ser considerada crônica, a dor deve permanecer por no mínimo três meses ³. Os principais determinantes biomecânicos são movimentos bruscos, longa permanência em posição inadequada mantida de forma prolongada, esforço ou trauma ^{2,4}.

De acordo com o Global Burden of Disease, em 2015, mais de um terço de um bilhão de pessoas tiveram dores no pescoço com duração de mais de três meses e a dor no pescoço foi classificada como a quarta principal causa de incapacidade global, logo após da doença cardíaca isquêmica, doença cerebrovascular e infecção respiratória inferior ³.

Durante os últimos anos, um crescente número de dados está mostrando que a “síndrome do pescoço de texto” pode ser considerada uma síndrome emergente do século XXI ⁵. Essa condição clínica refere-se ao início de degeneração da coluna cervical que resulta do estresse repetido de flexão frequente da cabeça para frente olhando para as telas de dispositivos móveis e enquanto “enviamos mensagens de texto” por longos períodos de tempo. A “síndrome do pescoço de texto” é mais comum em adolescente, que, por várias horas por dia e vários dias por anos, debruçam-se sobre os smartphones e computadores pessoais com mais frequência do que no passado ⁵. Além disso, estudos atuais tem relatada a relação direta entre o aumento da utilização de dispositivos eletrônicos e a dor cervical crônica ⁶.

Partindo desses princípios, a pandemia da COVID-19 fez com que várias das atividades fossem transferidas para tela dos computadores, *tablets* e smartphones, sendo o público universitário uma das populações que mais foram afetadas com essas mudanças ⁷. Essa nova realidade promoveu adaptações no ensino fazendo com que estes indivíduos passassem muito mais tempo em posições inadequadas por longos períodos ⁸. O conhecimento sobre o impacto que este cenário pode trazer a universitários, é de grande relevância tanto para a literatura quanto



para a conscientização desta população, a fim de evitar complicações futuras. Assim, o objetivo deste trabalho foi identificar a prevalência da dor cervical crônica e o impacto desta na qualidade de vida de estudantes universitários da área da saúde de uma universidade no interior paulista que foram mantidos no ensino remoto durante os anos de 2020 e 2021.

2 MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo observacional analítico transversal, com método de levantamento de dados a partir de questionários auto aplicados validados e análises quantitativas realizadas em alunos dos cursos da área da saúde do Centro Universitário Nossa Senhora do Patrocínio (CEUNSP), no período de agosto de 2020 a junho de 2021. O recrutamento dos voluntários foi realizado através da divulgação do estudo por meio digital, utilizando plataformas de mídia social e e-mail. Todos os voluntários que concordaram em participar do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). O presente trabalho foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário Nossa Senhora do Patrocínio (CEP/CEUNSP) sob o protocolo 52306621.0.0000.8084.

Foram incluídos no estudo, estudantes universitários entre 18 a 35 anos, cursando qualquer curso da área da saúde dentro do CEUNSP, que apresentavam dor cervical há mais de 3 meses com pelo menos 1 episódio semanal inespecífico. Foram excluídos indivíduos com: histórico de fraturas na região cervical, histórico de cirurgias na Coluna Vertebral, dormência ou parestesia de Membro Superior, doenças associadas, histórico de tumores ou câncer nos últimos 5 anos, e que tenham iniciado prática de atividade física nos últimos 3 meses.

Foram coletados dados demográficos gerais dos voluntários através de um questionário elaborado pelos autores na plataforma *Google Forms*® contendo: Nome, idade, sexo, curso o qual frequentava dentro da área da saúde, prática de atividade física, tempo da presença de dor cervical, tempo de permanência em dispositivos eletrônicos como *tablets*, smartphones e computadores, e medicamentos utilizados.

Foram utilizados ainda os questionário avaliativos apresentados a seguir.

1.1. Escala Visual Analógica

A Escala Analgósica (EVA) foi utilizada para para avaliação da dor cervical dos voluntários de forma estática e nos movimentos de flexão, extensão, inclinação lateral e rotação máxima de forma



ativa do pescoço, sendo apresentadas imagens ilustrativas que guiavam o voluntário para a realização dos movimentos ⁹.

A EVA é uma escala utilizada para avaliar o quadro da dor. E consiste em uma linha horizontal ou vertical, de dez centímetros, enumerado com o número inicial zero e final dez, sendo o número zero retratado ausência de dor e o dez uma dor exacerbada.

1.2. Qualidade de Vida - 2-item short-form health survey (SF-12)

Para avaliação da qualidade de vida dos voluntários com dor crônica foi utilizado o questionário 12-Item Short-Form Health Survey (SF-12).

O SF-12 é composto por 12 itens que avaliam as dimensões capacidade funcional, aspectos físicos, dor, estado geral de saúde, vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais e saúde mental, considerando a percepção do indivíduo em relação a aspectos de sua vida nas quatro últimas semanas. Cada um dos 12 itens possui um conjunto de possíveis respostas distribuídas em uma escala tipo *Likert*, sendo possível, a partir de aplicação de um algoritmo próprio do questionário, serem calculados dois domínios, componentes físico (PCS) e o componente mental (MCS) mental ¹⁰.

1.3. Escala Funcional De Incapacidade Do Pescoço De Copenhagen- (CNFDS)

A escala CNFDS é uma ferramenta de avaliação clínica que evidencia com precisão a percepção do paciente com relação a sua funcionalidade frente ao cenário de dor cervical. O CNFDS é um questionário validado de auto avaliação, o que torna mais fácil a sua aplicação, podendo ser executada diretamente pelo paciente. A pontuação máxima é 30 pontos, e a mínima é de 0, sendo que quanto maior a pontuação, maior a disfunção cervical ¹¹.

2.4 Análise Estatística

O dados foram tabulados e analisados no programa estatístico *Software Graph PadPrism 7.0* (San Diego, CA, USA), através de uma Análise Descritiva Unidimensional, considerando dois tipos de variáveis, a saber: nominal e escalar. Nas variáveis nominais foram calculados a frequência percentual e absoluta; já nas variáveis escalares foram calculados o desvio padrão, média, máximo e mínimo com um intervalo de confiança (IC) de 95%.

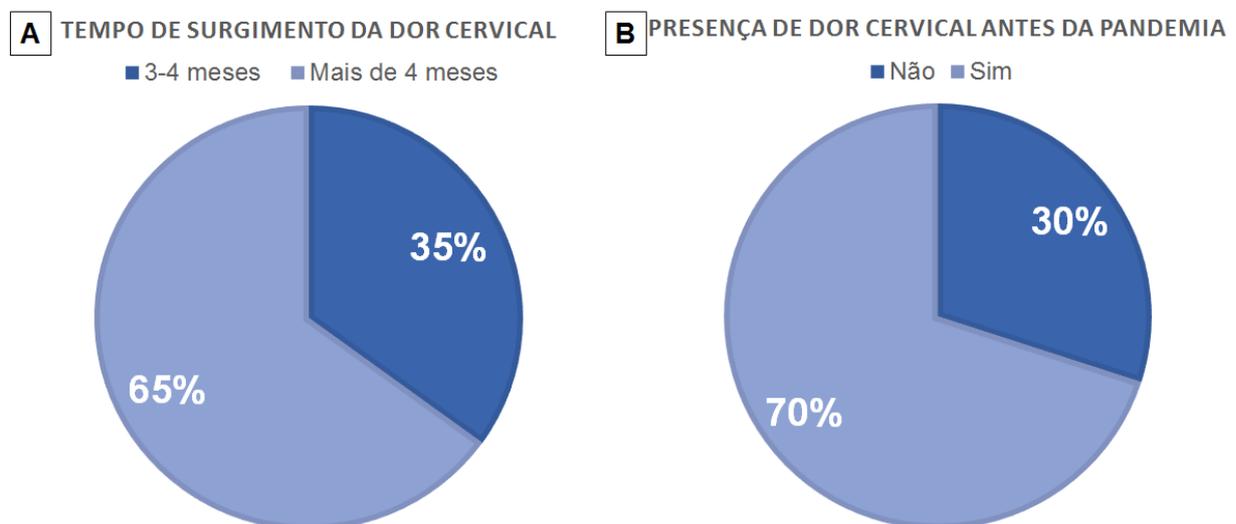
3 RESULTADOS

A amostra foi constituída por 43 estudantes portadores de dor cervical crônica inespecífica, com idade média de 21,8 ($\pm 6,2$) anos. Sendo a amostra composta por 87,5% mulheres e 12,5% homens.

Da amostra em questão, 70% realizavam algum tipo de atividade física, sendo 61% com frequência de duas ou três vezes por semana e 9% realizavam todos os dias. Destaca-se que 30% se classificavam como sedentários.

Com relação ao tempo de presença da dor cervical inespecífica, 35% relataram o início da presença da dor nos último 3-4 meses com pelo menos um episódio semanal e 65% deles apresentavam dor cervical a mais de 4 meses (Figura 1A). Ainda, 70% dos estudantes relataram que apresentavam dor cervical frequente antes da pandemia de COVID-19, e 30% relataram que a dor teve início durante a pandemia (Figura 1 B).

Figura 1. A – Tempo de surgimento da dor cervical em estudantes universitários de cursos da área da saúde do CEUNSP. B- Presença de Dor Cervical antes da pandemia da COVID-19 cervical em estudantes universitários de cursos da área da saúde do CEUNSP.

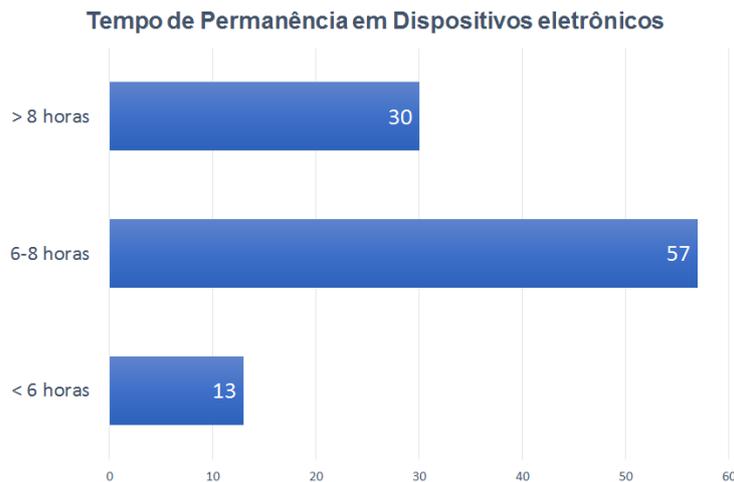


Fonte: Autor

Os relatos relacionados ao tempo de permanência em dispositivos eletrônicos foram de 57% em estudantes que passavam 6 a 8 horas em frente aos dispositivos, 30% relataram que

permaneciam por mais de 8 horas e 13% dos estudantes relataram que permaneciam por menos que 6 horas (Figura 2).

Figura 2. Tempo de uso e permanência, em horas, de estudantes universitários em dispositivos eletrônicos.



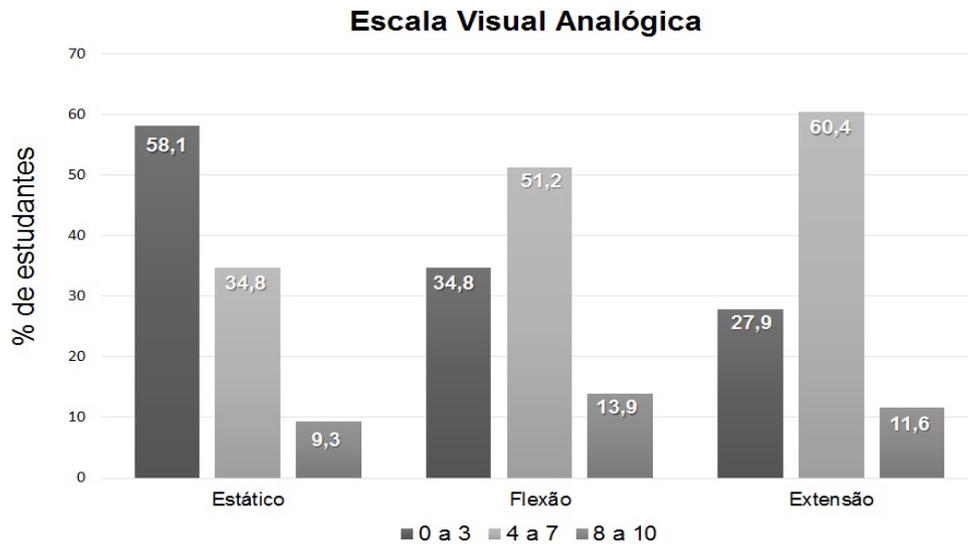
Fonte: Autor

Da amostra, 38% dos estudantes relataram o uso de relaxante muscular para dor cervical, 9% utilizavam analgésico para dor cervical, 9% faziam uso de algum outro tipo de medicamento para dor e 14% deles não utilizavam medicamentos.

Com relação a dor referida através da EVA no modo estático, 58,1% dos estudantes relataram dor entre 0 à 3 pontos, 34,8% indicaram pontuação entre 4 à 7 pontos e somente 9,3% relataram pontuações entre 8 à 10.

Para a análise da EVA em movimento foi observado que, durante o movimento de flexão máxima 34,8% relataram presença de dor entre 0 à 3 pontos, 51,2% relataram dor entre 4 à 7 pontos e 13,9% apresentaram pontuações entre 8 à 10 pontos. Já para o movimento de extensão máxima a grande maioria dos estudantes 60,4% apresentaram dor pontuada entre 4 à 7 pontos.

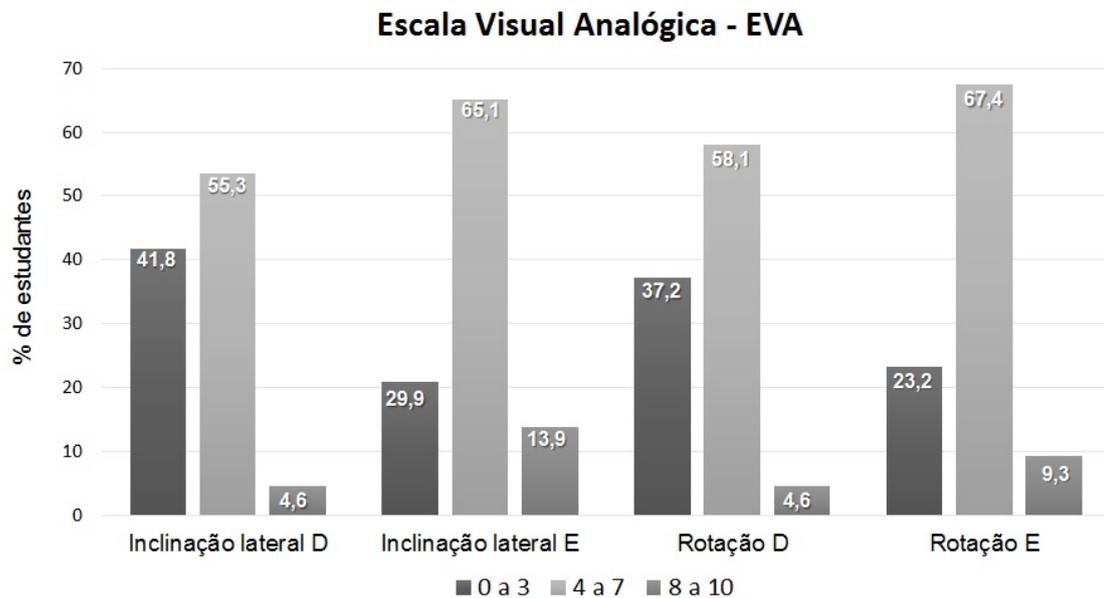
Figura 3. Percentual de estudantes e suas respectivas pontuações da EVA estático e nos movimentos de flexão e extensão máxima.



Fonte: Autor

Ainda para a EVA em movimento, foi observado que para os movimentos de inclinação lateral para a esquerda e rotação também para a esquerda, a maior parte dos estudantes relataram dor entre 4 à 7 pontos, sendo 65,1% e 67,4% respectivamente. Já para os movimentos de inclinação lateral e rotação para direita foi observado que uma minoria apresentava dor na pontuação de 8 à 10 (4,6%).

Figura 4. Percentual de estudantes e suas respectivas pontuações da EVA nos movimentos de inclinação lateral direita (D) e esquerda (E) máxima, e rotação à direita (D) e esquerda (E) máxima.



Fonte: Autor

Para análise do questionário SF12, é possível observar na Tabela 1 que a média da pontuação no domínio de PCS foi de 52,12 entre os participantes, sendo observado valores mínimos de 41,41 e máximo de 59,75. Já para o domínio MCS a média entre os participantes foi de 49,46 apresentando valor mínimo de 29,97 e máximo de 62,37.

Tabela 1. Sumário estatístico dos componentes físicos e mentais analisados pelo questionário SF12.

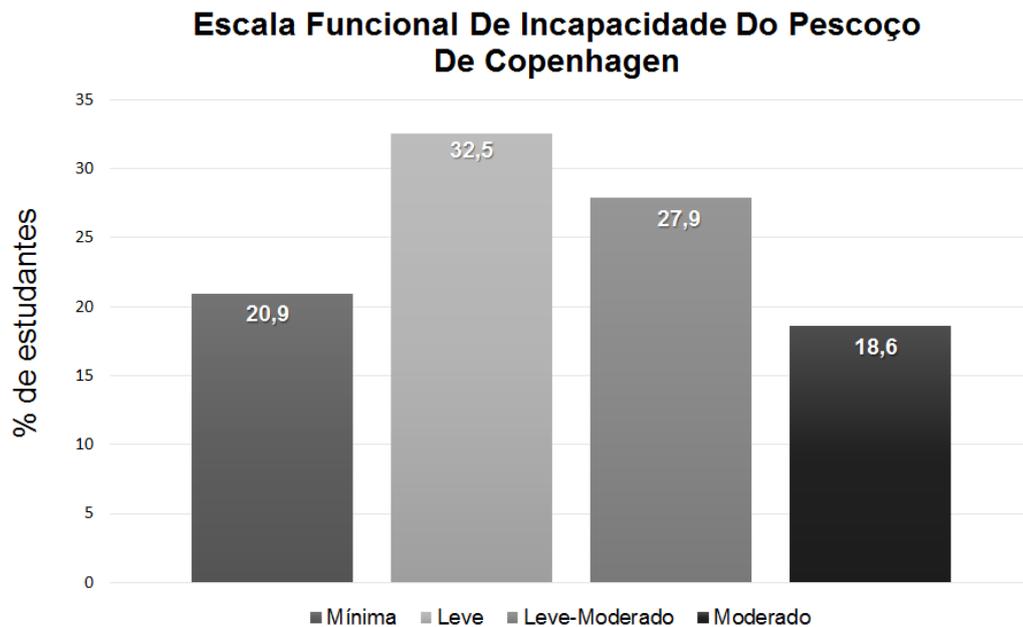
Domínio	Média \pm dp	Mediana	Mínimo	Máximo
PCS	52,17 \pm 4,8	51,45	41,41	59,75
MCS	49,46 \pm 11,3	50,27	29,97	62,37

Fonte: Autor

Para Escala Funcional de Incapacidade do Pescoço de Copenhagen foi observado que 20,9% dos estudantes apresentavam incapacidade mínima, 32,5% apresentam incapacidade leve, 27,9% apresentavam incapacidade de leve à moderada e 18,6% incapacidade moderada (Figura 8). Esta

escala obteve uma média de pontuação de $12,2 \pm 3$, com o mínimo de 0 pontos e máximo de 24 pontos.

Figura 5. Percentual médios dos estudantes com relação a classificação da Escala Funcional de Incapacidade do Pescoço de Copenhagen.



Fonte: Autor

4 DISCUSSÃO

A prevalência da cervicalgia em estudantes universitários já é discutida na literatura há muito anos, além disso os impactos na qualidade de vida bem como na funcionalidade⁷, é alvo de discussão para inúmeros tratamentos podendo ser medicamentosos¹², através de exercícios ou recursos fisioterapêuticos. A pandemia da COVID-19 trouxe uma nova realidade aos estudantes decorrente principalmente do isolamento social, que apesar de benéfico para a redução da contaminação, trouxe consequências psicossociais e o aumento de diversas dores musculoesqueléticas, principalmente pelos longos períodos em posições inadequadas que os estudantes foram expostos, decorrente do aumento da utilização de dispositivos eletrônicos⁷.

O presente estudo observou que a cervicalgia já era uma realidade em grande parte dos estudantes, porém as consequências da pandemia fez com que essa prevalência aumenta-se, trazendo ainda impactos na qualidade de vida e funcionalidade da região cervical dos estudantes.



Esses dados podem ser observado pelo aumento de 30% da presença de cervivalgia durante a pandemia.

Toledo et al., 2023¹³, discutiram em seu estudo o aumento de alterações psicológicas e o impacto da qualidade de vida em estudantes portadores de dor cervical decorrente da pandemia da COVID-19, tendo evidenciando um aumento da prevalência e dos impactos psicossociais dos portadores durante a pandemia, destacando que o sexo feminino foi o mais afetado. Esses achados corroboram com o presente estudo, uma vez que durante a pandemia foi observado aumento da prevalência de cervivalgia nos estudantes, além da dor promover impactos negativos na qualidade de vida demonstrado pelos resultados do SF-12.

O aumento de dores musculoesqueléticas não específica, foi relatado na literatura como uma das mais importantes consequências decorrente do isolamento social durante a pandemia da COVID-19. Carpintero-Rubio et al., 2021¹⁴, apresentaram um estudo realizado na Espanha que destacou que os episódios de dores musculoesqueléticas aumentaram significativamente na população adulta durante o confinamento em cerca de 22%, sendo as dores na coluna vertebral as de maior prevalência (49%), corroborando com o nosso estudo que também evidenciou um aumento durante o ensino remoto decorrente do confinamento.

A prática de atividade física reduzida e o elevado tempo de permanência em posições inadequadas em frente a dispositivos eletrônicos tem sido destacados como fatores que influenciam diretamente no surgimento de dores crônicas^{14,15}, fatores estes evidenciados no presente estudo, já que 87% dos estudantes relataram permanecer mais de 6 horas utilizando dispositivos eletrônicos. Além disso, 30% dos estudantes declararam-se como sedentários por não praticar nenhum tipo de atividade física regular.

Os aspectos físicos e mentais foram também discutidos neste estudo uma vez que o SF-12 buscou identificar o impacto na qualidade de vida dos estudantes portadores de dor cervical crônica. O presente estudo demonstrou que tanto nos componentes físicos (PCS) como mentais (MCS) portadores de cervivalgia tendem a apresentar impactos moderados da dor na qualidade de vida, sendo esses resultados similares aos discutidos por Maciel et al., 2020¹⁶, que destacaram o impacto da dor cervical em adultos através do questionário SF-36, relatando que a dor cervical se apresenta como um fator prejudicial a qualidade de vida dos seus portadores.

Este estudo apresenta algumas limitações devem ser consideradas na interpretação dos resultados. Um primeiro ponto a se destacar é que os questionários foram aplicados por meio de canais online, o que pode determinar um desinteresse em responder todas as perguntas com



atenção, além disso o estudo foi limitado a estudantes que cursavam a área da saúde, não podendo se refletir os resultados a os demais grupos universitários.

5 CONCLUSÃO

Apartir dos dados apresentados é possível concluir que a dor cervical crônica é uma condição de alta prevalência em estudantes universitários, trazendo impactos importantes na qualidade de vida e funcionalidade dos indivíduos, além disso as consequências da permanência de tempos prolongados em dispositivos eletrônicos decorrente do ensino remoto sugere um aumento dessa prevalência e seus impactos.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflito de interesse.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cohen SP. Epidemiology, diagnosis, and treatment of neck pain. *Mayo Clin Proc* [Internet]. *Mayo Clin Proc*; 2015 Feb 1 [cited 2023 Apr 23];90(2):284–99.
2. Kazeminasab S, Nejadghaderi SA, Amiri P, Pourfathi H, Araj-Khodaei M, Sullman MJM, et al. Neck pain: global epidemiology, trends and risk factors. *BMC Musculoskelet Disord* [Internet]. *BMC Musculoskelet Disord*; 2022 Dec 1 [cited 2023 Apr 23];23(1).
3. Neto A de C e S, Pereira BPM, Sousa J de S e, França GLM de, Fernandes RJ, Gouveia NM de. Alterações posturais da coluna cervical e cervicálgia associadas ao perfil dos acadêmicos de medicina: uma revisão integrativa/ Postural changes in the cervical column and cervicálgia associated with the profile of medicine academics: an integrative review. *Brazilian J Dev* [Internet]. *Brazilian Journal of Development*; 2021 Mar 14 [cited 2023 Apr 23];7(3):25540–55.
4. Mahmoud NF, Hassan KA, Abdelmajeed SF, Moustafa IM, Silva AG. The Relationship Between Forward Head Posture and Neck Pain: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Rev Musculoskelet Med* [Internet]. *Curr Rev Musculoskelet Med*; 2019 Dec 1 [cited 2023 Apr 23];12(4):562–77.
5. David D, Giannini C, Chiarelli F, Mohn A. Text Neck Syndrome in Children and



- Adolescents. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. *Int J Environ Res Public Health*; 2021 Feb 2 [cited 2023 Apr 23];18(4):1–14.
6. Al-Hadidi F, Bsisu I, AlRyalat SA, Al-Zu'bi B, Bsisu R, Hamdan M, et al. Association between mobile phone use and neck pain in university students: A cross-sectional study using numeric rating scale for evaluation of neck pain. *PLoS One* [Internet]. *PLoS One*; 2019 May 1 [cited 2023 Apr 23];14(5).
 7. Roggio F, Trovato B, Ravalli S, Di Rosa M, Maugeri G, Bianco A, et al. One Year of COVID-19 Pandemic in Italy: Effect of Sedentary Behavior on Physical Activity Levels and Musculoskeletal Pain among University Students. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. *Int J Environ Res Public Health*; 2021 Aug 2 [cited 2023 Apr 23];18(16).
 8. Radulović AH, Žaja R, Milošević M, Radulović B, Luketić I, Božić T. Work from home and musculoskeletal pain in telecommunications workers during COVID-19 pandemic: a pilot study. *Arh Hig Rada Toksikol* [Internet]. *Arh Hig Rada Toksikol*; 2021 Sep 28 [cited 2023 Apr 23];72(3):232–9.
 9. Rampazo ÉP, Da Silva VR, De Andrade ALM, Back CGN, Madeleine P, Arendt-Nielsen L, et al. Sensory, Motor, and Psychosocial Characteristics of Individuals With Chronic Neck Pain: A Case-Control Study. *Phys Ther* [Internet]. *Phys Ther*; 2021 Jul 1 [cited 2023 Apr 23];101(7).
 10. Silveira MF, Almeida JC, Freire RS, Haikal DSA, Martins AE de BL. Propriedades psicométricas do instrumento de avaliação da qualidade de vida: 12-item health survey (SF-12). *Cien Saude Colet* [Internet]. *ABRASCO - Associação Brasileira de Saúde Coletiva*; 2013 Jul [cited 2023 Apr 23];18(7):1923–31.
 11. Schmitt MA, De Wijer A, Van Genderen FR, Van Der Graaf Y, Helders PJ, Van Meeteren NL. The neck bournemouth questionnaire cross-cultural adaptation into dutch and evaluation of its psychometric properties in a population with subacute and chronic whiplash associated disorders. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2009 Nov;34(23):2551–61.
 12. Tse MMY, Tang A, Budnick A, Ng SSM, Yeung SSY. Pain and Pain Management Among University Students: Online Survey and Web-Based Education. *Cyberpsychol Behav Soc Netw* [Internet]. *Cyberpsychol Behav Soc Netw*; 2017 May 1 [cited 2023 Apr 23];20(5):305–13.
 13. Toledo AO de, Alcântara SA, Carvalho CS, Leal IQ, De I, Monteiro O, et al. Fatores psicológicos e qualidade de vida em estudantes universitários com dor cervical pós pandemia da Covid-19. *Brazilian J Heal Rev* [Internet]. 2023 Mar 28 [cited 2023 Apr



- 23];6(2):6401–11.
14. Carpintero-Rubio C, Torres-Chica B, Guadrón-Romero MA, Visiers-Jiménez L, Peña-Otero D. Perception of musculoskeletal pain in the state of confinement: Associated factors. *Rev Lat Am Enfermagem*. University of Sao Paulo, Ribeirao Preto College of Nursing Organisation; 2021;29.
 15. Tremblay MS, Colley RC, Saunders TJ, Healy GN, Owen N. Physiological and health implications of a sedentary lifestyle. *Appl Physiol Nutr Metab* [Internet]. *Appl Physiol Nutr Metab*; 2010 [cited 2023 Apr 23];35(6):725–40.
 16. Maciel NM, De Vitta A, Genebra CV dos S, Bento TPF, Simeão SFAP. Neck pain in adults: impact on quality of life. *Saude e pesqui* [Internet]. Centro Universitario de Maringa; 2020 Nov 24 [cited 2023 Apr 23];13(4):841–9.



FATORES COMPORTAMENTAIS DE TUTORES INFLUENCIAM A OBESIDADE CANINA

Behavioral factors of tutors influence canine obesity

RESUMO

A obesidade canina é um problema cada vez maior na medicina veterinária. Os tutores têm total manipulação do estilo de vida de seus animais visto que podem controlar a quantidade e qualidade de alimento que seus cães ingerem e o nível de atividade física com passeios e brincadeiras. Neste contexto, objetivou-se pesquisar os fatores comportamentais de tutores correlacionados com a obesidade canina, e como os mesmos tem influência no estilo de vida de seus cães de estimação. Assim, pesquisas bibliográficas foram realizadas no Pubmed e Google Acadêmico para identificar estudos recentes relacionados a obesidade canina, e estes dados foram correlacionados com um levantamento realizado com 235 tutores de diversas regiões do Brasil. Os resultados demonstraram correlação negativa de 28,75% ($p < 0.0001$) entre a prática de exercício físico do tutor e o hábito de consumo de alimentos “fast food”, confirmando um bom hábito de alimentação dos tutores que praticam atividade física regularmente. Correlação negativa de 42,69% ($p < 0.0001$) entre o hábito de compartilhar comida ao tipo de alimento oferecido ao pet revelou que os tutores que ofereciam somente comida comercial para cães também não tinham o hábito de compartilhar sua comida com o animal. Por outro lado, observou-se correlação positiva 22,32% ($p < 0.0001$) entre a baixa frequência de passeios e a oferta de petiscos, e 29,90% ($p = 0.0006$) entre o hábito de compartilhar comida com o Pet e a oferta de petisco, confirmando os maus hábitos dos tutores que além de compartilharem comida com os cães também oferecem petiscos aos mesmos. Uma vez que tutores de cães possuem maus hábitos alimentares e sedentarismo, a tendência é compartilharem o mesmo ambiente com seus animais de estimação. Portanto, a educação do tutor sobre os riscos à saúde associados a um cão com sobrepeso ou obesidade é essencial, visto que muitos tutores não reconhecem a obesidade de seus animais.

Palavras-chave: Cães; Tutor; Obesidade; Medicina veterinária

ABSTRACT

Canine obesity is an increasing problem in veterinary medicine. Owners have complete control over their animals' lifestyle as they can control the quantity and quality of food their dogs eat and the level of physical activity with walks and games. In this context, the objective was to investigate the behavioral factors of owners correlated with canine obesity, and how they influence the lifestyle of their pet dogs. Thus, bibliographical searches were carried out on Pubmed and Google Scholar to identify recent studies related to canine obesity, and these data were correlated with a survey carried out with 235 owners from different regions of Brazil. The results demonstrated a negative correlation of 28.75% ($p < 0.0001$) between the owner's practice of physical exercise and the habit of consuming “fast food”, confirming a good eating habit for owners who practice physical activity regularly. A negative correlation of 42.69% ($p < 0.0001$) between the habit of sharing food and the type of food offered to the pet revealed that owners who only offered commercial dog food also did not have the habit of sharing their food with the animal. On the other hand, a positive correlation of 22.32% ($p < 0.0001$) was observed between the low frequency of walks and the provision of snacks, and 29.90% ($p = 0.0006$) between the habit of sharing food with the Pet and offering snacks, confirming the bad habits of owners who, in addition to sharing food with their dogs, also offer them snacks. Since dog owners have poor eating habits and a sedentary lifestyle, the tendency is to share the same environment with their pets. Therefore, owner education about the health risks associated with an overweight or obese dog is essential, as many owners do not recognize their animals' obesity.

Keywords: Dogs; Tutor; Obesity; Veterinary medicine

G. Fernandes

Laboratório de Farmacologia e Toxicologia Animal, Hospital Veterinário, Universidade Brasil, Descalvado/SP, Brasil.

M. A. A. Belo*

<https://orcid.org/0000-0001-5845-3940>

Laboratório de Farmacologia e Toxicologia Animal, Hospital Veterinário, Universidade Brasil, Descalvado/SP, Brasil.

*Autor correspondente

marco.belo@ub.edu.br



1 INTRODUÇÃO

Os tutores possuem significativa influência no excesso de gordura em seus animais, devido ao fato de que cães dependem totalmente do tutor para se alimentarem e saírem para passear, predispondo a um manejo nutricional incorreto e sedentarismo. Alguns tutores não tem a real percepção do estado físico de seu cão, muitos não reconhecem a obesidade como um problema real tanto para eles quanto para os cães. Entre os fatores que contribuem para obesidade canina está a incapacidade de identificar um cão com sobrepeso/obesidade, o que é uma barreira crítica para intervir na saúde de seu cão ¹.

Existem muitas semelhanças entre a obesidade canina e humana, incluindo as consequências clínicas da obesidade, as necessidades de nutrição e mudança de comportamento de atividade física, compreensão da fome física e emocional ². Os fatores de risco para obesidade também são semelhantes entre os tutores e seus cães, como o sedentarismo ³.

A obesidade é o distúrbio nutricional mais comum em cães, afetando até metade dos animais de estimação e é o distúrbio nutricional mais comum em seres humanos em países desenvolvidos⁴. O controle do peso e a nutrição devem fazer parte dos exames de saúde e dos cuidados preventivos ⁴. A obesidade é, portanto, de importância nos campos da medicina e da medicina veterinária.

Animais de estimação clinicamente obesos são propensos a desenvolverem várias condições clínicas, como inflamação crônica, dislipidemia, resistência à insulina, distúrbios cardiorrespiratórios e cânceres ⁵⁻⁶, que podem reduzir a qualidade e a expectativa de vida dos cães alterando inclusive o comportamento farmacocinético de drogas na terapêutica ⁷. A condição obesa não afeta apenas o estado de saúde dos animais, mas também a situação econômica dos donos de animais de cães devido ao aumento dos gastos de assistência médica veterinária para cães⁸.

É uma importante etapa compreender os fatores que estão correlacionados com o desenvolvimento dessa disfunção e, desta forma entender como discutir de forma mais adequada com os tutores com o intuito de prevenir e tratar a obesidade de seus cães de estimação. O objetivo principal deste estudo foi entender os fatores correlacionados com a obesidade canina e como o dono tem influência no estilo de vida de seus cães de estimação, apresentando semelhança entre obesidade canina e obesidade humana, demonstrando a influência do tutor no excesso de peso de



seu cão de estimação, bem como investigar a percepção do dono em relação ao escore corporal de seu cão de estimação.

2 MATERIAL E MÉTODOS

2.1. PLANO DE BUSCA E SELEÇÃO DE ARTIGOS

Pesquisas bibliográficas foram realizadas para identificar estudos recentes relacionados a obesidade canina, na base de dados do PubMed e Google acadêmico.

2.2. ELABORAÇÃO E DIVULGAÇÃO DO QUESTIONÁRIO

O questionário foi elaborado com bases em estudos envolvendo a obesidade canina e foi construído através do “Google Forms”. Os participantes foram recrutados via mídia social. Antes de participar do estudo on-line, os participantes leram o formulário de consentimento exibido no cabeçalho e forneceram consentimento continuando com a pesquisa. Um total de 235 pessoas responderam ao questionário e seus dados foram agrupados para se avaliar o percentual das ocorrências.

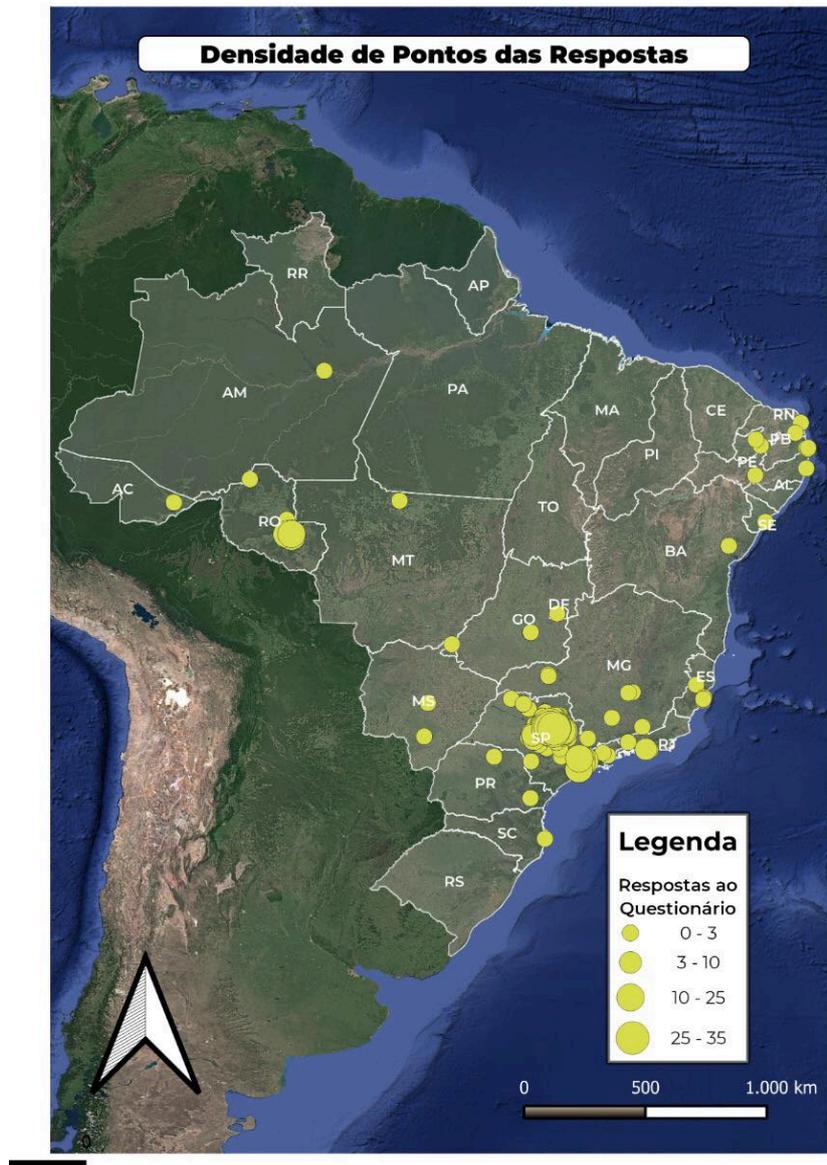
2.2. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados colhidos dos questionários foram tabulados em planilha do programa EXCEL e foram gerados gráficos para melhor interpretação dos mesmos, bem como foi realizada análise estatística de correlação de Spermán ($p < 0,05$), sendo utilizado programa SAS versão 9.3. Foi utilizado o shape file no software qgis, para determinação do Mapa de distribuição dos participantes do estudo, sendo usado simbologia dos pontos graduada, onde o tamanho dos pontos representa a densidade de respostas daquela região.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Figura 1 apresenta a distribuição geográfica dos 235 participantes do estudo realizado em diversas regiões do Brasil, porém vale destacar o maior número de participantes do estado de São Paulo.

Figura 1. Distribuição geográfica de participação de tutores de cães na pesquisa sobre correlação da obesidade canina e humana, Brasil, 2022

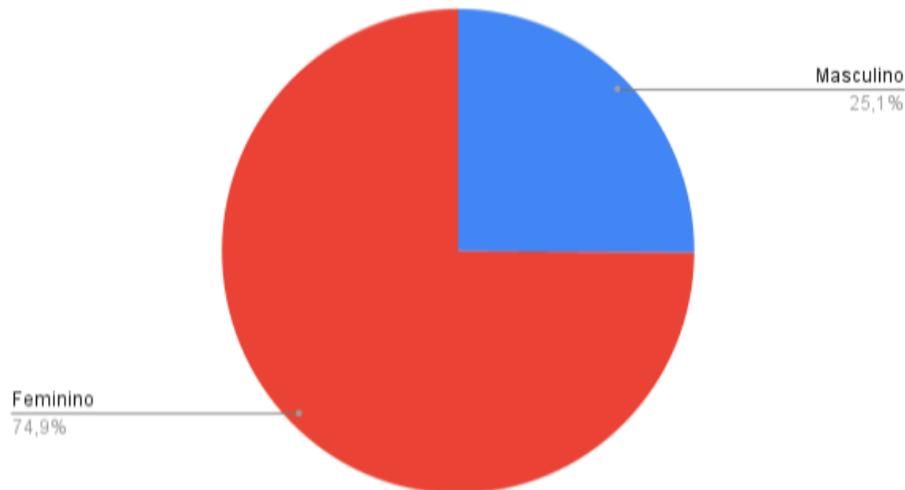


Fonte: Autor

Foi gerada a tabela através dos questionários e foi organizada por regiões do país, estado e cidades. Os pontos foram gerados conforme a quantidade de respostas de cada município.

A Figura 2 apresenta o valor percentual do sexo dos 235 participantes, dos quais 176 (74,9%) indivíduos do sexo feminino, enquanto apenas 59 (25,1%) do sexo masculino.

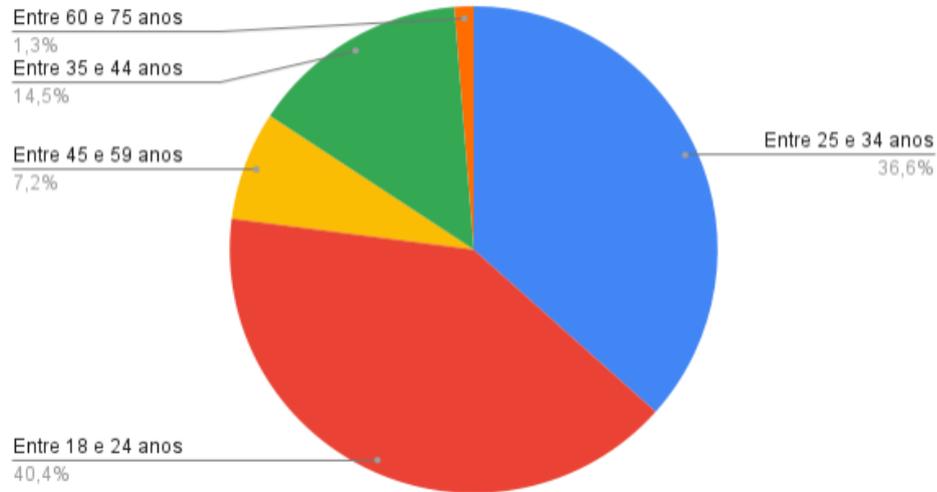
Figura 2. Percentual de respostas ao questionário sobre correlação da obesidade canina e humana quanto a distribuição por sexo, Brasil, 2022



Fonte: Autor

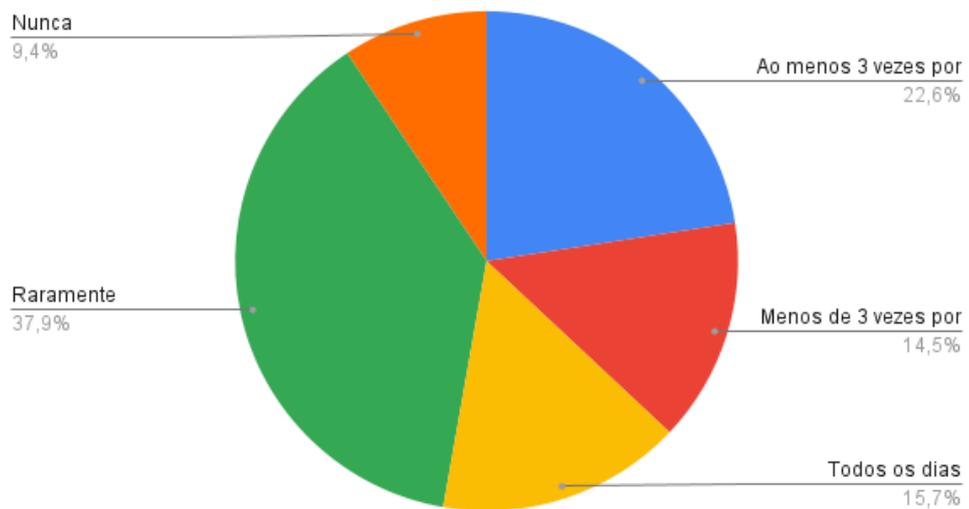
Apesar da divulgação do questionário ter sido sem nenhuma limitação, notadamente indivíduos do sexo feminino demonstraram maior interesse na colaboração com a pesquisa envolvendo cães de estimação. Na avaliação da faixa etária dos 235 participantes, verificou-se que 95 (40,4%) possuíam idade entre 18 e 24 anos, 86 (36,6%) entre 25 e 34 anos, 34 (14,5%) entre 35 e 44 anos, 17 (7,2%) entre 45 e 59 anos, 3 (1,3%) entre 60 e 75 anos (Figura 3). Os resultados mostram que 77% das pessoas que responderam o questionário tinham menos de 34 anos. Enquanto a Figura 4 apresenta a frequência que os tutores praticavam exercício físico. Verificou-se 47,3% nunca ou raramente praticavam exercício físico totalizando 111 dos 235 que responderam à pesquisa. Contudo, estes resultados confirmam quase 50 % de tutores com hábitos sedentários, que é um fator importante correlacionado a obesidade na medicina humana.

Figura 3. Percentual de respostas ao questionário sobre correlação da obesidade canina e humana quanto a distribuição por idade, Brasil, 2022



Fonte: Autor

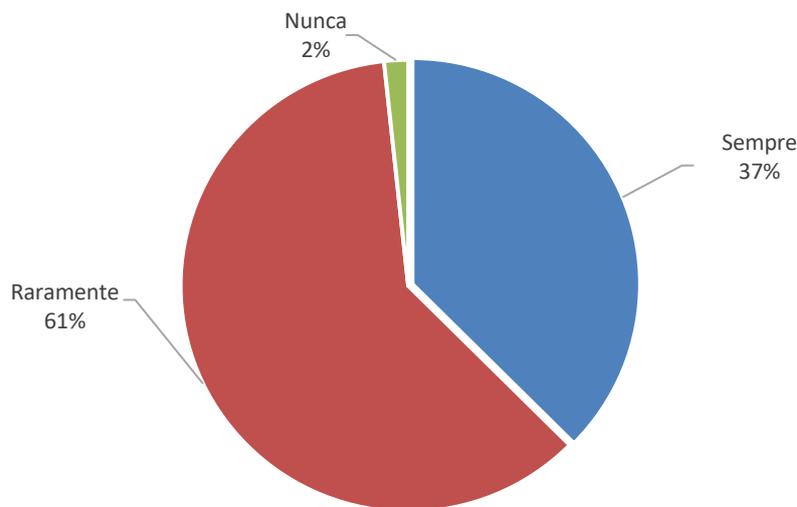
Figura 4. Percentual de respostas ao questionário sobre correlação da obesidade canina e humana quanto a frequência a prática de exercícios físicos, Brasil, 2022



Fonte: Autor

Em relação a frequência de consumo de frituras, alimentos processados, industrializados, embutidos, Fast-food, verificou-se 88 tutores (37%) sempre se alimentam com estes tipos de alimentos, enquanto 143 (61%) responderam que raramente consomem e apenas 4 (2%) não tem o hábito de consumo destes alimentos Nunca 4 (2%) (Figura 5).

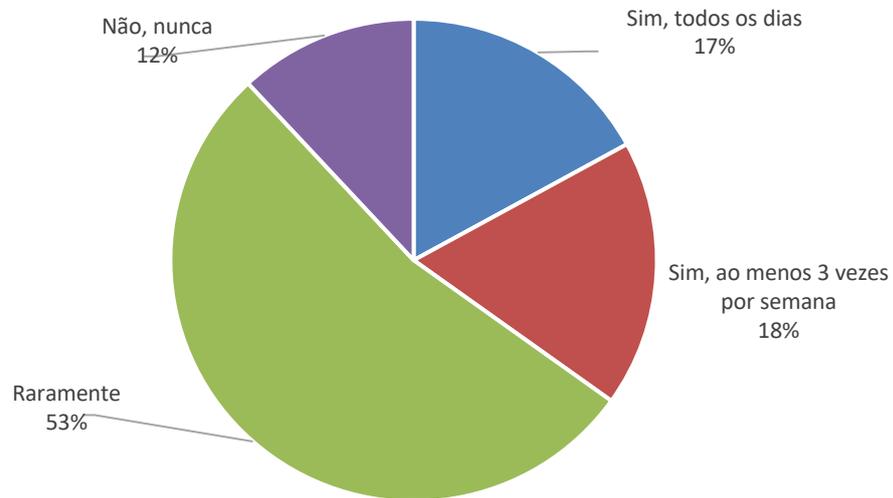
Figura 5. Percentual de respostas ao questionário sobre correlação da obesidade canina e humana quanto a frequência de consumo de alimentos Fast-food, Brasil, 2022



Fonte: Autor

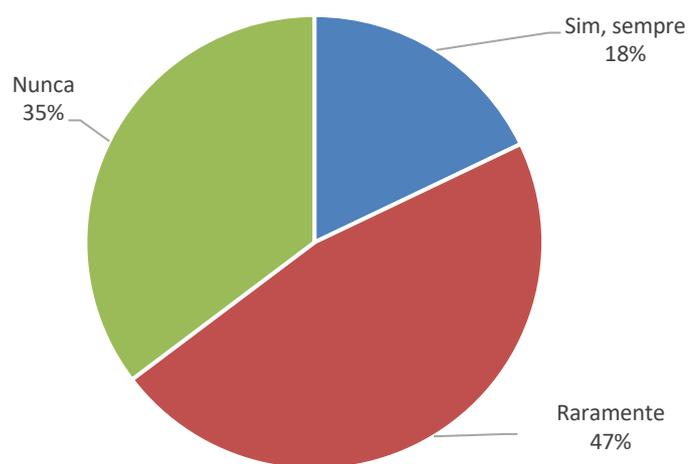
Foi perguntado se os tutores possuíam o hábito de passear com seus cães. Constatou-se que 125 (53%) raramente passeiam com seus cães, 42 (18%) dos tutores passeiam pelo menos 3 vezes na semana, enquanto 40 (17%) afirmam passear diariamente com os animais (Figura 6), corroborando os achados da questão 4 associado ao hábito do tutor de praticar atividades físicas regularmente, em que 12 % dos tutores afirmaram nunca realizar atividades físicas, demonstrando a mesma proporcionalidade e fortalecendo a hipótese de que tutores sedentários criam seus cães com baixa exposição à atividades físicas regulares. Foi perguntado se os tutores tinham o hábito de compartilhar a comida com seu cão, enquanto o mesmo o olhava comer. A maioria afirmou que nunca 83(35%) ou raramente 110 (47 %), enquanto somente 42 (18%) afirmaram sempre compartilhar alimentos com os cães (Figura 7).

Figura 6. Percentual de respostas ao questionário sobre correlação da obesidade canina e humana quanto ao hábito de passear com cães, Brasil, 2022



Fonte: Autor

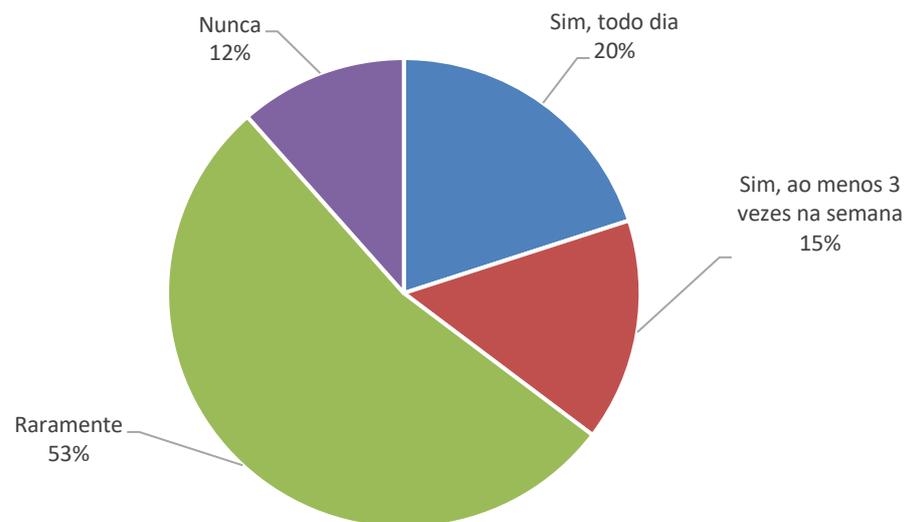
Figura 7. Percentual de respostas ao questionário sobre correlação da obesidade canina e humana quanto ao hábito de compartilhar comida com os cães, Brasil, 2022



Fonte: Autor

A maioria das pessoas afirmaram que nunca ou raramente compartilham sua comida com seus cães. Frequência em que seus cães recebiam petiscos. Raramente 124 (53%); sim, todos os dias 40 (20%); sim, pelo menos 3 vezes por semana 37(15%); não, nunca 27(12%) (Figura 8).

Figura 8. Percentual de respostas ao questionário sobre correlação da obesidade canina e humana quanto a frequência de oferta de petiscos para cães, Brasil, 2022



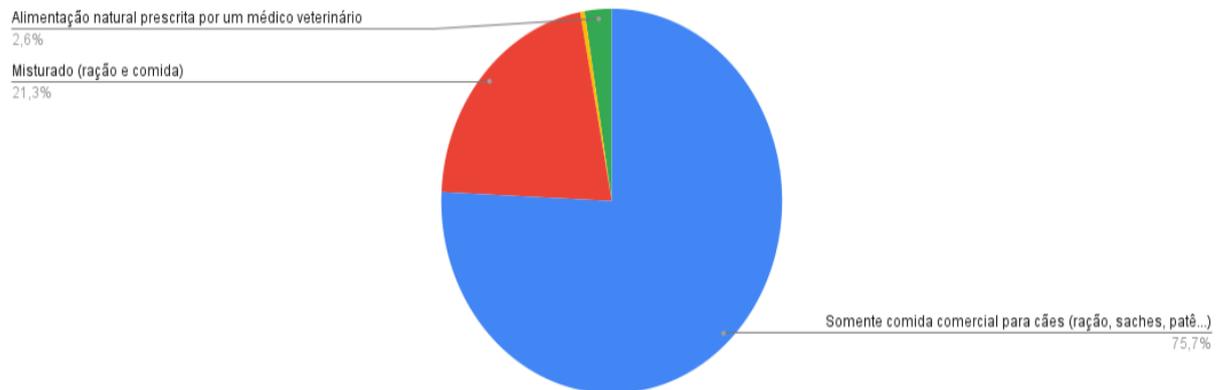
Fonte: Autor

A maioria das respostas foi “Eventualmente” o que indica uma frequência menor que três vezes na semana, boa parte também respondeu que raramente ofertam petiscos para seus cães. Entretanto, uma boa parte das pessoas afirmaram oferecer petiscos todos os dias para seus cães, o que fornece um dado preocupante.

Tipo de alimentação oferecida ao cão. Somente comida comercial para cães 178(75,7%); Misturado (ração e comida) 50(21,3%); Alimentação natural prescrita por um médico veterinário nutricionista 6 (2,6%) (Figura 9). A grande maioria dos participantes responderam que oferece somente comida comercial para seus cães de estimação. Mas uma parcela significativa afirma misturar comida e ração para seus cães. Frequência alimentar do cão. Duas vezes ao dia

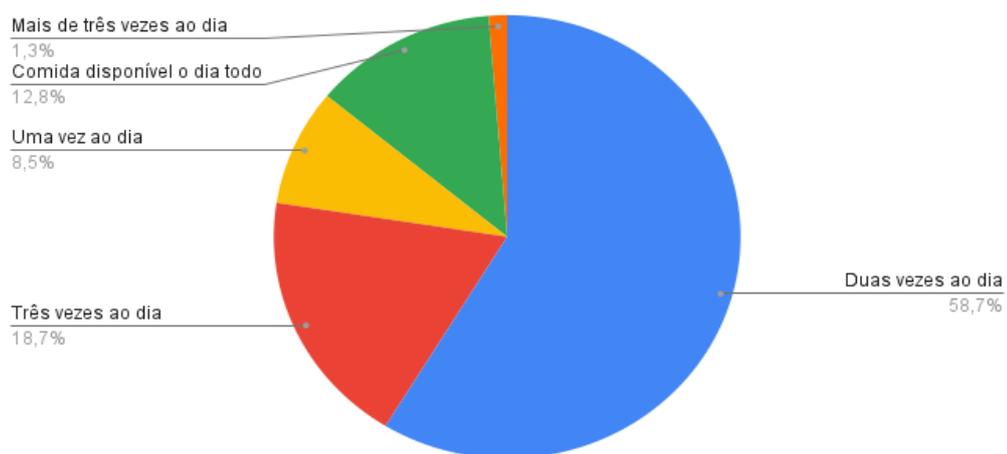
138(58,7%); três vezes ao dia 44(18,7%); comida disponível o dia todo 30(12,8%); uma vez ao dia 20(8,5%); mais de três vezes ao dia 3(1,3%) (Figura 10)

Figura 9. Percentual de respostas ao questionário sobre correlação da obesidade canina e humana quanto ao tipo de alimentação oferecida aos cães, Brasil, 2022



Fonte: Autor

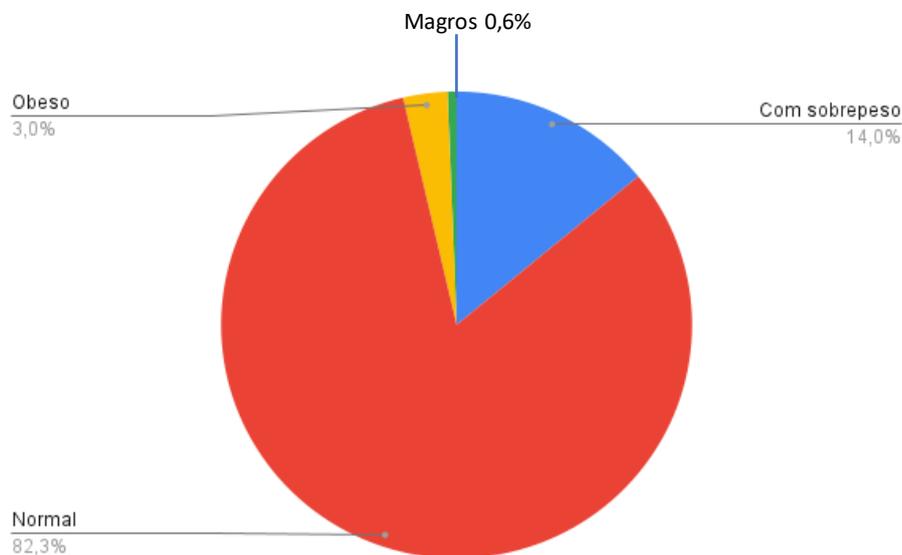
Figura 10. Percentual de respostas ao questionário sobre correlação da obesidade canina e humana quanto a frequência em que cães eram alimentados, Brasil, 2022



Fonte: Autor

No questionamento da percepção da condição corporal de seu cão de estimação. Observou-se que 83 % consideravam seus animais normais, 14% reconheciam que seus animais tinham sobrepeso, 3% que os animais eram obesos e apenas 0,6% acreditavam que seus animais eram magros (Figura 11)

Figura 11. Percentual de respostas ao questionário sobre correlação da obesidade canina e humana quanto a percepção do tutor em relação ao escore de condição corporal de seu cão, Brasil, 2022.



Fonte: Autor

A grande maioria dos participantes afirmam que seus cães estão com peso normal. Alguns estudos indicam os donos de animais brasileiros têm dificuldade em avaliar a condição corporal de seus animais, na maioria das vezes a avaliação do escore corporal do cão pelo tutor é diferente da condição atribuída pelo médico veterinário ⁹ que apresenta importante papel na identificação das condições de saúde dos animais tanto por obesidade quanto por desnutrição ¹⁰.



Tabela 1. Análise de correlação (n=235) entre as questões respondidas por tutores dos cães, relacionadas aos hábitos que podem interferir positiva ou negativamente na obesidade canina, Brasil, 2022

Variáveis Correlacionadas ¹	Análise de Correlação	
	ρ ¹	Prob > $ \rho $ ¹
Prática exercício físico X Consumo de Fast Food	-0.2875	<.0001
Frequência de passeio X Oferta de Petisco	0.2232	<.0001
Compartilhar comida X Oferta de petisco	0.2990	0.0006
Compartilhar comida X Tipo de alimento	-0.4269	<.0001

¹ ρ^2 = Coeficient de Correlação de Spearman; Prob.> $|\rho|$ ² – Probabilidade de significância do valor de ρ .

Os resultados demonstraram correlação negativa de 28,75% ($p < 0.0001$) entre a prática de exercício físico do tutor e o hábito de consumo de alimentos “fast food” (Tabela 1). Tutores que praticam atividade física regularmente consomem menos “fast food”, confirmando um bom hábito de alimentação.

Observou-se correlação positiva 22,32% ($p < 0.0001$) entre a frequência de passeio e a oferta de petiscos (Tabela 1). Tutores que frequentemente passeiam com seus cães eventualmente oferecem petiscos aos animais. De acordo com as alternativas “eventualmente” corresponde a uma frequência menor que três vezes na semana, ou seja, uma baixa frequência. Tutores que frequentemente passeiam com seus cães ofertam petiscos em uma frequência baixa, gerando a hipótese de que tutores que possuem a preocupação com o nível de atividade de seus cães também limitam o consumo de petiscos ¹¹⁻¹².

A correlação entre o hábito de compartilhar comida com o Pet e a oferta de petisco (Tabela 1) demonstrou correlação positiva de 29,90% ($p = 0.0006$), confirmando os maus hábitos dos tutores que além de compartilharem comida com os cães também oferecem petiscos aos mesmos. Alguns donos de cães possuem falta de conhecimento em relação ao excesso calórico proporcionado aos seus animais de estimação, outros possuem indiferença e não se importam se seus cães estão comendo excessivamente alimentos impróprios. De acordo com Coy et al. ⁸, alguns donos de cães com alta ansiedade de apego se preocupam se o seu cão irá avalia-lo negativamente por rejeitarem comida aos mesmos, portando mesmo compreendendo a importância de um manejo nutricional adequado, tendem a desrespeitar as recomendações.



Correlação negativa de 42,69% ($p < 0.0001$) entre o hábito de compartilhar comida ao tipo de alimento oferecido ao pet (Tabela 1) revelou que os tutores que ofereciam somente comida comercial para cães (ração, sachês, entre outros) também não tinham o hábito de compartilhar sua comida com o animal. Muitos donos de cães possuem a consciência que alguns alimentos não são adequados para seus cães e tem muito zelo com a alimentação de seus animais de estimação ¹³.

Os resultados demonstram que grande parte dos tutores não possuem o hábito de praticar atividades físicas, paralelamente a isso grande parte também não possuem o hábito de passear com seus cães regularmente. Pessoas que não possuem o hábito de praticar exercícios físicos tendem a consumir mais alimentos fast food, o que condiz com maus hábitos relacionados a obesidade humana. Tutores que se preocupam com o nível de atividade física de seus cães, tendem a limitar o consumo de petiscos dos mesmos revelando cuidado pela saúde de seus animais de estimação ⁸. Por outro lado, muitos tutores não tem a percepção que estão alimentando seus animais excessivamente ou talvez não se importam mesmo conhecendo os riscos da obesidade canina, visto que além de compartilharem comida com seus cães, mesmo assim ainda ofertam petiscos com frequência para os mesmos. Vale destacar neste contexto que muitos tutores não acreditam na ração, acham que as mesmas não alimentam seus pets.

Porém, muitos tutores ainda se preocupam com o tipo de alimentação de seus cães, visto que tutores que não possuem o hábito de compartilhar comida com seus animais também oferecem somente comida comercial para cães como ração, indicando cuidado com seus animais de estimação ¹⁴. Contudo, nosso estudo demonstrou que a obesidade canina pode estar intimamente relacionada a obesidade humana, visto que os donos compartilham o mesmo estilo de vida com seus cães de estimação. Vale ressaltar a obesidade canina pode estar associada a distúrbios endócrinos dos animais e não apresentar correlação alguma com os hábitos alimentares de seus tutores

Da mesma maneira que tutores que se preocupam com o nível de atividade física de seus cães, os mesmos tendem a controlar o que seus cães comem. É de extrema importância a boa comunicação entre médico veterinário e tutores, visto que muitos não têm noção do grau de comprometimento em que essa disfunção energética pode encurtar a vida de seus pets.



CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não existir nenhum tipo de conflito de interesse na execução e publicação deste estudo.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a Universidade Brasil pelo apoio institucional e fomento para a realização deste estudo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kluess HA, Jones RL, Lee-Fowler T. Perceptions of Body Condition, Diet and Exercise by Sports Dog Owners and Pet Dog Owners. *Animals (Basel)*. 2021 Jun 11;11(6):1752. doi: 10.3390/ani11061752. PMID: 34208293; PMCID: PMC8230856.
2. Linder DE, Santiago S, Halbreich ED. Is There a Correlation Between Dog Obesity and Human Obesity? Preliminary Findings of Overweight Status Among Dog Owners and Their Dogs. *Front Vet Sci*. 2021 Jul 9;8:654617. doi: 10.3389/fvets.2021.654617. PMID: 34307518; PMCID: PMC8298855.
3. Delicano R A, Hammar U, Egenvall A, Westgarth C, Mubanga M, Byberg L et al. The shared risk of diabetes between dog and cat owners and their pets: register based cohort study *BMJ* 2020; 371 :m4337 doi:10.1136/bmj.m4337
4. Bartges J, Kushner RF, Michel KE, Sallis R, Day MJ. One Health Solutions to Obesity in People and Their Pets. *J Comp Pathol*. 2017 May;156(4):326-333. doi: 10.1016/j.jcpa.2017.03.008. Epub 2017 Apr 28. PMID: 28460797.
5. Phungviwatnikul T, Valentine H, de Godoy MRC, Swanson KS. Effects of diet on body weight, body composition, metabolic status, and physical activity levels of adult female dogs after spay surgery. *J Anim Sci*. 2020 Mar 1;98(3):skaa057. doi: 10.1093/jas/skaa057. PMID: 32064516; PMCID: PMC7070154.
6. Porsani MYH, de Oliveira VV, de Oliveira AG, Teixeira FA, Pedrinelli V, Martins CM, German AJ, Brunetto MA. What do Brazilian owners know about canine obesity and what



- risks does this knowledge generate? PLoS One. 2020 Sep 21;15(9):e0238771. doi: 10.1371/journal.pone.0238771. PMID: 32956414; PMCID: PMC7505417.
7. Silva, Ives C., et al. "Meta-analysis of the Therapeutic use of Dipyrone in dogs: Pharmacological effects and clinical safety." *Ars Veterinaria* 37.1 (2021): 21-30.
 8. Coy AE, Green JD, Behler AMC. Why Can't I Resist Those "Puppy Dog" (or "Kitty Cat") Eyes? A Study of Owner Attachment and Factors Associated with Pet Obesity. *Animals (Basel)*. 2021 Feb 19;11(2):539. doi: 10.3390/ani11020539. PMID: 33669668; PMCID: PMC7922876.
 9. Teixeira FA, Queiroz MR, Oba PM, Olivindo RFG, Ernandes MC, Duarte CN, Rentas MF, Brunetto MA. Brazilian owners perception of the body condition score of dogs and cats. *BMC Vet Res*. 2020 Nov 27;16(1):463. doi: 10.1186/s12917-020-02679-8. PMID: 33246455; PMCID: PMC7694915.
 10. Vianna J, & Belo MAA (2023). Cães em situação de rua no município de Descalvado-SP: uma análise visual e quantitativa. *Ars Veterinaria*, 2023 39(1), 10-28. <https://doi.org/10.15361/2175-0106.2023v39n1p10-28>
 11. Endenburg N, Soontararak S, Charoensuk C, van Lith HA. Quality of life and owner attitude to dog overweight and obesity in Thailand and the Netherlands. *BMC Vet Res*. 2018 Jul 9;14(1):221. doi: 10.1186/s12917-018-1531-z. PMID: 29986701; PMCID: PMC6038310.
 12. Forrest R, Awawdeh L, Esam F, Pearson M, Waran N. Potential Owner-Related Risk Factors That May Contribute to Obesity in Companion Dogs in Aotearoa New Zealand. *Animals (Basel)*. 2022 Jan 21;12(3):267. doi: 10.3390/ani12030267. PMID: 35158591; PMCID: PMC8833804.
 13. Coy, Anthony E., and Jeffrey D. Green. Treating pets well: The role of attachment anxiety and avoidance. *Human-Animal Interaction Bulletin* 2018 (2018)
 14. Green JD, Coy AE, & Mathews MA. Attachment anxiety and avoidance influence pet choice and pet-directed behaviors. *Anthrozoös* 2018 31(4), 475-494. <https://doi.org/10.1080/08927936.2018.1482117>



PREVALÊNCIA DE INFECÇÕES EM PACIENTES NO PRIMEIRO ANO APÓS O INÍCIO DO TRATAMENTO HEMODIALÍTICO EM UM MUNICÍPIO DO OESTE CATARINENSE

Prevalence of infections in patients in the first year after starting hemodialysis treatment in a city in west of Santa Catarina

RESUMO

A hemodiálise é o tratamento mais utilizado em pacientes com Doença Renal Crônica. Indivíduos submetidos a essa terapia têm grande tendência a desenvolver infecções devido aos efeitos imunossupressores e comorbidades associadas à doença. O objetivo deste trabalho é identificar a prevalência e os fatores associados aos episódios infecciosos ocorridos no primeiro ano após o início do tratamento hemodialítico. Trata-se de um estudo quantitativo, observacional, descritivo e transversal desenvolvido em uma clínica renal de referência no oeste catarinense. Os prontuários dos pacientes em hemodiálise, de ambos os sexos, foram verificados, independentemente da faixa etária. Foram utilizados os seguintes critérios de inclusão: diagnóstico de Doença Renal Crônica e presença de infecção no primeiro ano de tratamento hemodialítico, de janeiro de 2013 a dezembro de 2018. Participaram do estudo 60 pacientes em tratamento hemodialítico e que tiveram infecções no primeiro ano após o início do tratamento. Destes, 65% eram do sexo masculino e 48,3% tinham entre 60 e 79 anos. O acesso vascular tipo fistula arteriovenosa foi utilizado em 73,6% dos pacientes. As infecções do trato urinário foram as mais frequentes, representando 28,7% dos casos. Em relação aos agentes etiológicos, a bactéria *Escherichia coli* foi identificada em 34,7% das culturas e *Enterobacter* em 21,7%. Portanto, a prevalência de infecções no primeiro ano após o início do tratamento hemodialítico é significativa. Entende-se que medidas de vigilância para prevenção de infecções devem ser adotadas e o tratamento precoce deve ser priorizado, a fim de evitar complicações futuras.

Palavras-chave: Doença Renal Crônica; Nefropatias Diabéticas; Infecção; Hemodiálise.

ABSTRACT

Hemodialysis is the most used treatment in patients with chronic kidney disease. Individuals undergoing this therapy have a great tendency to develop infections due to the immunosuppressive effects and comorbidities associated with the disease. The objective of this work is identifying the prevalence and factors associated with infectious episodes occurring in the first year after starting hemodialysis treatment. This is a quantitative study, observational, descriptive and cross-sectional study developed in a reference renal clinic in western Santa Catarina. The medical records of patients undergoing hemodialysis, of both genders, were checked, regardless of age group. The following inclusion criteria were used: diagnosis of chronic kidney disease and the presence of infection in the first year of hemodialysis treatment, from January 2013 to December 2018. The study included 60 patients undergoing hemodialysis treatment who had infections in the first year after starting treatment. Of these, 65% were male and 48.3% were between 60 and 79 years old. Arteriovenous fistula-type vascular access was used in 73.6% of patients. Urinary tract infections were the most frequent, representing 28.7% of cases. Regarding the etiological agents, *Escherichia coli* bacteria were identified in 34.7% of the cultures and *Enterobacter* in 21.7%. Therefore, the prevalence of infections in the first year after starting hemodialysis treatment is significant. It is understood that surveillance measures for the prevention of infections must be adopted, and early treatment must be prioritized, in order to avoid future complications.

Keywords: Chronic Kidney Disease; Diabetic Nephropathies; Infection; Hemodialysis.

D. Meneghel

ORCID Id: 0000-0001-8034-8303

Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS),
Chapecó, Santa Catarina, Brasil.

M.R. Bizuti

ORCID Id: 0000-0001-6679-0875

Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS),
Chapecó, Santa Catarina, Brasil.

L.M. Lima

ORCID Id: 0000-0002-5087-1870

Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS),
Chapecó, Santa Catarina, Brasil.

V. Galletti

ORCID Id: 0000-0002-5404-0038

Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS),
Chapecó, Santa Catarina, Brasil.

G.V.S. Silva

ORCID Id: 0000-0002-3170-6503

Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS),
Chapecó, Santa Catarina, Brasil.

A.M.H. Xavier

ORCID Id: 0000-0002-7773-5369

Universidade Brasil, São Paulo, São Paulo, Brasil.

E.B. Pitilin

ORCID Id: 0000-0003-3950-2633

Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS),
Chapecó, Santa Catarina, Brasil.

D.T.R. Silva *

ORCID Id: 0000-0002-3813-7139

Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS),
Chapecó, Santa Catarina, Brasil.

*Autor correspondente
debora.silva@uffs.edu.br



1 INTRODUÇÃO

A Doença Renal Crônica (DRC) é estabelecida pela diminuição dos níveis de função renal, ou pela presença de lesão renal por três meses ou mais, independente do diagnóstico de base, com ou sem diminuição da Filtração Glomerular (FG) ($< 60\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$). A DRC possui diferentes tipos de tratamentos, as chamadas Terapias Renais Substitutivas (TRS), que incluem diálise peritoneal, Hemodiálise (HD) e transplante renal (Tx).¹

A HD é a TSR mais utilizada na DRC. Essa modalidade de tratamento permite a troca de líquidos, eletrólitos e produtos metabólicos entre o sangue e o dialisato, por meio da filtração do sangue e de uma membrana semipermeável, que pode ser um dialisador ou rim artificial. Esse procedimento requer a manutenção de acesso venoso contínuo, geralmente obtido por meio de cateteres venosos centrais ou fistulas arteriovenosas e próteses.² Dados epidemiológicos da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) indicam que o total de pacientes com DRC em diálise no país, em 2019, foi de 139.691; dos quais 93,2% realizam HD.³

Indivíduos em tratamento de HD têm grande tendência a desenvolver infecções devido aos efeitos imunossupressores causados pela DRC e pelas comorbidades associadas, principalmente o Diabetes Mellitus (DM). A desnutrição relacionada à uremia e a necessidade de manter o acesso vascular para tratamento de HD também são fatores de risco para infecções.⁴ Além disso, estudos mostram que as infecções são responsáveis por hospitalizações frequentes e são a segunda causa de morte em pacientes em tratamento hemodialítico. O uso de cateteres aumenta o risco de desenvolvimento de infecções, principalmente aquelas causadas pela colonização de bactérias resistentes a antibióticos.^{5,6} Assim, o objetivo desta pesquisa é determinar a prevalência de infecções em pacientes renais crônicos no primeiro ano de tratamento de HD e os fatores associados a esses eventos.

2 MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo quantitativo, observacional, descritivo e transversal, desenvolvido em uma clínica renal de referência no oeste catarinense. A amostra foi por conveniência. Foram consultados os prontuários de todos os 163 pacientes em TRS em HD, de ambos os sexos, independentemente da idade. Utilizamos os seguintes critérios de inclusão: diagnóstico clínico de DRC; pacientes que iniciaram tratamento HD de janeiro de 2013 a dezembro de 2018; e a presença de pelo menos um episódio infeccioso no primeiro ano após o início do tratamento. Foram excluídos



da pesquisa 103 pacientes: 63 por não se enquadrarem no período estipulado, 39 por não apresentarem quadro infeccioso no primeiro ano após HD e um que evoluiu a óbito no período da coleta de dados.

As informações necessárias como idade, sexo, tempo de HD, tipo de acesso, medicamentos em uso, doença de base, exames laboratoriais, número de episódios infecciosos no ano, tipo de infecção, agente etiológico e sinais e sintomas foram coletadas pelo sistema eletrônico prontuário NephroSys e concomitantemente tabulado em planilha Microsoft Excel 2016. Foi considerado episódio infeccioso todo evento registrado na aba "Eventos e Diagnósticos" causado por fungos, bactérias, vírus ou protozoários, sendo acrescentado um novo caso de infecção a cada agente bacteriano identificado, independentemente da simultaneidade. Esta pesquisa foi submetida ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), conforme CAAE nº 49503215.4.0000.5564, de acordo com as Resoluções 466/2012 e 510/2016, ambas do Conselho Nacional de Saúde.

3 RESULTADOS

O estudo incluiu 60 pacientes com DRC em tratamento de HD. Destes, 60 (60,6%) tiveram infecções durante o primeiro ano de HD. A Tabela 1 apresenta as características dos pacientes segundo sexo, idade, doença renal de base e tipo de acesso vascular utilizado para HD. Observou-se que a maioria dos pacientes em HD é do sexo masculino, representando 65% dos avaliados. Em relação à faixa etária, verificou-se que 48,3% dos pacientes são idosos entre 60 e 79 anos. A idade mais jovem encontrada foi de 20 anos e a mais velha de 84 anos.

A DRC geralmente se desenvolve como uma evolução secundária a outra doença prévia. Constatou-se que o DM é a doença de base mais relacionada à progressão da doença na população avaliada, seguida da hipertensão arterial sistêmica e da uropatia obstrutiva. Assim, foi demonstrado que a síndrome nefrótica de 31,6% dos pacientes estava associada à nefropatia diabética e, 13,3%, tinham a nefropatia hipertensiva como fator agravante da doença (Tabela 1). A uropatia obstrutiva esteve relacionada com 11,6% dos diagnósticos.

Dentre os tipos de acesso vascular existentes para esta terapia renal, constatou-se que 73,6% dos usuários utilizaram como acesso a fístula arteriovenosa (FAV), sendo a FAV autógena radiocefálica a mais frequente (38,2%). O uso de cateteres de curta e longa permanência também foi evidenciado, porém, em menor medida.



Tabela 1. Caracterização dos pacientes com infecção no primeiro ano após o início do tratamento hemodialítico, de janeiro de 2013 a dezembro de 2018.

Variáveis	Nº	%
Número de pacientes	60	100
Gênero		
Masculino	39	65,0
Feminino	21	35,0
Idade		
20 a 39 anos	10	16,6
40 a 59 anos	15	25,0
60 a 79 anos	29	48,3
80 anos ou mais	6	10,0
Doença de base		
Nefropatia diabética	19	31,6
Nefropatia hipertensiva	8	13,3
Uropatia Obstrutiva	7	11,6
Outros	7	11,6
Doença renal policística	6	10,0
Glomerulonefrite	5	8,3
Indeterminado	5	8,3
Atrofia renal	3	5,0
Tipo de Acesso		
FAV radiocefálica autógena	23	38,2
FAV braquiocefálica autógena	12	20,0
Enxerto de FAV	4	6,7
FAV autógena distal	4	6,7
FAV cefálica autógena	1	2,0
Cateter de longa permanência	10	16,6
Cateter de duplo lúmen	2	3,0
Acesso não especificado	4	6,7

Fonte: Dados da pesquisa, 2021



Em relação ao número de episódios infecciosos apresentados por cada paciente renal, foram identificados 101 episódios infecciosos entre os 60 pacientes avaliados, o que resultou em média de 1,68 infecções por paciente. Embora a maioria dos pacientes tenha apresentado apenas uma infecção durante o primeiro ano de HD (66,7%), verificou-se que 26,7% tiveram dois a três episódios e, 6,7%, tiveram quatro ou mais infecções no mesmo período. A maior taxa registrada foi de cinco infecções no mesmo paciente no primeiro ano após o início do tratamento de HD.

Além disso, as infecções do trato urinário (ITU) foram as mais recorrentes, 28,7% do total. As infecções relacionadas à via de acesso atingiram 24,7%, seguidas pelas infecções do trato respiratório inferior e do trato respiratório superior, com 17,8% e 14,8%, respectivamente. Outros tipos de infecções foram evidenciados em 9,9% episódios. O herpes, por sua vez, foi descrito em 3,9% dos casos (Tabela 2).

Tabela 2. Distribuição dos episódios infecciosos de acordo com o tipo de infecção.

Tipo de Infecção	Nº	%
Infecção do Trato Urinário (ITU)	29	28,7
Rota de acesso relacionada	25	24,7
Infecção do trato respiratório inferior	18	17,8
Infecção do trato respiratório superior	15	14,8
Outros	10	9,9
Herpes	4	3,9
Total	101	100,0

Fonte: Dados da pesquisa, 2021

Das infecções registradas, apenas 40 foram isoladas do agente etiológico. De acordo com o levantamento realizado, percebeu-se que 32,5% das infecções foram causadas pela bactéria *Escherichia coli* e que 17,5%, tiveram *Enterobacter* como agente causador. As bactérias das famílias *Staphylococcus* e *Klebsiella* também tiveram um percentual importante nesta análise, caracterizando 25% dos casos. Para além dos micro-organismos citados, outras bactérias foram isoladas, porém, sem expressividade individual, representando um total de 25% (Tabela 3).



Tabela 3. Distribuição dos agentes etiológicos isolados segundo frequências.

Micro-organismos	Nº	%
Escherichia coli	13	32,5
Outros	10	25,0
Enterobacter spp/cloacae	7	17,5
Klebsiella spp/pneumoniae	5	12,5
Staphylococcus aureus	5	12,5
Total	40	100,0

Fonte: Dados da pesquisa, 2021

Os sinais e sintomas clínicos e laboratoriais apresentados pelos pacientes que apresentaram infecções no primeiro ano de HD foram coletados como dados complementares a esta pesquisa (Tabela 4). Ressalta-se que os sinais e sintomas tabulados não se referem necessariamente a queixas isoladas, podendo haver sintomas concomitantes durante as infecções. Além disso, observou-se que nem todos os episódios infecciosos tiveram queixas registradas no prontuário. Assim, identificou-se que 33,3% dos pacientes apresentavam leucocitose e 25% queixavam-se de tosse. A dor esteve presente como sintoma associado em 20% dos pacientes. Outros sintomas como febre e disúria foram menos frequentes, aparecendo em 11,6% e 10% dos casos, respectivamente.



Tabela 4. Distribuição dos pacientes que apresentaram pelo menos uma infecção no primeiro ano de hemodiálise segundo sinais e sintomas clínicos e laboratoriais.

Sinais e Sintomas	Nº	%
Leucocitose	20	33,3
Tosse	15	25,0
Dor	12	20,0
Febre	7	11,6
Disúria	6	10,0
Total	60	100,0

Fonte: Dados da pesquisa, 2021

O tratamento medicamentoso mais utilizado nas infecções identificadas foi o antibiótico. No total, foram adicionadas 121 prescrições de diferentes medicamentos (Tabela 5). Amoxicilina e cefazol/cefazolina foram os mais prescritos, representando 22,3% e 19,8% das escolhas, respectivamente. Vale ressaltar que, em alguns casos, houve uso concomitante de medicamentos e, portanto, apesar do número de antibióticos prescritos ser maior do que o número de infecções ocorridas, é possível que os episódios infecciosos não tenham sido tratados com medicamentos.



Tabela 5. Distribuição de antibióticos usados para tratar infecções.

Medicamentos Utilizados	Nº	%
Amoxicilina	27	22,3
Kefazol / Cefazolina	24	19,8
Outros	20	16,5
Ciprofloxacino	15	12,4
Não especificado	13	10,7
Gentamicina	8	6,6
Vancomicina	7	5,7
Cefalexina	7	5,7
Total	121	100,0

Fonte: Dados da pesquisa, 2021

4 DISCUSSÃO

Neste estudo, observou-se que a maioria dos pacientes em HD é do sexo masculino. Foi demonstrado que 65% das pessoas se enquadram nessa característica, reafirmando o que explicam as pesquisas semelhantes existentes.^{3,7,8} Acredita-se que esse fato seja justificado pela baixa procura da população masculina por serviços preventivos de saúde, o que pode atrasar ainda mais o diagnóstico da DRC, ocorrendo apenas quando há um prognóstico menos favorável.⁹

Pesquisas mostram que o perfil de pacientes em diálise corresponde a 58% de indivíduos do sexo masculino e que 42,5% têm idade entre 45 e 64 anos. O uso da HD como TRS é predominantemente o tratamento de escolha para pacientes com mais de 50 anos.¹⁰ Observa-se que a faixa etária entre 45 e 64 anos é a que mais apresenta pacientes em HD no Brasil, seguida por usuários com mais de 60 anos de idade. Os dados obtidos corroboram com a literatura atual, sendo que o maior índice de pacientes em HD foi entre aqueles com idade superior a 60 anos e entre 40 e 59 anos, respectivamente.³

Em 2017, segundo levantamento de dados das unidades de diálise do país, 34,2% dos pacientes



em HD tinham idade ≥ 65 anos. A predominância de idosos em HD exige cuidados bem definidos para esse perfil de pacientes que, além de apresentarem todas as características fisiológicas decorrentes do processo natural de envelhecimento, estão em tratamento hemodialítico. A mortalidade por infecção é duas vezes maior entre os idosos que fazem HD quando comparados aos que não fazem.¹⁰

As etiologias da DRC são variadas. A doença de base predominante no Brasil é a nefropatia hipertensiva, seguida da nefropatia diabética, representando 34% e 32%, respectivamente. Nos Estados Unidos da América e em países Europeus, observa-se que o DM é a principal causa básica da DRC.^{3,11} Neste estudo, a nefropatia diabética e a nefropatia hipertensiva predominaram como doença de base da DRC, identificada em 31,6% e 13,3% dos diagnósticos, respectivamente.

Pesquisas mostram que, no Brasil, essas causas primárias de DRC têm proporções semelhantes às encontradas neste estudo, com variação pouco significativa nos últimos anos.³ Diabéticos em HD têm menor sobrevida em relação aos não diabéticos, resultado provavelmente associado a problemas vasculares e aterogênese acelerada.¹¹ Estudos também indicam que a nefropatia hipertensiva também está altamente relacionada à insuficiência renal, assim como os resultados descritos nesta pesquisa.^{10,12}

Autores mostram que a presença de nefropatia diabética e nefropatia hipertensiva como causas de DRC aumentam o risco de os pacientes desenvolverem algum tipo de infecção. A ocorrência de infecções em pacientes em HD também está relacionada ao elevado número de comorbidades que esses pacientes costumam apresentar. Além disso, fatores associados como desnutrição, uremia e imunodeficiência podem aumentar a susceptibilidade de desenvolver focos infecciosos.¹² Um estudo mostrou maior relação no desenvolvimento de infecção quando a uropatia obstrutiva é a doença de base da DRC, porém, no presente estudo, essa correlação não foi observada.⁸

Quanto aos tipos de acesso disponíveis para HD, destacam-se a fístula arteriovenosa (FAV), cateteres venosos centrais (CVC) e próteses. A FAV é considerada o padrão ouro para o tratamento hemodialítico, entretanto, sua falha pode levar a maiores índices de morbimortalidade. No Brasil, 77,3% da população em HD utilizava FAV autógena como acesso venoso, seguido por cateteres, com 20%, e próteses, utilizadas por 2,2% dos brasileiros.¹³ Estudos semelhantes corroboram o resultado encontrado neste estudo, onde há predominância do uso de FAV para HD. O percentual de uso de cateteres encontrado por autores como Paiva et al. (2018), Thomé et al. (2018) e Neves et al. (2021) variam em média 25%, valores semelhantes aos encontrados nesta pesquisa (29,9%).

O risco de pacientes em HD desenvolverem bacteremia também é aumentado pela necessidade de manutenção contínua do acesso vascular. Sabe-se que 70% das infecções da corrente sanguínea



relacionadas ao acesso ocorrem em pacientes que utilizam cateter como acesso. Assim, afirma-se a preferência pelo uso das FAV, pois oferecem menor risco de incidência e complicações infecciosas, além de menor custo. Por outro lado, fica claro que pacientes de países latino-americanos, como os colombianos, tendem a apresentar resistência à inserção de fístulas, por medo e estética, aumentando significativamente o uso de cateteres para HD.¹⁴

Além disso, a necessidade de uso prolongado de cateteres está associada ao uso de próteses, punções frequentes e realização de procedimentos invasivos como fatores de risco para o desenvolvimento de infecções.¹⁵ A incidência de bacteremia relacionada ao uso de cateteres duplo-lúmen para HD pode atingir até 78% do total de infecções. Assim, entende-se que a doença de base, as condições de higiene e também o correto manuseio dos cateteres e procedimentos realizados pelos profissionais de saúde estão diretamente ligados ao processo de controle de infecção.⁷

Nesse sentido, constatou-se que, das ITUs ocorridas, 42,8% ocorrem em pacientes do sexo feminino. Acredita-se que a maior incidência de ITU nesse perfil de paciente esteja correlacionada com a menopausa e alterações anatômicas e funcionais da bexiga, como comprimento da uretra e proximidade do orifício anal. A correlação do desenvolvimento de ITU em pacientes com DM possui diversas associações clínicas, sendo a neuropatia diabética uma delas. Essa complicação renal pode causar alterações na sensibilidade da bexiga e aumentar a quantidade de resíduos vesicais, o que permite a evolução de danos ao sistema urinário, facilitando a proliferação de bactérias nesse local. A hiperglicemia também está relacionada à ocorrência de infecções por ser um substrato para o desenvolvimento de bactérias, além de causar imunodeficiência, como a depressão da atividade dos neutrófilos.¹⁶ Neste estudo, não foi possível aprofundar o entendimento das infecções que afetaram o público do estudo, uma vez que se priorizou o entendimento de quais infecções essa população estava exposta.

Observa-se que o agente etiológico mais frequente das infecções identificadas foi a bactéria *Escherichia coli*, presente em 32,5% das culturas coletadas, seguida da *Enterobacter*, com 17,5%. Pesquisas semelhantes para mostrar diferentes resultados encontrados neste estudo mostram que o *Staphylococcus aureus* é o principal agente etiológico da infecção, seguido pelo *Staphylococcus coagulase negativo* (SCN).¹⁷ Acredita-se que essa divergência se deva ao alto número de ITU encontrado em nossa pesquisa, visto que a *E. coli* é a bactéria mais relacionada a este tipo de infecção, o que vai contra os estudos atualmente disponíveis, onde as infecções relacionadas a via de acesso são as mais recorrentes e estudadas neste perfil de paciente.^{17,18}

A bactéria *Staphylococcus aureus* foi isolada em menor proporção neste estudo, representando apenas 12,5% das culturas. As infecções causadas por microrganismos resistentes como



Staphylococcus aureus, *Enterococcus spp* e *Klebsiella pneumoniae* são consideradas um problema de saúde pública mundial.⁵ Estudos mostram que as bactérias gram-positivas estão mais associadas a infecções, sendo o *S. aureus* o mais frequente nas cepas de pacientes em HD.¹⁷ Infecções causadas pela bactéria *Staphylococcus aureus* e colonização por MRSA (*Staphylococcus aureus resistente à meticilina*) são frequentes em pacientes em HD. Estudos mostram que a incidência de episódios infecciosos causados por MRSA pode chegar a até 27% e, deste valor, até 35% dos pacientes podem evoluir para um quadro de bacteremia. Bactérias como *Escherichia coli*, *Staphylococcus epidermidis* e outras bactérias Gram-negativas também estão relacionadas ao desenvolvimento de bacteremias em pacientes em HD, principalmente aquelas relacionadas ao acesso vascular.⁷

Uma meta-análise mostrou que pessoas colonizadas por esse microrganismo têm até dez vezes mais chances de desenvolver uma infecção em um período de 6 a 20 meses quando comparadas a pessoas não colonizadas. O prognóstico das infecções persistentes causadas pelas referidas bactérias está relacionado ao aumento da taxa de mortalidade, atingindo valores acima de 85%.¹⁴ A pesquisa realizada por Schwanke (2018) mostrou que a bactéria *Staphylococcus aureus* foi a mais isolada no sangue da ponta do cateter, caracterizando-a como a principal causa de infecções em cateteres de HD.

Em relação aos principais sintomas registrados, observou-se que 11,6% dos pacientes apresentavam febre e, 33,3%, leucocitose. Estudos semelhantes mostram percentuais superiores aos encontrados em nossa pesquisa, atingindo a marca de 30,76% a 75,5% para febre e 79,6% para leucocitose.^{7,17}

Os tipos de antibióticos identificados não se assemelham com a literatura encontrada, pois nesta pesquisa o antimicrobiano mais utilizado foi a amoxicilina, e nos estudos avaliados, prevaleceu a amicacina e a oxacilina como tratamento de escolha.^{10,17} Essa divergência pode estar relacionada ao perfil microbiológico encontrado em cada estudo, já que a amicacina age melhor em bacilos gram-negativos, como *Pseudomonas*, a oxacilina para combater *Staphylococcus aureus* e a amoxicilina é aplicada em infecções causadas por *Pneumococos*, *Klebsiella pneumoniae*, entre outros microorganismos.¹⁹

5 CONCLUSÃO

A partir dos dados encontrados em nossa pesquisa, pode-se concluir que a prevalência dos quadros infecciosos no primeiro ano após o início do tratamento hemodialítico é significativa e os agentes etiológicos mais comuns são provavelmente aqueles relacionados à imunossupressão desses pacientes, à manipulação frequente de dispositivos e acessos vasculares. Assim, mais estudos são



necessários para aprofundar o entendimento das causas das infecções nas quais os pacientes do estudo foram acometidos. Desta forma, as medidas preventivas podem ser melhor abordadas.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflito de interesse concorrente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Castro MCM. Conservative management for patients with chronic kidney disease refusing dialysis. *Braz J Nephrol* 2019; 41 : 95–102.
2. Silva MB, Mariot MDM, Riegel F. Qualidade de vida de pacientes renais crônicos em tratamento hemodialítico. *Rev Cienc Saude* 2019; 10 : 11–6.
3. Neves PDM de M, Sesso R de CC, Thomé FS, Lugon JR, Nascimento MM. Brazilian dialysis survey 2019. *Braz J Nephrol* 2021; 43 : 217–27.
4. Debone MC, Pedruncci E da SN, Candido M do CP, Marques S, Kusumota L. Nursing diagnosis in older adults with chronic kidney disease on hemodialysis. *Rev Bras Enferm* 2017; 70 : 800–5.
5. Esmanhoto CG, Taminato M, Fram DS, Belasco AGS, Barbosa DA. Microrganismos isolados de pacientes em hemodiálise por cateter venoso central e evolução clínica relacionada. *Acta paul enferm* 2013; 26 : 413–20.
6. Ribeiro RC, Rachel de Araújo Moret Nobre, Erci Gaspar da Silva Andrade, Walquiria Lene dos Santos. The increase in infections related to hemodialysis by central venous cateter. *Rev Inic Cient Ext* 2018; 1 : 432–8.
7. Reisdorfer AS, Giugliani R, Gouveia V de A, Dos Santos EKM, Da Silva JJT. Infections in temporary access for hemodialysis in chronic renal failure patients / Infecção em acesso temporário para hemodiálise em pacientes com insuficiência renal crônica. *R pesq cuid fundam online* 2019; 11 : 20–4.
8. Sarmiento LR, Fernandes PFCBC, Pontes MX, Correia DBS, Chaves VCB, Carvalho CF de A, et al. Prevalence of clinically validated primary causes of end-stage renal disease (ESRD) in a State Capital in Northeastern Brazil. *J Bras Nefrol* 2018; 40 : 130–5.
9. Paiva PA, Paula BP de, Santos M de FF, Silveira BRM da. Incidência de infecções da corrente sanguínea em pacientes nefropatas. *ras* 2018; 16. Available from:



http://seer.uscs.edu.br/index.php/revista_ciencias_saude/article/view/4934/pdf, accessed on September 17, 2021.

10. Prado BL. Análise dos fatores de risco de infecções de corrente sanguínea em pacientes renais crônicos em uso de cateter venoso em hemodiálise [Dissertação de Mestrado]. Sobral: Universidade Federal do Ceará; 2020. Available from: http://repositorio.ufc.br/bitstream/riufc/56138/3/2020_dis_blprado.pdf, accessed on March 19, 2021.

11. Thomé FS, Sesso RC, Lopes AA, Lugon JR, Martins CT. Brazilian chronic dialysis survey 2017. *J Bras Nefrol* 2019; 41 : 208–14.

12. Schwanke AA, Danski MTR, Pontes L, Kusma SZ, Lind J. Central venous catheter for hemodialysis: incidence of infection and risk factors. *Rev Bras Enferm* 2018; 71 : 1115–21.

13. Rodrigues AT, Colugnati FAB, Bastos MG. Evaluation of variables associated with the patency of arteriovenous fistulas for hemodialysis created by a nephrologist. *J Bras Nefrol* 2018; 40 : 326–32.

14. Vanegas JM, Salazar-Ospina L, Roncancio GA, Builes J, Jiménez JN. Post-antibiotic era in hemodialysis? Two case reports of simultaneous colonization and bacteremia by multidrug-resistant bacteria. *Braz J Nephrol* 2020. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-28002020005032203&tlng=en, accessed on September 17, 2021.

15. GRSS G de R em S de S-. Análise dos Indicadores de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde em Serviços de Diálise do Distrito Federal - 2019. 2020. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/publicacoes/relatorio-grss-ndeg02-2020-iras-dialise-2019.pdf>, accessed on March 19, 2021.

16. Starck É, Mittelman TH, Lovatto MVP, Nakalski LR, Abate DT de R e S. Complicações infecciosas no primeiro ano pós-transplante renal. *BJD* 2020; 6 : 36663–76.

17. Ferreira ACB, Deprá MM, Pies OTC, Sousa ICR, Rocha LK de M, Filho JCPS. Infections in catheter for hemodialysis: microbiological and resistance aspects in a reference unit of Belem. *Rev Soc Bras Clin Med* 2014; 12 : 293–6.

18. Costa IAC e, Mata MR da, Souza MC de, Pinto SCV, Magalhães SWF, Mendes TGR, et al. Urinary tract infection caused by escherichia coli: literature review. *SALUSVITA* 2019; 38 : 155–93.



-
19. Veras KN, Francisco Eugênio Deusdará de Alexandria, Ana Luiza Eulálio Dantas, Conceição de Maria Carvalho, Francisco Hamilton Sousa. Manual de Antibioticoterapia. 2002. Available from: <https://www.sausedireta.com.br/docsupload/1340102606ManualdeAntibioticoterapia.pdf>, accessed on March 31, 2021.



IMPACTO NA QUALIDADE DE VIDA DE CRIANÇAS ASMÁTICAS EXPOSTAS AO TABAGISMO PASSIVO DOMICILIAR

Impact on the quality of life of asthmatic children exposed to secondhand smoke at home

RESUMO

A asma é uma doença crônica que afeta o sistema respiratório e pode ter um impacto significativo na qualidade de vida das crianças que sofrem com ela, pois afeta sua capacidade de realizar atividades físicas e sociais. Crianças com asma que são expostas à fumaça do cigarro em casa ou em outros locais fechados podem ter uma qualidade de vida (QV) significativamente pior do que as crianças que não são expostas à fumaça. No presente estudo, foi avaliado o impacto na QV de crianças com asma em função do tabagismo passivo domiciliar. Voluntários de 7 a 17 anos de idade responderam um questionário ISAAC (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*) para diagnóstico de asma em crianças e foram questionados sobre a presença de fumantes em domicílio. As crianças classificadas como asmáticas responderam ao PAQLQ-A (*Pediatric Asthma Quality Of Life Questionnaire - Adapted*). Foram distribuídos 540 questionários, e 257 foram corretamente preenchidos. Nesta amostra, a prevalência de asma foi de 21,01% pelo escore global do ISAAC. Observou-se que, entre as crianças asmáticas, 66,67% estavam expostas à fumaça do cigarro em casa, enquanto, entre as crianças não asmáticas, 62,56% não eram expostas. Foi observada uma associação entre os sintomas de asma e o tabagismo passivo domiciliar, com diferença significativa através do teste de odds ratio em um intervalo de confiança de 95% ($p < 0,001$). Na avaliação da QV, verificou-se que em todos os domínios do PAQLQ-A, as crianças expostas ao tabagismo passivo domiciliar apresentaram piora significativa ($p < 0,05$) quando comparadas às não expostas, indicando uma piora global na QV dessas crianças. Desta forma, foi possível concluir que o tabagismo, além de contribuir como fator desencadeante da asma, interfere de forma significativa na QV de crianças, especialmente as portadoras de asma.

Palavras-chave: Asma; Tabaco passivo; Qualidade de vida.

ABSTRACT

Asthma is a chronic disease that affects the respiratory system and can have a significant impact on the quality of life (QOL) of children who suffer from it, as it affects their ability to perform physical and social activities. Children with asthma who are exposed to second-hand smoke at home or in other enclosed spaces may have significantly worse QOL than children who are not exposed. In the present study, the impact on the QOL of children with asthma due to second-hand smoke at home was evaluated. Volunteers aged 7 to 17 years old answered an ISAAC questionnaire (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*) for the diagnosis of asthma in children and were asked about the presence of smokers at home. Children classified as asthmatic answered the PAQLQ-A (*Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire - Adapted*). Five hundred and forty questionnaires were distributed, and 257 were correctly filled out. According to the results the prevalence of asthma was 21.01% consistent with the global score of ISAAC. It was observed that among asthmatic children, 66.67% were exposed to second-hand smoke at home, while among non-asthmatic children, 62.56% were not exposed to second-hand smoking at home. An association was observed between asthma symptoms and second-hand smoking at home, with a significant difference through the odds ratio test in a confidence interval of 95% ($p < 0.001$). In the evaluation of the QOL, it was found that in all domains of the PAQLQ-A, children exposed to second-hand smoking at home presented a significant worsening ($p < 0.05$) when compared to non-exposed children, indicating a global worsening in the QOL of these children. Thus, it was possible to conclude that smoking, in addition to contributing as a triggering factor for asthma, significantly interferes with the QOL of children, especially those with asthma.

Keywords: Asthma; Passive tobacco; Quality of life.

S.M. Scolfaro *

Universidade Brasil – Programa de Bioengenharia- Instituto Científico e Tecnológico, São Paulo, SP, Brasil

R.H. Marque*

ORCID Id: 0000-0002-6623-3152
Universidade Brasil – Programa de Bioengenharia- Instituto Científico e Tecnológico, São Paulo, SP, Brasil

S.C. Nunez

ORCID Id: 0000-0003-2101-8333
Universidade Brasil – Programa de Bioengenharia- Instituto Científico e Tecnológico, São Paulo, SP, Brasil

R.H. Marque*

ORCID Id: 0000-0002-6623-3152
Universidade Brasil – Programa de Bioengenharia- Instituto Científico e Tecnológico, São Paulo, SP, Brasil

***Autor correspondente**

ricardohmarques@yahoo.com.br



1 INTRODUÇÃO

O consumo do tabaco é observado desde os primórdios da existência do homem, tendo sido encontrados vestígios de seu consumo desde a África e Ásia menor, bem como no continente americano há 4 a 6 milhares de anos antes de Cristo ¹. O cigarro, semelhante ao consumido na atualidade surgiu apenas no final do século XIX, porém, o seu consumo era um hábito pouco comum até o início do século XX, de tal forma, que por volta de 1880, 58% dos consumidores de tabaco utilizavam-no mascando fumo, 38% fumavam charuto ou cachimbo, 3% aspiravam o rapé e apenas 1% fumavam cigarro ². Em 2015, estimativas apontaram que haviam 933 milhões de fumantes no mundo sendo que neste mesmo ano de 2015 aproximadamente 6,4 milhões de mortes foram atribuídas ao tabagismo em todo o mundo, representando um aumento de 4,7% nas mortes atribuídas ao tabagismo desde 2005 ^{3,4}. Os riscos para a saúde decorrem tanto do consumo direto do tabaco como também da exposição, o fumo passivo ⁵.

Vários são os critérios utilizados para definir fumante ou tabagista. Segundo critérios utilizados pela Organização Pan-Americana de saúde (OPAS) considera fumante o indivíduo que fumou mais de 100 cigarros, ou cinco maços de cigarros, em toda a sua vida e fuma atualmente ⁶. Tal critério também foi utilizado para o Inquérito Domiciliar realizado pelo Instituto Nacional do Câncer (INCA) em 2004 ⁷, pelo *Behavioral Risk Factor Surveillance System* (BRFSS) e pelo *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) ⁸. Outros estudos consideram como fumantes pessoas que declaram consumir, pelo menos, um cigarro por dia (alguns destes estudos exigem que esse hábito exista por, no mínimo, um ano), independentemente se estas preenchem ou não os critérios diagnósticos da CID-10 ou do DSM-V ⁹⁻¹¹.

Independente da definição de fumante, cabe salientar que uma parte importante da fumaça que é liberada em função da combustão do cigarro, espalha-se pelo ambiente e, desta forma, pode ser potencialmente inalada por outras pessoas, podendo assim, serem consideradas como fumantes. Mais uma vez existem inúmeras definições para esta condição, tais como: fumo de tabaco ambiental (FTA), tabagismo passivo, fumante passivo, fumante involuntário, dentre outras ¹². Para facilitar a compreensão, neste trabalho vamos adotar o termo tabagismo passivo.

O tabagismo passivo é provocado, em aproximadamente 85% das vezes, pela chamada corrente de fumaça lateral ou secundária, isto é, pela inalação da fumaça que é liberada diretamente pela ponta do cigarro durante a sua combustão, e aproximadamente 15% pela corrente de fumo



terciária, isto é, pela fumaça que, depois de inalada, é exalada pelo fumante. A corrente secundária pode conter seis vezes mais nicotina, quatro vezes mais alcatrão, sete vezes mais monóxido de carbono, setenta e três vezes mais amônia e cinquenta vezes mais compostos cancerígenos que a corrente primária ou que a corrente terciária. Deste modo, o fumante passivo é aquele que, não sendo fumante por vontade própria, é obrigado a respirar pela via atmosférica o ar que contém o fumo do tabaco, pela gravidez e/ou pelo aleitamento materno ¹³⁻¹⁷. Apesar disso, há muito mais informação sobre a parte aspirada pelo filtro pelo fumante (corrente primária) que sobre a parte emitida no ambiente (corrente secundária) ¹⁸⁻²⁰. A exposição pode se dar tempos após o fumo pela deposição da fumaça, pois os gases adsorvem-se nas superfícies e delas são reemitidos no ar. As partículas depositam-se nas superfícies e delas voltam à suspensão ou reagem com outros compostos. Paredes, mobília, tapetes, roupas e objetos tornam-se fontes de exposição por semanas/meses ²¹.

O tabagismo produz efeitos deletérios sobre o organismo, causando diferentes malefícios à saúde, sendo as alterações do aparelho respiratório as mais importantes dentre elas a asma ²²⁻²⁷. A asma é uma doença crônica inflamatória onde a inflamação crônica está associada à hiperresponsividade das vias aéreas que tem como conseqüência episódios periódicos de sibilos, dispnéia, tiragem intercostal, tosse e variável limitação de fluxo aéreo expiratório, ocorrendo de forma mais frequente à noite e início da manhã ²⁸. Na asma, diversas células e seus elementos participam do processo fisiopatológico da doença, em particular eosinófilos, macrófagos, neutrófilos e linfócitos. Além disso, também pode ser observada em alguns pacientes a produção de secreção, principalmente seguida de exacerbações em sua forma crônica e persistente ²⁸⁻²⁹. Existem muitos fatores genéticos e ambientais relacionados à obstrução das vias aéreas, que estão frequentemente relacionados à presença de hipersensibilidade e/ou hiperreatividade a uma variedade de estímulos desencadeada principalmente em função da exposição alergênica a antígenos provenientes de diversas fontes. A atopia à aeroalérgenos comuns é o mais forte indício de fator predisponente para o desenvolvimento da asma ^{4,28,30,31}. Entre os fatores ambientais destacam-se aqueles relacionados às baratas, ácaros, pelos de animais domésticos, pólen e a compostos químicos irritantes como perfumes, solventes orgânicos, pesticidas e metais, inalação de poluentes atmosféricos e fumaça de cigarro ³²⁻³³.

A prevalência da asma infantil na América Latina varia muito (de 4% a 30%), mas está acima de 10% em praticamente todos os países ³⁴⁻³⁶. No Brasil a asma é a doença crônica de maior



prevalência na infância, atingindo cerca de 10% das crianças brasileiras³⁷. No ano de 2011, dados do Sistema Único de Saúde indicam registro de 160.000 hospitalizações por asma, o que colocou essa doença como a quarta causa de internações em todas as idades³⁸. O Brasil ocupa a oitava posição mundial em prevalência de asma, com estimativas para crianças e adolescentes escolares variando de menos que 10 a mais do que 20% em diversas cidades estudadas, dependendo da região e da faixa etária consideradas³⁹.

A evolução da asma pode variar de acordo com a idade de início dos sintomas e o fator etiológico^{40,41}. Geralmente entre 30 e 80% das crianças com asma apresentam o início dos sintomas ao longo dos primeiros três anos de vida^{42,43}. Embora a asma possa se manifestar já nos primeiros meses de vida, nessa fase é difícil se estabelecer um diagnóstico definitivo. Várias outras causas podem se exteriorizar por tosse e/ou sibilância recidivantes.

Estudos clínicos e dados epidemiológicos apoiam a hipótese do papel ativo do cigarro no desenvolvimento e na gravidade da asma, demonstrando que a exposição prolongada à fumaça do cigarro pode ser muito mais irritativa em indivíduos asmáticos quando comparada a indivíduos não-asmáticos, provavelmente devido à amplificação do processo inflamatório^{44,45}.

O tabagismo ativo interage com o fenótipo da asma, causando sintomas alérgicos mais graves e maior declínio na função pulmonar^{46,47}. De maneira semelhante, o fumo passivo pode potencializar o déficit da função pulmonar, bem como a eficácia terapêutica, além de colaborar para uma sintomatologia exacerbada em indivíduos já sensibilizados⁴⁸.

A gravidade da asma tem forte e direta correlação com o tabagismo, e alguns estudos sugerem até um risco de aumento de incidência de asma brônquica em pessoas que fumaram por 3 anos ou mais⁴⁸. Adolescentes que começaram a fumar têm um risco potencial aumentado de desenvolver asma, embora haja pouca informação a respeito do efeito do tabagismo ativo em adolescentes já sensibilizados a algum tipo de alérgeno⁴⁸.

A dimensão da complexidade da interação asma-cigarro apresenta tantos desafios como controvérsias. Alguns estudos experimentais demonstram que o cigarro contém propriedades antiinflamatórias, agindo como um fator de inibição da infiltração eosinofílica presente no quadro asmático⁴⁹⁻⁵². Outros, por sua vez, mostram que todas as características da asma - inflamação típica com resposta predominante Th2, hiperresponsividade e remodelamento pulmonar - evoluem de maneira simultânea e concorrem para um agravamento do quadro fisiopatológico^{48,53,54}.

A despeito das divergências, a maioria das pesquisas realizadas concentrou-se na análise



isolada de um dos elementos envolvidos, seja a sensibilização, o processo inflamatório, o remodelamento pulmonar e/ou a resposta brônquica exacerbada, nesta situação de dupla agressão ao sistema respiratório ^{49-53,55,56}, havendo necessidade de estudos que avaliem mais globalmente a relação entre exposição ao cigarro e inflamação alérgica.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Foram convidados a participar do estudo, todas as crianças e adolescentes entre 7 e 17 anos de idade das escolas E.M. Prof. Rodolpho Mehlmann, E.E. Prof. Camilo F. de Mello e E.E. Vereador Narciso Yague Guimaraes situadas na cidade de Mogi das Cruzes. Todos receberam uma cópia do termo de consentimento livre e esclarecido, e foram orientados que o termo fosse assinado pelos responsáveis.

Para rastrear a prevalência da asma nesta população, foi entregue a cada um dos participantes questionário do estudo ISAAC ⁵⁷, referente a asma, este módulo do questionário é composto de 8 questões. Os questionários foram distribuídos pelo pesquisador nas classes para serem respondidos pelos alunos na sua presença; dúvidas sobre o questionário, eram esclarecidas pelo pesquisador no ato de seu preenchimento. Nesses encontros cuidou-se para que, em nenhum momento, fosse mencionado o termo asma. O pesquisador se referia ao estudo como “um estudo de doenças respiratórias, conforme a orientação fornecida pelo manual do ISAAC ⁵⁷.”

Além das oito questões referentes aos sintomas e ao diagnóstico de asma, que compõem o módulo de asma do questionário foi verificada a presença de fumantes em ambiente domiciliar.

O diagnóstico de asma foi avaliado por pelo escore global do ISAAC, obtido empregando-se as pontuações das questões do questionário ISAAC e utilizando uma nota de corte asmáticas (pontuação ≥ 5) e não asmáticas (pontuação ≤ 5), para separar os “asmáticos” dos “não-asmáticos” ⁵⁷. As perguntas do questionário ISAAC e as notas utilizadas para o cálculo do escore global do ISAAC foram descritas por no *Global Initiative for Asthma* ²⁸. Após agrupados como descrito anteriormente, os voluntários foram novamente separados em dois grupos: asmáticos compartilhando domicílio com fumantes e asmáticos sem fumantes compartilhando domicílio.

Apenas aos asmáticos foi aplicado o questionário, “*Pediatric Asthma Quality Of Life Questionnaire- Adapted*” (PAQLQ-A) (58). O PAQLQ-A é aplicável a crianças de 7 a 17 anos e



tem o objetivo de avaliar a qualidade de vida (QV) em asmáticos. Para isso, o questionário se estrutura em três domínios: sintomas (10 itens), limitação nas atividades físicas (5 itens) e função emocional (8 itens). Todos os itens do PAQLQ são respondidos da mesma forma, através uma escala Likert de 7 pontos, que varia de 1 (gravemente afetado) a 7 (não afetado). Os itens são então somados e suas médias representam os escores (total e por domínio).

A análise estatística foi realizada a partir do software Sigmaplot13 (Jandel Scientific, Corp. San Diego-CA). A normalidade dos dados foi verificada através do teste de Shapiro-Wilk. Os resultados foram expressos em média±desvio padrão. Foi considerado como significativo valor de $p < 0,05$ nas comparações pelo teste *T-student* e associação pelo qui-quadrado.

Todos os procedimentos neste trabalho foram apreciados e aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Mogi das Cruzes (parecer número 467.492).

3 RESULTADOS

Foram distribuídos 540 questionários e entre os voluntários a taxa de retorno do questionário ISAAC foi de 47,59%, obtendo-se 257 questionários adequadamente preenchidos. A prevalência de asma foi de 21,01% (54 voluntários) obtida através do diagnóstico pelo escore global do ISAAC. Observamos que a maioria das crianças eram do sexo masculino (61,11%), com idade média nos asmáticos foi de $9,61 \pm 1,73$ anos. Não observamos diferença significativa na comparação da idade ($p = 0,86$) entre crianças, de ambos os sexos, expostas ($9,72 \pm 1,56$ anos) e não expostas ($9,56 \pm 1,83$ anos) ao tabagismo passivo domiciliar.

Em relação ao tabagismo passivo domiciliar foi observado que as crianças asmáticas 66,67% (36 crianças) estavam expostas em domicílio a fumaça do cigarro e 33,33% (18 crianças) não estavam expostas. Observamos ainda que nas crianças não asmáticas 37,44% (76 crianças) são expostas em domicílio à fumaça do cigarro e 62,56% (127 crianças) não são expostas ao tabagismo passivo domiciliar. A prevalência da associação entre os sintomas de asma, e o tabagismo passivo domiciliar, mostraram associação significativa entre os mesmos. A razão das chances (OR) foi igual a 3,7599 com o intervalo de confiança (IC) 95% de 1.955 – 7.230 e $p < 0,001$ para associação entre asma e o tabagismo passivo domiciliar.



Foi possível observar que a exposição ao tabagismo passivo domiciliar provocou um aumento significativo na probabilidade do diagnóstico de asma pelo escore do ISSAC (Tabela 1).

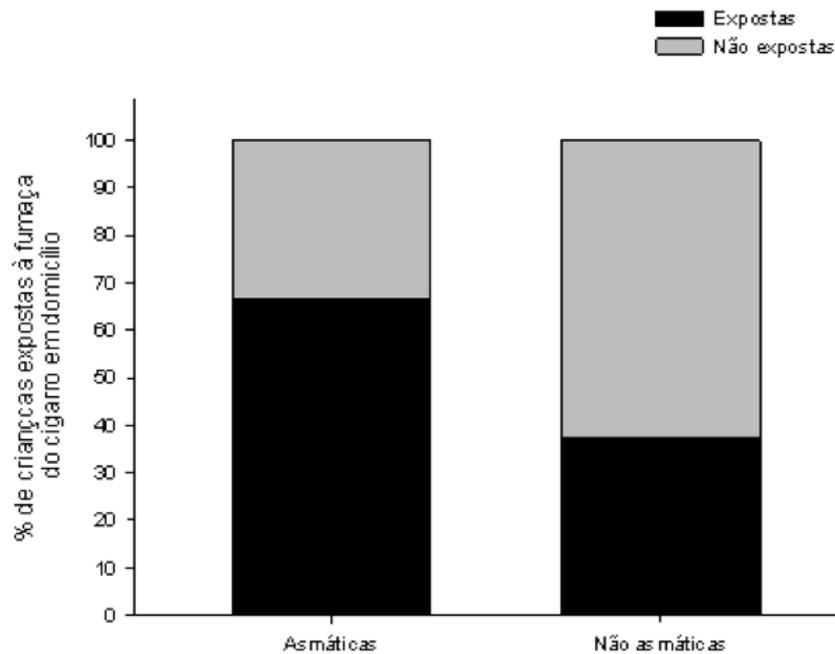
Tabela 1. Incidência de diagnóstico de asma em crianças expostas ao tabagismo passivo domiciliar

Exposição ao tabagismo passivo domiciliar	Asma			Probabilidade de diagnóstico de asma
	Sim	Não	Total	
Expostas	36	76	112	0,321*
Não expostas	18	127	145	0,124
Total	54	203	257	0,211

Fonte: Autoria própria

A análise do risco relativo demonstrou forte associação (RR=2.5893 - IC95%: 1.56-4.31) entre a presença da asma e a exposição em domicílio à fumaça do cigarro (P = 0.0003) (Figura 1).

Figura 1. Gráfico de barras representando o percentual de crianças expostas a fumaça de cigarro em domicílio

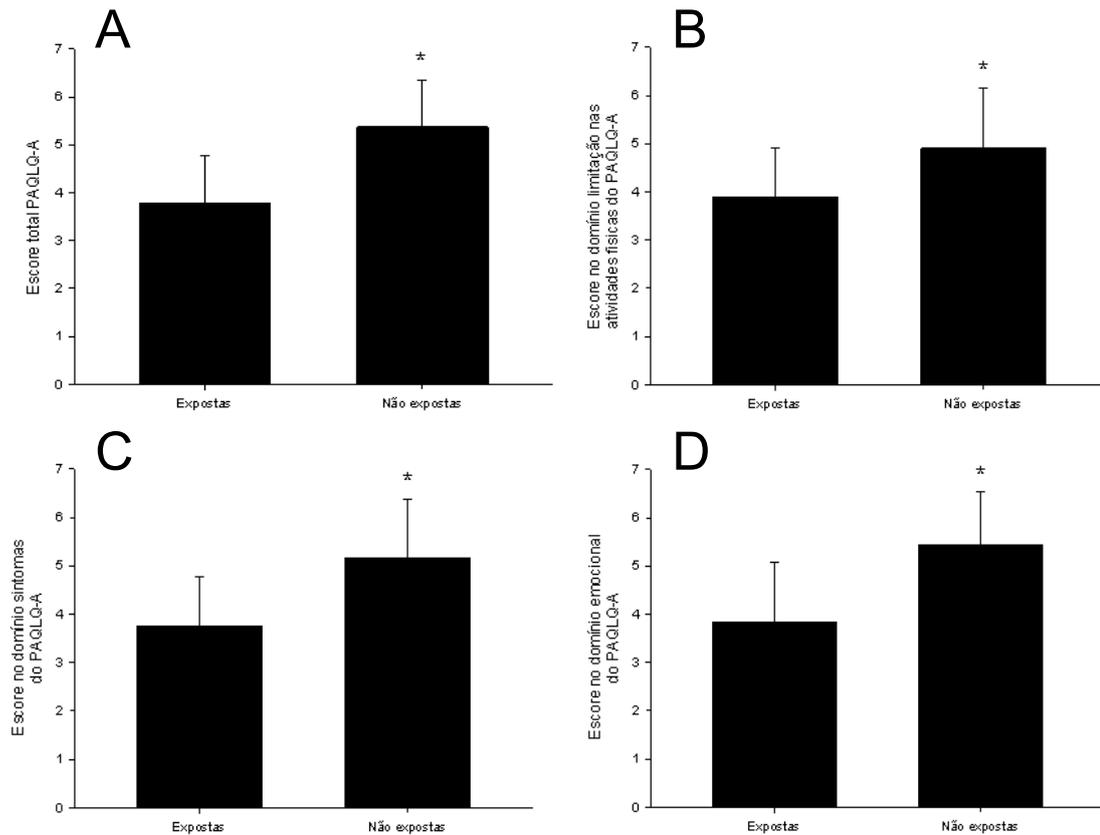


(asmáticas expostas 66,67%, asmáticas não expostas 33,33%, não asmáticas expostas 37,44% e não asmáticas não expostas 62,56%). * $P < 0,05$ em relação a presença de asma e exposição à fumaça de cigarro em domicílio.

Fonte: A autoria própria

Na avaliação da QV o escore “*Total*” do PAQLQ-A apresentou piora significativa ($p < 0,001$) entre as crianças expostas ($3,77 \pm 1,01$) e não expostas ($5,37 \pm 0,98$) ao tabagismo passivo domiciliar indicando uma piora global na qualidade de vida das crianças expostas a fumaça do cigarro em domicílio (Figura 2 A). No domínio “*limitação das atividades físicas*” o escore nas crianças expostas foi de $3,88 \pm 1,02$ sendo significativamente menor ($p = 0,002$) que o escore das crianças não expostas ($4,90 \pm 1,25$) ao tabagismo passivo domiciliar (Figura 2B). Em relação ao domínio “*sintomas*” do PAQLQ-A observamos diferença significativa ($p = 0,002$) entre as crianças expostas ($3,76 \pm 1,01$) e não expostas ($5,16 \pm 1,21$) ao tabagismo passivo domiciliar (Figura 2C). No domínio “*emocional*” do PAQLQ-A, o escore apresentou a maior diferença ($p = 0,002$) entre as crianças expostas ($3,85 \pm 1,22$) e não expostas ($5,43 \pm 1,10$) atingindo uma redução de 29,1% no escore entre os grupos estudados (Figura 2D).

Figura 2. Gráficos de barras representando a média \pm desvio-padrão do escore “*total*”



(A) PAQLQ-A nas crianças asmáticas expostas ($3,77 \pm 1,01$) e nas crianças não expostas ($5,37 \pm 0,98$) ao tabagismo passivo domiciliar; média \pm desvio-padrão do escore no domínio “limitação das atividades físicas” (B) do PAQLQ-A nas crianças asmáticas expostas ($3,88 \pm 1,02$) e não expostas ($4,90 \pm 1,25$); média \pm desvio-padrão do escore no domínio “sintomas” (C) do PAQLQ-A entre as crianças asmáticas expostas ($3,76 \pm 1,01$) e não expostas ($5,16 \pm 1,21$) ao tabagismo passivo domiciliar; média \pm desvio-padrão do escore no domínio “emocional” (D) do PAQLQ-A entre as crianças asmáticas expostas ($3,85 \pm 1,22$) e não expostas ($5,43 \pm 1,10$) ao tabagismo passivo domiciliar * $P < 0,05$ em todas as comparações entre os grupos.

Fonte: Autoria própria



4 DISCUSSÃO

A asma é uma das principais doenças nas crianças, sendo certamente a principal doença respiratória crônica sendo responsável por até 30% das limitações de atividades em crianças ⁵⁹. Sua importância, tanto para o indivíduo como para a sociedade, decorre do fato de ser doença potencialmente grave, cuja prevalência tem aumentado em vários países do mundo em especial nos países desenvolvidos de língua inglesa e na América Latina ⁶⁰. O estudo ISAAC, demonstrou que, no Brasil, a prevalência de asma variou no período de 1995 a 2002, de 21,3% para 24,4% (ISAAC fase 1 e fase 3). Na Fase 3, a prevalência média de asma foi de 24,3% (oscilando de 16,5 a 31,2%) para crianças e de 19,0% (oscilando de 11,8 a 30,5%) para adolescentes, sem relação com o nível socioeconômico ⁶¹. Barreto e colaboradores, em 2014, publicaram um estudo objetivando descrever as prevalências de asma no Brasil, regiões e capitais, segundo a Pesquisa Nacional de Saúde do Escolar (PeNSE). Os resultados apontaram para a alta prevalência de sintomas de asma (23,2%) e de relato de diagnóstico de asma no passado (12,4%) em escolares de 13 a 15 anos de idade ⁶². Nossos resultados apresentaram uma prevalência de asma de 21,01% (54 voluntários) obtida através do diagnóstico pelo escore global do ISAAC demonstrando que nossa amostra apresenta similaridade com outros dados epidemiológicos realizados no Brasil.

A OMS alerta para o fato de metade das crianças de todo o mundo estarem involuntariamente expostas ao tabagismo passivo. No Brasil, o número estimado é de 15 milhões de crianças ⁶³, fumantes passivas. Como as crianças passam a maior parte do tempo em ambientes fechados, a exposição ao FTA ocorre, sobretudo, em casa, em locais onde se prestam cuidados, em casa de familiares e dentro de automóveis. Quanto maior o número de pessoas fumantes na casa e quanto maior o número de cigarros fumados por essas pessoas, maior o risco de a criança adquirir uma doença respiratória e infecções agudas, além de sofrer agravos, se já apresentar alguma ⁶³.

Embora existam métodos mais acurados para aferir a exposição passiva ao tabaco, utilizou-se o questionário, por não ser invasivo, de baixo custo e de fácil execução ^{65,65}. Trabalhos realizados comparando valores da excreção urinária de cotinina (metabolito predominante da nicotina) com dados de questionário sobre o hábito de fumar dos pais mostraram-se fortemente correlacionados ^{66,67}.



Em nosso trabalho, o convívio domiciliar com fumantes foi observado em 66,67% das crianças asmáticas e apenas 33,33% das crianças asmáticas não estavam expostas. Observamos ainda que nas crianças não asmáticas 37,44% são expostas em domicílio à fumaça do cigarro e 62,56% não são expostas ao tabagismo passivo domiciliar e a partir destes dados foi possível observar em nossa amostra uma associação positiva entre asma e o tabagismo passivo domiciliar.

Estudos mostraram que pacientes com asma apresentam baixa QV autorrelatada ⁶⁸⁻⁷⁰. Mesmo sendo pior naqueles com asma grave, os relatos de baixa QV na asma moderada são consideráveis ⁵⁸. Qualquer que seja a gravidade da asma, há redução nos domínios físico, psicológico e social da avaliação da QV em geral, com a maioria dos asmáticos apresentando restrições em sua vida e pior status de saúde, comparados a indivíduos sem asma ⁷¹.

Em nossos dados foi possível observar um deterioramento significativo da QV tanto no escore “Total” bem como em cada um dos domínios “limitação das atividades físicas”, “sintomas e “emocional” do PAQLQ quando comparamos crianças expostas e não expostas ao tabagismo passivo domiciliar.

O tabagismo passivo é considerado um importante problema de saúde pública. É indispensável que, juntamente com as ações e campanhas antitabagistas, se dê ênfase à questão das crianças fumantes passivas. Além do esclarecimento da sociedade, é imprescindível que aqueles que cuidam da saúde infantil tenham como prática a avaliação individual da exposição ao fumo.

Apesar de todos os esforços realizado para a redução do número de fumantes no Brasil e no mundo através de campanhas de conscientização, estudos mostram que muitos fumantes ainda desconhecem o conceito de tabagismo passivo e que mesmo fumando em domicílio não acreditam que seus filhos sejam fumantes passivos ⁷².

Desta forma é fundamental que os pais saibam de todos os males que o tabagismo passivo causa aos seus filhos, mas é preciso, principalmente, que se busquem maneiras de auxiliar o fumante na difícil tarefa de deixar o seu vício ou de, pelo menos, diminuí-lo.

5 CONCLUSÃO

As crianças expostas ao tabagismo passivo domiciliar apresentaram um risco relativo aumentado para o diagnóstico de asma além de significativa redução da qualidade de vida em crianças asmáticas tanto no aspecto global de qualidade de vida, bem como, em cada um dos



domínios avaliados pelo PAQL-Q. Infelizmente o impacto das diferentes formas de tabagismo passivo, dentre eles o domiciliar, ainda não recebem a necessária atenção diante do grande potencial de provocar diversos malefícios à saúde.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram que não há conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Routh HB, Bhowmik KR, Parish JL, Parish LC. Historical aspects of tobacco use and smoking. *Clinics in dermatology*. 1998;16(5):539-44.
2. Martin EC, Cataldo Neto A, Chatkin JM. O tabagismo e a formação médica. 2003.
3. Collaborators GBDT. Smoking prevalence and attributable disease burden in 195 countries and territories, 1990-2015: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2017;389(10082):1885-906.
4. Collaborators GBDRF, Forouzanfar MH, Alexander L, Anderson HR, Bachman VF, Biryukov S, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;386(10010):2287-323.
5. OMS. Report on the Global tobacco epidemic, 2013. Enforcing bans on tobacco advertising, promotion and sponsorship.: Organização Mundial de Saúde; 2013.
6. OPAS. Organización Panamericana de la Salud, Guías para el Control y Monitoreo de la Epidemia Tabaquica. Organización Panamericana de la Salud; 2001.
7. INCA. Inquérito domiciliar sobre comportamento de risco e morbidade referida de doenças e agravos não transmissíveis: Brasil, 15 capitais e Distrito Federal, 2002-2003. Instituto Nacional do Câncer; 2004.
8. CDC. National Health and Nutrition Examination Survey. Center for Disease Control; 2007.
9. Sweeting H, West P. Social class and smoking at age 15: the effect of different definitions of smoking. *Addiction*. 2001;96(9):1357-9.



10. Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerstrom KO. The Fagerstrom Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. *British journal of addiction*. 1991;86(9):1119-27.
11. Rondina RC, Gorayeb R, Botelho C, Silva AMCd. A relação entre tabagismo e características sociodemográficas em universitários. *Psicologia, Saúde & Doenças*. 2005;6:35-45.
12. Öberg M, Jaakkola MS, Prüss-Üstün A, Peruga A, Woodward A. Global estimate of the burden of disease from second-hand smoke. Geneva, Switzerland: Organização Mundial de Saúde; 2010.
13. OMS. International consultation on environmental tobacco smoke (ETS) and child health. Organização Mundial de Saúde; 1999.
14. Vierikko T, Jarvenpaa R, Uitti J, Virtema P, Oksa P, Jaakkola MS, et al. The effects of secondhand smoke exposure on HRCT findings among asbestos-exposed workers. *Respiratory medicine*. 2008;102(5):658-64.
15. Jaakkola MS, Jaakkola JJ. Impact of smoke-free workplace legislation on exposures and health: possibilities for prevention. *Eur Respir J*. 2006;28(2):397-408.
16. General OotS. The health consequences of involuntary exposure to tobacco smoke: a report of the Surgeon General. In: Department of Health and Human Services CfDCaP, Coordinating Center for Health Promotion, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, editor. Atlanta GA, US2006.
17. OMS. Tobacco smoke and involuntary smoking in: IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Organização Mundial de Saúde; 2004.
18. Bahl V, Shim HJ, Jacob P, 3rd, Dias K, Schick SF, Talbot P. Thirdhand smoke: Chemical dynamics, cytotoxicity, and genotoxicity in outdoor and indoor environments. *Toxicology in vitro : an international journal published in association with BIBRA*. 2016;32:220-31.
19. Schick S, Glantz S. Philip Morris toxicological experiments with fresh sidestream smoke: more toxic than mainstream smoke. *Tobacco control*. 2005;14(6):396-404.
20. Schick SF, Glantz SA. Sidestream cigarette smoke toxicity increases with aging and exposure duration. *Tobacco control*. 2006;15(6):424-9.



21. Matt GE, Quintana PJ, Hovell MF, Bernert JT, Song S, Novianti N, et al. Households contaminated by environmental tobacco smoke: sources of infant exposures. *Tobacco control*. 2004;13(1):29-37.
22. OMS. World no tobacco day 2006: Tobacco deadly in any form or disguise. Organização Mundial de Saúde; 2006.
23. OMS. Report on the Global Tobacco Epidemic, 2008 – The MPOWER package. Geneva: Organização Mundial de Saúde; 2008.
24. SERVICES USDOHAH. The Health Consequences of Smoking: a Report of the Surgeon General. In: Department of Health and Human Services CfDCaPC, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, editor. Atlanta: U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES; 2004.
25. SERVICES USDOHAH. How Tobacco Smoke Causes Disease: The Biology and Behavioral Basis for Smoking-Attributable Disease: a Report of the Surgeon General. In: Department of Health and Human Services CfDCaPC, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, editor. Atlanta: U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES; 2010.
26. OMS. Warning about the dangers of tobacco. Geneva: Organização Mundial de Saúde; 2011.
27. Law MR, Hackshaw AK. Environmental tobacco smoke. *British medical bulletin*. 1996;52(1):22-34.
28. GINA. Global Initiative for Asthma - Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2018 update). 2018.
29. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R, Global Initiative for Asthma P. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy*. 2004;59(5):469-78.
30. Dezateux C, Stocks J, Dundas I, Fletcher ME. Impaired airway function and wheezing in infancy: the influence of maternal smoking and a genetic predisposition to asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1999;159(2):403-10.
31. Sly PD, Boner AL, Bjorksten B, Bush A, Custovic A, Eigenmann PA, et al. Early identification of atopy in the prediction of persistent asthma in children. *Lancet*. 2008;372(9643):1100-6.



32. von Mutius E. The environmental predictors of allergic disease. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2000;105(1 Pt 1):9-19.
33. Veremchuk LV, Tsarouhas K, Vitkina TI, Mineeva EE, Gvozdenko TA, Antonyuk MV, et al. Impact evaluation of environmental factors on respiratory function of asthma patients living in urban territory. *Environmental pollution*. 2018;235:489-96.
34. Sole D, Rosario Filho NA, Sarinho ES, Camelo-Nunes IC, Barreto BA, Medeiros ML, et al. Prevalence of asthma and allergic diseases in adolescents: nine-year follow-up study (2003-2012). *Jornal de pediatria*. 2015;91(1):30-5.
35. Mancilla-Hernández EM, González-Solórzano EV, Medina-Ávalos MA, Barnica-Alvarado RH. Prevalence of asthma and its symptoms in schoolchildren from Cuernavaca, Morelos, Mexico. *Rev Alerg Mex*. 2016;63(4):351-7.
36. Kuschnir FC, Gurgel RQ, Sole D, Costa E, Felix MM, de Oliveira CL, et al. ERICA: prevalence of asthma in Brazilian adolescents. *Rev Saude Publica*. 2016;50 Suppl 1:13s.
37. Dariz LE, Rech V. Asma na infância. *Revista Médica Hospital São Vicente de Paulo*. 2013;38(1):20-4.
38. TISIOLOGIA SBDPE. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o manejo da Asma. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2012;38(1):S1-S46.
39. SAÚDE MRD. CADERNOS DE ATENÇÃO BÁSICA - DOENÇAS RESPIRATÓRIAS CRÔNICAS. In: Saúde SdAaoa, editor. Brasília, DF.: Secretaria de Atenção à Saúde; 2010. p. 8-11.
40. Barnes PJ. Neuroeffector mechanisms: the interface between inflammation and neuronal responses. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1996;98(5 Pt 2):S73-81; discussion S-3.
41. Holgate ST. The immunopharmacology of mild asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1996;98(5 Pt 2):S7-16; discussion S33-40.
42. Sporik R, Holgate ST, Cogswell JJ. Natural history of asthma in childhood--a birth cohort study. *Archives of disease in childhood*. 1991;66(9):1050-3.
43. Schuhl JF, Alves da Silva I, Toletti M, Telaine A, Prudente I, Holgado D. The prevalence of asthma in schoolchildren in Montevideo (Uruguay). *Allergologia et immunopathologia*. 1989;17(1):15-9.



44. Thomson NC, Chaudhuri R, Livingston E. Asthma and cigarette smoking. *Eur Respir J*. 2004;24(5):822-33.
45. Gilmour MI, Jaakkola MS, London SJ, Nel AE, Rogers CA. How exposure to environmental tobacco smoke, outdoor air pollutants, and increased pollen burdens influences the incidence of asthma. *Environmental health perspectives*. 2006;114(4):627-33.
46. Thomson NC, Spears M. The influence of smoking on the treatment response in patients with asthma. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2005;5(1):57-63.
47. Lazarus SC, Chinchilli VM, Rollings NJ, Boushey HA, Cherniack R, Craig TJ, et al. Smoking affects response to inhaled corticosteroids or leukotriene receptor antagonists in asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2007;175(8):783-90.
48. Moerloose KB, Pauwels RA, Joos GF. Short-term cigarette smoke exposure enhances allergic airway inflammation in mice. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2005;172(2):168-72.
49. Nouri-Shirazi M, Guinet E. A possible mechanism linking cigarette smoke to higher incidence of respiratory infection and asthma. *Immunology letters*. 2006;103(2):167-76.
50. Nouri-Shirazi M, Guinet E. Evidence for the immunosuppressive role of nicotine on human dendritic cell functions. *Immunology*. 2003;109(3):365-73.
51. Melgert BN, Postma DS, Geerlings M, Luinge MA, Klok PA, van der Strate BW, et al. Short-term smoke exposure attenuates ovalbumin-induced airway inflammation in allergic mice. *American journal of respiratory cell and molecular biology*. 2004;30(6):880-5.
52. Trimble NJ, Botelho FM, Bauer CM, Fattouh R, Stampfli MR. Adjuvant and anti-inflammatory properties of cigarette smoke in murine allergic airway inflammation. *American journal of respiratory cell and molecular biology*. 2009;40(1):38-46.
53. Min MG, Song DJ, Miller M, Cho JY, McElwain S, Ferguson P, et al. Coexposure to environmental tobacco smoke increases levels of allergen-induced airway remodeling in mice. *Journal of immunology*. 2007;178(8):5321-8.
54. Moerloose KB, Robays LJ, Maes T, Brusselle GG, Tournoy KG, Joos GF. Cigarette smoke exposure facilitates allergic sensitization in mice. *Respiratory research*. 2006;7:49.
55. Seymour BW, Pinkerton KE, Friebertshauser KE, Coffman RL, Gershwin LJ. Second-hand smoke is an adjuvant for T helper-2 responses in a murine model of allergy. *Journal of immunology*. 1997;159(12):6169-75.



56. Althuis MD, Sexton M, Prybylski D. Cigarette smoking and asthma symptom severity among adult asthmatics. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma*. 1999;36(3):257-64.
57. Sole D, Vanna AT, Yamada E, Rizzo MC, Naspitz CK. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) written questionnaire: validation of the asthma component among Brazilian children. *Journal of investigational allergology & clinical immunology*. 1998;8(6):376-82.
58. La Scala CS, Naspitz CK, Sole D. [Adaptation and validation of the Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire (PAQLQ) in Brazilian asthmatic children and adolescents]. *Jornal de pediatria*. 2005;81(1):54-60.
59. Taylor WR, Newacheck PW. Impact of childhood asthma on health. *Pediatrics*. 1992;90(5):657-62.
60. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Eur Respir J*. 1998;12(2):11.
61. Sole D, Camelo-Nunes IC, Wandalsen GF, Mallozi MC. Asthma in children and adolescents in Brazil: contribution of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Revista paulista de pediatria : orgao oficial da Sociedade de Pediatria de Sao Paulo*. 2014;32(1):114-25.
62. Barreto ML, Ribeiro-Silva Rde C, Malta DC, Oliveira-Campos M, Andreatzi MA, Cruz AA. Prevalence of asthma symptoms among adolescents in Brazil: National Adolescent School-based Health Survey (PeNSE 2012). *Revista brasileira de epidemiologia = Brazilian journal of epidemiology*. 2014;17 Suppl 1:106-15.
63. Rios S, Rosas M, Machado PPP. A Exposição ao Fumo Passivo e os Hábitos Tabágicos Numa Escola Secundária. *International Journal of Clinical and Health Psychology*. 2005;5(1):143-60.
64. Gilliland FD, Li YF, Peters JM. Effects of maternal smoking during pregnancy and environmental tobacco smoke on asthma and wheezing in children. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001;163(2):429-36.
65. Carvalho LMT, Pereira EDB. Morbidade respiratória em crianças fumantes passivas. *J Pneumol* 2002;28(1):8-14.



66. Henschen M, Frischer T, Pracht T, Spiekerkötter E, Karmaus W, Meinert R, et al. The internal dose of passive smoking at home depends on the size of the dwelling. *Environmental research*. 1997;72(1):65-71.
67. Slattery ML, Hunt SC, French TK, Ford MH, Williams RR. Validity of cigarette smoking habits in three epidemiologic studies in Utah. *Preventive medicine*. 1989;18(1):11-9.
68. Al-Akour N, Khader YS. Quality of life in Jordanian children with asthma. *International journal of nursing practice*. 2008;14(6):418-26.
69. Zandieh F, Moin M, Movahedi M. Assessment of quality of life in Iranian asthmatic children, young adults and their caregivers. *Iranian journal of allergy, asthma, and immunology*. 2006;5(2):79-83.
70. Juniper EF, Guyatt GH, Feeny DH, Ferrie PJ, Griffith LE, Townsend M. Measuring quality of life in children with asthma. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 1996;5(1):35-46.
71. Nogueira KT, Silva JR, Lopes CS. Quality of life of asthmatic adolescents: assessment of asthma severity, comorbidity, and life style. *Jornal de pediatria*. 2009;85(6):523-30.
72. de Carvalho Ribeiro FA, de Moraes MK, de Moraes Caixeta JC, da Silva JN, Lima AS, Parreira SL, et al. [Perception of parents about second hand smoke on the health of their children: an ethnographic study]. *Revista paulista de pediatria : orgao oficial da Sociedade de Pediatria de Sao Paulo*. 2015;33(4):394-9.