

AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE DÉRMICA DE UM GEL FITOTERÁPICO DE COPAÍBA (*Copaifera duckei* DWYER)

Recebido em: 27/05/2024

Aceito em: 31/05/2025

DOI: 10.25110/arqsaude.v28i3.2024-11278



Daliane Ferreira Marinho¹

Davi Silva de Sousa²

Érica da Silva Nascimento Feitosa³

Ana Shizue Odane Rodrigues Campos⁴

Flávia Vitaline Coelho Maia⁵

Eliane Ferreira Marinho⁶

Adriana Caroprezio Morini⁷

RESUMO: O objetivo do estudo foi verificar a toxicidade dérmica do gel fitoterápico com oleorresina (OR) de *Copaifera duckei* Dwyer (*C. duckei*). Métodos: Foram produzidos géis fitoterápicos com OR de *C. duckei* nas concentrações 25%, 50% e 75%, para os testes de toxicidade dérmica e além destes a forma “in natura” foi testada. Os testes de toxicidade dérmica aguda e cumulativa foram realizados segundo os protocolos da OECD/OCDE 404 e 410 adaptados, a amostra foi composta por ratos (*Rattus norvegicus albinus*,) da linhagem Wistar, sendo 39 fêmeas com idade superior a 60 dias. Resultados: Os dados coletados receberam tratamento estatístico pelo software *BioEstat* 5.3. Os resultados encontrados revelaram que os géis testados não foram irritantes para a pele em uma única aplicação, no entanto foram irritantes nas concentrações 75% e 50% após 21 dias consecutivos de utilização e na forma “in natura” após quatro aplicações. Conclusões: Bem como provocaram alterações hematológicas nessas mesmas concentrações. Foi possível assim conhecer os níveis de toxicidade dérmica da formulação em gel do OR de *C. duckei*.

PALAVRAS-CHAVE: Copaíba; Toxicidade; Gel; Pele; Tópica.

¹ Doutora em Sociedade, Natureza e Desenvolvimento, Universidade do Estado do Pará, UEPA, Santarém, Pará, Brasil. E-mail: daliane.marinho@uepa.br ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3849-1215>

² Acadêmico de Fisioterapia, Universidade do Estado do Pará, UEPA, Santarém, Pará, Brasil. E-mail: davisilvadesousa13@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2666-1021>

³ Acadêmica de Fisioterapia, Universidade do Estado do Pará, UEPA, Santarém, Pará, Brasil. E-mail: erica17silva2002@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9803-1969>

⁴ Acadêmica de Fisioterapia, Universidade do Estado do Pará, UEPA, Santarém, Pará, Brasil. E-mail: Anashizuecampos@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1535-742X>

⁵ Acadêmica de Fisioterapia, Universidade do Estado do Pará, UEPA, Santarém, Pará, Brasil. E-mail: flaviavitaline87@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-0642-1262>

⁶ Mestra em Biociências, Universidade Federal do Oeste do Pará, UFOPA, Santarém, Pará, Brasil. E-mail: elianefmarinho@yahoo.com.br ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3323-6293>

⁷ Doutora em Anatomia dos Animais Domésticos e Silvestres, Universidade Federal do Oeste do Pará, UFOPA, Santarém, Pará, Brasil. E-mail: drimorini@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8731-9935>

EVALUATION OF THE DERMAL TOXICITY OF A COPAÍBA PHYTOTHERAPEUTIC GEL (*Copaifera duckei* DWYER)

ABSTRACT: The objective of the study was to verify the dermal toxicity of the herbal gel with oleoresin (OR) from *Copaifera duckei* Dwyer (*C. duckei*). Methods: Phytotherapeutic gels with *C. duckei* OR at concentrations of 25%, 50% and 75% were produced for dermal toxicity tests and in addition to these the “in natura” form was tested. Acute and cumulative dermal toxicity tests were carried out according to adapted OECD/OECD 404 and 410 protocols. The sample consisted of rats (*Rattus norvegicus albinus*) of the *Wistar* lineage, 39 females over 60 days old. Results: The collected data received statistical treatment using the *BioEstat* 5.3 software. The results found revealed that the gels tested were not irritating to the skin in a single application, however they were irritating at concentrations 75% and 50% after 21 consecutive days of use and in “in natura” form after four applications. Conclusions: They also caused hematological changes in these same concentrations. It was thus possible to determine the dermal toxicity levels of the *C. duckei* OR gel formulation.

KEYWORDS: Copaíba; Toxicity; Gel; Skin; Topic.

EVALUACIÓN DE LA TOXICIDAD DÉRMICA DE UN GEL FITOTERAPÉUTICO DE COPAÍBA (*Copaifera duckei* DWYER)

RESUMEN: El objetivo del estudio fue verificar la toxicidad dérmica del gel herbario con oleorresina (OR) de *Copaifera duckei* Dwyer (*C. duckei*). Métodos: Se produjeron geles fitoterapéuticos con *C. duckei* OR en concentraciones de 25%, 50% y 75% para pruebas de toxicidad dérmica y además de estos se probó la forma “in natura”. Las pruebas de toxicidad dérmica aguda y acumulativa se realizaron según los protocolos adaptados OCDE/OCDE 404 y 410. La muestra estuvo compuesta por ratas (*Rattus norvegicus albinus*) del linaje *Wistar*, 39 hembras mayores de 60 días. Resultados: Los datos recolectados recibieron tratamiento estadístico mediante el software *BioEstat* 5.3. Los resultados encontrados revelaron que los geles probados no irritaban la piel en una sola aplicación, sin embargo sí lo eran en concentraciones del 75% y 50% después de 21 días consecutivos de uso y en forma “in natura” después de cuatro aplicaciones. Conclusiones: También provocaron cambios hematológicos en estas mismas concentraciones. De este modo fue posible determinar los niveles de toxicidad dérmica de la formulación de gel OR de *C. duckei*.

PALABRAS CLAVE: Copaíba; Toxicidad; Gel; Piel; Tema.

1. INTRODUÇÃO

A utilização de plantas medicinais como recurso terapêutico é uma prática milenar que remonta ao início da história humana, sendo presente em diversas culturas ao redor do mundo. Além disso, é frequentemente recomendado por profissionais da saúde, o que reforça seu uso seguro e racional. No cenário atual, a busca por alternativas naturais e menos invasivas para o tratamento de doenças tem impulsionado pesquisas científicas sobre o potencial terapêutico das plantas (Patrício *et al.*, 2022; Veloso *et al.*, 2023).

A prática terapêutica que utiliza plantas medicinais para prevenir, tratar e reabilitar doenças, denominada fitoterapia, possui uma longa história no Brasil, enraizada nas tradições dos povos originários e na cultura popular. Ao longo dos anos, a rica biodiversidade do país tem fornecido uma vasta gama de recursos vegetais. Essa variedade de plantas oferece diversas utilidades terapêuticas associadas a cada espécie, contribuindo para as contribuições da fitoterapia como parte integrante do sistema de saúde brasileiro (Moreski; Leite-Mello; Bueno, 2018; Leal *et al.*, 2019; Badke *et al.*, 2016). De forma que o uso de plantas medicinais e fitoterápicos no Sistema único de Saúde (SUS) foi reconhecido e incentivado através da Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares em Saúde através da Portaria Nº 971/2006 (Brasil, 2023).

A Copaíba (*Copaifera duckei* Dwyer) é uma árvore abundante na região amazônica, a qual tem despertado o interesse científico, devido às suas propriedades medicinais. Diversos estudos têm destacado a sua riqueza bioquímica, com ácidos sesquiterpenos e diterpenos, conferindo-lhe propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e antimicrobianas, além do potencial efeito no tratamento de uma variedade de condições de saúde, como artrite, afecções de pele, dor crônica e distúrbios gastrointestinais (Arruda *et al.*, 2019, Frazão *et al.*, 2023).

A Farmacopéia Brasileira (FB), estipula a forma semi-sólida em gel, como uma das formas de veiculação de fitoterápicos, contudo, a FB ainda não prevê essa apresentação fitoterápica de *C. duckei* (Brasil, 2011). Sendo que tal formulação poderia ser utilizada para aplicação sobre a pele em tratamento tópico, como meio de deslizamento, difusão dos princípios e condutor do ultrassom terapêutico (Lima *et al.*, 2020).

Desta forma, o objetivo deste estudo foi o de verificar a segurança para aplicação por via tópica de um gel fitoterápico com oleorresina (OR) de *C. duckei* verificando a toxicidade dérmica desse gel fitoterápico através dos protocolos adaptados OCDE 404 e 410.

2. METODOLOGIA

Esta pesquisa foi aprovada pela Comissão de Ética em Uso de Animais da Universidade Federal do Oeste do Pará (UFOPA) segundo o parecer Nº09007-2013, e cadastrado e aprovado no Sistema Brasileiro de Biodiversidade do Instituto Chico

Mendes de Conservação da Biodiversidade (SISBIO/ICMBio) com obtenção da autorização sob N° 44266-2.

Foram utilizados ratos da espécie *Rattus norvegicus albinus* e linhagem *Wistar*, 39 fêmeas com idade superior a 60 dias e peso entre 200g e 250g provenientes do biotério da UFOPA, Campus Tapajós. Os animais foram distribuídos em grupos de forma aleatória e mantidos em condições controladas.

Para a produção do gel fitoterápico foi utilizado o OR de *C. duckei in natura* e nas concentrações 25%, 50% e 75%. O uso sobre a pele dos géis ocorreu através dos protocolos adaptados da OECD/OCDE 404 e 410. Para o protocolo OCDE 404 foram três grupos teste e controle (n=5). Sendo que três animais foram utilizados previamente para o teste com OR *in natura* em aplicações repetidas.

As avaliações ocorreram de forma cega através de duas inspeções visuais, onde dois examinadores de forma independente determinaram as notas seguindo a classificação “Formação de eritema e escaras” e “Formação de edema”. Ao final a média dos *scores* obtidos foi considerada e obteve-se a classificação da substância em: não-irritante (0-1,0), irritante moderado (1,1-2,0), irritante grave (2,1-3,0) e corrosivo (3,1-4,0). O protocolo OCDE 410 foi utilizado com o objetivo de analisar o grau de toxicidade sobre os sistemas orgânicos e sobre a pele da substância após 21 dias de exposição.

Os dados obtidos foram analisados quanto ao grau de irritação/corrosão sobre a pele e dos parâmetros sanguíneos. Na análise hematológica foi feita a contagem total de hemácias, hematócrito, hemoglobina, total de leucócitos e absoluta de linfócitos, monócitos e granulócitos, além da contagem total de plaquetas. Essa análise ocorreu através do analisador hematológico *Mindray® BC-2800 Vet*. E os resultados hematológicos obtidos foram analisados levando-se em consideração a comparação com os valores obtidos no grupo controle.

2.1 Análise estatística

Os dados coletados foram armazenados e tabulados em planilhas do *software Microsoft Excell 2007*, e posteriormente receberam o tratamento estatístico pelo *software BioEstat 5.3*. Passaram por testes de normalidade e foram analisados considerando-se suas médias e desvios padrão. Para este estudo experimental foi admitido um nível mínimo de significância considerando o valor de $p \leq 0,05$.

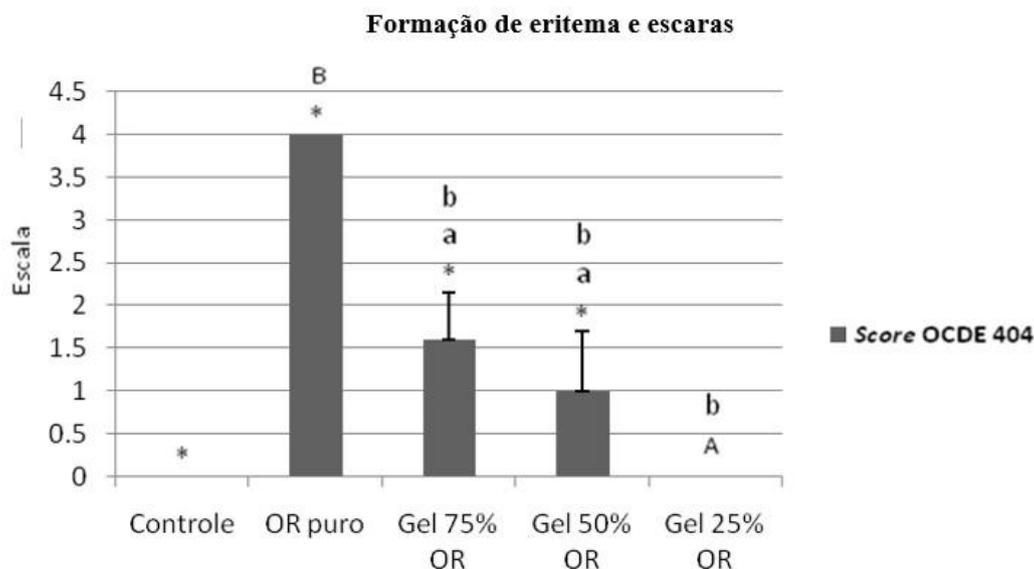
3. RESULTADOS

Os resultados obtidos com o protocolo OCDE 404 demonstraram que em todas as concentrações e também na forma *in natura*, o OR de *C. duckei* não foi considerado irritativo, pois não provocou em uma única aplicação edema, irritação ou corrosão na pele dos animais. Sendo assim, este foi considerado seguro para utilização sobre a pele quando utilizado apenas em uma única aplicação.

Quanto ao grau de corrosão/irritação dérmica após aplicações consecutivas das substâncias sobre a pele foi possível observar um grau de irritação leve sobre a pele nas concentrações de gel com OR 75% e 50% após os 21 dias de aplicações e com o OR *in natura* este foi considerado irritante grave para a pele após quatro dias de aplicação. Quanto à formação de edema em nenhum grupo testado foi observada a formação de qualquer grau de edema.

Foi possível observar que quando comparados os resultados obtidos com o grupo OR *in natura* houveram diferenças entre este em relação aos grupos Gel OR 75%, 50% e 25%. E quando comparados os resultados entre os grupos foi possível observar significância entre o gel OR 75% em relação ao gel OR 25% e entre o gel 50% em relação ao gel OR 25% (Figura 1).

Figura 1: Avaliação da irritação/corrosão dérmica (com média e desvio padrão) conforme critérios do protocolo OCDE 404 adaptado para o protocolo OCDE 410 (comparação dos resultados obtidos com grupo controle em relação aos resultados dos grupos com gel de OR nas concentrações de 75%, 50% e 25%).



* Houve significância <0,05% entre o grupo controle, o OR puro e os géis OR 75% e 50%.

^{A,a} Nível de significância <0,05% entre gel OR 25% em relação aos géis OR 50% e 75%.

^{B, b} Houve significância entre OR puro e outras substâncias testadas.

Fonte: Elaborada pelos autores.

Através da necropsia nenhuma alteração visível de orifícios ou órgãos foi observada. Seguiu-se a realização da pesagem com verificação do peso médio dos órgãos fígado e rins em balança de precisão. Os maiores valores foram encontrados no grupo OR 50%, no entanto, essa diferença não foi considerada estatisticamente significativa.

Quando analisados os resultados obtidos nos grupos de aplicação durante os 21 dias de aplicação nessa pesquisa foi possível observar que houve significância estatística entre o valor de leucócitos do grupo gel OR 75% e gel OR 25% em relação ao grupo controle. Entre o grupo controle e o grupo gel OR 50% em relação aos grupos controle de linfócitos. Entre o grupo gel OR 75% e 25% e o grupo controle de monócitos e entre todos os grupos gel testados em relação ao grupo controle quanto aos granulócitos (Tabela 1).

Tabela 1: Valores médios (\pm erro padrão a média) com significância das variáveis sanguíneas e leucograma em fêmeas tratadas de forma tópica por 21 dias com gel fitoterápico de OR de *C. durckei* nas concentrações de 75%, 50% e 25%.

Comparação entre parâmetros de células sanguíneas								
Grupos para análise	Leucócito $\times 10^3/\mu\text{l}$	Linfócito $\times 10^3/\mu\text{l}$	Monócito $\times 10^3/\mu\text{l}$	Granulócito $\times 10^3/\mu\text{l}$	Hemácia $\times 10^3/\mu\text{l}$	Hemoglobina g/dl	Hematócrito %	Plaquetas $\times 10^3/\mu\text{l}$
Controle	13.3 \pm 0.8*	5.7 \pm 1.2*	0.9 \pm 0.6*	5.9 \pm 1.2*	7.4 \pm 0.4*	14.7 \pm 0.8*	46.7 \pm 0.3*	1027.6 \pm 90.4
Gel OR 75%	7.8 \pm 1.3*	5.5 \pm 0.7	0.3 \pm 0.2*	2.5 \pm 0.3*	8.6 \pm 0.4*	16.2 \pm 0.8*	51.5 \pm 1.0*	1143.8 \pm 2267
Gel OR 50%	13.7 \pm 1.2	10.7 \pm 1.3*	0.8 \pm 0.7	3.3 \pm 1.1*	8.6 \pm 0.5*	16.8 \pm 1.0*	50.7 \pm 1.0*	1189.5 \pm 2871
Gel OR 25%	6.5 \pm 1.2*	4.72 \pm 1.0	0.3 \pm 0.2*	1.5 \pm 0.6*	8.0 \pm 0.7	16.1 \pm 0.7*	50.4 \pm 1.2*	1184.8 \pm 73.8

*p <0.05% vs Controle para cada variável.

Fonte: Elaborada pelos autores.

Foi possível observar ainda que houve significância estatística entre os grupos gel OR 75% e 50% em relação ao grupo controle de hemácias. E entre os grupos gel OR 75%, 50% e 25% em relação ao grupo controle dos valores de hematócrito. Sendo que não houve significância estatística em relação as plaquetas (Tabela 1)

4. DISCUSSÃO

A aplicação por via tópica do OR de *C. duckei* foi demonstrada no estudo de Furtado *et al.* (2018), pela análise dos efeitos cicatrizantes e toxicológicos dessa oleorresina, o qual foi evidenciado a ausência de alterações comportamentais, sinais de desconforto, irritações ou dermatites adjacentes à lesão primária com a aplicação com CDO 10%, observa-se como os medicamentos tópicos normalmente manifestam baixa toxicidade além do tratamento apresentar benefícios na redução de edema e hiperplasia cutânea, evidenciando efeito anti-inflamatório do óleo. Ainda sobre o estudo citado, para análise bioquímica e toxicogenética foram colhidas amostras de sangue e medula óssea,

respectivamente. Sobre a análise hepatotoxicológica, de acordo com os autores, essa oleorresina pode modificar o desempenho mitocondrial dos hepatócitos e contribuir em alterações na função hepática. Na avaliação das reações adversas das formulações tópicas de OR de *C. duckei* em órgãos não-alvo, foram verificados seu potencial toxicogenético pelo teste do micronúcleo, portanto, os achados determinaram ausência de efeitos genotóxicos ou citotóxicos (Furtado *et al.*, 2018).

Quando avaliado através de técnicas de modelagem foi constatado que os sesquiterpenos extraídos do OR de copaíba foram capazes de penetrar a barreira hematoencefálica e evidenciaram efeitos tóxicos sobre o sistema nervoso central¹¹.

Dentre as principais oleorresinas de copaíba descritas na literatura, os compostos comumente identificados são os sesquiterpenos, α -copaeno, β -cariofileno, α -humuleno, trans- α -bergamoteno, β -bisaboleno e óxido de cariofileno. Dessa forma, há uma grande variação na composição química das OR normalmente presente em diferentes espécies de Copaífera. Além de que, os sesquiterpenos que podem representar cerca de 90% da composição de resinas/óleo de copaíba. Esse composto, quando presente em baixas concentrações testadas não apresentou citotoxicidade, porém, ao elevar as concentrações de OR de copaíba ocorreu a redução da viabilidade celular e aumento dos efeitos citotóxicos em células-tronco (Maurmann *et al.*, 2022).

E, quando comparado com resultados de pesquisas envolvendo outra espécie de copaíba, em estudo realizado por Sachetti *et al.* (2011), constatou-se que o óleo-resina (OR) da espécie *C. reticulata* foi tóxico para a mãe por reduzir a ingestão de alimentos e o ganho de peso, e embriotóxico por reduzir o ganho de peso e o crescimento ósseo fetal nas doses de 1000 e 1250 mg/kg pc/dia, o que não foi distribuído na dose de 500 mg/kg pc/dia. Recomenda-se cautela na utilização por mulheres grávidas, especialmente quando utilizadas em até cinco gotas três vezes por dia.

No entanto, Menezes *et al.* (2022), mostra que o uso de copaíba para tratar feridas na cavidade oral de ratos apresentou efeitos benéficos como a redução precoce da área da ferida, reação inflamatória aguda reduzida, estágio de reparo tecidual mais avançado e formação precoce de colágeno. A atividade cicatrizante do OR de *C. reticulata* em feridas cirúrgicas cutâneas induzidas em ratos constatou que a aplicação dessa substância por via tópica no período de 21 dias consecutivos proporcionou maior contração da cicatriz e redução da área de ferida cutânea.

Tais pesquisas demonstram resultados diversos e deixam evidente que a questão dos níveis de toxicidade do óleo-resina de copaíba ainda não está clara, o que demonstra a necessidade de traçar o perfil de toxicidade hematológica da espécie *C. duckei* a partir das diversas vias de administração, com base em suas restrições de uso mais comuns.

Após a análise dos dados obtidos podemos concluir que o gel fitoterápico de copaíba da espécie *C. duckei* administrado por via tópica nas concentrações de 75%, 50% e 25% não foram irritativos para a pele em uma única aplicação. Apesar disso, após 21 dias consecutivos o gel fitoterápico de copaíba da espécie *C. duckei* apresentou-se irritativo para pele nas concentrações de 75% e 50% e na sua forma “*in natura*” após quatro aplicações. E ainda que nas concentrações testadas de OR, este não foi considerado tóxico para os órgãos internos dos animais. No entanto, promoveram alterações diversas e significativas quanto aos parâmetros hematológicos, com aumento do volume total de hemácias, hemoglobina e hematócrito em todos os grupos testados. No entanto, para as variáveis estudadas leucócitos, linfócitos, monócitos e granulócitos as alterações ocorreram principalmente nas concentrações de gel OR 75%, com aumento ou diminuição do número total de células por variável.

5. CONCLUSÕES

Com o estudo foi possível concluir que os géis testados não foram irritantes para a pele em uma única aplicação, no entanto foram irritantes nas concentrações 75% e 50% após 21 dias consecutivos de utilização, e na forma “*in natura*” após quatro aplicações. Bem como provocaram alterações hematológicas nessas mesmas concentrações. Foi possível assim conhecer os níveis de toxicidade dérmica da formulação em gel do OR de *C. duckei*.

REFERÊNCIAS

ARRUDA, C. *et al.* Occurrence, chemical composition, biological activities and analytical methods on *Copaifera* genus—A review. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 109, p. 1–20, jan. 2019.

BADKE, M. R. *et al.* Saber popular: uso de plantas medicinais como forma terapêutica no cuidado à saúde. **Revista de Enfermagem da UFSM**, v. 6, n. 2, p. 225, 30 jun. 2016.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Formulário de Fitoterápicos da Farmacopéia Brasileira / Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. Brasília: Anvisa, 2011. 126p.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria Nº 971**, de 3 de maio de 2006. Brasília, DF: 2006.

CORRÊA, J. M. X. *et al.* Tratamento de ferida cirúrgica cutânea em ratos com óleo-resina de copaíba (copaíba reticulata). **Revista brasileira de ciência veterinária**, p. 184–189, 2021.

FRAZÃO, D. R. *et al.* Evaluation of the biological activities of Copaiba (*Copaifera* spp): a comprehensive review based on scientometric analysis. **Frontiers in Pharmacology**, v. 14, 1 set. 2023.

FURTADO R. A. Assessment of genotoxic activity of oleoresins and leaves extracts of six *Copaifera* species for prediction of potential human risks. **Journal of Ethnopharmacol.** v. 221, n. 1, p. 119-125, 2018.

LEAL, J. B. *et al.* Etnobotânica de plantas medicinais com potencial anti-inflamatório utilizadas pelos moradores de duas comunidades no município de abaetetuba, pará. **Biodiversidade**, v. 18, n. 3, 23 nov. 2019.

LIMA, T. C. P. DE *et al.* Desenvolvimento de nanogel de *Copaifera reticulata* sobre a lesão muscular em ratos usando fonoforese. **Saúde e Pesquisa**, v. 13, n. 1, p. 181–192, 2 mar. 2020.

MAURMANN, N. *et al.* Avaliação da composição química de um óleo de copaíba (*Copaifera* spp) e seu efeito em células-tronco mesenquimais. **Revista de Medicina (São Paulo)**, p. e–185868, 2022.

MENEZES, A. C. S. *et al.* Anti-inflammatory and wound healing effect of Copaiba oleoresin on the oral cavity: A systematic review. **Heliyon**, v. 8, n. 2, p. e08993, fev. 2022.

MORESKI, D. A. B.; LEITE-MELLO, E. V. DE S.; BUENO, F. G. Ação cicatrizante de plantas medicinais: um estudo de revisão. **Arquivo Ciências da Saúde da UNIPAR**, p. 63–69, 2018.

PATRÍCIO, K. P. *et al.* O uso de plantas medicinais na atenção primária à saúde: revisão integrativa. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 27, n. 2, p. 677–686, fev. 2022.

SACHETTI, C. G. *et al.* Developmental toxicity of copaiba tree (*Copaifera reticulata* Ducke, Fabaceae) oleoresin in rat. **Food and Chemical Toxicology**, v. 49, n. 5, p. 1080–1085, maio 2011.

SILVA, N. S. R. *et al.* Modelagem Molecular dos Principais Compostos da Classe Sesquiterpenos em Óleo-Resina de Copaíba. **Journal of Pharmaceutical Research International**. v. 7, n. 4, p. 247-263, 2015.

VELOSO, A. R. *et al.* Cultivo e Uso Racional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. **Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR**, v. 27, n. 1, 7 fev. 2023.

CONTRIBUIÇÃO DE AUTORIA

Daliane Ferreira Marinho: Conceituação, Curadoria de dados, Análise Formal, Investigação, Metodologia, Administração do projeto, Disponibilização de ferramentas, Design da apresentação de dados, Redação do manuscrito original.

Davi Silva de Sousa: Redação do manuscrito original.

Érica da Silva Nascimento Feitosa: Redação do manuscrito original.

Ana Shizue Odane Rodrigues Campos: Redação do manuscrito original.

Flávia Vitaline Coelho Maia: Redação do manuscrito original.

Eliane Ferreira Marinho: Curadoria de dados, Análise Formal, Investigação, Disponibilização de ferramentas, Redação do manuscrito original.

Adriana Caroprezio Morini: Curadoria de dados, Análise Formal, Investigação, Disponibilização de ferramentas, Supervisão, Redação do manuscrito original.