

ISSN 2675-276X

Health  
and  
Biosciences



**Volume 6, Número 4**  
**Dezembro de 2025**

# ***Health and Biosciences***

***Dezembro de 2025***

***Volume 6, Número 4***

**Editor-Chefe**

Marco Antônio Andrade de Souza (UFES, São Mateus, ES, Brasil)

**Editores Associados**

Adriana Nunes Moraes Partelli (UFES, São Mateus, ES, Brasil)  
Ana Paula Costa Velten (UFES, São Mateus, ES, Brasil)  
Anelise Andrade de Souza (UFOP, Ouro Preto, MG, Brasil)  
Débora Barreto Teresa Gradella (UFES, São Mateus, ES, Brasil)  
Diego Guimarães Florêncio Pujoni (UFMG, Belo Horizonte, MG, Brasil)  
Elisa Mitsuko Aoyama (UFES, São Mateus, ES, Brasil)  
Fabiana Vieira Lima (UFES, São Mateus, ES, Brasil)  
Flávia Dayrell França (UFES, São Mateus, ES, Brasil)  
Gracielle Ferreira Andrade (UFES, São Mateus, ES, Brasil)  
Hudson Alves Pinto (UFMG, Belo Horizonte, MG, Brasil)  
Karina Carvalho Mancini (UFES, São Mateus, ES, Brasil)  
Marcelo Antônio Oliveira (UFES, São Mateus, ES, Brasil)  
Marco Antônio Andrade de Souza (UFES, São Mateus, ES, Brasil)  
Paola Rocha Gonçalves (UFES, São Mateus, ES, Brasil)  
Ricardo Andrade Barata (UFVJM, Diamantina, MG, Brasil)  
Sandro Eugênio Pereira Gazzinelli (COLÉGIO MILITAR, Belo Horizonte, MG, Brasil)  
Valquíria Camin de Bortoli (UFES, São Mateus, ES, Brasil)

**Universidade Federal do Espírito Santo**

Reitor: Eustáquio Vinícius Ribeiro de Castro

Vice-Reitor: Sonia Lopes Victor

**Centro Universitário Norte do Espírito Santo**

Diretor: Luiz Antonio Fávero Filho

Vice-Diretora: Vivian Estevan Cornélio

**Departamento de Ciências da Saúde**

Chefe: Marco Antônio Andrade de Souza

Subchefe: Débora Barreto Teresa Gradella

**Projeto Gráfico e Diagramação**

Marco Antônio Andrade de Souza

**Capa**

Pixabay Licence

**Acesso na internet**

<https://periodicos.ufes.br/healthandbiosciences>

**Endereço para correspondência**

Centro Universitário Norte do Espírito Santo  
Rodovia Governador Mário Covas, Km 60, s/n  
Bairro Litorâneo, CEP 29.932-540  
São Mateus, ES, Brasil  
Fone: (27) 3312-1544  
E-mail: [healthandbiosciences@ufes.br](mailto:healthandbiosciences@ufes.br)

Health and Biosciences - HB

Departamento de Ciências da Saúde, Centro Universitário Norte do Espírito Santo,  
v.6, n.4 (Dezembro, 2025). São Mateus: DCS/CEUNES (2025)

Quadrimestral - ISSN 2675-276X (online)

1. Ciências Farmacêuticas. 2. Ciências Biológicas. 3. Ciências da Saúde. 4. Ensino.

## SUMÁRIO

Editorial.....	4
<i>Repositioning Anatomists in Nigeria for National Development: Challenges and Policy Perspectives, Beyond the Morgue and Classroom</i>	
<i>Enoghase et al.</i> .....	5
<i>KAP Study Assessing Infection Prevention Among Healthcare Professionals in the Western Region, Saudi Arabia</i>	
<i>Gaber et al.</i> .....	19
<i>Fundamentos da Terapia Gênica baseada em vetores virais - Revisão da Literatura</i>	
<i>Filho et al.</i> .....	36
<i>Impacto da partição de comprimidos de clonazepam: uma avaliação comparativa</i>	
<i>Pereira &amp; Oliveira</i> .....	64

## Editorial

Desde a sua criação, em 2020, a revista Health and Biosciences tem se consolidado como um importante instrumento de fortalecimento e difusão do conhecimento científico nas áreas da saúde e das ciências biológicas. A revista assumiu um papel estratégico ao oferecer um espaço qualificado para a publicação de pesquisas científicas relevantes, atuais e socialmente comprometidas e ao longo de sua trajetória tem contribuído, significativamente, para o avanço científico ao publicar estudos que abrangem diferentes campos das biosciências, promovendo uma abordagem interdisciplinar e integrativa. Desde os seus primeiros volumes, a revista vem estimulando a produção científica, valorizando pesquisas originais, revisões sistemáticas e trabalhos que ampliam a compreensão de processos biológicos, doenças, estratégias de prevenção e inovações tecnológicas aplicadas à saúde.

Sua atuação contínua reafirma a importância da divulgação científica de qualidade como base para o progresso da ciência e para a melhoria da saúde e da qualidade de vida da sociedade.

Nesse sentido, ao convidar pesquisadores, docentes e profissionais da área da saúde e das ciências biológicas a submeterem seus trabalhos científicos, a revista Health and Biosciences oferece a oportunidade de divulgar suas pesquisas em um periódico comprometido com o rigor científico, a avaliação por pares e a ampla disseminação do conhecimento. Junte-se a nós!!!

**Marco Antônio Andrade de Souza**

## Repositioning Anatomists in Nigeria for National Development: Challenges and Policy Perspectives, Beyond the Morgue and Classroom

---

*Joseph Raymond Enoghase<sup>1</sup>, JohnFavour Ehijiagbon Aig-Unuigbe<sup>1</sup>, Ilefeghian Brownson Osarinmwian<sup>1</sup>, Christabel Chioma Onyemechi<sup>1</sup>, Adaeze Christabel Olisemeke<sup>1</sup>*

---

<sup>1</sup>Department of Anatomy, School of Basis Medical Sciences, University of Benin, Nigeria

Corresponding author: Joseph Raymond Enoghase

University of Benin, Department of Anatomy

P.M.B. 1154, Ugbowo, Postal Code: 300103

Benin City, Edo State, Nigeria

Phone number: +234(0)8075282878

Email: [joseph.enoghase@bmedsci.uniben.edu](mailto:joseph.enoghase@bmedsci.uniben.edu)

**Submitted on 07/27/2025**

**Accepted on 11/06/2025**

DOI: <https://doi.org/10.47456/hb.v6i4.49510>

**ABSTRACT**

Anatomists in Nigeria continue to be perceived primarily as educators and custodians of cadavers—roles rooted in colonial medical traditions. This limited view has obscured the wider relevance of anatomical science in national development. In contrast, global practice now positions Anatomists as integral contributors to surgical training, forensic investigation, biomedical innovation, and public-health research. This paper, titled *Repositioning Anatomists in Nigeria for National Development: Challenges and Policy Perspectives, Beyond the Morgue and Classroom*, critically examines the socio-institutional and legal factors that confine Nigerian Anatomists to narrow professional roles. It adopts a narrative literature review and policy-analysis approach to evaluate global best practices, identify structural barriers, and propose actionable reforms for Nigeria. Key findings reveal persistent stereotypes, outdated curricula, inadequate policy recognition, and the continued enforcement of the obsolete Anatomy Act 1933, while the proposed Anatomy Bill 2021, which would empower Anatomists through professional regulation and broader practice rights remains unpassed. The paper calls for curriculum modernization, policy advocacy, interprofessional collaboration, and the establishment of a functional Anatomy Council of Nigeria. Repositioning the discipline beyond the morgue and classroom is essential for integrating Anatomists into clinical, forensic, research, and technological sectors. Doing so will not only elevate the profession but also strengthen Nigeria's healthcare, innovation, and scientific-development capacity for the 21st century.

**Keywords:** anatomy education; professional development; forensic application; biomedical innovations; health policy reform; Nigeria.

## INTRODUCTION

Anatomy is the foundational science of all medical and health-related professions. A robust understanding of the human body's structure underpins accurate diagnosis, effective surgery, forensic investigation, and cutting-edge research (TAYLOR et al., 2018). However, in Nigeria, Anatomists are frequently stereotyped as limited to mortuary work or academic classrooms, while other health professionals - such as medical doctors, nurses, pharmacists, and radiographers - are viewed as more essential to healthcare delivery. This narrow perception persists despite global trends showing Anatomists thriving in diverse, impactful roles (UDEH et al., 2023).

Repositioning Anatomists beyond the morgue and classroom is essential for Nigeria's medical education quality, clinical excellence, forensic capacity, and biomedical innovation. This paper identifies the roots of this professional discrimination, illustrates the expanded scope of Anatomy globally, and proposes actionable strategies for repositioning Anatomists as indispensable players in national development.

## BACKGROUND AND SIGNIFICANCE

### *Historical Context*

Traditionally, Anatomy training focused on cadaveric dissection, with Anatomists acting primarily as custodians of dead bodies and lecturers (BERESHEIM, 2024). In colonial and early post-colonial Nigeria, medical curricula modeled British systems, reinforcing a limited view of Anatomy as purely academic. Over time, this perception solidified into structural barriers: few hospitals or research institutions formally employ Anatomists outside teaching roles, and there is scant integration into clinical or forensic teams (WILSON et al., 2020).

Globally, the evolution of Anatomy has mirrored technological and clinical advances, transitioning from purely descriptive dissection in the 19th century to applied and digital anatomy in the 21st century. This shift has redefined the Anatomist's identity from academic teacher to interdisciplinary biomedical professional.

### *Global Evolution of Anatomy*

Internationally, the discipline has shifted toward applied and interdisciplinary practice. In the UK and US, Anatomists work alongside surgeons, radiologists, and pathologists to deliver advanced surgical training, develop simulation tools, and innovate in tissue engineering and regenerative medicine (WICRAMASINGHE et al., 2022; CORNEJO et al., 2022). Forensic Anatomists are central to human identification in mass disasters and complex crime scenes (VASWANI et al., 2024). Biomedical Anatomists collaborate with engineers to design prosthetics and medical devices, while educational Anatomists lead the development of VR and 3D learning resources (CORNEJO et al., 2022; PEZZINO et al., 2025).

These examples highlight a significant gap between Nigeria's static perception of Anatomy and its evolving global scope.

### ***The Gap This Study Addresses***

Despite Anatomy's relevance, Nigerian Anatomists remain professionally under-recognized due to entrenched misconceptions, inadequate policy frameworks, limited practical training, and lack of public awareness (WILSON et al., 2020; OWOLABI et al., 2022). This paper addresses this gap by advocating for the full integration of Anatomists into clinical, forensic, research, and technological domains to maximize their contributions to healthcare quality, research output, and national development.

## **METHODOLOGY**

This article adopts a narrative literature review and policy-analysis approach. Relevant peer-reviewed publications, reports of the Anatomical Society of Nigeria, and international policy documents were reviewed to identify global best practices in anatomy education, research, and professional regulation. Emphasis was placed on their applicability to the Nigerian context, highlighting gaps in existing frameworks such as the Anatomy Act 1933 and proposing actionable strategies for reform.

### ***Current Challenges in Nigeria***

#### ***1. Persistent Stereotypes***

The belief that Anatomists are only suited to manage corpses or teach theory diminishes their potential contributions. This view is reinforced by poor public understanding and institutional biases.

## ***2. Limited Career Pathways***

Unlike doctors or medical laboratory scientists, Anatomists have few opportunities for clinical practice, forensic work, or industry placements. Most end up as lecturers without clear progression beyond academia.

## ***3. Policy and Regulatory Gaps***

The Medical and Dental Council of Nigeria (MDCN) and related bodies lack explicit policies recognizing Anatomists as core healthcare or forensic professionals. As a result, they are excluded from multidisciplinary hospital teams or forensic units.

## ***4. Outdated Curricula***

Many universities still emphasize theoretical gross anatomy without practical modules in radiological anatomy, clinical anatomy, forensic anthropology, or medical device design.

## ***5. Lack of Infrastructure and Funding***

Dissection labs are underfunded; advanced tools like plastination, 3D printing, or VR dissection tables are rare in Nigerian institutions.

## ***Local Context and Emerging Efforts in Nigeria***

Although formal recognition of applied or clinical anatomy roles is still limited, several Nigerian universities have begun integrating modern perspectives into their programmes. For instance, the University of Ibadan offers postgraduate tracks that include Genetics and Forensic Anatomy, reflecting a growing awareness of applied anatomy in research and medico-legal contexts. Other institutions have initiated internal projects on cadaver preservation, embalming safety, and anatomical research methods aimed at improving teaching quality and compliance with ethical standards. These efforts, though still modest, demonstrate a gradual shift toward

applied anatomy education and underscore the readiness of Nigerian Anatomists to expand their professional roles once an updated regulatory framework is implemented.

These systemic issues underscore the urgent need for coordinated policy, educational, and infrastructural reforms addressed in the subsequent recommendations. Aligning these actions with Nigeria's broader health and educational goals will help integrate Anatomists more effectively into national development efforts

### ***Contemporary Global Practices: What Nigeria Can Learn***

Globally, the practice of Anatomy has evolved into a dynamic, applied science that cuts across clinical care, forensic investigation, biomedical research, and technological innovation. Countries that have expanded the role of Anatomists provide strong models for Nigeria to adapt.

#### ***1. Clinical Anatomy and Surgical Innovation***

In the United Kingdom, Clinical Anatomists work closely with surgeons to develop advanced dissection workshops, run surgical simulation centers, and design pre-operative planning modules. The Royal College of Surgeons of England, for instance, integrates Anatomists into surgical skills courses that improve patient safety and trainee competence (WICKRAMASINGHE et al., 2022). A practical scenario is a Clinical Anatomist preparing a customized cadaveric model for maxillofacial surgeons planning a complex tumor resection, reducing intraoperative complications.

This expanded clinical collaboration underscores the Anatomist's indispensable role as a surgical educator and research partner. By analyzing anatomical variations, coordinating dissection-based training, and developing imaging-assisted surgical guides, Anatomists directly contribute to improving operative precision, patient safety, and residency outcomes (WICKRAMASINGHE et al., 2022).

#### ***2. Forensic Anatomy and Medico-Legal Services***

In South Africa, Anatomists have played critical roles in post-apartheid exhumations and the identification of missing persons (VASWANI et al., 2024). For example, Anatomists trained in forensic anthropology assisted in uncovering mass graves and identifying skeletal remains, offering closure to families and supporting justice processes. In the United States,

Anatomists are vital members of medico-legal teams, applying osteology and comparative morphology to solve homicide cases and mass disasters (DEKOSTER, 2021). A realistic scenario is an Anatomist analyzing skeletal trauma patterns to determine the cause of death in a criminal investigation.

In these settings, Anatomists serve as the bridge between biological structure and legal evidence. Their expertise in skeletal morphology, trauma pattern analysis, and post-mortem reconstruction provides objective data crucial for court testimony and humanitarian investigations. This professional engagement positions Anatomy as an essential discipline in national security, disaster management, and justice delivery (VASWANI et al., 2024).

### ***3. Biomedical Research and Regenerative Medicine***

At leading universities like Harvard, Anatomists partner with stem cell biologists and bioengineers to develop bioartificial organs, tissue grafts, and anatomical scaffolds (CORNEJO et al., 2022). For instance, Atala (2020), engineered tissue for bladder augmentation by combining surgical anatomy with stem cell technology. A practical scenario would involve a Clinical Anatomist collaborating with bioengineers to design a 3D-printed scaffold for cartilage regeneration in osteoarthritis patients.

Through such partnerships, Anatomists contribute foundational knowledge of tissue microarchitecture, vascularization, and organ morphology that guides the design of bioengineered scaffolds and prosthetic models. Their integration within multidisciplinary research teams ensures anatomical accuracy and translational relevance in regenerative medicine (ATALA, 2020; CORNEJO et al., 2022).

### ***4. Medical Education Technology and Innovation***

Modern Anatomists lead the development of virtual dissection tables, 3D holographic anatomy, and plastinated cadaver models for sustainable teaching. Monash University in Australia developed the world's first plastinated prosection bank, allowing medical schools with limited cadaver access to provide realistic anatomy training (PEZZINO et al., 2025). A scenario could be a Nigerian medical school partnering with international institutions to develop digital anatomy banks, enabling students in resource-limited settings to access high-quality dissection content.

Anatomists lead the pedagogical design and validation of these digital resources, ensuring that virtual and augmented platforms replicate the tactile and spatial fidelity of traditional dissection. By combining educational psychology with technological innovation, they enhance student engagement, retention, and ethical sustainability in anatomy teaching (PEZZINO et al., 2025).

### ***5. Ergonomics and Occupational Health***

In Japan, Anatomists contribute to research on workplace ergonomics, informing the design of furniture, factory workflows, and injury prevention strategies (TUBBS et al., 2009). This research has reduced musculoskeletal disorders among workers and improved productivity. Nigerian Anatomists could apply similar approaches by partnering with industries and occupational health teams to address the high burden of postural and repetitive strain injuries among factory workers and office staff.

Within this interdisciplinary domain, Anatomists analyze musculoskeletal biomechanics, posture, and functional anatomy to design safer work environments and reduce occupational injuries. Their collaboration with industrial engineers and physiotherapists demonstrates the discipline's applied value beyond medical schools, extending into national productivity and workplace health policy (TUBBS et al., 2009).

These global practices show that Anatomists, when properly integrated and empowered, are indispensable across multiple sectors.

### ***Opportunities for Nigerian Anatomists***

The examples above not only illustrate Anatomy's evolving global relevance but also provide a template Nigeria can adapt within its existing educational and health structures. Integrating these models requires context-specific adjustments to policy, training, and resource allocation.

Drawing lessons from global examples, Nigerian Anatomists can expand their impact through:

- **Clinical Integration:** Partnering with surgical teams for advanced dissection, variation analysis, and simulation-based training (WICKRAMASINGHE et al., 2022).
- **Forensic Services:** Establishing forensic anthropology units within police crime labs

and disaster victim identification teams (VASWANI et al., 2024).

- **Biomedical Research:** Leading translational studies in tissue engineering and regenerative medicine (CORNEJO et al., 2022).
- **Educational Innovation:** Creating virtual dissection labs and 3D anatomical models for modern teaching (PEZZINO et al., 2025).
- **Public Health:** Contributing to ergonomics, injury prevention, and occupational health interventions (TUBBS et al., 2009).

## ***Legal Framework and Professional Empowerment of Nigerian Anatomists***

### ***1. Current Legal Constraint: The Anatomy Act of 1933***

The practice of Anatomy in Nigeria continues to be regulated under the *Anatomy Act 1933* (Cap. 17, Laws of the Federation of Nigeria), a colonial-era legislation enacted on 30 March 1933. The Act's provisions are narrowly focused on licensing schools of anatomy, authorizing the use of cadavers for teaching, and prescribing penalties for misuse of human remains (LAWGLOBALHUB, 2022).

Key restrictive clauses include:

- **Section 2** – Empowers the Minister of Health to grant licences to practise anatomy only within approved “schools of anatomy,” thus confining practice to a purely academic setting.
- **Section 3** – Allows the use of human bodies for anatomical examination under limited conditions, primarily for educational purposes.
- **Section 5** – Requires official certification before a body may be removed for anatomical study, emphasizing regulatory control of cadavers rather than professional development.
- **Section 11** – Provides penalties (up to three months’ imprisonment or ₦100 fine) for contraventions, illustrating the Act’s disciplinary rather than developmental intent.

This outdated framework does not:

1. Establish a regulatory council for anatomists;

2. Recognize applied or professional roles such as forensic, clinical, or biomedical anatomy;
3. Address modern innovations like virtual dissection, body donation programs, or digital-anatomy technologies; and
4. Provide a platform for continuing professional education or certification.

Consequently, the 1933 Act confines Nigerian anatomists to cadaver handling and classroom instruction, leaving no legal room for their integration into contemporary healthcare, forensic, or research systems (ASN, 2021).

## **2. Proposed Reform: The Anatomy Bill 2021 (“Anatomy Law 2023”)**

In response to these constraints, the Anatomical Society of Nigeria spearheaded the *Anatomy Bill 2021*, intended to repeal the obsolete 1933 Act and establish the **Anatomy Council of Nigeria**. The Bill, submitted to the National Assembly and still pending passage as of 2025, seeks to modernize the profession and empower anatomists to assume multidisciplinary roles (ASN, 2021).

The Bill’s key empowering provisions include:

- **Section 1-5** – Establishment of the *Anatomy Council of Nigeria* to regulate anatomy education, practice, and ethics.
- **Section 39** – Broadened definition of “Anatomy practice” to include teaching, biomedical and forensic research, and service delivery in anatomy laboratories nationwide.
- **Sections 40-45** – Provision for professional registration, licensing, and continuous professional development of anatomists.
- **Section 54** – Penalties for interference with Council functions, including imprisonment of not less than five years for violations.

If enacted, the Bill would formally recognize anatomists as biomedical professionals, provide a self-regulating body, and integrate them into clinical and research frameworks at par with other health-science disciplines.

## ***1. Implications and the Way Forward***

The persistence of the 1933 Act restricts professional mobility and recognition, while the non-passage of the 2021 Bill delays the evolution of anatomical practice in Nigeria. Without an updated law, anatomists remain legally confined to academic dissection despite their qualifications for roles in forensic analysis, surgical simulation, regenerative research, and public-health innovation. Passing the new Anatomy Bill is thus a legal and developmental imperative for Nigeria's biomedical and educational advancement.

### ***Recommendations and Call to Action***

#### ***1. Policy Reforms***

The Medical and Dental Association of Nigeria (MDCN) and National Universities Commission should create frameworks to formally recognize Anatomists' expanded roles in healthcare, forensic science, and research.

#### ***2. Curriculum Development***

Universities should update Anatomy curricula to include modules in clinical anatomy, radiological anatomy, forensic anthropology, plastination, and bioinformatics.

#### ***3. Capacity Building***

Offer continuing professional development and scholarships for specializations abroad, enabling skill transfer.

#### ***4. Student Engagemen***

To cultivate early interest in applied anatomy, students should participate in innovation projects such as 3D model creation, digital-anatomy research, and community-based forensic outreach. Establishing student chapters within the Anatomical Society of Nigeria can further strengthen professional identity and mentorship pipelines.

#### ***5. Infrastructure Investment***

Fund modern dissection labs, simulation centers, and VR/3D printing units.

## **6. *Economic Feasibility and Funding Strategies***

Implementing these reforms requires sustainable financing. Nigerian universities can access TETFUND research grants, National Research Fund (NRF), and international cooperation programs such as DAAD or Erasmus +. Public–private partnerships with teaching hospitals, VR-technology firms, and biomedical start-ups can also reduce costs through shared infrastructure. A phased approach, beginning with affordable digital resources before high-cost laboratories will ensure progressive adoption within available budgets.

Beyond public education, Nigerian Anatomists should actively engage with policy-making processes through professional associations and representation in health councils. This advocacy ensures recognition of their rights and obligations within multidisciplinary healthcare systems and contributes to the formulation of national policies that reflect the evolving roles of Anatomists.

## **7. *Public Awareness***

The Anatomical Society of Nigeria should lead advocacy campaigns showcasing the diverse relevance of Anatomists.

## **8. *Interprofessional Collaboration***

Encourage joint workshops, research, and practice with surgeons, forensic pathologists, engineers, and public health experts to break down professional silos.

## **CONCLUSION**

Nigerian Anatomists have the capacity to transcend traditional academic and mortuary boundaries through collaborative reform and innovation. With structured policy support, targeted training, and interdisciplinary engagement, they can progressively assume leadership roles in surgical training, forensic science, biomedical research, and public health.

## REFERENCES

1. ASN. ANATOMICAL SOCIETY OF NIGERIA. Anatomy Act 2021: A Bill to Repeal the Anatomy Act 1933 and Establish the Anatomy Council of Nigeria. Available from: <https://www.asnng.com/public/documents/ANATOMY%20BILL%202021%20FINAL.pdf> Accessed on November 9, 2025.
2. ATALA A. Bladder tissue engineering: the past and the future. *Urol* 145: 337-338, 2020. doi: 10.1016/j.urology.2020.04.020.
3. BERESHEIM AC. Historical and Modern Human Dissection Practices for Anatomy Education. In: CAMPANACHO V, CARDOSO FA. Coming of Age: Ethics and Biological Anthropology in the 21st Century, 2024. Archaeopress. <https://doi.org/10.2307/jj.19307130>.
4. CORNEJO J, CORNEJO-AGUILAR JA, VARGAS M, HELGUERO CG, MILANEZI DE ANDRADE R, TORRES-MONTOYA S, ASENSIO-SALAZAR J, RIVERO CALLE A, MARTÍNEZ SANTOS J, DAMON A, QUIÑONES-HINOJOSA A, QUINTERO-CONSUEGRA MD, UMAÑA JP, GALLO-BERNAL S, BRICEÑO M, TRIPODI P, SEBASTIAN R, PERALES-VILLARROEL PP, DE LA CRUZ-KU G, MCKENZIE T, ARRUARANA VS, JI J, ZULUAGA L, HAEHN DA. PAOLI A, VILLA JC, MARTINEZ R, GONZALEZ C, GROSSMANN RJ, ESCALONA G, CINELLI I, RUSSOMANO T. Anatomical Engineering and 3D printing for surgery and medical devices: International review and future exponential innovations. *BioMed Res Int* 2022, doi: 10.1155/2022/6797745.
5. DEKOSTER K. The Anatomy of a Medico-Legal System. Medical Practitioners and the Investigation of Suspicious Deaths in Early Modern Flanders. *C@hiers du CRHiDI Histoire, droit, institutions, société* 43: 1332, 2021.
6. LAWGLOBALHUB. Anatomy Act 1933 (Cap 17 Laws of the Federation of Nigeria), 2022. Available from: <https://www.lawglobalhub.com/anatomy-act-1933/>. Accessed on November 9, 2025.
7. OWOLABI JO, OLATUNJI SY, ADETUNJI AE, TIJANI AA. Anatomy education: perceptions and experiences of Nigerian anatomists towards contributing to programme and career advancements. *Health* 14(9): 996-1019, 2022.
8. PEZZINO S, LUCA T, CASTORINA M, PULEO S, CASTORINA S. Transforming Medical Education Through Intelligent Tools: A Bibliometric Exploration of Digital

- Anatomy Teaching. *Educ. Sci.*15(3): 346, 2025. <https://doi.org/10.3390/educsci15030346>.
9. TAYLOR AM, DIGGLE P, WESSELS Q. What do the public know about anatomy? Anatomy education to the public and the implications. *Anat Sci Educ*, 11(2): 117-123, 2018.
  10. TUBBS RS, LOUKAS M, KATO D, ARDALAN MR, SHOJA MM, GADOL AAC. The evolution of the study of anatomy in Japan. *Clin Anat* 22(4): 425-435, 2009.
  11. UDEH FC, IKWUKA AO, NWANDU TC, EWUNONU EO, EGWU OA, EZINWA GA, ANAETOR ISC. (2023). Human Anatomy Education: Knowledge, attitude, perception and challenges encountered by medical and nursing students in two Gambian Universities. *JTEL* 1(3): 29-38, 2023.
  12. VASWANI V, CAENAZZO L, CONGRAM D. (2024). Corpse identification in mass disasters and other violence: the ethical challenges of a humanitarian approach. *Forensic Sci Res* 9(1): owad048, 2024. <https://doi.org/10.1093/fsr/owad048>.
  13. WICKRAMASINGHE N, THOMPSON BR, XIAO J. The opportunities and challenges of digital anatomy for medical sciences: narrative review. *JMIR Med Educ* 8(2): e34687. doi: 10.2196/34687.
  14. WILSON AB, NOTEBAERT AJ, SCHAEFER AF, MOXHAM BJ, STEPHENS S, MUELLER C, LAZARUS MD, KATRIKH AZ, BROOKS WS. (2020). A look at the anatomy educator job market: Anatomists remain in short supply. *Anat Sci Educ* 13(1): 91-101, 2020.

## KAP Study Assessing Infection Prevention Among Healthcare Professionals in the Western Region, Saudi Arabia

---

*Dalia Gaber<sup>1</sup>, Hanaa Bali<sup>1</sup>, Eman Aljohani<sup>1</sup>, Mansour Al-Johani<sup>1</sup>, Safaa Mashhadis<sup>1</sup>, Eman Hamed<sup>2</sup>*

---

<sup>1</sup>Clinical Pharmacy Program, College of Health Sciences and Nursing, Al-Rayan National College, Madina, Saudi Arabia

<sup>2</sup>Clinical Pharmacy department, college of pharmacy, King Abdul-Azizi University, Jeddah, Saudi Arabia

Corresponding author: Dalia Gaber

Al-Rayan National College, Clinical Pharmacy Program

College of Health Sciences and Nursing

Madina, Saudi Arabia, 42541

Phone number: +966-1-48215555

Email: [da.gaber@amc.edu.sa](mailto:da.gaber@amc.edu.sa)

**Submitted on 08/25/2025**

**Accepted on 11/06/2025**

DOI: <https://doi.org/10.47456/hb.v6i4.49851>

**ABSTRACT**

Healthcare-associated infections (HAIs) remain a significant global health concern, contributing to increased morbidity, prolonged hospital stays, and rising healthcare costs. Adherence to infection prevention and control (IPC) practices by healthcare workers (HCWs) is critical to reducing these risks. To evaluate the knowledge, attitudes, and practices (KAP) of HCWs in the Western Region of Saudi Arabia regarding IPC. A cross-sectional survey was conducted among 780 HCWs, including physicians, nurses, pharmacists, and allied health staff from multiple hospital departments. Data were collected using a structured questionnaire assessing demographics, knowledge, attitudes, and practices toward IPC. Descriptive statistics and logistic regression analysis were performed to identify predictors of compliance. Most participants demonstrated good knowledge of hand hygiene (92%) and WHO IPC guidelines (88%), though gaps persisted in knowledge of sterilization protocols (68%). Attitudes were generally positive, with 88% identifying IPC as highly important and 84% emphasizing the role of leadership support. However, practices were inconsistent: 80% reported updating practices according to new IPC guidelines, only 56% conducted regular IPC assessments, and just 20% consistently reported non-compliance. Logistic regression analysis showed that availability of PPE (OR = 3.6), prior IPC training (OR = 2.0), confidence in applying IPC measures (OR = 2.5), and longer work experience (OR = 2.8) were significant predictors of adherence. HCWs in Western Saudi Arabia demonstrate strong knowledge and positive attitudes toward IPC but suboptimal compliance in practice. Continuous training, supportive leadership, and systematic institutional audits are essential to strengthen adherence and reduce the burden of HAIs.

**Keywords:** infection prevention and control-IPC; healthcare-associated infections-HAIs; knowledge, attitudes, practices-KAP; healthcare workers; Saudi Arabia.

## INTRODUCTION

Healthcare-associated infections (HAIs) remain a major public health challenge worldwide, despite the continuous advancements in healthcare systems and medical technologies (AL-QAHTANI, 2023; ALSHAGRAWI & ALHODAITHY, 2024). These infections contribute substantially to patient morbidity, mortality, and healthcare costs, prolonging hospital stays and straining already burdened health systems. According to the World Health Organization (WHO), HAIs affect between 5.7% and 19.1% of hospitalized patients globally, with higher prevalence in low- and middle-income countries compared to high-income settings. Even in developed countries, such as the United States and European nations, prevalence rates of 3–7% remain a persistent concern. In the Middle East, including Saudi Arabia, evidence suggests that HAIs continue to pose a substantial burden on both healthcare facilities and the wider community (WHO, 2023; TARTARI et al., 2024)

The impact of HAIs extends beyond individual patient outcomes. They place significant economic pressure on hospitals due to increased treatment costs, extended hospitalization, and reduced workforce productivity (GAREEBALLAH et al., 2022; ALSHAGRAWI & ALHODAITHY, 2024; ALTHIYABI et al., 2024; TARTARI et al., 2024). Furthermore, the rise of antimicrobial resistance (AMR) compounds the problem, as infections become more difficult to treat. Global estimates suggest that by 2050, AMR could result in 10 million deaths annually and cost the global economy up to USD 100 trillion. Preventing HAIs through robust infection prevention and control (IPC) practices is, therefore, a critical strategy for reducing the impact of both HAIs and AMR (ALHUMAID et al., 2021).

Healthcare workers (HCWs) play a central role in implementing IPC measures. Simple practices such as proper hand hygiene, correct and consistent use of personal protective equipment (PPE), sterilization of equipment, safe injection practices, and effective environmental cleaning have been shown to significantly reduce infection transmission (ALSHAMMARI et al., 2019; AL-QAHTANI, 2023). However, compliance with these practices is often inconsistent and influenced by factors such as knowledge, workload, access to PPE, organizational support, and workplace culture. For example, studies have revealed that even when HCWs recognize the importance of hand hygiene, actual adherence rates remain suboptimal, especially during peak workloads or emergencies (ALSABAANI et al., 2022; IYER et al., 2023; ALSULAMI et al., 2025).

In Saudi Arabia, several studies have investigated HCWs' knowledge and practices regarding infection control, but findings are variable. Some studies report good levels of awareness, while others highlight critical gaps, particularly in hand hygiene compliance, reporting of incidents, and participation in routine audits. For instance, Al-Qahtani (2023) reported strong awareness but inconsistent hand hygiene adherence among nurses in Najran (AL-QAHTANI, 2023). Similarly, GAREEBALLAH et al. (2022) found that radiographers in Saudi Arabia showed adequate theoretical knowledge but limited practical compliance with IPC protocols (GAREEBALLAH et al., 2022). These inconsistencies highlight the importance of identifying contextual barriers to compliance, which may include inadequate training, insufficient PPE, or limited institutional leadership support.

Assessing the knowledge, attitudes, and practices (KAP) of HCWs provides a structured way to understand the current state of IPC adherence and identify areas for targeted improvement. Knowledge reflects awareness of IPC guidelines, attitudes reflect motivation and perceived importance, and practices reflect actual compliance with recommended measures (ALQURASHI et al., 2023). Together, these dimensions form the foundation for designing interventions that can effectively strengthen IPC at both the individual and institutional levels (ABALKHAIL et al., 2021).

The Western Region of Saudi Arabia presents a unique context for IPC research, as it includes a wide range of healthcare facilities—both public and private—that serve large, diverse populations, including residents and seasonal visitors for religious pilgrimages. The high patient turnover and workload in these facilities create challenges for consistent IPC compliance, making this region an important setting for evaluating current practices (ABALKHAIL et al., 2022).

Therefore, the present study was conducted to evaluate the knowledge, attitudes, and practices of HCWs regarding IPC in the Western Region of Saudi Arabia. By identifying both strengths and gaps, this study aims to provide evidence that can guide policymakers, hospital administrators, and public health authorities in strengthening IPC policies, enhancing training, and improving healthcare worker compliance, ultimately reducing the burden of HAIs in the Kingdom (ABALKHAIL et al., 2022).

## METHODS

The study was conducted following the Declaration of Helsinki and approved by the Ethics Committee of the Faculty of Medicine, Al-Qassim University (Approval number, EMED 2536, February 19th, 2024).

### ***Study Design and Setting***

This study employed a descriptive cross-sectional survey design. Data were collected from healthcare workers employed in hospitals and clinics across the Western Region of Saudi Arabia in 2025. The region encompasses both public and private healthcare facilities, serving a diverse patient population (AL-TAWFIQ et al., 2013).

### ***Study Population and Sample Size***

The study included 780 HCWs, comprising physicians, nurses, pharmacists, and allied health professionals. Participants were recruited from a variety of departments, including emergency, internal medicine, surgery, and critical care. The sample size was determined using a standard formula for cross-sectional studies, with a 95% confidence interval and a 5% margin of error. An additional margin was added to account for potential non-response (TIMILSHINA; ANSARI; DAYAL, 2011; AL-TAWFIQ et al., 2013; ALSAREII, 2021).

### ***Sampling Method***

A multistage random sampling technique was used. First, healthcare facilities were randomly selected from different cities in the Western Region. Within each facility, departments were identified, and HCWs were randomly chosen to participate. This approach ensured proportional representation across professional categories and healthcare settings (ALSAREII, 2021).

### ***Data Collection Tool***

Data were collected using a structured, pre-tested questionnaire. The instrument consisted of four sections:

Demographics and professional background (age, gender, years of experience, qualification, department, prior IPC training, PPE availability); Knowledge (questions on hand hygiene, sterilization, isolation precautions, aseptic technique, and WHO guidelines); Attitudes (perceptions of IPC importance, confidence in implementation, leadership support, and

satisfaction with institutional protocols); Practices (use of PPE, hand hygiene compliance, training participation, reporting non-compliance, participation in audits, and updating IPC knowledge).

The questionnaire was adapted from validated IPC KAP surveys and reviewed by infection control specialists for content validity. A pilot test was conducted with 20 HCWs outside the study population to ensure clarity. Minor modifications were made before full distribution (TIMILSHINA; ANSARI; DAYAL, 2011; ALJOHANI et al., 2021).

### ***Data Collection Procedure***

Trained research assistants distributed the questionnaires in person and electronically, depending on facility preference. Participation was voluntary, and anonymity was maintained. Written informed consent was obtained from all participants prior to data collection.

### ***Statistical Analysis***

Data were entered into EpiData version 3.0 with double entry for validation, then analyzed using SPSS version 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Descriptive statistics (frequencies, percentages, means, and standard deviations) were used to summarize demographic and KAP variables. Associations between independent variables (e.g., demographic and professional characteristics) and IPC practices were examined using univariate and multivariate logistic regression. Variables with  $p < 0.10$  in univariate analysis were included in the multivariate model.

Odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (CI) were reported. Statistical significance was set at  $p < 0.05$  (TENNA et al., 2013).

### ***Ethical Considerations***

Ethical approval was obtained from the Medical Research Ethics Committee of the King Abdul-Aziz University, Saudi Arabia. All participants provided informed consent, and confidentiality of responses was strictly maintained.

## **RESULTS**

### ***Socio-Demographic Characteristics***

A total of 780 HCWs participated in this study. The mean age was 36.2 years (range 20–60), with females representing 64% of respondents. The majority were in the 30–40 age group (44%). Participants included general practitioners (16%), specialists (16%), pharmacists (36%), and nurses/allied health professionals (32%). Most respondents worked in emergency departments (60%), while 20% worked in inpatient wards and 20% in other units. PPE was reported as available to 84% of participants (Table 1).

**Table 1.** Demographic and Professional Characteristics of Participants (n = 780).

Variable	Categories	Frequency (N)	Percentage (%)
Gender	Male	281	36.0
	Female	499	64.0
Age Group	20–30	281	36.0
	30–40	343	44.0
	40–50	125	16.0
	50–60	31	4.0
Professional Qualification	General Practitioner	125	16.0
	Specialist	125	16.0
	Pharmacist	281	36.0
	Nurses & Allied Health	249	31.9
Working Department	Outpatient	0	0.0
	Ward	156	20.0
	Laboratory	0	0.0
	Emergency	468	60.0
	Others	156	20.0
PPE Availability	Present	655	84.0
	Absent	125	16.0

### ***Knowledge of IPC***

Knowledge was high overall (Table 2). Most participants were familiar with standard precautions (92%) and WHO IPC guidelines (88%). Knowledge of recommended hand hygiene practices and isolation protocols was reported by 80% of respondents. However, only 68% correctly identified sterilization protocols, representing a notable gap in specific technical knowledge.

**Table 2.** Infection Prevention Knowledge (n = 780).

Question	Yes (N)	No (N)	Other/Unknown (N)	Yes (%)	No (%)
Received IP training?	624	156	0	80.0	20.0
Familiar with standard precautions?	718	62	0	92.1	7.9
Know recommended hand hygiene practices?	624	156	0	80.0	20.0
Know sterilization protocols?	530	250	0	68.0	32.1
Familiar with isolation precautions?	624	156	0	80.0	20.0
Familiar with aseptic technique?	624	156	0	80.0	20.0
Familiar with WHO IP guidelines?	686	94	0	88.0	12.1

***Attitudes Toward IPC***

Attitudes were strongly positive (Table 3). Nearly 9 in 10 participants (88%) considered IPC very important in healthcare settings, and 84% emphasized leadership support as crucial for compliance. Confidence levels were high, with 60% reporting being “very confident” in implementing IPC measures, while 36% felt “somewhat confident.”

**Table 3.** Attitudes Toward Infection Prevention (n = 780).

Question	Response Category	Frequency (N)	Percentage (%)
Importance of IP in healthcare settings	Very Important	686	88.0
	Somewhat Important	94	12.1
	Not Important	0	0.0
Confidence in implementing IP measures	Very Confident	468	60.0
	Somewhat Confident	281	36.0
	Not Confident	31	4.0
Perception of organizational prioritization	Yes	499	64.0
	No	281	36.0
Satisfaction with current IP protocols	Very Satisfied	343	44.0
	Satisfied	250	32.1
	Neutral	94	12.1
	Dissatisfied	62	7.9
	Very Dissatisfied	31	4.0
Importance of leadership support	Very Important	655	84.0
	Somewhat Important	125	16.0
	Not Important	0	0.0

***Practices of IPC***

Despite good knowledge and positive attitudes, practices were inconsistent (Table 4). While 80% reported modifying their practice according to updated IPC guidelines and 72% performed risk assessments before procedures, only 56% conducted regular IPC practice

assessments. Incident reporting was particularly low, with just 20% consistently reporting non-compliance. Participation in audits was limited, with 28% always involved and 32% sometimes involved. Regular review and updating of IPC knowledge was reported by less than half (32% always, 40% sometimes).

**Table 4.** Practices Regarding Infection Prevention (n = 780).

Question	Always (N)	Sometimes (N)	Rarely (N)	Never (N)	Always (%)	Sometimes (%)	Rarely (%)	Never (%)
Use PPE when required	468	187	94	31	60.0	24.0	12.1	4.0
Participate in IP training in the past year	562	0	0	218	72.1	0.0	0.0	28.0
Conduct regular IP practice assessments	437	0	0	343	56.0	0.0	0.0	44.0
Report incidents of non-compliance	156	218	250	156	20.0	28.0	32.1	20.0
Modify practice based on new IP guidelines	624	0	0	156	80.0	0.0	0.0	20.0
Participate in IP audits or evaluations	218	250	218	94	28.0	32.1	28.0	12.1
Perform risk assessment before procedures	562	0	0	218	72.1	0.0	0.0	28.0
Review and update knowledge on IP protocols	250	312	187	31	32.1	40.0	24.0	4.0

### **Logistic Regression Analysis**

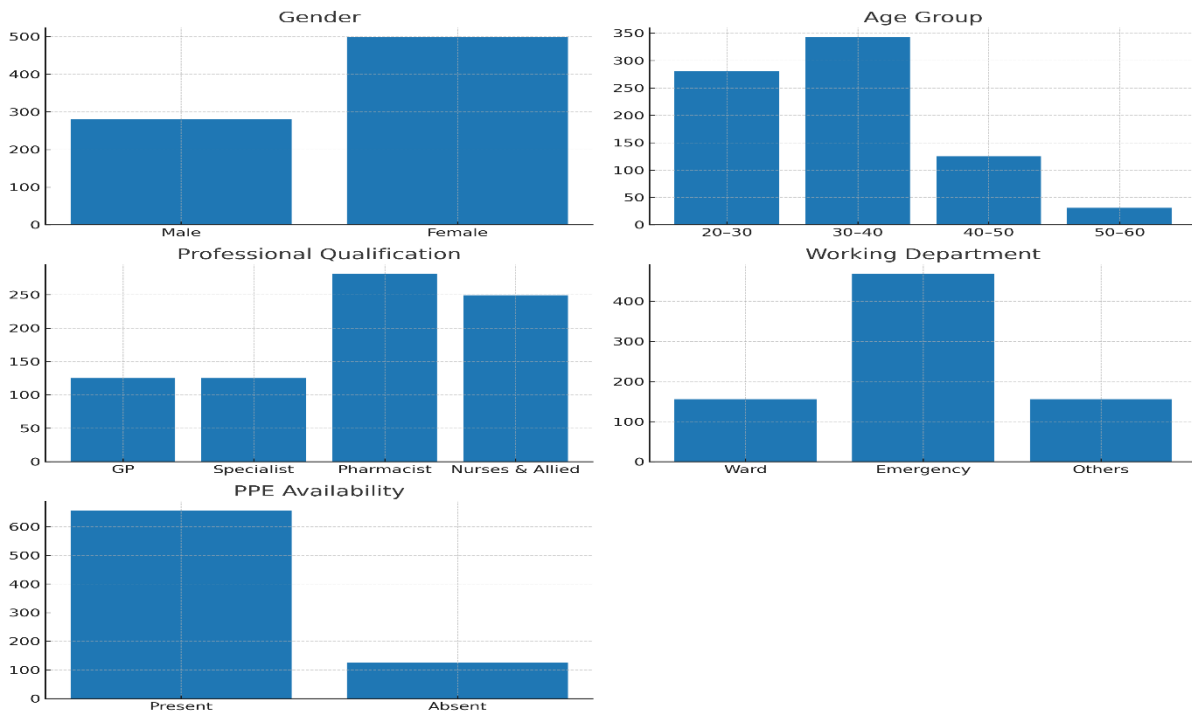
Multivariate logistic regression (Table 5) identified key predictors of adherence to IPC practices. Availability of PPE (OR = 3.6,  $p = 0.001$ ), participation in IPC training (OR = 2.0,  $p = 0.015$ ), confidence in implementing IPC measures (OR = 2.5,  $p = 0.008$ ), and >5 years of work experience (OR = 2.8,  $p = 0.005$ ) were significantly associated with better compliance. Department type (emergency vs. others) showed a weaker but suggestive association (OR = 1.6,  $p = 0.10$ ).

**Table 5.** Variables and Odds Ratios from Multivariate Logistic Regression (Outcome: PPE Use).

Variable	p	OR	95% Lower CI	95% Upper CI
Availability of sufficient PPE	0.001	3.600	1.800	7.200
Participation in infection prevention training	0.015	2.000	1.150	3.480
Familiarity with standard infection precautions	0.020	1.900	1.100	3.270
Confidence in implementing IP measures	0.008	2.500	1.280	4.900
Work experience > 5 years	0.005	2.800	1.350	5.790
Department: Emergency	0.100	1.600	0.890	2.880

## DISCUSSION

This study assessed the knowledge, attitudes, and practices (KAP) of 780 healthcare workers (HCWs) in the Western Region of Saudi Arabia regarding infection prevention and control (IPC). The results demonstrate that while HCWs generally have strong knowledge and positive attitudes toward IPC, actual compliance with recommended practices remains inconsistent. This gap between knowledge and practice highlights the complexity of behavior change in healthcare settings and the need for continuous, multifaceted interventions (SAHILEDENGLE et al., 2018). The demographic distribution of participants (Figure 1) shows that most HCWs were female, in the 30–40 age group, and predominantly pharmacists and nurses working in emergency departments.



**Figure 1.** Demographic and professional Characteristics of Health care Professionals of HCWs (n=780).

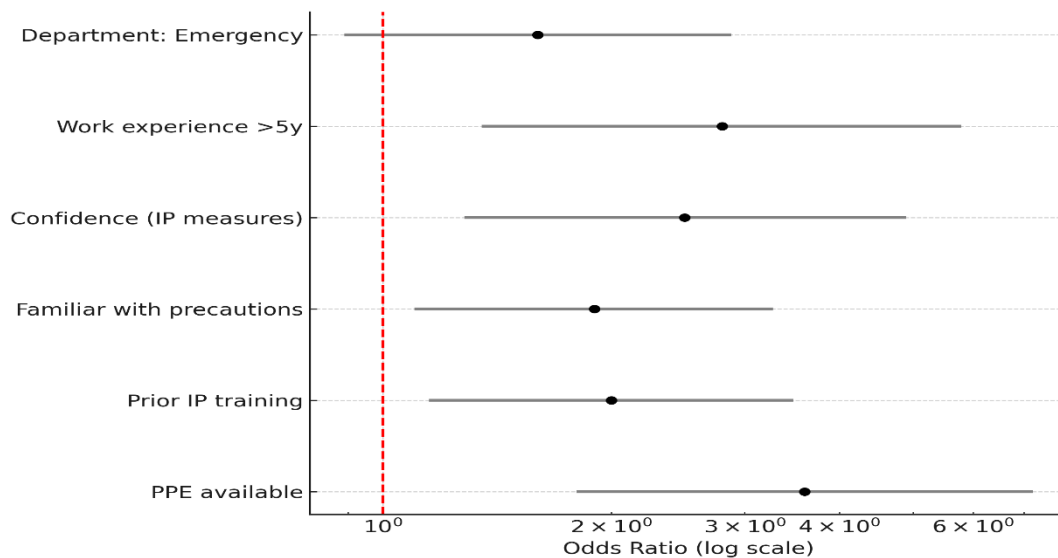
This distribution reflects the real workforce pattern in Saudi Arabia, where younger staff and emergency units often have the highest patient contact, thereby reinforcing the importance of infection prevention in these high-risk settings

Our findings align with existing literature from Saudi Arabia and other countries. For example, Al-Qahtani (2023) reported that nurses in Najran demonstrated strong awareness of hand hygiene principles but failed to consistently follow correct techniques in practice (AL-QAHTANI, 2023). Similarly, Gareeballah et al. (2022) observed that radiographers had good theoretical knowledge of infection control but lacked adherence to sterilization and equipment handling protocols (GAREEBALLAH et al., 2022). These parallels suggest that knowledge alone does not guarantee behavioral change, emphasizing the need for supportive environments and strong institutional leadership.

Attitudes toward IPC in this study were highly positive, with the majority of participants recognizing its importance and expressing confidence in their ability to implement IPC measures. This is encouraging, as positive attitudes are often considered a precursor to behavioral compliance (DESTA et al., 2018). However, the observed gaps in practice, particularly in incident reporting, participation in audits, and regular review of IPC guidelines—

indicate that motivational factors must be supported by structural and organizational measures. Studies in Saudi Arabia and the wider region have highlighted that underreporting of non-compliance is a widespread issue, often linked to fear of punitive responses or lack of feedback mechanisms. Creating a culture of safety where HCWs feel empowered to report without fear of blame is therefore critical (MOHAN et al., 2021).

As demonstrated in Figure 2, PPE availability was the strongest predictor of compliance, followed by work experience, confidence in implementing IPC measures, and prior training.



**Figure 2.** Factors Associated with Implementation of Infection Prevention Measures.

These findings visually emphasize that structural support (such as adequate PPE supply) is equally critical as individual factors like training and confidence. The weaker association for emergency department staff suggests that despite high exposure risk, systemic pressures such as workload may limit adherence.

Logistic regression analysis in this study identified several predictors of compliance, including availability of PPE, prior IPC training, confidence in implementing measures, and longer work experience. These findings reinforce global evidence that adequate resources, structured training, and professional maturity significantly enhance compliance (LABEAU et al., 2007; LABEAU et al., 2008; RABAAN et al., 2017). PPE availability is particularly crucial, as shortages have been repeatedly identified as barriers to IPC during outbreaks, including the COVID-19 pandemic. Similarly, regular training has been shown to sustain HCWs' skills and

reinforce the importance of consistent IPC practices, reducing complacency over time (KHOBRAANI et al., 2023).

The role of leadership emerged strongly in this study, with most participants emphasizing its importance. Leadership support is a well-documented facilitator of IPC adherence. Hospitals with visible, engaged, and supportive management tend to have higher compliance rates because HCWs perceive IPC as an institutional priority rather than an individual burden. Leadership also plays a key role in ensuring the availability of PPE, scheduling regular training, and conducting routine audits (AL-DOSSARY et al., 2020; DERESSA et al., 2021; MUTSONZIWA & MUNEMO, 2024).

Despite the positive findings, several areas require urgent attention. First, the low rates of routine IPC audits and underreporting of non-compliance highlight weak monitoring systems. Without accountability and structured evaluation, even well-trained HCWs may fall into inconsistent practices (CASAS et al., 2022). Second, the moderate knowledge gaps in sterilization protocols indicate that specialized training is needed for particular departments, such as surgery, emergency, and radiology. Third, the inconsistent updating of IPC knowledge reflects a need for institutionalized continuing education programs rather than reliance on one-time training sessions (PITTET et al., 2000).

This study has important implications for healthcare policy and practice in Saudi Arabia. Strengthening IPC requires a comprehensive approach: ensuring consistent PPE supply, integrating IPC into continuing professional education, conducting regular audits, and building a culture of accountability supported by non-punitive reporting systems. Moreover, leadership must actively champion IPC, embedding it into hospital policies, daily routines, and performance evaluations (LOVEDAY et al., 2014).

Limitations of the study include its reliance on self-reported data, which may be influenced by social desirability bias. Additionally, the cross-sectional design limits the ability to establish causality. However, the large and diverse sample of 780 HCWs enhances the generalizability of the findings to healthcare facilities in the Western Region.

## CONCLUSION

This study demonstrates that HCWs in Western Saudi Arabia possess strong knowledge and positive attitudes toward IPC but continue to show inconsistent compliance in practice.

Addressing this gap requires not only ongoing training and resource provision but also systemic changes that strengthen leadership support, institutional monitoring, and workplace culture. By investing in these strategies, Saudi Arabia can advance its national health goals, reduce HAIs, and contribute to the global fight against antimicrobial resistance.

## REFERENCES

1. ABALKHAIL A, AL IMAM MH, ELMOSAAD YM, JABER MF, HOSIS KA, ALHUMAYDHI FA, ALSLAMAH T, ALAMER A, MAHMUD I. Knowledge, attitude, and practice of standard infection control precautions among healthcare workers in a university hospital in Qassim, Saudi Arabia: a cross-sectional survey. *Int J Environ Res Public Health* 18(22): 11831, 2021.
2. AL-DOSSARY R, ALAMRI M, ALBAQAWI H, AL HOSIS KHALED, ALJELDAH M, ALJOHAN M, ALJOHANI K, ALMADANI N, ALRASHEADI B, FALATAH R, ALMAZAN J. Awareness, attitudes, prevention, and perceptions about the COVID-19 outbreak among Nurses in Saudi Arabia. *Int J Environ Res Public Health* 17(21): 8269, 2020.
3. ALHUMAID S, AL MUTAIR A, AL ALAWI Z, ALSULIMAN M, AHMED GY, RABAAN AA, AL-TAWFIQ JA, AL-OMARI A. Knowledge of infection prevention and control among healthcare workers and factors influencing compliance: a systematic review. *Antimicrob Resist Infect Control* 10(1): 86, 2021. doi: 10.1186/s13756-021-00957-0.
4. ALJOHANI A, KARUPPIAH K, AL MUTAIRI A, AL MUTAIR A. Narrative review of infection control knowledge and attitude among healthcare workers. *J Epidemiol Glob Health* 11(1): 20-25, 2021.
5. AL-QAHTANI AM. Clean hands, safe care: how knowledge, attitude, and practice impact hand hygiene among nurses in Najran, Saudi Arabia. *Front Public Health* 11: 1158678, 2023. doi:10.3389/fpubh.2023.1158678.
6. ALSABAANI A, ALQAHTANI NSS, ALQAHTANI SSS, AL-LUGBI JHJ, ASIRI MAS, SALEM SEE, ALASMARI AA, MAHMOOD SE, ALALYANI M. Incidence, knowledge, attitude and practice toward needle stick injury among health care workers in Abha City, Saudi Arabia. *Front Pub Health* 10, 2022. doi: 10.3389/fpubh.2022.771190.
7. ALSAREII SA. Surgical site infections at a Saudi hospital: the need for a national

- surveillance program. *Int Surg* 105: 265-270, 2021.
8. ALSHAGRAWI S, ALHODAITHY N. Determinants of hand hygiene compliance among healthcare workers in intensive care units: a qualitative study. *BMC Pub Health* 24(1): 2333, 2024. doi:10.1186/s12889-024-19461-2.
  9. ALSHAGRAWI S, ALHODAITHY N. Predictors of hand hygiene attitudes among healthcare workers of the intensive care unit in Saudi Arabia. *Sci Rep* 14(1): 19857, 2024. doi:10.1038/s41598-024-68494-5.
  10. ALSHAMMARI TM, YUSUFF KB, AZIZ MM, SUBAIE GM. Healthcare professionals' knowledge, attitude and acceptance of influenza vaccination in Saudi Arabia: a multicenter cross-sectional study. *BMC Health Serv* 19(1): 229, 2019. doi: 10.1186/s12913-019-4054-9.
  11. ALSULAMI A, SACGACA L, PANGKET P, PASAY-AN E, AL AMOUDI FA, ALRESHIDI MS, ALRASHEDI N, MOSTOLES R JR, BUTA J, AREOLA B JR, DOMINGUEZ AJ, GONZALES A. Exploring the relationship between knowledge, attitudes, self-efficacy, and infection control practices among Saudi Arabian nurses: A multi-center study. *Healthcare (Basel)* 13(3): 238, 2025. doi: 10.3390/healthcare13030238.
  12. AL-TAWFIQ JA, ABED MS, AL-YAMI N, BIRRER RB. Promoting and sustaining a hospital-wide, multifaceted hand hygiene program resulted in significant reduction in healthcare-associated infections. *Am J Infect Control* 41(6): 482-486, 2013.
  13. ALTHIYABI FS, KHUDED FM, ALZAIDI FM, ALSWAT ASG, ALOTAIBI FSB, ALOTAIBI WSB, ALOTAIBI KIA, ALSHEHRI FAH, ALMUTAIRI AMA, ALNATHLI JAA. Assessment of nursing knowledge and practice toward prevention of acquired infections in the emergency department of King Faisal Medical Complex in Taif. *SAGE Open Med* 12:20503121231222341, 2024. doi: 10.1177/20503121231222341.
  14. CASAS I, CASTELLÀ L, GIMENEZ M, PULIDO A, SOPENA N, CIÉRCOLES A, MENA G, REINA D, LÓPEZ R, GARCIA-QUESADA MJ. Impact of a multimodal intervention on compliance with hand hygiene among health care workers of a tertiary hospital. *Med Clin (Barc)* 159(9): 426-431, 2022.
  15. DERESEA W, WORKU A, ABEBE W, GIZAW M, AMOGNE W. Risk perceptions and preventive practices of COVID-19 among healthcare professionals in public hospitals in Addis Ababa, Ethiopia. *PLoS One* 16(6) :e0242471, 2025. doi: 10.1371/journal.pone.0242471.

16. DESTA M, AYENNEW T, SITOTAW N, TEGEGNE N, DIRES M, GETIE M. Knowledge, practice and associated factors of infection prevention among healthcare workers in Debre Markos Referral Hospital, Northwest Ethiopia. *BMC Health Serv Res* 18(1): 465, 2018.
17. GAREEBALLAH A, AL-SEHLI SM, AL-MUTAIRI RT, GAMERADDIN M, ALSHARIF W, ELZAKI M, ALSHOABI SA, ALSULTAN KD, ALZAIN AF, OMER AM, HAMD ZY. Assessment of the knowledge and practice of infection control among radiographers in Saudi Arabia: A cross-sectional survey study. *Healthcare (Basel)*. 11(21): 2817, 2023. doi: 10.3390/healthcare11212817.
18. IYER K, ALKHALIFAH K, ALSHAHRANI BN, IBRAHIM ALGHAMDI SS, ALBISHI S, A ALSHERAIHI AA, AL SUDAIRY N. Assessment of knowledge, attitude, and practice (KAP) among nurses on oral care for intensive care unit patients in Riyadh, Saudi Arabia: A cross-sectional study. *Cureus* 15(12): e50682, 2023. doi: 10.7759/cureus.50682.
19. KHOBRANI M, VASUDEVAN R, KANDASAMY G, GRAMISH JA, PRABAHAR K, PAULSAMY P. Evaluation of health care professionals' knowledge, attitudes, and practice to prevent the pandemic spread of COVID-19: A Questionnaire-Based cross-sectional study from Abha, Saudi Arabia. *Healthcare (Basel)* 11(4): 509, 2023.
20. LABEAU S, VANDIJCK DM, CLAES B, VAN AKEN P, BLOT SI. Critical care nurses' knowledge of evidence-based guidelines for preventing ventilator-associated pneumonia: an evaluation questionnaire. *Am J Crit Care* 16(4): 371-377, 2007.
21. LABEAU S, VEREECKE A, VANDIJCK DM, CLAES B, BLOT SI. Critical care nurses' knowledge of evidence-based guidelines for preventing infections associated with central venous catheters: an evaluation questionnaire. *Am J Crit Care* 17(1): 65-71, 2008.
22. LOVEDAY HP, WILSON JA, PRATT RJ, GOLSORKHI M, TINGLE A, BAK A, BROWNE J, PRIETO J, WILCOX M. Epic3: national evidence-based guidelines for preventing healthcare-associated infections in NHS hospitals in England. *J Hosp Infect* 86(Suppl 1): S1-70, 2014. doi:10.1016/S0195-6701(13)60012-2.
23. MOHAN CRV, KIRAN LV, ANUSHA DVB, SHRIDEVI K, SREE OS. Knowledge, attitude and practice on infection prevention and control measures among intensive care unit staff during coronavirus disease pandemic in a tertiary care hospital. *Int J Contemp Med Res* 8(11): 2454-7379, 2021.
24. MUTSONZIWA GA, MOJAB M, KATUWAL M, GLEW P. Influences of healthcare workers' behaviours towards infection prevention and control practices in the clinical

- setting: a systematic review. *Nurs Open* 11(3): e2132. doi:10.1002/nop2.2132
25. PITTET D, HUGONNET S, HARBARTH S, MOUROUGA P, SAUVAN V, TOUVENEAU S, PERNEG TV. Effectiveness of a hospital-wide programme to improve compliance with hand hygiene. Infection control programme. *Lancet* 356(9238): 1307-1312, 2000.
  26. RABAAN AA, ALHANI HM, BAZZI AM, AL-AHMED SH. Questionnaire-based analysis of infection prevention and control in healthcare facilities in Saudi Arabia in regards to Middle East Respiratory Syndrome. *J Infect Public Health* 10(5): 548-63, 2017.
  27. SAHILEDENGLE B, GEBRESILASSIE A, GETAHUN T, HIKO D. Infection prevention practices and associated factors among healthcare workers in governmental healthcare facilities in Addis Ababa. *Ethiop J Health Sci* 28(2): 177-186, 2018.
  28. TARTARI E, BELLISSIMO-RODRIGUES F, PIRES D, FANKHAUSER C, LOTFINEJAD N, SAITO H, SUCHOMEL M, KRAMER A, ALLEGRANZI B, BOYCE J, SAX H, STEWARDSON AJ, PITTET D; Updates and future directions regarding hand hygiene in the healthcare setting: insights from the 3rd ICPIIC alcohol-based handrub (ABHR) task force. *Antimicrob Resist Infect Control* 13(1): 26, 2024. doi: 10.1186/s13756-024-01374-9.
  29. TENNA A, STENEHJEM EA, MARGOLES L, KACHA E, BLUMBERG HM, KEMPKER RR. Infection control knowledge, attitudes, and practices among healthcare workers in Addis Ababa, Ethiopia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 34(12): 1289-1296, 2013.
  30. TIMILSHINA N, ANSARI MA, DAYAL V. Risk of infection among primary health workers in the Western development region, Nepal: knowledge and compliance. *J Infect Dev Ctries* 5(1): 18-22, 2011.
  31. World Health Organization. WHO. First-ever WHO research agenda on hand hygiene in health care to improve quality and safety of care [Internet]. Geneva, 2023. Available from: <https://www.who.int/news/item/12-05-2023-first-ever-who-research-agenda-on-hand-hygiene-in-health-care-to-improve-quality-and-safety-of-care>. Accessed on August 15, 2025.

## Fundamentos da Terapia Gênica baseada em vetores virais - Revisão da Literatura

### Principles of viral vector-based gene therapy - A Literature Review

---

*Leandro Alves Inojosa Filho<sup>1</sup>, Beatriz de Albuquerque Vilar<sup>1</sup>,  
Gabriela Souto Vieira de Mello<sup>2</sup>*

---

<sup>1</sup>Universidade Federal Pernambuco, Centro de Ciências Biológicas, Recife, Pernambuco, Brasil

<sup>2</sup>Universidade Federal de Pernambuco, Departamento de Medicina Tropical, Recife, Pernambuco, Brasil

Autor para correspondência: Leandro Alves Inojosa Filho  
Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Biociências  
Avenida Professor Moraes Rego, 1235, CEP 50670-901  
Recife, Pernambuco, Brasil  
Tel: +55 (81) 2126-8000  
Email: [leandro.afilho@ufpe.br](mailto:leandro.afilho@ufpe.br)

**Submetido em 28/09/2025**

**Aceito em 26/11/2025**

DOI: <https://doi.org/10.47456/hb.v6i4.50214>

## RESUMO

Nas últimas quatro décadas os avanços da biologia molecular transformaram o papel dos vírus, deixando o papel comumente atribuído de “vilões” para se tornarem agentes fundamentais dentro de estratégias terapêuticas sofisticadas. A terapia gênica baseada em vetores virais emerge da investigação minuciosa desses organismos, junto do constante aprimoramento das técnicas de biologia molecular, visando ampliar o escopo terapêutico de condições intimamente ligadas a disfunções genéticas e quadros infecciosos que carecem de tratamentos convencionais eficazes. A terapia gênica inaugura um novo paradigma no desenvolvimento de vacinas: as vacinas genéticas, que, explorando os mecanismos complexos de transferência e regulação gênicas, podem induzir não apenas respostas imunes específicas, mas também alterações fisiológicas complexas e sistêmicas, ampliando o leque de abordagens terapêuticas para diversas doenças. Esta revisão tem como objetivo consolidar os conhecimentos virológicos fundamentais que sustentam o uso de vírus na terapia gênica, além de apresentar os vetores virais mais proeminentes utilizados até o momento e suas respectivas aplicações clínicas.

**Palavras-chave:** agentes de terapia gênica; terapia genética; terapia somática de genes; vetores virais; vírus.

## ABSTRACT

Over the past four decades, advances in molecular biology have transformed the role of viruses, shifting them from a commonly assigned “villain” role to key players in sophisticated therapeutic strategies. Viral vector-based gene therapy arises from the detailed study of these organisms, combined with continuous improvements in molecular biology techniques, aiming to expand the therapeutic scope for conditions closely linked to genetic dysfunctions and infectious diseases lacking effective conventional treatments. Gene therapy introduces a new paradigm in vaccine development: genetic vaccines, which, by exploiting complex gene transfer and regulation mechanisms, can induce not only specific immune responses but also systemic and intricate physiological changes, broadening therapeutic approaches for various diseases. This review aims to consolidate fundamental virological knowledge supporting the use of viruses in gene therapy, as well as to present the most prominent viral vectors employed to date and their respective clinical applications.

**Keywords:** gene therapy agents; genetic therapy; somatic gene therapy; genetic vectors; viruses.

## INTRODUÇÃO

A terapia gênica se baseia em abordagens que envolvem a adição, remoção ou correção de genes, ou ainda da regulação da expressão destes que estejam causando distúrbios do funcionamento normal do organismo, levando a quadros patológicos (SAYED et al., 2022). Para que isso seja possível é necessário alcançar o interior da célula para se obter acesso ao complexo mecanismo envolvido no processo de manutenção, replicação e expressão do material genético; nesse ponto encontramos diversas abordagens que tomam encargo de fazê-lo das mais diversas formas e com os mais variados intuitos e estratégias (CRING & SHEFFIELD, 2022).

Os vetores virais vêm obtendo destaque nas últimas duas décadas graças aos avanços realizados nas áreas da biologia molecular e biotecnologia que, com o passar dos anos, permitiram um melhor entendimento dos mecanismos utilizados por esses complexos organismos para a realização de seus ciclos biológicos (WANG; WANG; CAI, 2020). A natureza dependente do maquinário de transcrição e tradução do hospedeiro, os mecanismos de entrega de material genético, as diferentes partículas virais com diferentes tropismos celulares e a familiaridade com as espécies virais utilizadas são os principais fatores que tornam os vetores baseados em vírus ferramentas de grande interesse na terapia gênica (ARABI; MANSOURI; AHMADBEIGI, 2022).

Buscamos, portanto, elucidar como as diferentes características da partícula viral influenciam nas suas aplicações em terapia gênica, bem como apresentar ao leitor as espécies virais que vem obtendo maior destaque em pesquisas e ensaios clínicos nas últimas duas décadas além, é claro, de destacar os principais alvos terapêuticos dessas abordagens; tornando dessa forma o leitor familiar à linguagem e a alguns dos conceitos fundamentais que permeiam o tópico.

## MATERIAIS E MÉTODOS

O presente trabalho se trata de uma revisão narrativa da literatura de caráter descritivo e qualitativo sobre a natureza virológica e aplicabilidade clínica de cada um dos quatro vetores selecionados. De forma geral, o trabalho pode ser dividido em duas partes: características gerais dos vírus, tratando de aspectos fundamentais desses microrganismos que embasam sua

aplicação na terapia gênica, e vetores virais mais proeminentes na área até o momento da produção deste trabalho. Para a determinação das espécies virais de interesse realizou-se o levantamento das espécies que aparecem com maior frequência em publicações em língua inglesa sobre o uso de vetores virais em terapia gênica no período de 2018 a 2025, chegando-se às quatro espécies presentes neste trabalho. Para esta busca foram empregadas palavras-chave como “terapia gênica”, “vetores virais”, “sistemas de entrega em terapia gênica”, etc. Em seguida foram levantados estudos específicos de acordo com cada espécie viral, incluindo revisões sistemáticas, estudos de caso, protocolos e relatórios de agências de saúde como a Agência Europeia de Medicamentos (EMA, do inglês *European medicines agency*) e a Administração de Drogas e Alimentos (FDA, do inglês *Food and Drug Administration*). Para a parte geral sobre a natureza da partícula viral foram usados livros e artigos científicos selecionados de acordo com os mesmos critérios supracitados. Seguindo esses parâmetros, 92 artigos, 1 livro e 5 relatórios de agências de saúde foram incluídos na bibliografia que embasa o presente trabalho.

Em seguida foi realizada a leitura minuciosa das publicações e avaliação de seus conteúdos, sendo levado em consideração para avaliação destes trabalhos, e posterior inclusão ou exclusão, o nível de informação sobre os tópicos específicos (características gerais dos vírus e aplicação clínica específica da espécie viral), cada trabalho foi selecionado de acordo com sua capacidade de elucidar de forma coesa e sucinta um dos pontos abordados ao longo da discussão sobre cada vetor, de acordo com a avaliação dos autores.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### *Características gerais dos vírus*

Para que possamos compreender os vetores virais em sua totalidade é fundamental a compreensão dos aspectos morfológicos da partícula viral a fim de tornar possível uma abordagem satisfatória sobre a natureza dos vetores virais e sua aplicabilidade na terapia gênica (TG). É importante salientar também que os vírus compõem um grupo muito diverso de entidades biológicas, desse modo, alguns aspectos como tipo do material genético (DNA ou RNA) e presença ou não de envelope variam de acordo com a espécie viral. Contudo, existem características amplamente compartilhadas entre as famílias e gêneros virais e que, consequentemente, são de fundamental importância para a aplicação dos vírus na terapia gênica

(BULCHA et al., 2021).

Os principais componentes da partícula viral são o material genético, capsídeo e, em alguns casos, o envelope. O material genético é responsável por carregar as informações genéticas do vírus e, conseqüentemente, será um dos principais alvos da manipulação desses vetores para sua aplicação na TG (SANTOS et al., 2021). Outros alvos de manipulação desses vetores para possíveis aplicações terapêuticas são as proteínas presentes na membrana dos vírus envelopados; a manipulação minuciosa dessas estruturas, à exemplo do intercâmbio de proteínas de superfície (espículas), ou mesmo de todo o envelope, entre espécies virais através da seleção dos genes codificadores destas estruturas, possibilita uma maior precisão na estruturação desses vetores como ferramentas direcionadas à alvos moleculares específicos, como proteínas e glicoproteínas presentes na membrana da célula-alvo (DUVERGÉ & NEGRONI, 2020).

Em termos gerais, os vírus podem ser classificados pela presença ou não de envelope e pela geometria do capsídeo, podendo ser icosaédricos, helicoidais ou complexos. Poucos são os estudos sobre a utilização de vírus complexos em terapia gênica e por esse motivo eles não serão abordados neste trabalho. O envelope (ou sua ausência) é de fundamental importância na análise dos vírus para TG, pois não só influencia diretamente o tropismo viral como também determina a natureza da adsorção e replicação do vírus, além estar diretamente relacionada à natureza de possíveis respostas imunes desencadeadas por esses vetores; sendo assim, durante a análise detalhada de cada vetor abordado, esse é um dos principais aspectos morfológicos a se ter em mente (SHIRLEY et al., 2020).

### ***Os vírus não-envelopados***

Os vírus não-envelopados costumam ser, a nível morfológico-organizacional, uma classe mais simples, pois são compostos apenas pelo capsídeo e pelo cerne (ácido nucleico viral e proteínas envolvidas na replicação). Variando quanto a geometria do capsídeo, tamanho, presença e tipo de proteínas de superfície (PARVEZ, 2020).

Um fator de fundamental importância sobre este tipo de partícula viral é a natureza da sua replicação. Os vírus não-envelopados podem realizar tanto um ciclo lítico quanto lisogênico, à depender da espécie. A realização do ciclo lítico no interior da célula infectada pode em casos específicos, como no dos bacteriófagos, vírus não-envelopados complexos que infectam células bacterianas, culminar no rompimento da membrana plasmática, levando à

morte celular (DODGE et al., 2021). No caso de vírus animais não-envelopados, o processo de saída da célula de origem pode se dar através da exocitose das partículas virais através do retículo endoplasmático, associação ao conteúdo de vesículas celulares e transmissão direta entre células por meio de nanotubos e proteínas transportadoras (ALTAN-BONNET & PANIGRAHI, 2025).

A fim de evitar esse fenômeno em aplicações clínicas, são utilizados vírus não-envelopados defectivos, isso é, parcialmente incapazes de finalizar o ciclo de replicação, para a transferência de genes terapêuticos, evitando assim a morte celular. Alguns vírus que realizam esse tipo de replicação possuem tropismo natural por células em divisão, esse tipo de vírus é chamado *oncolítico*, e é de grande interesse para a terapia gênica. Os representantes desse grupo que despertam maior interesse em TG são os adenovírus (GALLARDO et al., 2021) e os vírus adenoassociados (LI & SAMULSKI, 2020).

### ***Os vírus envelopados***

Os vírus envelopados compartilham as mesmas estruturas dos não-envelopados, com o adicional de uma bicamada fosfolipídica, proveniente da célula hospedeira, que recebe o nome de envelope. O envelope, por sua vez, é recoberto por glicoproteínas que recebem o nome de espículas; essas estruturas desempenham um papel fundamental na internalização do vírus, atuando na adsorção e fusão com a membrana celular, portanto são fatores cruciais na determinação do tropismo. Alguns dos principais vírus envelopados utilizados como vetores em TG são o Herpes Simplex Vírus e os Retrovírus e, dentre estes últimos os Lentivírus (ZHAO; ANSELMO; MITRAGOTRI, 2021).

Diferentemente dos vírus não-envelopados, os vírus envelopados realizam um ciclo lisogênico, isto é, o vírus brota através da membrana celular carregando consigo uma parte da mesma, não alterando de forma significativa a integridade da célula hospedeira. Tendo isso em vista, as abordagens que utilizam como vetor vírus envelopados podem ainda manter parcialmente a replicação viral de modo controlado, sem prejuízos maiores à integridade física da célula hospedeira (PAGANI et al., 2022).

### ***O genoma viral***

Segundo a classificação de Baltimore, o genoma viral pode ser subdividido em sete classes levando em consideração o tipo de ácido nucleico, a sua complexidade (fita dupla ou

simples) e sua polaridade (+ ou -) e a presença da enzima transcriptase reversa. Essas características são de fundamental importância pois determinam a natureza da transmissão da informação genética e da replicação desses vetores e, conseqüentemente, suas possíveis aplicabilidades em métodos terapêuticos (KOONIN; KRUPOVIC; AGOL, 2021).

Os vetores abordados neste trabalho se enquadram nas seguintes categorias:

I - Vírus de DNA cadeia dupla (dsDNA): formam diretamente o mRNA. (Adenovírus e Herpes simplex);

II - Vírus de DNA cadeia simples (ssDNA): sintetizam o mRNA a partir de um intermediário de dsDNA. (AAV);

III - Vírus de RNA cadeia simples (ssRNA): sintetizam o mRNA através de um intermediário de dsDNA. (Retrovírus e Lentivírus).

Em seu genoma os vírus possuem sequências diversas, relacionadas a características fundamentais deste microrganismo, tais como sua composição bioquímica, sua replicação e sua virulência e a própria transdução do material genético viral, isso é, os mecanismos de transferência de genes da partícula viral para a célula hospedeira empregados pela espécie viral. Durante a utilização de vetores virais para a transferência de genes é necessário alterar a estrutura primordial do seu genoma, deletando ou suprimindo sequências e adicionando genes de interesse a serem transferidos pelo vetor para a célula alvo, para isso, são excluídas as regiões promotoras e reguladoras das “repetições terminais longas” (do inglês, LTR’s), gerando vetores auto-inativantes, que após a transferência do material, são incapazes de se replicar; outras técnicas mantêm as LTR’s, utilizando como alvo para a regulação da replicação as sequências relacionadas à deflagração da produção das estruturas virais. Chamamos de *transgene* as sequências codificantes adicionadas ao genoma com fins terapêuticos (POLETTI & MAVILIO, 2021).

A capacidade de empacotamento, isso é, a capacidade máxima de material genético que um vírus pode abrigar em seu capsídeo, é uma característica fundamental para a aplicação dos vetores virais em terapia gênica, pois o tamanho do gene-alvo pode variar e é necessário que o vetor seja capaz de abrigar de forma satisfatória e funcional o gene a ser transportado até o alvo terapêutico (LI et al., 2023). Essa característica depende de fatores como tamanho do genoma, tipo do material genético, tipo de transdução e tamanho do gene terapêutico a ser inserido (WANG et al., 2020). As características genômicas de cada vetor abordado neste

trabalho estão sintetizadas na tabela 1.

Afim de aprimorar essa característica e viabilizar o uso desses vetores, podem ser excluídos alguns genes dispensáveis à transferência gênica, as chamadas sequências (ou fases) de leitura aberta (do inglês *open reading frames*, ORF's), responsáveis pela codificação das características fundamentais do ciclo vital do vírus, como sua replicação e brotamento, com posterior inserção do transgene; dessa maneira o vetor transfere o gene presente no cassete de expressão, mas não é capaz de dar sequência a sua replicação; viabilizando desse modo a aplicação desses vetores em técnicas terapêuticas que não requerem vetores auto-replicativos, à exemplo de estratégias de entrega única (SWEENEY & VINK, 2021).

### ***Vetores adenovirais***

Os adenovírus (AdV) são vírus não envelopados da família *Adenoviridae* e possuem como material genético DNA dupla fita. Na natureza existe grande diversidade de variantes, incluindo mais de 100 variantes humanas (HAdVs) divididas em 7 espécies diferentes. Quanto à patogenicidade, as infecções por AdV costumam ser leves, assemelhando-se ao resfriado comum, com exceção de indivíduos imunocomprometidos, nas quais a doença pode ser agravada (GHOSH et al., 2020; GALLARDO et al., 2021).

**Tabela 1.** Capacidade de inserção de genes heterólogos e características dos vetores.

Espécie viral	Tipo do material genético	Capacidade de inserção	Características
<b>Adenovirus (Ad5)</b>	dsDNA	<7,5 kb	Ampla gama de hospedeiros; expressão transiente; forte imunogenicidade
<b>AAV (AAV2, 3, 5, 6, 8, 9)</b>	ssDNA	<4 kb	Gama de hospedeiros relativamente ampla, expressão lenta no início, integração cromossomal, resposta imunológica
<b>Herpes Simplex (HSV1, HSV)</b>	dsDNA	>30 kb	Ampla gama de hospedeiros, infecção latente, expressão a longo termo, alta capacidade de inserção
<b>Retrovírus (MMSV, MSCV)</b>	ssRNA	8 kb	Apenas transduz células em divisão, expressão à longo termo, integração aleatória
<b>Lentivírus (HIV-1, HIV-2)</b>	ssRNA	8kb	Ampla gama de hospedeiros, baixa citotoxicidade, integração estável, expressão à longo termo

**Legenda:** Ad: adenovírus; AAV: vírus adenoassociado; HSV: Herpes Simplex Vírus, MMSV: Vírus do Sarcoma Murino de Moloney; MSCV: Vírus de Células Tronco Murino; HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana; dsDNA: DNA de fita dupla; ssDNA: DNA de fita simples; ssRNA: RNA de fita simples. **Fonte:** Adaptado de LUNDSTROM K, 2018.

Esses vírus têm tropismo por células do sistema respiratório, do trato gastrointestinal, rins e olhos. A estrutura da proteína Fiber Knob encontra-se preservada nas 7 espécies de HdAVs, com algumas variações na sequência de aminoácidos, e interage com diversos receptores como CD46, CAR, DSG 2, ácido siálico entre outros a depender da espécie e sorotipo. Entre as características do ciclo biológico do vírus, é importante ressaltar a baixa integração ao genoma do hospedeiro em razão de ser vantajosa para aplicações que visam expressão temporária, como nas terapias antitumorais (WATANABE et al., 2021).

Assim como os demais vetores, as aplicações de adenovírus na medicina genética são amplas e vão desde o tratamento de condições hereditárias ao desenvolvimento de vacinas e terapias antitumorais. Em relação aos demais vetores, os vetores adenovirais têm papel de destaque juntamente com adenoassociados, isso se deve a diversos fatores como a facilidade de projetar um vetor recombinante, amplo tropismo e a relativa segurança de seu uso comercial. (GREBER, 2021).

Existem duas abordagens distintas para terapias antitumorais: 1) Vetores recombinantes que induzem a expressão de genes antitumorais; 2) Vetores oncolíticos, vírus que infectam e induzem lise especificamente em células tumorais. Em vacinas, os AdVs recombinantes expressam epítomos de outros patógenos para estimular a produção de anticorpos específicos (CHEN et al., 2018).

Apesar das vantagens, alguns desafios surgem na utilização dos AdVs na terapia gênica. Por exemplo, a imunogenicidade que pode ser vantajosa em relação ao desenvolvimento de vacinas também representa um risco quanto a segurança do vetor; isso ocorre devido a presença de diversos Padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs; *do inglês Pathogen-associated molecular pattern*) em sua estrutura, resultando em resposta inflamatória. Outra desvantagem é a baixa expressão de genes, a qual também pode ser uma vantagem a depender da terapia. Esses obstáculos podem ser superados através da engenharia genética, tendo-se uma produção de vetores recombinantes adaptados para aplicações específicas (TRIVEDI; BYRNE; CORTI, 2023).

Entre os produtos de terapia gênica aprovados com o uso do vetor estão o Adenovírus p53 humano recombinante (Gendicine, nome comercial); H101 (Oncorine, nome comercial), o primeiro vírus oncolítico a ser comercializado e nadofaragene firadenovec-vncg (Adstriladin, nome comercial) (ZHANG et al., 2018; CETIN et al., 2024).

### ***Vetores baseados em vírus adeno-associados***

Os vírus adenoassociados (AAV) são vírus de DNA de fita simples não envelopados pertencentes à família *parvoviridae* e gênero *dependoparvovirus*, caracterizados por necessitar de um vírus auxiliar para a replicação. Entre esses auxiliares está o Adenovírus (AdV), motivo pelo qual os AAVs recebem este nome, mas esse papel também pode ser desempenhado por outros vírus como Herpes Simplex (HSV) e o papilomavírus humano (HPV). No contexto da terapia gênica, os vetores adenoassociados constituem atualmente uma

das principais plataformas para a entrega de genes (ZENDEL & CARETTE, 2020).

Os AAVs invadem as células por endocitose e possuem pouca capacidade de integração com o genoma do hospedeiro. As infecções por esses vírus são consideradas assintomáticas e os ciclos e mecanismos ainda são pouco conhecidos. Entre os 13 sorotipos conhecidos, de ocorrência natural, é possível observar tropismo por diferentes tecidos e têm sido encontrados em amostras de células sanguíneas, sêmen, células epiteliais, fluido amniótico entre outros (SANT'ANNA & ARAUJO, 2022).

Apesar disso, diversas características vantajosas consolidaram os AAVs como os principais vetores virais empregados na terapia gênica. Entre elas, uma ampla variedade de tropismos, incapacidade de se replicar sem auxílios, natureza pouco patogênica, tamanho reduzido e a habilidade de integrar seu genoma ao DNA do hospedeiro, podem ser destacadas. Além dessas características inatas ao vírus, a obtenção, modificação e adaptação com objetivo terapêutico são relativamente fáceis quando comparado a outros vetores (WANG et al., 2024).

Como principais desafios do uso de AAVs na terapia gênica podemos citar a baixa capacidade de inserção de genes, hepatotoxicidade, microangiopatia trombótica e outros efeitos adversos associados à imunogenicidade do vetor. A duração do transgene depende de fatores como o tecido em que é aplicado, a resposta imune ao vetor e a célula modificada, em muitos casos limitando o tratamento a uma dose única. Além dos desafios associados à biologia do vetor, outro importante fator é o custo de produção e consequentemente custo final da terapia, as quais atualmente representam alguns dos medicamentos mais caros disponíveis no mercado (KOHN; CHEN; SPENCER, 2023).

Estima-se que a presença de AAVs não modificados na população humana seja de até 80%, e isso representa um dos principais desafios relacionados ao seu uso como vetor, uma vez que, devido a sua imunogenicidade, é observada presença de anticorpos para o vírus em grande parte da população. Em adição, a ativação de resposta imune, tanto inata como adaptativa, é observada em terapias *in vivo*, em que há resposta contra o capsídeo e outras estruturas virais, além de respostas contra os produtos da transdução. Como uma maneira de contornar a resposta imune direcionada ao vetor, é possível associar a terapia a imunossuppressores, como os corticosteroides. Uma alternativa apresentada por Leborgne et al. (2020) é a administração de peptidases para hidrolisar anticorpos neutralizantes pré-existentes, assim permitindo o uso de AAVs em terapias *in vivo* com menor comprometimento do sistema imune (LEBORGNE et al., 2020).

Atualmente, já possuem aprovação de agências de saúde, incluindo a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) e a Administração de Drogas e Alimentos (FDA), os seguintes medicamentos: voretigene neparvoveque (Luxturna, nome comercial), para tratamento de distrofia hereditária da retina, sendo o primeiro registro de produto para terapia gênica no Brasil, onasemnogeno abeparvoveque (Zolgensma), autorizado para o tratamento da atrofia muscular espinhal; etranacogene dezaparvovec (Hemgenix) e valoctocogene roxaparvovec (Roctavian), para o tratamento de hemofilia tipo B e tipo A, respectivamente (FDA, 2017; EMA, 2018; ANVISA, 2020).

### ***Vetores baseados no Herpes Simplex vírus***

Os vírus Herpes Simplex (HHV) são de DNA dupla-fita e envelopados, sendo divididos em dois tipos: HHV-1 e HHV-2, agentes etiológicos da herpes labial e herpes genital, respectivamente. Os HHVs são capazes de entrar em estado de latência, em que o vírus permanece no hospedeiro sem manifestação clínica. Durante infecção primária o HHV se estabelece e inicia replicação em células epiteliais da pele ou mucosa, ao atingir terminações nervosas de neurônios periféricos é iniciado o período de latência, em que, a expressão dos genes é reduzida e não há produção de novas partículas virais. Estímulos como estresse, flutuações hormonais e outras infecções como a COVID-19 podem reativar o vírus, acarretando um novo ciclo de replicação lítico (MALDONADO; ROMERO-AIBAR; PÉREZ-SAN-GREGORIO, 2021; ZHU & VIEJO-BORBOLLA, 2021).

Algumas características do HHV despertam o interesse de utilizá-lo como vetor viral. Uma delas é o neurotropismo, ou seja, a capacidade do vírus de infectar células do sistema nervoso, e seu tropismo por células epiteliais. Outro fator é o tamanho de seu genoma, tendo aproximadamente 152 kb, contendo até 30 kb de genes que podem ser substituídos sem prejuízos, sendo a capacidade de inserção a principal vantagem em relação a outros vetores virais (MODY et al., 2020).

Uma característica também observada é a habilidade do vírus de evadir as defesas do organismo. O HHV é capaz de inibir vias de sinalização como a resposta ao dano no DNA (DDR), ativação de receptores toll-like, mecanismos de detecção de DNA, entre outras, viabilizando o ciclo de replicação e posteriormente o início do período de latência. Esses mecanismos de evasão são importantes para evitar resposta imune contra o vetor durante o tratamento (VERZOSA et al., 2021).

Apesar do neurotropismo, as aplicações de HHV na terapia gênica não se restringem ao tecido nervoso, o vetor é utilizado no tratamento de tumores em diversos tecidos, sendo células neoplásicas o principal alvo dos testes clínicos. Sua capacidade de infectar diferentes tipos de células, a natureza citolítica de sua replicação e as características previamente mencionadas fazem do Herpes Simplex Virus um excelente potencial vírus oncolítico. Esses vetores são projetados para infectar especificamente células neoplásicas e uma vez infectadas, os vírus oncolíticos podem induzir apoptose e/ou estimular resposta imune contra as células tumorais (YAHYA & ALQADHI, 2021; ZHAO; ANSELMO; MITRAGORI, 2021).

Em um estudo publicado na década de noventa, Martuza e colaboradores (1991) inibiram o crescimento de glioma humano em ratos utilizando HHV-1 geneticamente modificado, um marco significativo não só para o uso do herpes simplex como vetor, mas também para terapias antitumorais. O vírus modificado não possuía a enzima timidina quinase (TK, do inglês *thymidine kinase*) inibindo o seu ciclo de replicação em células não divisíveis, como neurônios, sem prejudicar a atividade naquelas com alta taxa de divisão celular (MARTUZA, 1991).

Desde então ocorreram grandes avanços na terapia gênica, sendo atualmente aprovado pela FDA e EMA o uso do medicamento IMLYGIC (Talimogene laherparepvec) para tratamento de melanoma (FDA, 2023; EMA 2024). Foi também aprovado pelo FDA o Vyjuvek (Beremagene Geperpavec), um medicamento tópico utilizado no tratamento de lesões em pacientes com epidermólise bolhosa distrófica (EBD) (KHAN et al., 2023).

### ***Vetores baseados em retrovírus***

Os retrovírus são vírus de RNA de fita simples envelopados cuja principal característica é o processo de transcrição reversa, que consiste na produção de moléculas de cDNA a partir do RNA viral, posteriormente integrado ao genoma da célula hospedeira. Isso é possibilitado pelas enzimas transcriptase reversa e integrases e a sequência viral é então transcrita e traduzida pela maquinaria celular. Essa família de vírus é dividida em sete gêneros ou subfamílias, sendo elas: Alpharetrovirus, betaretrovirus, deltaretrovirus, gammaretrovirus, epsilon-retrovírus, lentivirus e spumaretrovirus (CHAMEETTACHAL; MUSTAFA; RIZVI, 2023).

De maneira geral, o ciclo de vida de retrovírus se inicia pela adsorção, onde a partícula viral é ancorada à membrana celular por interações entre receptores da célula e moléculas do vírus. Em seguida ocorre a fusão entre o envelope e a membrana permitindo que o capsídeo

penetre no ambiente intracelular, iniciando o desnudamento e a transcrição reversa no capsídeo parcialmente aberto. Uma vez no núcleo acontece a finalização da transcrição reversa e então a integração. Após isso, o material genético viral é transcrito, processado e exportado para o citosol, onde, por fim, ocorre a síntese proteica, empacotamento do RNA genômico, maturação e liberação das partículas virais (CHAMEETTACHAL; MUSTAFA; RIZVI, 2023).

Exemplos de retrovírus empregados em pesquisas de terapia gênica é o vírus da leucemia murina de Moloney (MoMuLV), pertencente ao gênero Gammaretrovirus, e os vírus espumosos (FVs, do inglês *Foamy Viruses*) do gênero Spumavirus, outro exemplo são os lentivírus, os quais serão abordados em um tópico posterior, como os vírus da imunodeficiência humana (HIV), felina (FIV) e símia (SIV). A grande vantagem da aplicação dessa família resulta do processo evolutivo que os torna extremamente eficientes na inserção de informações genéticas no genoma da célula. Foi demonstrado por diversos estudos efetividade no uso de retrovírus como vetores na entrega de transgenes em células pluripotentes, no tratamento de câncer e na entrega de vacinas de DNA (MAETZIG; GALLA; BAUM, 2011; FERRUA & AIUTI, 2017; BUDZIK; NACE; IKEDA, 2021; CHO et al., 2021).

As principais aplicações da terapia gênica utilizando vetores retrovirais são transferência de “genes suicidas” (genes que, mediante estímulo, levam a morte celular), modificação de linfócitos T, terapia gênica corretiva e indução de apoptose/resposta imune. Há dois principais métodos na transdução de genes: terapias *in vivo* e *ex vivo*, em que o produto é entregue às células diretamente no organismo e na qual as células-alvo são modificadas geneticamente fora do organismo e depois transplantadas, respectivamente (ZHAO; ANSELMO; MITRAGOTRI, 2022).

O uso de vetores retrovirais demonstrou sucesso em terapias corretivas para deficiência de adenosina desaminase (ADA), enzima responsável pela conversão de adenosina em inosina na degradação de nucleotídeos, a doença afeta linfócitos B e T resultando em grave comprometimento do sistema imunológico. A terapia gênica também representa uma alternativa para o transplante de células hematopoiéticas e, diferentemente de terapias de reposição enzimática, não resulta em resposta imune à enzima exógena. Além da terapia corretiva, uma aplicação bem-sucedida e disponível no mercado envolve a transdução de linfócitos com o objetivo de induzir resposta antitumoral (SECORD & HARTOG, 2022).

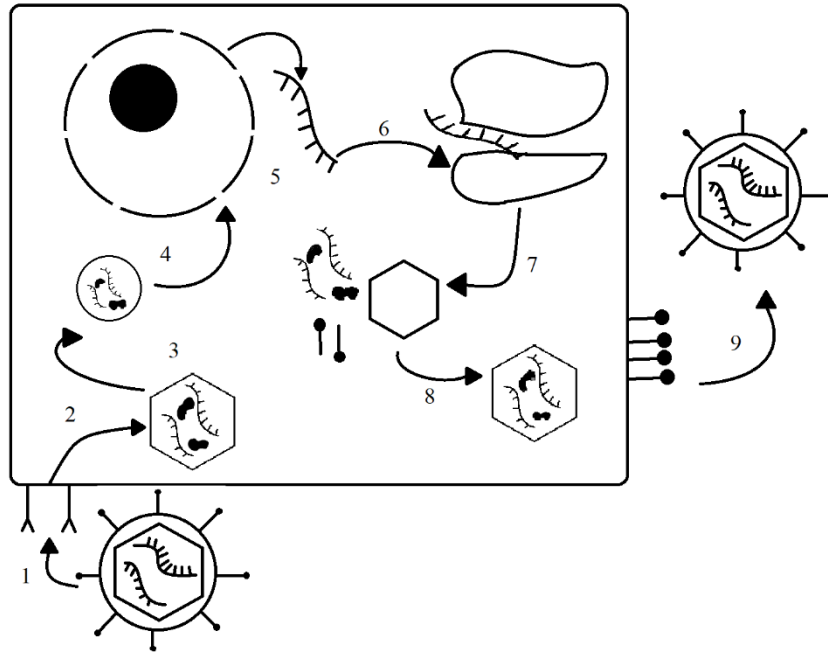
Em 2016 foi aprovado pela Agência Europeia de Medicamentos o medicamento Strimvelis (*autologous CD34+ enriched cell fraction that contains CD34+ cells transduced*

*with retroviral vector that encodes for the human ADA cDNA sequence*) para tratamento da ADA, o princípio ativo são células CD34+ transduzidas por vetor gamma-retroviral. Outros dois exemplos são Yescarta (axicabtagene ciloleucel) e Tecartus (brexucabtagene autoleucel) aprovados em 2017 e 2020, respectivamente, ambos indicados para linfoma.

### ***Vetores baseados em lentivírus***

Os lentivírus compõem a família *Retroviridae* e são amplamente conhecidos por abrigar a subfamília dos vírus da imunodeficiência humana (HIV), felina (FIV) e simiana (SIV), causadores da síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) em seus hospedeiros. Se tratando de organismos pertencentes à família *Retroviridae*, os lentivírus compartilham muitas das características expressas por outros retrovírus, com algumas particularidades que estabelecem um quadro distinto de outros retrovírus quanto às suas aplicações (GHALEH et al., 2020).

Os lentivírus não apresentam um ciclo de replicação lítico e seu genoma bastante complexo é composto de duas moléculas de RNA fita simples (ssRNA). Os lentivírus utilizam esse RNA para sintetizar DNA através da Transcriptase reversa viral e em seguida introduzem esse DNA ao genoma do hospedeiro de maneira estável por meio de enzimas virais chamadas integrases. Para isso, após a síntese da fita de DNA, ocorre a formação do PIC (complexo de pré-integração) constituído do dsDNA viral, da integrase viral e de proteínas do envelope, que interage com proteínas citoplasmáticas e cariofílicas da célula hospedeira, responsáveis por carrear o PIC para dentro do núcleo celular (BEDWELL & ENGELMAN, 2021) (Figura 1).



**Figura 1.** Representação esquemática do processo de infecção dos lentivírus. Legenda: 1 - reconhecimento de proteínas de superfície celular por receptores celulares específicos, como no caso da interação das espículas virais do HIV-1 em interação com os receptores CD4 dos linfócitos TCD4+; 2 - desnudamento viral e liberação do capsídeo no interior da célula; 3 - formação do PIC; 4 - translocação nuclear e integração do provírus; 5 - transcrição do provírus; 6 - tradução do provírus; 7 - síntese e maturação das proteínas virais; 8 - montagem da partícula viral e translocação das proteínas de superfície para a membrana da célula hospedeira; 9 - brotamento da partícula viral madura). Fonte: autoria própria.

O tamanho do PIC parece interferir nesse processo, tendo em vista que é necessária à sua passagem pelos poros da membrana nuclear durante a pré-integração. Após isso, as integrases virais juntamente de outras proteínas nucleares são responsáveis por integrar o provírus ao genoma do hospedeiro e a partir desse ponto segue-se o processo da síntese viral lisogênica (VEENHUIS et al., 2021.)

Os vetores lentivirais apresentam inúmeras vantagens para transferência gênica. A sua estabilidade de transdução, isso é, a forma segura com a qual o vetor transfere o gene de interesse para a célula hospedeira, até mesmo em células quiescentes (com baixa atividade metabólica/mitótica) é fundamental para a terapia gênica, pois garante não apenas a confiabilidade do vetor, promovendo um menor potencial oncogênico, mas também a sua efetividade e viabilidade aplicacional garantindo uma expressão a longo prazo do gene de

interesse. Sua capacidade de empacotamento, tropismo e baixa imunogenicidade são outras características que tornam o uso desses vetores muito interessante para terapia gênica. (COMISEL et al., 2021).

O tropismo e a transdução do material genético dos vetores lentivirais apresentam algumas características interessantes que os destacam dos demais vetores retrovirais. Sua preferência por infectar células do sistema imunológico, como ocorre no caso dos vírus da imunodeficiência humana, além de células nervosas (RITTINER et al., 2020), fornece um amplo espectro de aplicabilidade desses vetores em doenças neurodegenerativas congênitas, como no caso da Doença de Huntington e do mal de Parkinson (KAKOTY et al., 2021), alguns tipos de leucemias (WANG et al., 2021), hemofilia (MILANI et al., 2022),  $\beta$ -talassemia (NUALKAEW et al., 2021), entre outros (GUIMARAES et al., 2020).

Em adição ao seu tropismo natural para as células afetadas nessas doenças (nervosas e hematopoiéticas/imunológicas), estes vetores garantem a expressão à longo termo do transgene nessas células, podendo promover melhoras significativas nos quadros gerados por essas patologias graças a natureza integrativa genômica da sua transdução. Diversos estudos e protocolos vêm sendo elaborados nas últimas décadas visando a aplicação dos vetores lentivirais na terapêutica de doenças que até então desfrutavam de poucos recursos terapêuticos ou eram até mesmo ditas intratáveis (ZITTERSTEIJN; GONÇALVES; HOEBEN, 2020).

Todavia, o caráter integrativo dos lentivetores pode gerar a chamada mutagenese insercional, isso é, mutações provenientes de inserções próximas à proto-oncogenes, o que pode acarretar na geração de vírus competentes para replicação e transformações celulares malignas. Nos vetores lentivirais de terceira geração, contudo, esse problema foi remediado com o promotor das sequências LTR sendo sintetizado independentemente da proteína TAT do HIV para sua ativação (GUTIERREZ-GUERRERO; COSSET; VERHOEYEN, 2020).

Além disso, outra medida de segurança adotada foi a utilização de lentivetores não-integrativos a partir da inativação das integrases virais, sem interferências no processo de transcrição reversa e no transporte do PIC para o núcleo, dessa forma o vetor é responsável pelo transporte e transdução do material, enquanto a integração do gene terapêutico fica a cargo de outras ferramentas moleculares mais seguras, como a técnica de CRISPR-Cas9 e nucleases de dedos de zinco (*zinc finger nucleases*/ZFN), tornando o processo de integração mais confiável e seguro (YODER et al., 2021).

Essas características fornecem um amplo espectro de aplicação dos lentivetores em

doenças que compartilham em sua patogênese interações com células hematogênicas de linhagens variadas, estabelecendo um grande leque de populações celulares de interesse para a aplicação destes; a seguir encontram-se resumidas as principais aplicações de interesse clínico de acordo com essas populações celulares.

As células linfoides são alvo de grande interesse para a terapia gênica de inúmeras doenças imuno-debilitantes e autoimunes, como é o caso da AIDS (MEHMETOGLU-GURBUZ et al., 2021), leucemias linfocíticas (SAWAISORN et al., 2023) e deficiência de adenosina desaminase (ADA), com estudos clínicos em fase 1 - 2 em pacientes portadores de SCID-ADA (KOHN et al., 2021), etc. As características únicas combinadas dessas células como alvo terapêutico e do vetor em questão geram um interessante panorama para a investigação de tratamentos baseados na transdução de linfócitos a partir de vetores lentivirais (KU et al., 2021).

Os linfócitos T apresentam um baixo risco de sofrer transformações aleatórias quando comparados com células tronco linfoides, apesar disso, ainda podem ocorrer desregulações da expressão gênica dessas células, todavia, sem causar alteração de suas funções. As células T se mostram muito interessantes, por exemplo, na correção dos efeitos colaterais do transplante alogênico de medula, podendo, talvez, ser uma possibilidade de tratamento seguro para a leucemia mieloide crônica, por exemplo (CHEN et al., 2020).

Ainda se tratando das células T, mais especificamente dos linfócitos T CD4<sup>+</sup>, os lentivetores possibilitam uma abordagem imunomoduladora na terapia anti-HIV. Isso pois essas células são alvo fundamental do vírus durante seu processo de infecção e patogênese; infectando essas células o vírus se replica e compromete a resposta imune do hospedeiro, causando um quadro de imunocomprometimento. Desse modo, surge como alternativa de tratamento, a transdução dessas células a partir de lentivetores, fazendo com estas expressem um receptor variante em suas membranas, impedindo a adsorção e consequente infecção pelo HIV (KITAWI et al., 2024).

As células B, por sua vez, apresentam como características serem células de tolerância e controle imune específico, sendo mediadoras fundamentais da tolerância celular e, por essa razão, desempenham um papel de destaque no combate a doenças autoimunes e câncer por meio da TG, modulando a intensidade das respostas e reconhecendo receptores de membrana e padrões moleculares relacionados ao complexo de histocompatibilidade, por exemplo, podendo promover a partir dessas células um possível mecanismo de respostas anti-neoplásicas, anti-

doenças-autoimunes e até mesmo anti-HIV (ROGERS & CANNON, 2021).

Tendo em mente o mesmo princípio, diversas doenças genéticas causadoras de alterações nas funções normais ou síntese da hemoglobina estão intimamente relacionadas a regulação gênica ou mutações ligadas a linhagem hematopoiética eritróide. O caráter genômico e proteômico dessas condições abre uma janela para possíveis intervenções terapêuticas baseadas em TG e consequentemente, pelas características anteriormente citadas, os lentivetores se mostram muito interessantes nesse caso (TANHEHCO, 2021).

A anemia falciforme, por exemplo, é uma condição onde há uma alteração funcional na estrutura tridimensional da hemoglobina que leva a falcização dos eritrócitos; esta condição é causada pela substituição de uma glutamina por uma valina na cadeia polipeptídica, causada por uma mutação na posição 6 do gene da  $\beta$ -globina, conduzindo a polimerização da hemoglobina-S (falciforme/HbS) responsável pela alteração morfológica das células (TEBBI, 2022).

Estudos recentes, baseados na transdução de células CD34+ da medula de roedores apresentaram utilizando lentivetores apresentaram níveis terapêuticos de HbA-globina (funcional), restaurando a morfologia e fisiologia normal dessas células (HART et al., 2024), sem efeitos adversos relacionados à transdução viral tendo sido relatados até então (HSIEH et al., 2020).

A  $\beta$ -thalassemia, por sua vez, consiste em um conjunto de doenças causadas pelos níveis reduzidos ou inexistência de cadeias beta da hemoglobina, resultando num excesso de cadeias alfas não-ligadas, o que leva a proteína a precipitar-se em progenitores eritróides medulares, fazendo com que essas células morram precocemente e promovendo uma eritropoiese débil. O nível de redução da cadeia polipeptídica é determinado pelo tipo da mutação ocorrida no gene da beta globina, localizado no cromossomo 11 e está relacionado ao grau e evolução da doença (ALI et al., 2021).

Testes envolvendo a transdução de células progenitoras eritróides da medula de modelos murinos a partir de lentivetores já relataram uma grande eficácia na correção do gene da beta globina, expressão em níveis satisfatórios e de maneira estável da proteína funcional, restaurando a morfologia e fisiologia eritrocitária a longo prazo e de forma segura, revertendo total ou parcialmente o quadro da doença (NUALKAEW et al., 2021).

Doenças neurodegenerativas, tais como o Parkinson e o mal de Alzheimer, possuem um caráter proteômico, e consequentemente genômico, de fundamental importância em suas

patogêneses, isso pois os principais eventos responsáveis pela instalação de quadros neurodegenerativos congênitos são deficiências ou falhas na síntese proteica e desregulação da expressão gênica das células nervosas (WINGO et al., 2022).

Os vetores baseados em lentivírus já demonstram seu grande potencial para o tratamento de doenças neurodegenerativas, danos neurológicos e lesões medulares (ISLAM & TOM, 2022), e diversos estudos já comprovam a eficácia dos lentivetores no tratamento de doenças como o mal de Parkinson, promovendo uma melhora a longo prazo, sem relatos de efeitos adversos inesperados ou potencialmente prejudiciais até então (MEROLA et al., 2020) e no mal de Alzheimer, com abordagens metabólicas e neuroprotetoras, atrasando o avanço da doença (EL-BATTARI et al., 2021), com grande influência das células da glia, responsáveis pela vigília imune do sistema nervoso, possibilitando a formulação de estratégias terapêuticas baseadas em imunomodulação no sistema nervoso (MANDALAWATTA et al., 2024).

## CONCLUSÃO

Os dados aqui reunidos demonstram que a terapia gênica baseada em vetores virais consolida-se como um pilar transformador na medicina contemporânea. Avanços significativos em virologia, engenharia genética e imunologia permitiram o desenvolvimento de vetores cada vez mais sofisticados, seguros e eficientes. Este progresso é materializado por diversas terapias aprovadas comercialmente e por um robusto e crescente cenário de ensaios clínicos, que desenha os contornos de um futuro promissor para o tratamento de doenças genéticas, oncológicas e infecciosas consideradas até então intratáveis.

A escolha do vetor ideal dentre os reunidos neste trabalho, bem como outros vírus ainda emergentes em estudos a respeito de suas aplicações em TG e outras técnicas baseadas em vetores sintéticos, como nanopartículas ou lipossomas, permanece como uma decisão crítica, fundamentada em um balanço criterioso entre sua capacidade de transdução, tropismo celular, capacidade de carga genética, perfil de imunogenicidade e potencial de genotoxicidade. O conhecimento aprofundado dessas características, associado a contínuas melhorias na purificação e produção em larga escala, é essencial para desenhar terapias mais precisas, duráveis e seguras.

Diante deste cenário é possível afirmar que a terapia gênica baseada em vetores virais evoluiu de uma promessa visionária para uma realidade clínica em franca expansão. Seu futuro

sucesso e consolidação clínica dependerá da contínua pesquisa translacional, que deve focar na superação dos desafios atuais, em especial as respostas imunes desencadeadas por estes vetores, estratégias de entrega tecido-específica e otimização de custo, além da integração inteligente com outras plataformas emergentes. Este panorama estabelece o avanço da medicina molecular em direção à tratamentos cada vez mais específicos, eficientes e personalizados, redefinindo o manejo de um espectro cada vez mais expressivo de doenças humanas.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALI S, MUMTAZ S, SHAKIR HA, KHAN M, TAHIR HM, MUMTAZ S, MUGHAL TA, HASSAN A, KAZMI SAR, SADIA, IRFAN M, KHAN MA. Current status of beta-thalassemia and its treatment strategies. *Mol Genet Genomic Med* 9(12): e1788, 2021.
2. ALTAN-BONNET N, PANIGRAHI M. Nonlytic egress and transmission in the virus world. *Annu Rev Biochem* 94(1): 531-560, 2025.
3. ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Aprovado primeiro produto de terapia avançada no Brasil. Brasília, 06 ago. 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2020/aprovado-primeiro-produto-de-terapia-avancada-no-brasil>. Acesso em 27 dezembro de 2025.
4. ARABI F, MANSOURI V, AHMADBEIGI N. Gene therapy clinical trials, where do we go? An overview. *Biomed Pharmacother* 153: 113324, 2022.
5. BEDWELL GJ, ENGELMAN AN. Factors That Mold the Nuclear Landscape of HIV-1 Integration. *Nucleic Acids Res* 49(2): 621-635, 2021.
6. BUDZIK KM, NACE RA, IKEDA Y, RUSSEL SJ. Oncolytic Foamy Virus: Generation and Properties of a Nonpathogenic Replicating Retroviral Vector System That Targets Chronically Proliferating Cancer Cells. *J Virol* 95(10): e00015-21, 2021.
7. BULCHA JT, WANG Y, MA H, TAI PWL, GAO G. Viral vector platforms within the gene therapy landscape. *Signal Transduct Target Ther* 6(1): 53, 2021.
8. CETIN B, ERENDOR F, EKSİ YE, SANLIOGLU AD, SANLIOGLU S. Gene and Cell Therapy of Human Genetic diseases: Recent Advances and Future Directions. *J Cell Mol Med* 28(17): e70056, 2024.
9. CHAMEETTACHAL A, MUSTAFA F, RIZVI TA. Understanding Retroviral Life Cycle and its Genomic RNA Packaging. *J Mol Biol* 435(3): 167924, 2023.

10. CHEN S, HSIEH Y, TZENG H, LIN C, HSU K, CHIANG Y, LIN S, SU M, HSIEH W, LEE C. ABL Genomic Editing Sufficiently Abolishes Oncogenesis of Human Chronic Myeloid Leukemia Cells In Vitro and In Vivo. *Cancers* 12(6): 1399, 2020.
11. CHEN YH, KEISER MS, DAVIDSON BL. Viral Vectors for Gene Transfer. *Curr Protoc Mouse Biol* 8(4): e58, 2018.
12. CHO H, JANG Y, PARK K, CHOI H, NOWAKOWSKA A, LEE H, KIM M, KANG M, KIM J, SHIN HY, OH Y, KIM YB. Human endogenous retrovirus-enveloped baculoviral DNA vaccines against MERS-CoV and SARS-CoV2. *NPJ Vaccines* 6(37): 2021. <https://doi.org/10.1038/s41541-021-00303-w>
13. COMISEL RM, KARA B, FIESSER FH, FARID SS. Gene therapy process change evaluation framework: Transient transfection and stable producer cell line comparison. *Biochem Eng J* 176: 2021. <https://doi.org/10.1016/j.bej.2021.108202>.
14. CRING MR, SHEFFIELD VC. Gene Therapy and Gene correction: targets, progress, and Challenges for Treating Human Diseases. *Gene Ther* 29(1-2): 3-12, 2022.
15. DODGE MJ, MACNEIL KM, TESSIER TM, WEINBERG JB, MYMRYK JS. Emerging antiviral therapeutics for human adenovirus infection: Recent developments and novel strategies. *Antiviral Res* 188: 105034, 2021.
16. DUVERGÉ A, NEGRONI M. Pseudotyping Lentiviral Vectors: When the Clothes Make the Virus. *Viruses* 12(11): 1311, 2020.
17. EL-BATTARI A, RODRIGUEZ L, CHAHINIAN H, DELÉZAY O, FANTINI J, YAHYI N, Di SCALA C. Gene Therapy Strategy for Alzheimer's and Parkinson's Diseases Aimed at Preventing the Formation of Neurotoxic Oligomers in SH-SY5Y Cells. *Int J Mol Sci* 22(21): 11550, 2021.
18. EMA. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Luxturna (Voretigene neparvovec), 2018. EPAR. European Public Assessment Report. Amsterdam: Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/luxturna>. Accessed on July 15, 2025.
19. EMA. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Imlygic, 2024. EPAR. European Public Assessment Report. Amsterdam: Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imlygic>. Accessed on July 15, 2025.
20. FDA. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Luxturna (voretigene neparvovec-rzyl) -

- gene therapy for RPE65 mutation-associated retinal dystrophy. Silver Spring, MD: FDA, 18 dez. 2017 (approval history). Available from: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/luxturna>. Accessed on July 15, 2025.
21. FDA. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Approval Letter. IMLYGIC (Talimogene Laherparepvec). Silver Spring: FDA, 2023. Available from: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/imlygic>. Accessed on July 15, 2025.
  22. FERRUA F, AIUTI A. Twenty-Five Years of Gene Therapy for ADA-SCID: from Bubble Babies to an Approved Drug. *Hum Gene Ther* 28(11): 972-981, 2017.
  23. GALLARDO J, PÉREZ-ILLANA M, MARTÍN-GONZÁLEZ N, SAN MARTÍN C. Adenovirus Structure: What Is New? *Int J Mol Sci* 22(10): 5240, 2021.
  24. GHOSH S, BROWN AM, JENKINS C, CAMPBELL K. Viral Vector Systems for Gene Therapy: a Comprehensive Literature Review of Progress and Biosafety Challenges. *Appl Biosaf* 25(1): 7-18, 2020.
  25. GHALEH HEG, BOLANDIAN M, DOROSTKAR R, JAFARI A, POUR MF. Concise Review on Optimized Methods in Production and Transduction of Lentiviral Vectors in Order to Facilitate Immunotherapy and Gene Therapy. *Biomed Pharmacother* 128: 110276, 2020.
  26. GREBER UF, GÓMEZ-GONZÁLEZ A. Adenovirus - a Blueprint for Gene Delivery. *Curr Opin Virol* 48: 49-56, 2021.
  27. GUIMARAES TAC, GEORGIU M, BAINBRIDGE JWB, MICHAELIDES M. Gene therapy for neovascular age-related macular degeneration: rationale, clinical trials and future directions. *Br J Ophthalmol* 105(2): 151-157, 2020.
  28. GUTIERREZ-GUERRERO A, COSSET F, VERHOEYEN E. Lentiviral Vector Pseudotypes: Precious Tools to Improve Gene Modification of Hematopoietic Cells for Research and Gene Therapy. *Viruses* 12(9): 1016, 2020.
  29. HART KL, LIU B, BROWN D, CAMPO-FERNANDEZ B, TAM K, ORR K, HOLLIS RP, BRENDEN C, WILLIAMS DA, KOHN DB. A novel high-titer, bifunctional lentiviral vector for autologous hematopoietic stem cell gene therapy of sickle cell disease. *Mol Ther Methods Clin Dev* 32(2): 101254, 2024.
  30. HSIEH MH, BONNER M, PIERCIEY FJ, UCHIDA N, ROTTMAN J, DEMOPOULUS L, SCHMIDT M, KANTER J, WALTERS MC, THOMPSON AA, ASMAL M, TISDALE JF. Myelodysplastic syndrome unrelated to lentiviral vector in a patient treated with gene

- therapy for sickle cell disease. *Blood Adv* 4(9): 2058-2063, 2020.
31. ISLAM A, TOM VJ. The Use of Viral Vectors to Promote Repair after Spinal Cord Injury. *Exp Neurology* 354: 114102, 2022.
  32. KAKOTY V, SARATHLAL KC, DUBEY SK, YANG CH, KESHARWANI P, TALIYAN R. Lentiviral mediated gene delivery as an effective therapeutic approach for Parkinson disease. *Neurosci Lett* 750: 135769, 2021.
  33. KHAN A, RIAZ R, SAAD A, AKILIMALI A. Revolutionary breakthrough: FDA Approves Vyjuvektm, the First Topical Gene Therapy for Dystrophic Epidermolysis Bullosa. *Ann Med Surg* 85(12): 6298-6301, 2023.
  34. KITAWI R, LEDGER S, KELLEHER AD, AHLENSTIEL CL. Advances in HIV Gene Therapy. *Int J Mol Sci* 25(5): 2771, 2024.
  35. KOHN DB, BOOTH C, SHAW KL, XU-BAYFORD J, GARABEDIAN E, TREVISAN V, CARBONARO-SARRACINO DA, SONI K, TERRAZAS D, SNELL K, IKEDA A, LEON-RICO D, MOORE TB, BUCKLAND KF, SHAH AJ, GILMOUR KC, DE OLIVEIRA S, RIVAT C, CROOKS GM, IZOTOVA N, TSE J, ADAMS S, SHUPIEN S, RICKETTS H, DAVILA A, UZOWURU C, ICREVERZI A, BARMAN P, CAMPO FERNANDEZ B, HOLLIS RP, CORONEL M, YU A, CHUN KM, CASAS CE, ZHANG R, ARDUINI S, LYNN F, KUDARI M, SPEZZI A, ZAHN M, HEIMKE R, LABIK I, PARROTT R, BUCKLEY RH, REEVES L, CORNETTA K, SOKOLIC R, HERSHFELD M, SCHMIDT M, CANDOTTI F, MALECH HL, THRASHER AJ, GASPAR HB. Autologous Ex Vivo Lentiviral Gene Therapy for Adenosine Deaminase Deficiency. *N Engl J Med* 384(21): 2002-2013, 2021.
  36. KOHN DB, CHEN YY, SPENCER MJ. Successes and Challenges in Clinical Gene Therapy. *Gene Ther* 30(10-11): 738-746, 2023.
  37. KOONIN EV, KRUPOVIC M, AGOL VI. The Baltimore Classification of Viruses 50 Years Later: How Does It Stand in the Light of Virus Evolution? *Microbiol Mol Biol Rev* 85(3): e0005321, 2021.
  38. KU MW, AUTHIÉ P, NEVO F, SOUQUE P, BOURGINE M, ROMANO M, CHARNEAU P, MAJLESSI L. Lentiviral vector induces high-quality memory T cells via dendritic cells transduction. *Commun Biol* 4(1): 713, 2021.
  39. LEBORGNE C, BARBON E, ALEXANDER JM, HANBY H, DELIGNAT S, COHEN DM, COLLAUD F, MURALEETHARAN S, LUPO D, SILVERBERG J, HUANG K, VAN

- WITTENGERGHE L, MAROLLEAU B, MIRANDA A, FABIANO A, DAVENTURE V, BECK H, ANGUELA XM, RONZITTI G, ARMOUR SM, LACROIX-DESMAZES S, MINGOZZI F. IgG-cleaving endopeptidase enables in vivo gene therapy in the presence of anti-AAV neutralizing antibodies. *Nat Med* 26(7): 1096-1101, 2020.
40. LI C, SAMULSKI RJ. Engineering adeno-associated virus vectors for gene therapy. *Nat Rev Genet* 21(4): 255-272, 2020.
  41. LI X, LE Y, ZHANG Z, NIAN X, LIU B, YANG X. Viral Vector-Based Gene Therapy. *Int J Mol Sci* 24(9): 7736, 2023.
  42. LUNDSTROM K. Viral vectors in gene therapy. *Dis Basel Switz* 6(2): 42, 2018. DOI: 10.3390/diseases6020042.
  43. MAETZIG T, GALLA M, BAUM C, SCHAMBACH A. Gammaretroviral Vectors: Biology, Technology and Application. *Viruses* 3(6): 677-713, 2011.
  44. MALDONADO MD, ROMERO-AIBAR J, PÉREZ-SAN-GREGORIO MA. COVID-19 Pandemic as a Risk Factor for the Reactivation of Herpes Viruses. *Epidemiol Infect* 149: e173, 2021.
  45. MANDALAWAITTA HP, RAJENDRA KC, FAIRFAX K, HEWITT AW. Emerging trends in virus and virus-like particle gene therapy delivery to the brain. *Mol. Ther. Nucleic Acids* 35(3): 102280, 2024.
  46. MARTUZA RL, MALICK A, MARKERT JM, RUFFNER KL, COEN DM. Experimental Therapy of Human Glioma by Means of a Genetically Engineered Virus Mutant. *Science* 252(5007): 854-856, 1991.
  47. MEHMETOGLU-GURBUZ T, YEH R, GARG H, JOSHI A. Combination gene therapy for HIV using a conditional suicidal gene with CCR5 knockout. *Virol J* 18(1): 31, 2021.
  48. MEROLA A, VAN LAAR A, LONER R, BANKIEWICZ K. Gene therapy for Parkinson's disease: contemporary practice and emerging concepts. *Expert Rev Neurother* 20(6): 577-590, 2020.
  49. MILANI M, CANEPARI C, LIU T, BIFFI M, RUSSO F, PLATI T, CURTO R, PATARROYO-WHITE S, DRAGER D, VISIGALLI I, BROMBIN C, ALBERTINI P, FOLLENZI A, AYUSO E, MUELLER C, ANNONI A, NADINI L, CANTORE A. Liver-directed lentiviral gene therapy corrects hemophilia A mice and achieves normal-range factor VIII activity in non-human primates. *Nat Commun* 13: 2454, 2022.
  50. MODY PH, PATHAK S, HANSON LK, SPENCER JV. Herpes Simplex Virus: a Versatile

- Tool for Insights into Evolution, Gene Delivery, and Tumor Immunotherapy. *Virol* 11: 1178122X2091327, 2020.
51. NUALKAEW T, SII-FELICE K, GIORGI M, MCCOLL B, GOUZIL J, GLASER A, VOON HPJ, TEE HY, GRIGORIADIS G, SVASTI S, FUCHAROEN S, HONGENG S, LEBOUICH P, PAYEN E, VADOLAS J. Coordinated  $\beta$ -globin expression and  $\alpha 2$ -globin reduction in a multiplex lentiviral gene therapy vector for  $\beta$ -thalassemia. *Mol Ther* 29(9): 2841-2853, 2021.
  52. PAGANI I, DEMELA P, GHEZZI S, VICENZI E, PIZZATO M, POLI G. Host Restriction Factors Modulating HIV Latency and Replication in Macrophages. *Int J Mol Sci* 23(6): 3021, 2022.
  53. PARVEZ MK. Geometric Architecture of Viruses. *World J Virol* 9(2): 5-18, 2020.
  54. POLETTI V, MAVILIO F. Designing Lentiviral Vectors for Gene Therapy of Genetic Diseases. *Viruses* 13(8): 1526, 2021.
  55. RITTINER JE, MONCALVO M, CHIBA-FALEK O, KANTOR B. Gene-Editing Technologies Paired With Viral Vectors for Translational Research Into Neurodegenerative Diseases. *Front Mol Neurosci* 13: 148, 2020.
  56. ROGERS GL, CANNON PM. Genome Edited B cells: a New Frontier in Immune Cell Therapies. *Mol Ther* 29(11): 3192-3204, 2021.
  57. SANT'ANNA TB, ARAUJO NM. Adeno-associated Virus Infection and Its Impact in Human health: an Overview. *Virol J* 19(173): 2022. DOI: 10.1186/s12985-022-01900-4.
  58. SANTOS, NORMA SUELY DE OLIVEIRA; ROMANOS, MARIA TERESA; WIGG, MARCIA; COUCEIRO, JOSÉ NELSON. Estrutura viral e composição dos vírus. In: SANTOS NOS, ROMANOS MT, WIGG M, COUCEIRO JN. *Virologia Humana*, 4.ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021, p.23-45.
  59. SAWAISORN P, ATJANASUPPAT K, UAESOONTRACHOON K, RATTANANON P, TREESUPPHARAT W, HONGENG S, ANURATHAPAN U. Comparison of the Efficacy of Second and Third Generation Lentiviral Vector Transduced CAR CD19 T Cells for Use in the Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia Both in Vitro and in Vivo Models. *PLoS One* 18(2): e0281735, 2023.
  60. SAYED N, ALLAWADHI P, KHURANA A, SINGH V, NAVIK U, PASUMARTHI SK, KHURANA I, BANOTHU AK, WEISKIRCHEN R, BHARANI KK. Gene therapy: Comprehensive Overview and Therapeutic Applications. *Life Sci* 294: 120375, 2022.

61. SECORD E, HARTOG NL. Review of Treatment for Adenosine Deaminase Deficiency (ADA) Severe Combined Immunodeficiency (SCID). *Ther Clin Risk Manag* 18: 939-944, 2022.
62. SHIRLEY JL, DE JONG YP, TERHORST C, HERZOG RW. Immune Responses to Viral Gene Therapy Vectors. *Mol Ther* 28(3): 709-722, 2020.
63. SWEENEY NP, VINK CA. The impact of lentiviral vector genome size and producer cell genomic to gag-pol mRNA ratios on packaging efficiency and titre. *Mol Ther Methods Clin Dev* 21: 574-584, 2021.
64. TANHEHCO YC. Gene Therapy for Hemoglobinopathies. *Transfus Apher Sci* 60(1): 103061, 2021.
65. TEBBI CK. Sickle Cell Disease, a Review. *Hemato* 3(2): 341-366, 2022.
66. TRIVEDI PD, BYRNE BJ, CORTI M. Evolving Horizons: Adenovirus Vectors' Timeless Influence on Cancer, Gene Therapy and Vaccines. *Viruses* 15(12): 2378, 2023.
67. VEENHUIS RT, ABREU CM, SHIRK EN, GAMA L, CLEMENTS JE. HIV replication and latency in monocytes and macrophages. *Semin Immunol* 51: 101472, 2021.
68. VERZOSA AL, MCGEEVER LA, BHARK S-J, DELGADO T, SALAZAR N, SANCHEZ EL. Herpes Simplex Virus 1 Infection of Neuronal and Non-Neuronal Cells Elicits Specific Innate Immune Responses and Immune Evasion Mechanisms. *Front Immunol* 12: 644334, 2021.
69. WANG D, WANG K, CAI Y. An overview of development in gene therapeutics in China. *Gene Ther* 27(7-8): 338-348, 2020.
70. WANG J-H, GESSLER DJ, ZHAN W, GALLAGHER TL, GAO G. Adeno-associated Virus as a Delivery Vector for Gene Therapy of Human Diseases. *Signal Transduct Target Ther* 9: 78, 2024.
71. WANG X, MA C, RODRÍGUEZ LABRADA R, QIN Z, XU T, HE Z, WEI Y. Recent advances in lentiviral vectors for gene therapy. *Sci China Life Sci* 64(11): 1842-1857, 2021.
72. WANG Y, BRUGGEMAN KF, FRANKS S, GAUTAM V, HODGETTS SI, HARVEY AR, WILLIAMS RJ, NISBET DR. Is Viral Vector Gene Delivery More Effective Using Biomaterials? *Adv Healthc Mater* 10(1): e2001238, 2020.
73. WATANABE M, NISHIKAWAJI Y, KAWAKAMI H, KOSAI K. Adenovirus Biology, Recombinant Adenovirus, and Adenovirus Usage in Gene Therapy. *Viruses* 13(12): 2502, 2021.

74. WINGO TS, LIU Y, GERASIMOV ES, VATTATHIL SM, WYNNE ME, LIU J, LORI A, FAUNDEZ V, BENNETT DA, SEYFRIED NT, LEVEY AI, WINGO AP. Shared Mechanisms across the Major Psychiatric and Neurodegenerative Diseases. *Nat Commun* 13: 4314, 2022.
75. YAHYA EB, ALQADHI AM. Recent Trends in Cancer therapy: a Review on the Current State of Gene Delivery. *Life Sci* 269: 119087, 2021.
76. YODER KE, RABE AJ, FISHEL R, LARUE RC. Strategies for Targeting Retroviral Integration for Safer Gene Therapy: Advances and Challenges. *Front Mol Biosci* 8: 644294, 2021.
77. ZENGEL J, CARETTE JE. Structural and Cellular Biology of adeno-associated Virus Attachment and Entry. *Adv Virus Res* 106: 39-84, 2020.
78. ZHANG W-W, LI L, LI D, LIU J, LI X, LI W, XU X, ZHANG MJ, CHANDLER LA, LIN H, HU A, XU W, LAM DM-K. The First Approved Gene Therapy Product for Cancer Ad-p53 (Gendicine): 12 Years in the Clinic. *Hum Gene Ther* 29(2): 160-179, 2018.
79. ZHAO Z, ANSELMO AC, MITRAGOTRI S. Viral Vector-based Gene Therapies in the Clinic. *Bioeng Transl Med* 7(1): e10258, 2021.
80. ZHU S, VIEJO-BORBOLLA A. Pathogenesis and Virulence of Herpes Simplex Virus. *Virulence* 12(1): 2670-2702, 2021.
81. ZITTERSTEIJN HA, GONÇALVES MAFV, HOEBEN RC. A primer to gene therapy: Progress, prospects, and problems. *J Inherit Metab Dis* 44(1): 54-71, 2020.

## Impacto da partição de comprimidos de clonazepam: uma avaliação comparativa

Impact of splitting clonazepam tablets: a comparative evaluation

---

*Maria Eduarda Pereira<sup>1</sup>, Marcelo Antonio de Oliveira<sup>1</sup>*

---

<sup>1</sup>Universidade Federal do Espírito Santo, Departamento de Ciências da Saúde, São Mateus, Espírito Santo, Brasil

Autor para correspondência: Marcelo Antonio de Oliveira

Universidade Federal do Espírito Santo, Departamento de Ciências da Saúde

Rodovia Governador Mário Covas Km 60, s/n, Litorâneo, CEP 29.932-540

São Mateus, Espírito Santo, Brasil

Tel: +55 27 3312-1749,

Email: [marcelo.oliveira@ufes.br](mailto:marcelo.oliveira@ufes.br)

**Submetido em 09/11/2025**

**Aceito em 23/12/2025**

DOI: <https://doi.org/10.47456/hb.v6i3.50803>

## RESUMO

O clonazepam (CLO) é o medicamento mais prescrito da classe dos benzodiazepínicos, utilizado como um agente antiepiléptico e ansiolítico. Os comprimidos são a forma farmacêutica mais comercializada no mundo. A partição de comprimidos se refere à prática de dividir um comprimido em partes menores para ajustar a dose prescrita de um medicamento, sendo uma decisão relacionada, na maioria das vezes, com a flexibilização de doses, redução do custo da terapia e para facilitar a deglutição, apresentando alto risco para a saúde pública e com impacto na qualidade do medicamento. Este estudo teve como objetivo avaliar aspectos de qualidade de comprimidos inteiros e partidos contendo CLO, segundo a Farmacopeia Brasileira, correlacionar as perdas após testes de Controle de Qualidade como Teor, Uniformidade de Doses Unitárias, Determinação de Peso, Friabilidade, Dureza e comparar o impacto do uso dos diferentes métodos de partição pela população: faca, mãos e cortador de comprimidos. Os testes mostraram-se adequados para avaliar a qualidade dos comprimidos após a partição, demonstrando que as características físicas dos comprimidos avaliados influenciam no corte. Foi notório a perda de qualidade em todos os medicamentos após a partição, com aumento da Friabilidade, redução da Dureza e problemas de homogeneidade de doses (Teste de Uniformidade de Doses Unitárias). Além disso, é possível determinar que os comprimidos de melhor desempenho após partição foram R (medicamento referência) e G1 (medicamento genérico). Assim, o melhor método de partição dos comprimidos segundo a pesquisa foi com uso das próprias mãos, mas não é uma ação recomendada.

**Palavras-chave:** clonazepam; comprimidos; partição de comprimidos; controle de qualidade.

## ABSTRACT

Clonazepam (CLO) is the most prescribed drug in the benzodiazepine class, used as an antiepileptic and anxiolytic agent. Tablets are the most commercialized pharmaceutical form in the world. Pill partitioning refers to the practice of dividing a pill into smaller parts to adjust the prescribed dose of a drug, and is a decision related, in most cases, to the flexibility of doses, reduction of the cost of therapy and to facilitate swallowing, presenting a high risk to public health and impacting the quality of the drug. The objective of this study was to evaluate quality aspects of whole and broken tablets containing CLO, according to the Brazilian Pharmacopoeia, to correlate losses after Quality Control tests such as Content, Unit Dose Uniformity, Weight Determination, Friability, Hardness, and to compare the impact of the use of different partitioning methods by the population: knife, hands, and tablet cutter. The tests proved to be adequate to evaluate the quality of the tablets after partitioning, demonstrating that the physical characteristics of the evaluated tablets influence the cut. The loss of quality in all drugs after partitioning was notorious, with increased Friability, reduced Hardness and problems of dose homogeneity (Unit Dose Uniformity Test). In addition, it is possible to determine that the best performing tablets after partitioning were R (reference drug) and G1 (generic drug). Thus, the best method of partitioning the pills according to the research was with the use of one's own hands, but it is not a recommended action.

**Keywords:** clonazepam; tablets; tablet splitting; quality control.

## INTRODUÇÃO

O clonazepam (CLO) é um medicamento da classe dos benzodiazepínicos utilizado como um agente antiepiléptico e ansiolítico. Os benzodiazepínicos foram desenvolvidos como alternativas aos barbitúricos, que eram eficazes, mas também apresentavam vários efeitos colaterais graves e risco de dependência (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012; RANG & DALE, 2016; KATZUNG & TREVOR, 2017).

CLO foi sintetizado pela primeira vez em 1960 por uma equipe de cientistas liderada por Leo Sternbach. A equipe de Sternbach estava explorando compostos derivados dos benzodiazepínicos em busca de um agente com propriedades anticonvulsivantes. Após uma série de testes e pesquisas, CLO foi considerado um benzodiazepínico promissor e recebeu o nome comercial de "Klonopin®". Em 1975, a Roche lançou o Klonopin® no mercado como um medicamento antiepiléptico (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012; RANG & DALE, 2016; KATZUNG & TREVOR, 2017).

O CLO mostrou-se eficaz no controle de convulsões e espasmos musculares, tornando-se uma opção de tratamento popular para a epilepsia. Além disso, devido às suas propriedades ansiolíticas, também foi prescrito para o tratamento de transtornos de ansiedade, como o transtorno do pânico. Ao longo dos anos, CLO ganhou reconhecimento como uma opção terapêutica eficaz para uma variedade de condições, incluindo transtornos do sono, transtorno de estresse pós-traumático e síndrome das pernas inquietas. No entanto, como outros benzodiazepínicos, o CLO também apresenta risco de dependência e efeitos colaterais, especialmente quando usado por longos períodos (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012; RANG & DALE, 2016; KATZUNG & TREVOR, 2017).

Atualmente, o CLO continua sendo um medicamento altamente prescrito, embora a conscientização sobre os riscos associados aos benzodiazepínicos tenha aumentado. Segundo autores, o CLO é o fármaco mais prescrito da classe dos benzodiazepínicos (ZORZANELLI et al., 2019; ROCHA; JACINTO, FONTES, 2022).

A Farmacopeia Brasileira 7ª edição (F. Bras.) descreve CLO como um pó cristalino a levemente amarelado. Praticamente insolúvel em água, pouco solúvel em álcool etílico e álcool metílico, e possuindo faixa de fusão de 237 °C a 240 °C (BRASIL, 2024). O CLO é sensível à luz, sua solubilidade em mg/mL a 25°C: acetona 31, clorofórmio 15, metanol 8,6, éter 0,7, benzeno 0,5, água < 0,1. Tem pKa1 de 1,5; e pKa2 de 10,5. Log P (octanol/água) 2.41

(MOFFAT et al., 2011).

Diversos autores relataram o doseamento do fármaco por espectrofotometria na região do UV. Rashed et al. relatam doseamento na concentração de 0,004 mg/mL diluído em água e leitura em espectrofotômetro em 254 nm, com doseamento na concentração de 0,2 mg/mL diluído em metanol (RASHED et al., 2021). Clarke's relata os seguintes valores de absortividade: ácido diluído – 273 nm ( $A_{11} = 645$ ); metanol – 245 nm ( $A_{11} = 460$ ), 309 nm ( $A_{11} = 360$ ) (MOFFAT et al., 2011). Karajgi e colaboradores relatam doseamento de CLO em 250 e 240 nm diluindo o IFA em metanol na concentração de 22 µg/mL (KARAJGI; PATIL; KOTNAL, 2016). Kakde e Stone relatam doseamento de CLO em 273 nm com amostras diluídas em metanol de 5 a 100 µg/ml (KAKDE & SATONE, 2009).

Os comprimidos são a forma farmacêutica mais comercializada do mundo, e a partição de comprimidos é um termo que se refere à prática de dividir um comprimido em partes menores para ajustar a dose prescrita de um medicamento. A ANVISA recomenda no seu site que comprimidos que não têm sulco não podem ser partidos, e antes de partir um comprimido sulcado, recomenda-se: verificar a bula do produto para saber se a partição do comprimido é permitida; e, em caso positivo, a partição deve se limitar à marcação feita pelo fabricante. É importante salientar que a ANVISA não possui regulamentos técnicos relacionados à partição de comprimidos, e sequer normas para garantir a qualidade caso seja realizada (TEIXEIRA et al., 2016; ANVISA, 2019).

Alguns medicamentos usuais apresentam em receituário médico a opção para corte em comprimidos, como hormônios, anlodipino, hidroclorotiazida e metformina, no entanto, não é objeto deste estudo, e estes cortes não são recomendados de acordo com a bula. Outras especialidades farmacêuticas, como o Prolopa® e a varfarina, apresentam a recomendação de partição dos comprimidos na própria bula do medicamento, caso necessário para ajuste de dose. Além disso, medicamentos como risperidona e sertralina não apresentam a indicação de corte dos comprimidos na bula, mas indicam ao longo da bula, que a dose deve ser ajustada individualmente, e estes comprimidos apresentam o sulco.

A decisão de partição de comprimidos é tomada diante das seguintes situações: falta de disponibilidade de variadas dosagens em algumas formas farmacêuticas, principalmente para uso em crianças e idosos; flexibilizar a dose; facilitar a deglutição e reduzir custos com a terapia. (VASCONCELOS et al., 2007; TEIXEIRA et al., 2016; MAGALHÃES et al., 2020):

A partição de um comprimido pode alterar a qualidade de um medicamento quanto a

Uniformidade de Doses Unitárias, Friabilidade, Dureza, Determinação de Peso e Estabilidade (BUTTOW et al., 2012).

Para a partição dos comprimidos, são utilizados diferentes métodos, incluindo a partição manual com as mãos, o uso de objetos cortantes, como facas e o emprego de cortadores específicos de comprimidos (VERRUE et al., 2011). Esses métodos refletem práticas comumente adotadas pela população na rotina domiciliar. No entanto, apesar da existência de estudos que buscam identificar o método mais adequado, ainda não há consenso quanto à forma mais segura e precisa de realizar a partição. É frequente a prática de partição de comprimidos de clonazepam, especialmente em esquemas de desmame e ajuste gradual de dose, o que torna relevante a avaliação do impacto dessa prática sobre a qualidade farmacêutica do medicamento.

A Farmacopeia Europeia (European Pharmacopoeia) incluiu o teste de uniformidade de doses unitárias e peso para as partes subdivididas dos comprimidos sulcados. Já a F. Bras. não apresenta nenhuma recomendação de teste (VASCONCELOS et al., 2007; BUTTOW et al., 2012; BRASIL, 2024).

A partir da notoriedade do assunto abordado, o presente estudo visa avaliar a qualidade dos comprimidos de clonazepam 2 mg íntegros e após a partição, utilizando diferentes tipos de medicamentos: referência, genérico e similar. É importante destacar que os comprimidos de clonazepam possuem sulco definido, mas não têm indicação de corte em bula. O estudo busca ainda avaliar os diferentes tipos de partição dos comprimidos, se essa ação seria ou não recomendada a partir dos testes de Controle de Qualidade, e determinar qual seria a melhor opção a ser tomada pelos profissionais da saúde a fim de reduzir o risco aos indivíduos que utilizam o medicamento em questão, buscando garantir uma melhor segurança e eficácia de tratamento aos pacientes.

## MATERIAIS E MÉTODOS

A matéria prima do fármaco foi doada e apresenta o teor declarado no laudo; os medicamentos foram adquiridos no comércio local, e trabalhou-se com a dose de 2 mg de clonazepam por comprimido.

As análises foram feitas utilizando o medicamento de referência (R), duas marcas do medicamento genérico (denominados G1 e G2) e duas marcas de medicamentos similares (denominados S1 e S2), sendo a partição realizada rente ao sulco presente em todos os

comprimidos analisados.

As análises de uniformidade de doses unitárias foram realizadas por espectrofotometria de absorção no ultravioleta (equipamento GTA 96). O ensaio foi testado e otimizado segundo a literatura (MOFFAT et al., 2011), que foi a de melhor otimização. As amostras para determinação quantitativa foram diluídas em ácido clorídrico na concentração de 0,01 mg/mL para leitura em comprimento de onda específico no espectro UV/VIS.

Os ensaios de teor, uniformidade de doses unitárias, friabilidade, dureza e determinação de peso foram executados para os medicamentos inteiros e após particionados.

## **DETERMINAÇÃO DO TEOR**

### ***Preparo da solução padrão:***

O padrão de CLO foi preparado na concentração de 0,01 mg/mL diluída em HCl 0,1 M utilizando a matéria prima do fármaco, considerando a correção do teor deste padrão do laudo do fabricante.

### ***Preparo da solução amostra:***

Pesaram-se 10 comprimidos e triturou-se em gral de porcelana. Foram transferidos o equivalente a 1 peso médio para balões volumétricos de 100 mL. Adicionou-se 60 mL de HCl 0,1 M e foi levado ao ultrassom (US) por 20 min. Após esse tempo, a amostra foi submetida a agitação mecânica por 40 min. Ao final, completou-se o volume utilizando HCl 0,1 M, a amostra então foi homogeneizada e filtrada. Diluiu-se a amostra até a concentração de trabalho de 0,01 mg/mL com HCl 0,1 M, e a solução foi lida no UV/VIS no comprimento de onda de 273 nm.

## **UNIFORMIDADE DE DOSES UNITÁRIAS**

O teste de uniformidade de doses unitárias possibilita avaliar a quantidade de fármaco contida em cada unidade posológica (unidades individuais do lote) e, verificar se as quantidades de fármaco se encontram dentro da faixa especificada para a quantidade declarada, determinando a conformidade do conteúdo e permitindo assegurar a administração de doses corretas (BRASIL, 2024). O ensaio de uniformidade de doses unitárias foi realizado pelo método de uniformidade de conteúdo baseado na determinação individual do fármaco nas doses.

***Para medicamentos inteiros:***

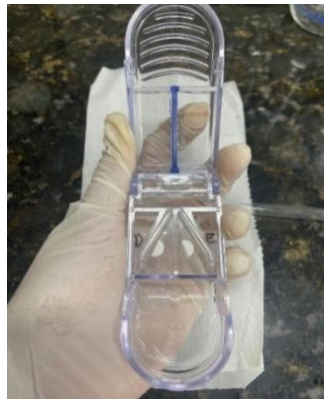
A solução padrão foi feita da mesma forma que a apresentada no doseamento, na concentração do IFA de 0,01 mg/mL diluída em HCl 0,1 M. As análises dos medicamentos inteiros foram feitas seguindo a seguinte metodologia: 10 comprimidos foram pesados individualmente, suas respectivas massas anotadas e os comprimidos foram colocados em balões volumétricos de 100 mL. Adicionou-se 60 mL de HCl 0,1 M a cada balão e foi levado ao ultrassom (US) por 20 min. Após esse tempo, as amostras foram submetidas a agitação mecânica por 40 min. Ao final, completou-se o volume utilizando HCl 0,1 M, as amostras então foram homogeneizadas e filtradas. Diluiu-se a amostra até a concentração de trabalho de 0,01 mg/mL com HCl 0,1 M, e a solução foi lida no UV/VIS no comprimento de onda de 273 nm.

***Para medicamentos partidos:***

A solução padrão também foi feita da mesma forma que a apresentada no doseamento, na concentração do IFA de 0,01 mg/mL diluída em HCl 0,1 M. Para os medicamentos partidos (comprimidos partidos), utilizou-se a seguinte metodologia: pesaram-se os comprimidos inteiros e suas respectivas massas foram anotadas. Em seguida, utilizando um partidor de comprimidos demarcado com direito (D) e esquerdo (E), Figura 1, realizou-se a partição e as massas referentes aos lados que ficaram no partidor foram pesadas e anotadas. Cada uma das metades foi inserida em um balão volumétrico de 100 mL, adicionou-se 60 mL de HCl 0,1 M. Em seguida, submeteram-se os balões às mesmas condições dos medicamentos inteiros, como citados anteriormente. Completou-se o volume utilizando HCl 0,1 M, as amostras então foram homogeneizadas e filtradas (Concentração teórica obtida = 0,01 mg/mL).

Ao final, foram realizados cálculos para determinação do teor e estatística prevista para o ensaio de uniformidade de doses unitárias. Para avaliação da uniformidade de doses unitárias, é considerado homogêneo quando o VA (Valor de Aceitação) fica abaixo de 15,0. A partição dos comprimidos foi feita conforme as Figuras 1 (a) e 1 (b).

**Figura 1.** (a) Cortador de comprimidos com demarcação dos lados D (lado direito) e E (lado esquerdo); e (b) Faca utilizada durante o experimento.



(a)



(b)

**Fonte:** Produção da própria autora.

## **DETERMINAÇÃO DA RESISTÊNCIA MECÂNICA**

### **Dureza**

O teste de dureza, segundo descrito na F. Bras., permite determinar a resistência do comprimido ao esmagamento ou à ruptura sob pressão radial. A dureza é proporcional à força de compressão e inversamente proporcional à sua porosidade. O ensaio foi realizado com 10 comprimidos (partes), os quais foram testados individualmente. Os resíduos superficiais foram eliminados antes da realização do teste, e a força foi medida em newtons (N) e o resultado é avaliado através da avaliação individual dos comprimidos. O resultado é apenas informativo e complementar a outros resultados, sem caráter de reprovação (BRASIL, 2024).

### **Friabilidade**

De acordo com a F. Bras., o teste de friabilidade determina a resistência dos comprimidos à abrasão quando submetidos à ação mecânica de aparelhagem específica. A medida da friabilidade de comprimidos complementa outros testes físicos de resistência, como o teste de dureza. Para os comprimidos com peso unitário igual ou inferior a 650 mg deve-se utilizar uma amostra de comprimidos intactos correspondente ao peso mais próximo possível de 6,5 g (peso aproximado de 10 comprimidos), já com peso médio superior a 650 mg utilizam-se 10 comprimidos. Pesaram-se, com exatidão os comprimidos, e em seguida, foram inseridos no friabilômetro. A velocidade foi ajustada para 25 rotações por minuto (rpm) e o tempo de

teste para 4 minutos. Após os 4 minutos, qualquer resíduo de pó da superfície dos comprimidos foi removido e pesaram-se novamente. Neste teste, foi considerada aceitável uma perda igual ou inferior a 1,0% (BRASIL, 2024).

### **DETERMINAÇÃO DE PESO**

O teste de determinação de peso possibilita verificar se as unidades de um mesmo lote apresentam uniformidade de peso, realizado segundo a F. Bras.. Para comprimidos não revestidos, utilizam-se 20 comprimidos. Para a realização do teste, pesaram-se os 20 comprimidos e determinou-se o peso médio. Para determinação dos limites de variação dos comprimidos não-revestidos, tem-se que os comprimidos que possuem peso médio maior que 80 mg e menor que 250 mg contêm como limite de variação 7,5%, já comprimidos com 250 mg ou mais, o limite é de 5%. Pode-se tolerar, no máximo, cinco unidades fora desses limites especificados em relação ao peso médio, porém, nenhum poderá estar acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas (BRASIL, 2024).

### **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Os problemas que a partição de comprimidos pode gerar são: perda de estabilidade, devendo-se armazenar da forma mais adequada possível; biodisponibilidade imprecisa; falta de precisão na dosagem (afetando a posologia), o que pode acarretar em falha terapêutica; ausência de homogeneidade, ou seja, falta de uniformidade de doses unitárias; e baixa resistência mecânica (friabilidade) (VASCONCELOS et al., 2007; MAGALHÃES et al., 2020).

A partição de comprimidos não é recomendada para: comprimidos onde o fármaco tem baixo índice terapêutico, como carbamazepina, fenitoína, digoxina e outros, que podem ocasionar intoxicações graves; comprimidos não sulcados; comprimidos espessos ou de formato diferente; comprimidos revestidos, com revestimento funcional; comprimidos de liberação entérica (gastroresistente ou liberação retardada); comprimidos de liberação controlada ou prolongada; comprimidos de liberação matriciais; comprimidos onde a perda de estabilidade é conhecida (VASCONCELOS et al., 2007).

Em caso de necessidade de realizar a partição, algumas orientações gerais devem ser seguidas, como: avaliar as características do fármaco, como a forma, tamanho e dureza do

comprimido; avaliar a tecnologia de fabricação deste comprimido; e identificar o sulco ou ranhura de divisão é importante para melhor precisão, apesar desta não indicar permissão para partição. No caso de uma partição, é recomendável usar um cortador de comprimidos adequado em vez de ferramentas improvisadas, pois isso ajudará a obter uma divisão mais precisa e reduzir o risco de esmagar ou danificar o comprimido. Outro fator importante é o armazenamento adequado após a partição do comprimido, onde deve-se incluir o uso de recipientes adequados, rótulos claros para evitar confusões, e proteção dos comprimidos partidos quanto a impactos físicos para evitar perda por esfarelamento (VASCONCELOS et al., 2007).

Para o teor de comprimidos, têm-se como limites aceitáveis pela F. Bras. que os comprimidos devem ter teor de 95,0 a 110,0% do valor declarado. Assim, comparando os métodos de corte por meio dos resultados de teor (Tabela 1), observa-se que a perda de massa (teor baixo) foi maior quando se utiliza o cortador, o que foi coerente com o aspecto do medicamento no ato do corte, onde houve esfarelamento e perda de massa (material), como pode ser observado na Figura 2. O DPR entre os métodos de partição (cortador, faca e mãos) para cada medicamento foram: S1 (3,93%), S2 (12,18%), G1 (0,96%), G2 (8,03%), R (2,19%). É possível também observar que os menores desvios entre os métodos foram para G1 e R, demonstrando que apresentam melhores resultados na partição independentemente do método de partição (BRASIL, 2024).

**Tabela 1.** Teor médio de CLO, em porcentagem, para comprimidos inteiros e partidos.

Comprimidos	Inteiro	Tipo de partição		
		Cortador	Faca	Mãos
<b>S1</b>	95,05	99,92	107,91	102,61
<b>S2</b>	96,08	91,44	107,91	116,72
<b>G1</b>	95,13	100,59	102,53	101,39
<b>G2</b>	96,49	86,95	101,55	98,37
<b>R</b>	96,00	101,55	103,92	106,04

**Fonte:** Produção da própria autora.

**Figura 2.** Esfarelamento do comprimido após partição com cortador de comprimidos.



**Fonte:** Produção da própria autora.

Ao analisar a Figura 3, é possível compreender as diferenças encontradas nos resultados de teor após particionado, onde o teor das bandas do comprimido S1 apresentaram variações muito superiores, enquanto os comprimidos de G1 apresentaram resultados mais satisfatórios em relação às 5 marcas analisadas. O comprimido S1 possui maior espessura (4 mm) e menor diâmetro (8 mm), tornando-o mais resistente à partição e de difícil manuseio, quando comparado com o G1 (3 mm de espessura e 9 mm de diâmetro). Essas características físicas dos comprimidos parecem influenciar diretamente no corte e homogeneidade das doses. As características físicas dos comprimidos inteiros foram avaliadas inicialmente, conforme Tabela 2.

**Figura 3.** (a) Comparação entre diâmetro comprimidos G1 (lado esquerdo) e S1 (lado direito); e (b) Comparação entre espessura comprimidos G1 (lado esquerdo) e S1 (lado direito).



(a)



(b)

**Fonte:** Produção da própria autora.

**Tabela 2.** Características físicas da forma farmacêutica inteira, antes da partição.

Comprimidos	Diâmetro (mm)	Espessura (mm)
<b>S1</b>	8	4
<b>S2</b>	10	3
<b>G1</b>	9	2
<b>G2</b>	8	3
<b>R</b>	8	3

**Fonte:** Produção da própria autora.

Os resultados de Uniformidade de Doses Unitárias, representado pelo valor de aceitação (VA) são representados na Tabela 3. Observa-se que todos os comprimidos inteiros atendem ao padrão de qualidade especificado pela F. Bras. (BRASIL, 2024), possuindo  $VA < 15$ , demonstrando a homogeneidade de doses dos medicamentos avaliados. Após a partição, o método que apresentou melhores resultados ( $VA < 15$ ) foi o método de partição com as mãos, sendo 4 de 10 experimentos dentro dos limites. G1 e R demonstraram a melhor homogeneidade de doses (menores valores de VA) em comparação com os outros medicamentos após particionados.

Analisando a Tabela 2 e comparando-a com a Tabela 3, a melhor homogeneidade de doses após partição em G1 pode estar relacionada com o fato de o comprimido ter uma menor espessura e maior diâmetro, o que facilita na hora de manuseá-lo e realizar a partição. A falta de homogeneidade de doses encontradas em S1, S2 e G2 após partição, pode estar relacionada a dificuldade de particionamento devido ao diâmetro e espessura dos comprimidos.

**Tabela 3.** Resultado do teste de Uniformidade de Conteúdo, onde é expresso o VA (Valor de Aceitação) de comprimidos inteiros e partidos.

Comprimidos	Inteiro	Tipos de partição					
		Cortador		Faca		Mãos	
		Direito	Esquerdo	Direito	Esquerdo	Direito	Esquerdo
<b>S1</b>	<b>8</b>	21	48	22	20	29	24
<b>S2</b>	<b>5</b>	29	34	<b>12</b>	47	46	23
<b>G1</b>	<b>12</b>	16	18	21	21	<b>12</b>	<b>14</b>
<b>G2</b>	<b>7</b>	48	43	20	22	40	37
<b>R</b>	<b>9</b>	23	16	17	22	<b>13</b>	<b>14</b>

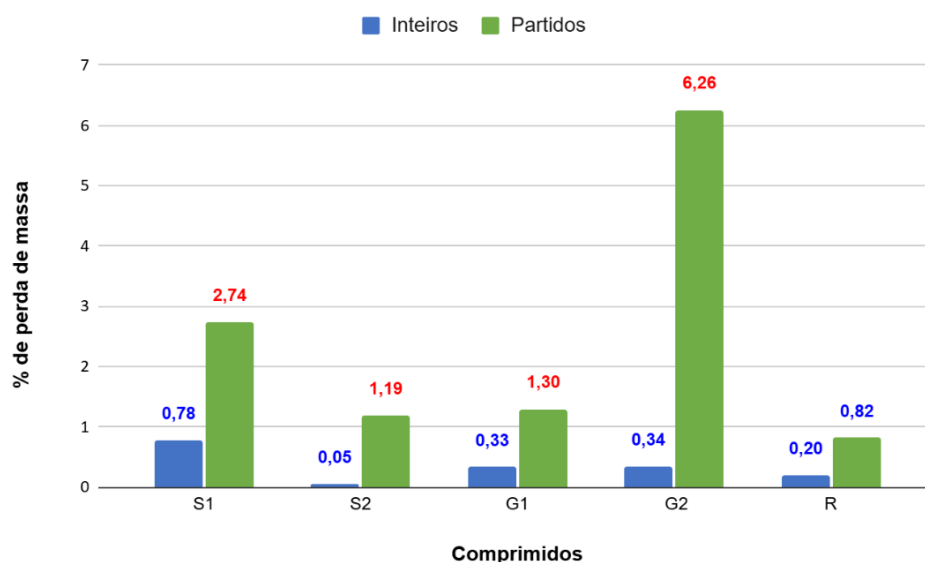
**Fonte:** Produção da própria autora.

Para os ensaios de dureza, friabilidade e determinação de peso, houve a comparação antes (comprimido inteiro) e após a partição.

A partir da análise da Figura 4 dos resultados do teste de friabilidade, é possível notar que todos os comprimidos inteiros apresentaram resultados satisfatórios com a porcentagem de variação de massa dentro da faixa estabelecida pela F. Bras., igual ou inferior a 1,0% (BRASIL, 2024). O único comprimido partido que permaneceu dentro do valor aceitável foi o medicamento de referência, R (0,82%), obtendo a menor perda de massa. Os comprimidos S2 (1,19%) e G1 (1,30%) se encontram bem próximos da faixa estabelecida, e seriam considerados aprovados de acordo com a 6ª edição da F. Bras. (BRASIL, 2019). Já os comprimidos partidos S1 (2,74%) e G2 (6,26%) apresentaram um valor muito superior ao estabelecido. Portanto, é notório o aumento da friabilidade dos comprimidos partidos quando comparado com os comprimidos íntegros. Os valores de friabilidade demonstraram uma redução significativa da resistência mecânica dos comprimidos após o ato de partição.

Os resultados encontrados no teste de friabilidade estão relacionados com os resultados obtidos no teste de dureza, pois para os comprimidos inteiros foi obtido uma média de 30 a 40 Newtons (N). Já para os comprimidos partidos, a média caiu para 15 a 20 N, demonstrando uma queda significativa. A partição leva ao aumento da friabilidade dos comprimidos e perda de dureza, podendo afetar a qualidade e eficácia do tratamento.

**Figura 4.** Teste de friabilidade de comprimidos inteiros e partidos.



**Fonte:** Produção da própria autora.

Para o teste de Determinação de Peso, segundo a F. Bras., pode-se tolerar, no máximo, duas unidades fora dos limites especificados, porém, nenhuma unidade poderá estar acima ou abaixo do dobro das porcentagens permitidas indicadas. A Tabela 4 apresenta os resultados do teste de determinação de peso para os comprimidos inteiros (4a) e para os comprimidos partidos (4b), mostrando o peso médio da dose encontrada, a variação permitida segundo F. Bras. (Brasil, 2024), o menor e maior valor obtido no ensaio, e o número de comprimidos fora da faixa indicada pela F. Bras. (Brasil, 2024).

Na Tabela 4a, é possível observar que todos os comprimidos inteiros se encontraram dentro da faixa estabelecida, já os comprimidos partidos (Tabela 4b) encontram-se com algumas unidades fora da faixa de aceitação. O método de partição com cortador de comprimidos foi o que apresentou os piores resultados, com o maior número de comprimidos fora da faixa estabelecida pela F. Bras. (Brasil, 2024). Já o método de partição dos comprimidos com as mãos apresentou o menor número de comprimidos fora da faixa estabelecida para variação de peso, demonstrando uma melhor homogeneidade no corte.

Das cinco marcas analisadas, o comprimido G1 e R, na maioria dos casos, se apresentaram com menores valores de variação, ficando com poucos comprimidos fora da faixa (BRASIL, 2024), sendo os melhores medicamentos a serem particionados independentemente do tipo de corte.

O teor de cada parte do comprimido é proporcional à massa desta parte do comprimido, e ficou demonstrado uma correlação entre estes dois ensaios, Determinação de Peso e Uniformidade de Doses Unitárias. Assim, os resultados no ensaio de Uniformidade de Doses Unitárias foram coerentes com os resultados de Determinação de Peso. Quando existe uma perda de massa ou corte inadequado na partição do comprimido existe um comprometimento da dose do fármaco.

**Tabela 4.** (a) Teste de determinação de peso do comprimido inteiro; (b) Teste de determinação de peso do comprimido partido, onde é expressada a % de variação.

<b>(a) Comprimidos inteiros</b>					
	<b>Peso médio</b>	<b>Variação Permitida (%) (F. Bras.)</b>	<b>Menor valor</b>	<b>Maior valor</b>	<b>Nº de comprimidos fora da faixa</b>
<b>S1</b>	170,0 mg	$\pm 7,5$	<b>-1,51</b>	<b>1,47</b>	<b>0</b>
<b>S2</b>	325,0 mg	$\pm 5,0$	<b>-0,75</b>	<b>0,38</b>	<b>0</b>
<b>G1</b>	175,0 mg	$\pm 7,5$	<b>-1,15</b>	<b>2,35</b>	<b>0</b>
<b>G2</b>	160,0 mg	$\pm 7,5$	<b>-3,37</b>	<b>3,24</b>	<b>0</b>
<b>R</b>	170,0 mg	$\pm 7,5$	<b>-1,71</b>	<b>2,18</b>	<b>0</b>

<b>(b) Partido com cortador (*), faca (**), mãos (***)</b>					
	<b>Peso médio</b>	<b>Variação Permitida (%) (F. Bras.)</b>	<b>Menor valor</b>	<b>Maior valor</b>	<b>Nº de comprimidos fora da faixa</b>
<b>S1</b>	85,0 mg	$\pm 7,5$	-23,48* -14,76** -20,30***	22,69* 15,96** 17,86***	10* 6** 3***
<b>S2</b>	160,0 mg	$\pm 7,5$	-20,99* -14,49** -22,35***	20,31* 18,74** 7,08***	4* 8** 1***
<b>G1</b>	85,0 mg	$\pm 7,5$	-8,87* -18,95** <b>-7,77***</b>	8,47* 14,30** <b>8,81***</b>	3* 3** <b>2***</b>
<b>G2</b>	70,0 mg	$\pm 10,0$	-16,45* <b>-17,78**</b> -34,57***	36,08* <b>17,80**</b> 8,12***	6* <b>2**</b> 6***
<b>R</b>	80,0 mg	$\pm 10,0$	-11,76* -11,11** <b>-7,66***</b>	14,99* 10,64** <b>5,08***</b>	3* 3** <b>0***</b>

\*Partido com cortador, \*\*partido com faca, \*\*\*partido com as mãos.

**Fonte:** Produção da própria autora.

Do ponto de vista regulatório, observa-se uma lacuna normativa na Farmacopeia Brasileira no que se refere à avaliação da qualidade de comprimidos após a partição, uma vez que não há recomendação específica de ensaios para partes subdivididas. Já a Farmacopeia

Europeia contempla testes de uniformidade de massa e de uniformidade de doses unitárias para comprimidos sulcados após a divisão. Essa ausência de diretrizes nacionais reforça a importância de estudos que avaliem os impactos da partição na qualidade dos medicamentos comercializados no Brasil.

Como limitações deste estudo, destacam-se o número restrito de marcas avaliadas e a ausência de ensaios de estabilidade dos comprimidos após a partição e armazenamento. Dessa forma, os resultados e conclusões devem ser interpretados no contexto dessas limitações.

## CONCLUSÃO

Os testes de Teor, Uniformidade de Doses Unitárias, Determinação de Peso, Friabilidade e Dureza mostraram-se adequados para avaliar a perda de qualidade dos comprimidos após a partição.

As características físicas dos comprimidos avaliados influenciam no corte, assim comprimidos com diâmetros maiores e espessuras menores tendem a ser mais facilmente cortados.

Foi notório a perda de qualidade em todos os medicamentos após a partição, com aumento da Friabilidade, redução da Dureza, problemas de homogeneidade de doses (observada no teste de Uniformidade de Doses Unitárias) e aumento da variação de massa entre as partes (teste de Determinação de Peso). Esses resultados indicam que a partição pode acarretar variações relevantes na dose administrada, com potenciais implicações clínicas, como subdosagem ou superdosagem, especialmente em fármacos de uso contínuo como o clonazepam.

De forma comparativa, a partição manual com o uso das próprias mãos apresentou resultados mais favoráveis em alguns parâmetros de qualidade quando comparada aos demais métodos avaliados. Neste tipo de corte, foram observados melhores resultados de homogeneidade de massas entre as partes (teste de Determinação de Peso), e na homogeneidade de doses (teor) avaliado pelo teste de Uniformidade de Doses Unitárias; em relação aos outros tipos de cortes.

Os comprimidos de melhor desempenho após partição foram R (medicamento referência) e G1 (medicamento genérico) e isto pode estar relacionado aos aspectos de qualidade do próprio fabricante, que preza pela qualidade destes produtos.

Além disso, não é possível determinar a melhor forma para o acondicionamento da dose após a partição. O acondicionamento destes medicamentos partidos são suscetíveis ao esfarelamento e risco da degradação por umidade, luz, contaminação por fungos e bactérias.

Desta forma, a prática de partição de comprimidos não é recomendada, devendo ser considerada apenas na ausência de alternativas farmacêuticas adequadas, como a disponibilidade de diferentes dosagens comerciais. Porém, havendo a necessidade de partição, a melhor opção para pacientes que fazem o uso do CLO de acordo com os resultados deste estudo é partição com as mãos, mas ressalta-se as limitações do estudo quanto ao quantitativo de amostras.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). “Partição de comprimido: é a prática de dividir o comprimido ao meio...”, 2019. Disponível em: <https://www.facebook.com/AnvisaOficial/posts/2219813498128325/>. Acesso em 19 de fevereiro de 2025.
2. BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Resolução RDC nº 298, de 12 de agosto de 2019. Aprova a 6ª edição da Farmacopeia Brasileira. Diário Oficial da União, Brasília, 13 ago. 2019.
3. BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Resolução RDC nº 940, de 14 de novembro de 2024. Aprova a 7ª edição da Farmacopeia Brasileira. Diário Oficial da União, Brasília, 19 nov. 2024.
4. BRUNTON LL, CHABNER BA, KNOLLMANN BC. Goodman & Gilman: As bases farmacológicas da terapêutica, 12.ed., Rio de Janeiro: McGraw-Hill/AMGH, 2012, 2079p.
5. BUTTOW AA, PRIMO FT, ROCHA ASR, HERTZOG GI, FERREIRA M. Avaliação do processo de partição em comprimidos de hidroclorotiazida. *J Basic Appl Pharm Sci* 33(4): 555-560, 2012.
6. KAKDE RB, SATONE DD. Spectrophotometric method for simultaneous estimation of escitalopram oxalate and clonazepam in tablet dosage form. *Indian J Pharm Sci* 71(6): 702-705, 2009.
7. KARAJGI S, PATIL A, KOTNAL R. Area under curve UV spectrophotometric method for the determination of clonazepam in tablets. *Int J Pharm Pharm Res* 6(2): 1-6, 2016.

8. KATZUNG BG, TREVOR AJ. Farmacologia básica e clínica, 13.ed., Porto Alegre: McGraw-Hill, 2017, 1202p.
9. MAGALHÃES IMQS, TESSMANN L, MEDEIROS-SOUZA P, CORDOBA JCM, TAVARES NUL, ABÍLIO VM, MATOS DO. Partição de comprimidos antineoplásicos utilizados no tratamento de leucemias agudas em crianças e adolescentes. *Rev Bras Cancerol* 66(2): 1-10, 2020.
10. MOFFAT AC, OSSELTON MD, WIDDOP B, WATTS J. Clarke's analysis of drugs and poisons, 4th. ed., London/Chicago: Pharmaceutical Press, 2011, 2736p.
11. RANG HP, DALE MM. Farmacologia clínica, 8.ed., Rio de Janeiro: Elsevier, 2016, 760p.
12. RASHED SSB, TUSHAR RR, AHMED F, VABNA NJ, JAHAN L, BILLAH MM. Comparative in vitro dissolution study of clonazepam tablets of Bangladesh by UV-visible spectrophotometry. *Acta Pharm Sci* 59(4): 641-653, 2021.
13. ROCHA RVS, JACINTO PMS, FONTES BA. Consumo de ansiolíticos benzodiazepínicos durante a pandemia de COVID-19: um estudo remoto com estudantes universitários. *Sapientia Int J Interdiscip Stud* 3(1): 1-10, 2022.
14. TEIXEIRA MT, SÁ-BARRETO LCL, SILVA DLM, CUNHA-FILHO MSS. Panorama dos aspectos regulatórios que norteiam a partição de comprimidos. *Rev Panam Salud Publica* 39(6): 372-377, 2016.
15. VASCONCELOS SB, LEITE LB, ADELINO CC, CONTI MA. Partição de comprimidos: considerações sobre o uso apropriado. *Boletim Farmacoterapêutico – CEBRIM/CFE* 12(4/5): 1-6, 2007.
16. VERRUE C, MEHUYS E, BOUSSERY K, REMON J, PETROVIC M. Tablet-splitting: a common yet not so innocent practice. *J Adv Nurs* 67(1): 26-32, 2011.
17. ZORZANELLI RT, GIORDANI F, GUARALDO L, MATOS GC, BRITO JUNIOR AG, OLIVEIRA MG, SOUZA RM, MOTA RQM, ROZENFELD S. Consumo do benzodiazepínico clonazepam (Rivotril®) no estado do Rio de Janeiro, Brasil, 2009-2013: estudo ecológico. *Cienc Saude Colet* 24(8): 3129-3140, 2019.