Revista Científica Interdisciplinar. ISSN: 2526-4036
Nº4, volume 7, artigo nº 02, Outubro/Dezembro 2022
D.O.I: http://dx.doi.org/10.51721/2526-4036/v7n4a2

TROMBOCITOPENIA IMUNE SECUNDÁRIA À VACINAÇÃO CONTRA A COVID-19 EM MESORREGIÃO DO NOROESTE FLUMINENSE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO: RELATO DE CASO

IMMUNE THROMBOCYTOPENIA SECONDARY TO VACCINATION AGAINST COVID-19 IN THE MESOREGION OF THE NORTHWEST OF RIO DE JANEIRO STATE OF RIO DE JANEIRO: CASE REPORT

Renato Mataveli Ferreira Filho

Acadêmico do curso de Medicina da Faculdade Redentor, Itaperuna, Rio de Janeiro, Brasil, renatomatavelifilho@gmail.com

Alcione Giraldo Alvarez Gonçalves

Médica Hematologista, Docente e Coordenadora de Clínica Médica da Faculdade Redentor, Itaperuna, Rio de Janeiro, Brasil, alcionegag@bol.com.br

Victor Hott Santos Bernardino

Acadêmico do curso de Medicina da Faculdade Redentor, Itaperuna, Rio de Janeiro, Brasil, hotthsb3@gmail.com

Fernanda Castro Manhães

Residente em Ginecologia e Obstetrícia, Hospital Plantadores de Cana, Campos dos Goytacazes, castromanhaes@gmail.com

Bianca Magnelli Mangiavacchi

Docente do curso de Medicina da Faculdade Metropolitana São Carlos (FAMESC), bmagnelli@gmail.com

Lígia Cordeiro Matos Faial

Docente do curso de Medicina da Faculdade Metropolitana São Carlos (FAMESC), licordeiromatos@yahoo.com.br

Júlio Cesar dos Santos Boechat

Docente do curso de Medicina da Faculdade Metropolitana São Carlos (FAMESC), internato@famesc.edu.br

Thaís Rigueti Brasil Borges

Docente do curso de Medicina da Faculdade Metropolitana São Carlos (FAMESC), thaisrigueti@gmail.com

Antônio Neres Norberg

Docente do curso de Medicina da Faculdade Metropolitana São Carlos (FAMESC), antonionorberg@gmail.com

RESUMO

A Púrpura Trombocitopênica Imune (PTI) é uma doença autoimune caracterizada por plaquetopenia, deflagrada pela opsonização de trombócitos por anticorpos e sua posterior destruição por macrófagos. A PTI pode ser idiopática ou desencadeada por diversos eventos, incluindo a vacinação. O objetivo desse trabalho é descrever o relato de um caso sobre PTI induzida pela vacina ChAd0x1 nCoV-19 AZD1222 (AstraZeneca) em paciente que recorreu ao ambulatório de hematologia de clínica-escola em Itaperuna, mesorregião do noroeste fluminense, estado do Rio de Janeiro. A PTI secundária à vacinação contra a COVID-19 é uma reação adversa rara, porém é importante identificar a amplitude dos efeitos adversos de cada uma a fim de prever possíveis consequências e prover o imunizante mais adequado a cada paciente de acordo com seu histórico clínico. Pacientes que desenvolvem PTI decorrente da vacinação com imunizantes baseados em adenovírus como vetores virais devem ser orientados a complementar o plano de cobertura vacinal das doses de reforço com imunizantes de outra matriz tecnológica a fim de evitar recidivas desse distúrbio hematogênico.

Palavras-chave: Púrpura Trombocitopênica Imune; vacinação; COVID-19

Abstract

Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP) is an autoimmune disease characterized by thrombocytopenia, triggered by antibody opsonization of thrombocytes and their subsequent destruction by macrophages. ITP may be idiopathic or triggered by several events, including vaccination. The objective of this paper is to describe a case report of ITP induced by ChAd0x1 nCoV-19 AZD1222 vaccine (AstraZeneca) in a patient who referred to the hematology outpatient clinic of a clinical school in the city of Itaperuna, northwestern region of Rio de Janeiro, Province of Rio de Janeiro. ITP secondary to COVID-19 vaccination is a rare adverse reaction, but it is important to identify the range of adverse effects of each one to predict possible consequences and provide the most appropriate immunization agent for each patient according to his clinical history. Patients who develop ITP due to vaccination with immunizers based on adenovirus as viral vectors should be advised to complement the vaccination coverage plan of booster doses with immunizers of another technological matrix to avoid recurrence of this hematogenous disorder.

Keywords: Immune Thrombocytopenic Purpura; immunization; COVID-19.

INTRODUÇÃO

A Púrpura Trombocitopênica Imune (PTI) é uma doença autoimune caracterizada por plaquetopenia, com taxa de plaquetas circulantes inferior a 100.000/mm³. Esse distúrbio é deflagrado pela opsonização de trombóticos por anticorpos e sua posterior destruição por macrófagos (QUEIROZ et al., 2022; ALMEIDA, AVELINO, 2022; LICHTMAN et al., 2022). A viabilidade normal das plaquetas é de 9 a 10 dias, porém na PTI a reação imune diminui essa viabilidade para poucas horas (HOFFBRAND, MOSS, 2018). De aparecimento súbito, a PTI pode apresentar-se de forma autolimitada na fase aguda, com cura em até seis meses. Manifestações superiores a três meses são consideradas crônicas e necessitam de intervenção cirúrgica e terapia medicamentosa (RODEGHIERO et. al 2009; HOFFBRAND, MOSS, 2018; QUEIROZ et al., 2022; LICHTMAN et al., 2022).

A intensidade das manifestações clínicas pode ser variável entre os diversos indivíduos, porém apresentação mais frequente da PTI apresenta-se na forma de petéquias e equimoses que podem aparecer em qualquer parte do corpo, mais frequente nos membros inferiores. Pacientes podem ainda apresentar sangramento das mucosas, epistaxe, gengivorragia, hematúria, menorragia e, ainda, sangramento gastrointestinal nos casos mais severos (KUHNE; IMBACH, 2013; HOFFBRAND, MOSS, 2018; LICHTMAN et al., 2022). A gravidade clínica da PTI reside no aumento do risco hemorrágico, embora esses sintomas possam não estar presentes (RODEGHIERO et. al 2009; HOFFBRAND, MOSS, 2018).

A PTI pode ser desencadeada por reações alérgicas a medicamentos, infecções virais (incluindo a infecção pelo SARS-CoV-2), distúrbios imunes como lúpus ou artrite reumatoide, alguns tipos de linfomas e leucemias, gravidez, reação a imunizantes ou ser considerada idiopática quando não são observados fatores que levem a esse processo patogênico (DUDLEY et al., 2018; GAN et al., 2022; SAUDAGAR et al., 2022). O diagnóstico da PTI depende da exclusão de outras causas de trombocitopenia.

Efeitos tromboembólicos são uma das consequências mais comuns nos eventos adversos pós-vacinação, reconhecidamente para vacinas como a hepatite B, hepatite A, gripe (influenza), difteria-tétano-pertussis (DTP), *Haemophilus influenzae* b, sarampo, caxumba e rubéola, poliomielite, varicela e raiva (OPAS, 2022; GAN et al., 2022). Os efeitos tromboembólicos das vacinas contra a COVID-19 são mais evidentes naquelas que utilizam a tecnologia de vetor recombinante, como a ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) AstraZeneca e a Janssen (Ad26-COV-S), embora também sejam reportados eventos relacionados a vacinas que utilizam de outra tecnologia, como a Pfizer (BNT162b2), por meio de RNAm recombinante (AFSHAR et al., 2022; ABIGNANI et al., 2022). A PTI induzida por vacinação,

ou trombocitopenia trombótica induzida por vacinação, é caracterizada por eventos tromboembólicos acompanhados por trombocitopenia. Os eventos tromboembólicos geralmente são localizados em sítios atípicos com maior frequência, embora também tenham sido reportados em relatos de caso como tromboembolismo pulmonar e trombose venosa profunda (SALUJA et al. 2022). Alguns dos eventos adversos pós-vacinação para imunizantes contra a COVID-19 mais reportados são, além dos efeitos tromboembólicos, dor no local da aplicação, distúrbios do sistema nervoso periférico, distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo, distúrbios gastrointestinais, distúrbios cutâneos e subcutâneos, distúrbios vasculares, lesões e intoxicações (YAMOAH et al., 2022). O desencadeamento de episódios de herpes zoster (NORBERG et al., 2022) é outra consequência notável no período pós-imunização.

O objetivo desse trabalho é descrever o relato de um caso sobre PTI induzida pela vacina ChAd0x1 nCoV-19 AZD1222 (AstraZeneca) em paciente que recorreu ao ambulatório de hematologia de clínica-escola em Itaperuna, mesorregião do noroeste fluminense, estado do Rio de Janeiro. Partindo do princípio ético da participação voluntária, do anonimato e da confidencialidade, o paciente voluntário concordou e assinou o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

RELATO DE CASO

J.A.O, sexo masculino, 59 anos de idade, casado, branco, carpinteiro aposentado, encaminhado do ambulatório de cardiologia com ortopneia à hematologia da clínica médica CACI, em Itaperuna, município da mesorregião do Noroeste Fluminense, no estado do Rio de Janeiro, Brasil, no dia 7 de abril de 2021. Paciente refere internação por 15 dias em UTI de cidade vizinha após infecção pelo Sars-CoV-2 em dezembro de 2020. Portador de diabetes mellitus tipo II e de hipertensão arterial sistêmica. Estava em uso de Rivaroxabana 10mg e ácido acetilsalicílico 100mg, suspensos pelo cardiologista que realizou o encaminhamento do paciente ao serviço de hematologia. Paciente nega atopias medicamentosas e refere apendicectomia. Exames laboratoriais: hemoglobina 9,2; hematócrito 33%; VCM 91,9; HCM 25; leucócitos 2900; plaquetas 11.100; ureia 19; creatinina 0,8; HbA1C 8,5%; HDL 37; colesterol total 219; triglicerídeos 377; LDL 29,6; glicose 216; dímero-D 2.091; TGO 17; TGP 15.

Ao exame físico, paciente mostrou-se em bom estado geral, lúcido e orientado no tempo e no espaço, hipocorado, hidratado, acianótico. Auscultas cardíaca e respiratória

normais. Abdome plano, com ruídos hidroaéreos presentes, sem visceromegalias. Panturrilhas livres, sem sinal de empastamento, pulsos pediosos e tibiais posteriores presentes e simétricos.

O paciente iniciou quadro de plaquetopenia após vacinação contra COVID-19 pela ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) em setembro de 2020, evoluindo com pancitopenia e submetido à biópsia de medula óssea, que confirmou o diagnóstico de PTI em abril de 2021. Respondeu mal à administração de corticoide, com glicemia de difícil controle em virtude de diabetes mellitus tipo II. Início da terapia para tratamento da pancitopenia foi admitida com eritropoietina 10.000UI três vezes semanais, na tentativa de reverter baixa da série vermelha e Danazol 200mg duas vezes ao dia frente à plaquetopenia. Os resultados dos exames laboratoriais realizados em junho de 2021 demonstraram: hemoglobina 10,2; hematócrito 31,4; VCM 93; HCM 30; CHCM 32; plaquetas 4.000.

Tendo em vista a fisiopatologia da PTI, positivada pela biópsia, salientou-se a probabilidade de erro diagnóstico diante do quadro de pancitopenia mantido pelo paciente. Dessa forma, J.A.O foi transferido para o Rio de Janeiro e submetido a uma segunda biópsia de medula óssea, em julho de 2021, que ratificou o diagnóstico de PTI, com retorno do paciente para tratamento no ambulatório de hematologia da clínica-escola. A terapêutica com imunoglobulina venosa não foi possível devido às condições socioeconômicas do paciente, tendo em vista os altos custos da medicação, pela qual o SUS não oferece cobertura.

Deu-se início, então, à terapia com o agonista plaquetário Revolade (Eltrombopague) com acompanhamento ambulatorial do paciente durante oito semanas. Mesmo em uso da dose-padrão fixa do adulto em 50mg, o paciente permaneceu com número de plaquetas em queda e foi estabelecida a terapêutica, em caráter excepcional, com dose de 75mg. O esquema terapêutico empregado, embora não tenha exercido resposta satisfatória, estabilizou a contagem de plaquetas. Os resultados dos exames laboratoriais realizados em setembro de 2022 demonstraram: hemoglobina 14,6 – suspensa a eritropoietina; VCM 90,3; CHCM 34; leucócitos 2.560; plaquetas 21.000; GAMA GT 43; TGO 13; TGP 10.

Na história patológica pregressa, além da internação em UTI supramencionada, constatam-se comorbidades como diabetes mellitus tipo II, hipertensão arterial sistêmica há pelo menos 10 anos. Paciente refere apendicectomia. Nega eventos cerebrovasculares e cardiovasculares como AVCi, AVCh e IAM. Apresenta-se como ex-etilista e ex-tabagista há mais de 20 anos e nega atopias medicamentosas.

DISCUSSÃO

A trombocitopenia imune secundária à vacinação é um fenômeno relativamente raro que não se limita à imunização contra a COVID-19, mas se estende como evento adverso vacinal também após inoculação de outras vacinas de vírus vivo atenuado (KUHNE et al., 2011; ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE, 2022; GAN et al., 2022). Franchini et al. (2021), Kragholm et al. (2021) Rzymski et al. (2021), Chen et al. (2021) e Castan et al. (2022) sugerem que eventos de trombocitopenia são significativamente mais frequentes no seguimento de indivíduos vacinados com ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) AstraZeneca quando comparados com aqueles vacinados com imunizantes das farmacêuticas PfizerBioNTech e Moderna, possivelmente em razão da tecnologia de vetor viral empregada na vacina da AstraZeneca.

Segundo Gan et al. (2022), trombocitopenia consequente à vacinação para COVID-19 ocorre geralmente poucas semanas após a imunização. A condição é mais comum em indivíduos idosos, com taxa de incidência estimada entre 0,80 a 11,3 por milhão de doses. Esse evento adverso decorrente da vacinação possui uma incidência muito baixa e, desse modo, as vantagens da vacinação superam incomensuravelmente os pequenos riscos de desenvolvimento de trombocitopenia. Ademais, a PTI consequente à imunização não constitui um risco de vida ao paciente na grande maioria dos casos (SAUDAGAR et al., 2022; RODEGHIERO et. al 2009; HOFFBRAND, MOSS, 2018; QUEIROZ et al., 2022; LICHTMAN et al., 2022), não justificando ressalvas à vacinação.

Rzymski et al. (2021) indicam que alterações de coagulação sanguínea são eventos adversos raros em indivíduos vacinados com imunizantes para a COVID-19, e apresentam algumas hipóteses quanto aos mecanismos relativos aos distúrbios hematogênicos desencadeados pela vacinação com imunizantes de tecnologia de vetor viral. Entre as hipóteses estão a interação direta entre o adenovírus modificado e plaquetas, a reatividade cruzada de anticorpos contra a proteína da espícula do SARS-CoV-2 com o Fator Plaquetário 4, reatividade cruzada de anticorpos anti-adenovírus e Fator Plaquetário 4, e a expressão plaquetária de outras proteínas adenovirais desencadeadoras do processo autoimune contra as plaquetas. Os autores também conjecturam que os desequilíbrios hematogênicos após a vacina COVID-19 possam ser multifatoriais e dependentes de fatores específicos pouco conhecidos da conjuntura fisiológica dos indivíduos que apresentam trombocitopenia consequente à vacinação. Dessa forma, a publicização de relatos de caso pode, em processo de análise e compilação posterior, contribuir para a elucidação da fisiopatologia envolvida no processo de trombocitopenia.

O manejo clínico proposto pela maioria dos pesquisadores do tema aconselha a

solicitação de teste de ELISA para detecção de anticorpos anti-PF4 na presença de trombocitopenia e/ou trombose entre 5 e 20 dias após a vacinação, administração de altas doses de imunoglobulina intravenosa a fim de inibir a ativação plaquetária, prevenindo eventos trombóticos, considerar o uso de glicocorticoides para promover a imunossupressão, evitar transfusões sanguíneas devido ao risco de progressão dos sintomas trombóticos e preferir anticoagulantes não-heparínicos (HOFFBRAND, MOSS, 2018; LICHTMAN et al., 2022; PIETRAS & PEARSON-SHAVER, 2020). O paciente deste estudo de caso, no entanto, respondeu mal à terapêutica com glicocorticoides por descontrole glicêmico e seu nível socioeconômico limitava a terapia com imunoglobulina intravenosa.

Em relação à infecção prévia pelo SARS-CoV-2, a trombocitopenia imune pode se apresentar mediante a múltiplos mecanismos, tais como a destruição imunológica direta pela infecção e a redução de produção de trombopoetina, além do próprio processo imunomediado da vacinação. A trombocitopenia trombótica induzida por vacina, no entanto, deve cursar com fenômeno trombótico associado, além de plaquetopenia isolada (KÜHNE, et al., 2011; KRAGHOLM et al., 2021; RZYMSKI et al., 2021), características que não foram observadas no paciente relatado neste caso, tendo cursado, atipicamente, com pancitopenia e ausência de eventos trombóticos, apesar da positividade diagnóstica da biópsia de medula óssea para PTI. Desse modo, a PTI demonstra associação à imunização pela vacina ChAd0x1 nCoV-19 AZD1222 (AstraZeneca), tanto pela proximidade temporal como pelo contexto clínico investigado.

CONCLUSÃO

A PTI secundária à vacinação contra a COVID-19 foi reconhecida como possível reação adversa rara pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA), representando, no entanto, baixa proporcionalidade no número de eventos graves em relação aos casos de infecção por COVID-19, sobretudo nos grupos de risco (EUROPEAN MEDICINE AGENCY, 2021). Dessa forma, os benefícios da vacinação, até o presente momento, ainda se sobrepõem aos riscos de eventos trombóticos e/ou trombocitopenia induzidos pela imunização.

Atualmente existem diversas vacinas contra o SARS-CoV-2, com diferentes tecnologias de produção. É importante identificar a amplitude dos efeitos adversos de cada uma a fim de prever possíveis consequências e indicar o imunizante mais adequado a cada

paciente de acordo com seu histórico clínico. Pacientes que desenvolvem PTI decorrente da vacinação com imunizantes baseados em adenovírus como vetores virais devem ser orientados a completar o plano de cobertura vacinal das doses de reforço com imunizantes de outra matriz tecnológica a fim de evitar recidivas desse distúrbio hematogênico.

REFERÊNCIAS

ABRIGNANI, M. G. et al. COVID-19, Vaccines, and Thrombotic Events: A Narrative Review. **Journal of Clinical Medicine**, v. 11, n. 4, p. 948, 11 fev. 2022.

AFSHAR, Z. M. et al. SARS-CoV-2-related and Covid-19 vaccine-induced thromboembolic events: A comparative review. **Reviews in Medical Virology**, v. 32, n. 4, jul. 2022.

ALMEIDA, H. K. DA S.; AVELINO, B. DE S. S. O diagnóstico da púrpura trombocitopênica idiopática: revisão de literatura. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 14, p. e479111436547, 3 nov. 2022.

CASTAN, M. et al. A case report of vaccine-induced immune thrombocytopenia and thrombosis syndrome after Ad26.COV2.S vaccine (Janssen/Johnson & Johnson). **Therapies**, p. S0040595722000166, jan. 2022.

DAOU, S. et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura in elderly patients: A study of 47 cases from a single reference center. **European Journal of Internal Medicine**, v. 19, n. 6, p. 447–451, out. 2008.

DUDLEY, M. Z. et al. Do Vaccines Cause Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP)? Em: DUDLEY, M. Z. et al. (Eds.). **The Clinician's Vaccine Safety Resource Guide**. Cham: Springer International Publishing, 2018. p. 275–279.

EUROPEAN MEDICINE AGENCY. COVID-19 Vaccine AstraZeneca: benefits still outweigh the risks despite possible link to rare blood clots with low blood platelets. **European Medicine Agency**, 2021. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-astrazeneca-benefits-still-outweigh-risks-despite-possible-link-rare-blood-clots>. Acesso em: 8 de dez. de 2022.

FRANCHINI, M.; LIUMBRUNO, G. M.; PEZZO, M. COVID-19 vaccine-associated immune thrombosis and thrombocytopenia (VITT): Diagnostic and therapeutic recommendations for a new syndrome. **European Journal of Haematology**, v. 107, n. 2, p. 173–180, ago. 2021.

GAN, G. et al. Vaccine-associated thrombocytopenia. **Thrombosis Research**, v. 220, p. 12–20, dez. 2022.

HOFFBRAND, A. V.; MOSS, P. A. H. **Fundamentos em Hematologia de Hoffbrand**. 7. ed. Porto Alegre: Artmed, 2018.

KRAGHOLM, K. et al. Thrombocytopenia after COVID-19 vaccination. **Journal of Autoimmunity**, v. 123, p. 102712, set. 2021.

KUHNE, T. et al. Newly diagnosed immune thrombocytopenia in children and adults: a comparative prospective observational registry of the Intercontinental Cooperative Immune Thrombocytopenia Study Group. **Haematologica**, v. 96, n. 12, p. 1831–1837, 1 dez. 2011.

KÜHNE, T.; IMBACH, P. Management of children and adolescents with primary immune thrombocytopenia: controversies and solutions: Management of children with primary ITP.

Vox Sanguinis, v. 104, n. 1, p. 55–66, jan. 2013.

LICHTMAN, M. A. (ED.). **Williams manual of hematology**. Tenth edition ed. New York: McGraw HIll Education, 2022.

NORBERG, A. N. et al. Herpes zoster in the context of the SARS-CoV-2 pandemic: multiple triggers for a latent infection. **World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v. 11, n. 1, p. 43-62, 2022.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Manual de vigilância de eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização na Região das Américas**. Washington: PAHO, 2022.

PIETRAS, N. M.; PEARSON-SHAVER, A. L. Immune Thrombocytopenic Purpura. Em: **StatPearls**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.

QUEIROZ, M. DAS D. et al. Púrpura trombocitopênica idiopática em crianças: uma revisão narrativa. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 2, p. e35711225734, 4 fev. 2022.

RODEGHIERO, F. et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. **Blood**, v. 113, n. 11, p. 2386–2393, 12 mar. 2009.

RZYMSKI, P.; PEREK, B.; FLISIAK, R. Thrombotic Thrombocytopenia after COVID-19 Vaccination: In Search of the Underlying Mechanism. **Vaccines**, v. 9, n. 6, p. 559, 27 maio 2021.

SALUJA, P. et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) after COVID-19 vaccination: A systematic review of reported cases. **Thrombosis Research**, v. 214, p. 115–121, jun. 2022.

SAUDAGAR, V. et al. Vigilance regarding immune thrombocytopenic purpura after COVID-19 vaccine. **Irish Journal of Medical Science**, v. 191, n. 2, p. 919–920, abr. 2022.

YAMOAH, P. et al. Adverse events following immunization associated with coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccines: A descriptive analysis from VigiAccess. **Human Vaccines & Immunotherapeutics**, p. 2109365, 10 ago. 2022.

SOBRE OS AUTORES

AUTOR 1: Acadêmico de Medicina na Faculdade Redentor. Inclinado à pesquisa, precipuamente na área de Doenças Infecciosas e Parasitárias E-mail: renatomatavelifilho@gmail.com

AUTOR 2: Graduação em Medicina pela Fundação Técnico Educacional Souza Marques (1997). Atualmente é médica hematologista do Hospital São José do Avaí, coordenadora de clinica médica 1 da Faculdade Redentor, médica hematologista do Hospital São Paulo e medica do departamento de oncohematologia do Hospital do Câncer de Muriaé - Fundação Cristiano Varella. Tem experiência na área de Medicina, com ênfase em Hematologia. E-mail: alcionegag@bol.com.br

AUTOR 3: Acadêmico do curso de Medicina da Faculdade Redentor, Itaperuna, Rio de Janeiro, Brasil. E-mail: hotthsb3@gmail.com

AUTOR 4: Pós-doutorado em Cognição e Linguagem na Universidade Estadual do Norte Fluminense - UENF; Doutorado em Ciências da Educação pela Universidade Autônoma de Assunção - UAA (Revalidação UFAL), Mestrado em Cognição e Linguagem pela Universidade Estadual do Norte Fluminense - UENF. Bacharelado em Medicina. Licenciatura em Pedagogia, Licenciatura em Educação Física. Atualmente é Diretora Acadêmica da Faculdade Metropolitana São Carlos - FAMESC, unidade de Bom Jesus do Itabapoana. Desenvolve pesquisas nas áreas de Envelhecimento Humano, Educação e Saúde. Editora chefe da Revista Científica Interdisciplinar Linkscienceplace - ISSN: 2358-8411. Avaliadora Institucional de Cursos de Graduação INEP/MEC. E-mail: castromanhaes@gmail.com

AUTOR 5: Possui graduação em Ciências Biológicas pela Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro (2006), graduação em Complementação pedagógica em Biologia pelo Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Espírito Santo (2016), graduação em Pedagogia pela Universidade Norte do Paraná (2020), mestrado em Biociências e Biotecnologia pela Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro (2009) e doutorado em Biociências e Biotecnologia pela Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro (2016). Atualmente é membro do comité de ética animal - ceua do Instituto Federal Fluminense, mediadora presencial da Fundação Centro de Ciências e Educação Superior à Distância do Estado do RJ. É avaliador institucional do Instituto Nacional de Estudos e Pesquisas Educacionais Anísio Teixeira INEP. Coordenadora do curso de licenciatura de ciências biológicas da Faculdade Metropolitana São Carlos e Coordenadora do Ciclo Básico do curso de Medicina da Faculdade Metropolitana São Carlos. E-mail: bmagnelli@gmail.com

AUTOR 6: Doutora em Ciências do Cuidado em Saúde na Escola de Enfermagem Aurora de Afonso Costa/Universidade Federal Fluminense (EEAAC/UFF) - 2019. Mestre em Ensino na Saúde: Formação Docente Interdisciplinar para o SUS, pela Universidade Federal Fluminense- 2015. Possui graduação em Medicina pela Universidade Severino Sombra (2005), Residência em Clínica Médica no Hospital dos Servidores do Estado do Rio de Janeiro (2008), em Hematologia e Hemoterapia (2010) e Transplante de Medula Óssea no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho/UFRJ (2011). Possui graduação em Gestão Hospitalar pela Faculdade Metropolitana São Carlos (2021) Tem experiência na área de Medicina, com ênfase em Transplante de medula óssea, Hematologia, Hemoterapia e Clínica Médica e Gestão Hospitalar. Membro da Sociedade Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia celular. Técnica administrativa do Instituto Federal Fluminense Campus Bom Jesus do Itabapoana, cargo médica. Compõe o corpo docente e auxilia na gestão do curso de medicina da Faculdade Metropolitana São Carlos em Bom Jesus do Itabapoana. E-mail: licordeiromatos@yahoo.com

AUTOR 7: Doutor e Mestre em Cognição e Linguagem pela UENF (Universidade Estadual do Norte Fluminense); Especialista em Anatomia e Cinesiologia Humana - ISECENSA (Instituto Superior de Ensino do Auxiliadora); Especialista em Saúde da Família - FMC (Faculdade de Medicina de Campos); Especialista em Traumato-ortopedia - UCB (Universidade Castelo Branco). Possui graduação em Fisioterapia pela Universidade Salgado de Oliveira (2000). Tem experiência no ensino superior em metodologia tradicional e em metodologia ativa. Atua nas áreas de Morfologia humana, com ênfase em Anatomia Humana, atuando principalmente nos seguintes temas: Anatomia Humana, Neuroanatomia e em eixos integrados. Experiência docente em Graduação iniciada em 2005/1 para os Cursos de MEDICINA, FISIOTERAPIA, ENFERMAGEM. Atualmente é Diretor Acadêmico do Hospital dos Plantadores de Cana; na DOCENCIA atua na Uniflu - Centro Universitário Fluminense e Famesc - Faculdade Metropolitana São Carlos. Atualmente atua como FISIOTERAPEUTA na Prefeitura Municipal de Macaé e na Prefeitura Municipal de São Fidelis como estatutário. Avaliador Institucional de Curso - INEP (Instituto Nacional de Estudos e Pesquisas Educacionais Anísio Teixeira), Ministério da Educação; Fisioterapeuta

Perito Judicial cadastrado pelo SEJUD.

AUTOR 8: Doutora (2017) e Mestra (2013) em Biociências e Biotecnologia com ênfase em Biologia celular, atuando em linhas de pesquisa na área de imunologia de doenças infecciosas, parasitárias e câncer na Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro - UENF. Graduação em Ciências Biológicas pela UENF (bacharelado) e UNIMES (licenciatura). Atualmente é professora de Imunologia básica e Patologia geral no curso de Medicina da Faculdade Metropolitana São Carlos (FAMESC) e professora substituta no Instituto Federal Fluminense - Campus Campos Centro lecionando para o 3° EM e Microbiologia e Bioquímica para o Curso Técnico em Química. Membro do Comitê de Ética em Pesquisa da FAMESC. Tem experiência em projetos de extensão e divulgação científica. E-mail: thaisrigueti@gmail.com

AUTOR 9: Graduado em Medicina pelo Fundação Educacional Serra dos Órgãos (1978). Graduado em Medicina Veterinária pela Universidade Federal Fluminense - UFF (1973). Especialização em Saúde Pública pela Escola Nacional de Saúde Pública (1978) , especialização em Medicina do Trabalho pelo Fundação Educacional Serra dos Órgãos (1979), especialização em Parasitologia pela Universidade Severino Sombra (1981), especialização em Didática do Ensino Superior pela Universidade Severino Sombra (1980), especialização em Imunopatologia pela UNIGRANRIO (1983), especialização em Microbiologia pela Universidade Severino Sombra (1982), especialização em Análises Clínicas pela Universidade Severino Sombra (1983), especialização em Patologia Clínica pela Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (1984), especialização em Patologia Animal pela Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (1984), aperfeiçoamento em Patologia Clínica pelo Instituto de Biologia do Exército (1978), especialização em Saúde da Família pela Faculdade Venda Nova do Imigrante (2021), especialização em Gestão Escolar e Coordenação Pedagógica pela Faculdade Venda Nova do Imigrante (2021). mestrado em Patologia Clínica pela Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (1986), doutorado em Parasitologia pela Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (1992). Atualmente é professor titular da disciplina de Microbiologia no curso de Medicina da FAMESC. Coordenador do curso de Medicina da Faculdade Metropolitana São Carlos - FAMESC. Tem experiência na área de Microbiologia, Parasitologia, Imunologia, Patologia Clínica, Clínica Médica, Infectologia, Saúde Pública e Diagnóstico Laboratorial. Coordenador e docente dos cursos de mestrado e doutorado em Ciências Biológicas com ênfase em Doenças Parasitárias da Universidad Autónoma de Asunción, Paraguay. Membro titular da Academia Brasileira de Medicina Militar. E-mail: antonionorberg@gmail.com