



**Nayara Araújo Cardoso  
Renan Rhonalty Rocha  
Maria Vitória Laurindo  
(Organizadores)**

# **As Ciências Biológicas e da Saúde na Contemporaneidade 2**

**Atena**  
Editora

Ano 2019

Nayara Araújo Cardoso  
Renan Rhonaly Rocha  
Maria Vitória Laurindo  
(Organizadores)

# As Ciências Biológicas e da Saúde na Contemporaneidade 2

Atena Editora  
2019

2019 by Atena Editora

Copyright © da Atena Editora

**Editora Chefe:** Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

**Diagramação e Edição de Arte:** Natália Sandrini e Lorena Prestes

**Revisão:** Os autores

### Conselho Editorial

- Prof. Dr. Alan Mario Zuffo – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul  
Prof. Dr. Álvaro Augusto de Borba Barreto – Universidade Federal de Pelotas  
Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná  
Prof. Dr. Antonio Isidro-Filho – Universidade de Brasília  
Profª Drª Cristina Gaio – Universidade de Lisboa  
Prof. Dr. Constantino Ribeiro de Oliveira Junior – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Profª Drª Daiane Garabeli Trojan – Universidade Norte do Paraná  
Prof. Dr. Darllan Collins da Cunha e Silva – Universidade Estadual Paulista  
Profª Drª Deusilene Souza Vieira Dall’Acqua – Universidade Federal de Rondônia  
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná  
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul  
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria  
Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná  
Profª Drª Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia  
Profª Drª Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionele delle Figlie de Maria Ausiliatrice  
Profª Drª Juliane Sant’Ana Bento – Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense  
Prof. Dr. Jorge González Aguilera – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul  
Profª Drª Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins  
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte  
Profª Drª Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Profª Drª Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão  
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará  
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista  
Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará  
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas  
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande  
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

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

C569 As ciências biológicas e da saúde na contemporaneidade 2 [recurso eletrônico] / Organizadores Nayara Araújo Cardoso, Renan Rhonalty Rocha, Maria Vitória Laurindo. – Ponta Grossa (PR): Atena Editora, 2019. – (As Ciências Biológicas e da Saúde na Contemporaneidade; v. 2)

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader.

Modo de acesso: World Wide Web.

Inclui bibliografia

ISBN 978-85-7247-216-6

DOI 10.22533/at.ed.166192803

1. Ciências biológicas. 2. Biologia – Pesquisa – Brasil. 3. Saúde – Brasil. I. Cardoso, Nayara Araújo. II. Rocha, Renan Rhonalty. III. Laurindo, Maria Vitória. IV. Série.

CDD 574

**Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422**

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores.

2019

Permitido o download da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

## APRESENTAÇÃO

A obra “As Ciências Biológicas e da Saúde na Contemporaneidade” consiste de uma série de livros de publicação da Atena Editora, em seus 22 capítulos do volume II, apresenta a importância do desenvolvimento de novas pesquisas nos âmbitos da saúde e da natureza e ainda a relevância da busca de novas terapias para o tratamento de variadas patologias.

O desenvolvimento de pesquisas no campo da saúde representa uma ferramenta importante para a busca de novas estratégias para o diagnóstico, acompanhamento do curso e tratamento de doenças. É na área da saúde que a biotecnologia encontra algumas de suas aplicações mais benéficas e abrangentes. Por meio de diferentes vertentes biotecnológicas, como a produção e atuação de organismos geneticamente modificados; a engenharia genética, que permite qualquer tipo de alteração em nível de DNA e experimentos empregando espécies vegetais e/ou compostos isolados para o desenvolvimento de terapias alternativas e aprimoramento das terapias convencionais.

Atualmente a busca por novos compostos com atividade terapêutica é feita majoritariamente através da experimentação de produtos naturais, uma vez que muitos destes têm comprovadas cientificamente suas propriedades antimicrobianas, antioxidantes, anti-inflamatórias, antineoplásicas, analgésicas, entre outras.

Desse modo, este volume II apresenta artigos que tratam: das propriedades antioxidantes de espécies vegetais como o alecrim e o chá verde; estudos microbiológicos e de toxicidade de espécies vegetais e animais; caracterização de ácidos nucleicos e proteínas; emprego da engenharia genética para elucidação de mecanismos de ação e desenvolvimento e experimentação de alimentos funcionais. Assim, esta obra é dedicada aos pesquisadores da área de saúde, que buscam reciclar seus conhecimentos por meio de pesquisas relevantes e se atualizar perante às novas tecnologias e descobertas científicas e biotecnológicas aplicadas às áreas da saúde.

Portanto, esperamos que este livro possa estimular outros estudantes e profissionais de saúde ao desenvolvimento de pesquisas e estudos a fim de incorporar à literatura referências atualizadas e possibilitar a aplicabilidade dos resultados dessas pesquisas às práticas profissionais diárias.

Nayara Araújo Cardoso  
Renan Rhonalty Rocha  
Maria Vitória Laurindo

## SUMÁRIO

<b>CAPÍTULO 1</b> .....	<b>1</b>
A BIOLOGIA SINTÉTICA E ENGENHARIA METABÓLICA PARA DESENVOLVIMENTO DE SOLUÇÕES EM BIOTECNOLOGIA	
Mauricio Schiavo Gabriel Dall'Alba Mauricio Moura da Silveira Sergio Echeverrigaray	
<b>DOI 10.22533/at.ed.1661928031</b>	
<b>CAPÍTULO 2</b> .....	<b>18</b>
A CONSTRUÇÃO DE MODELOS DIDÁTICOS DA ESTRUTURA DO DNA COM MATERIAIS ALTERNATIVOS: CRIANDO E APRENDENDO	
Maria da Conceição dos Reis Leal João Gabriel Rangel Gonçalves	
<b>DOI 10.22533/at.ed.1661928032</b>	
<b>CAPÍTULO 3</b> .....	<b>28</b>
ALECRIM ( <i>Rosmarinus officinalis</i> L.): EXTRAÇÃO DE COMPOSTOS ANTIOXIDANTES E SUA IMPORTÂNCIA NO CONTROLE DA DOENÇA MANCHA FOLIAR EM PLANTAS DE CEVADA	
Fernando Luquis Brenda Mery Santos de Godoy Cristiane Santana Garcia Victor Alves Franklin Luciana Leite Oliveira Nilsa Sumie Yamashita Wadt Vinicius de Oliveira Cardoso Erna Elisabeth Bach	
<b>DOI 10.22533/at.ed.1661928033</b>	
<b>CAPÍTULO 4</b> .....	<b>37</b>
ALELOPATIA DE EXTRATOS AQUOSOS DE <i>Eragrostis lugens</i> Nees. NA GERMINAÇÃO E CRESCIMENTO INICIAL DE <i>Oryza sativa</i> L	
Daniela Sponchiado Jéssica Cezar Cassol Douglas de Lima Righi Lucas Menezes Jorge Eduarda Mena Barreto Juçara Terezinha Paranhos	
<b>DOI 10.22533/at.ed.1661928034</b>	

**CAPÍTULO 5 ..... 45**

AVALIAÇÃO DA GENOTOXICIDADE DE *COMBRETUM LEPROSUM MART.*: TESTE *ALLIUM CEPA*

Raidan Costa Rodrigues  
Valéria Moura de Carvalho  
Jadielson da Silva Santos  
Brenda Lois Barros dos Santos  
Andressa Jordanne Pereira Ramos  
Cairo Hilbert Santos de Melo  
Juliane Moreira Ramos  
Elizângela de Carvalho Nunes  
Sâmya Katya Barros Guimarães  
Wanderson Ferreira Martins  
Adão Correia Maia  
Kelly Maria Rêgo da Silva  
Mateus Sávio Amorim  
Antonio Lima Braga

**DOI 10.22533/at.ed.1661928035**

**CAPÍTULO 6 ..... 50**

AVALIAÇÃO DO EFEITO ANTIOXIDANTE DOS EXTRATOS DE ALECRIM (*ROSMARINUS OFFICINALIS*) E CHÁ VERDE (*CARMELLIA SINENSIS*) EM LINGUIÇAS FRESCAL BOVINA

Thaís Cidarta Melo Barbosa  
Juliana Nobrega Clemente  
Karina da Silva Chaves  
Sthelio Braga da Fonseca  
Bruno Raniere Lins de Albuquerque Meireles

**DOI 10.22533/at.ed.1661928036**

**CAPÍTULO 7 ..... 61**

AVALIAÇÃO DO USO DE AÇÚCAR NA TERAPIA TÓPICA DE FERIDAS

Ingrid dos Santos Farias  
Emanuelle Karine Frota Batista  
Hebelys Ibiapina da Trindade  
Janayna Batista Barbosa de Sousa Muller  
Maria José Lima Nascimento  
Evanita da Rocha Luz  
Maria do Carmo de Souza Batista

**DOI 10.22533/at.ed.1661928037**

**CAPÍTULO 8 ..... 71**

AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DA VITAMINA C SOBRE A DEFESA ANTIOXIDANTE ENZIMÁTICA NA FASE AGUDA DA DOENÇA DE CHAGAS EM CAMUNDONGOS EXPERIMENTALMENTE INFECTADOS COM A CEPA QM2 DE *Trypanosoma cruzi*

Patrícia Milani de Moraes  
Bruna de Lima Pereira  
Ludmyla Toller Cocco  
Luciamare Perinetti Alves Martins

**DOI 10.22533/at.ed.1661928038**

<b>CAPÍTULO 9</b> .....	<b>84</b>
AVALIAÇÃO DOS ÍNDICES DE REGENERAÇÃO HEPÁTICA NO MODELO EXPERIMENTAL DE HEPATECTOMIA A 70%	
Luz Marina Gonçalves de Araujo Oliveira Pedro Luiz Squilacci Leme Maria Cristina Chavantes	
<b>DOI 10.22533/at.ed.1661928039</b>	
<b>CAPÍTULO 10</b> .....	<b>94</b>
BIOTECNOLOGIA NO CONTROLE DE MOSQUITOS TRANSMISSORES DE ARBOVIROSES: BIOENSAIOS PARA AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE INSETICIDA EM MOSQUITOS ADULTOS	
Fabíola da Cruz Nunes Louise Helena Guimarães de Oliveira Patrícia Alexandria Paiva Silva de Sousa Hyago Luiz Rique	
<b>DOI 10.22533/at.ed.16619280310</b>	
<b>CAPÍTULO 11</b> .....	<b>103</b>
COMPOSTOS BIOATIVOS E POTENCIAL NUTRACÊUTICO DO FRUTO DE BURITI ( <i>Mauritia flexuosa</i> L) NA TERAPIA COADJUVANTE EM PORTADORES DE DISLIPIDEMIA	
Joilane Alves Pereira-Freire Vivianne Rodrigues Amorim Fernanda Maria de Carvalho Ribeiro Stella Regina Arcanjo Medeiros Jurandy do Nascimento Silva Paulo Michel Pinheiro Ferreira	
<b>DOI 10.22533/at.ed.16619280311</b>	
<b>CAPÍTULO 12</b> .....	<b>116</b>
DESENVOLVIMENTO DE MICROPARTÍCULAS DE ALGINATO DE CÁLCIO PARA IMOBILIZAÇÃO DE <i>Chlorella vulgaris</i>	
Felipe de Albuquerque Santos Eduardo Bittencourt Sydney Alessandra Cristine Novak Sydney	
<b>DOI 10.22533/at.ed.16619280312</b>	
<b>CAPÍTULO 13</b> .....	<b>127</b>
DESENVOLVIMENTO DE PÃO DE FORMA CONTENDO FARINHA MISTA DE MARACUJÁ E JABUTICABA	
Jamilly Salustiano Ferreira Constantino Julice Dutra Lopes	
<b>DOI 10.22533/at.ed.16619280313</b>	
<b>CAPÍTULO 14</b> .....	<b>143</b>
DETERMINAÇÃO DO EHL (EQUILÍBRIO-HIDROFÍLICO LIPOFÍLICO) DO ÓLEO DE ABACATE	
Laíssa Aparecida Praxedes dos Reis Alessandra Cristine Novak Sydney	
<b>DOI 10.22533/at.ed.16619280314</b>	

**CAPÍTULO 15 ..... 150**

ESTUDO DA TOXICIDADE DE *Combretum leprosum* Mart.: TESTE *ALLIUM CEPA*

Valéria Moura de Carvalho  
Raidan Costa Rodrigues  
**Kelly Maria Rêgo da Silva**  
Elizângela de Carvalho Nunes  
Sâmya Katya Barros Guimarães  
Brenda Lois Barros dos Santos  
Cairo Hilbert Santos de Melo  
Juliane Moreira Ramos  
Wanderson Ferreira Martins  
Gabrielle Costa Bento Campos  
Adão Correia Maia  
Antonio Lima Braga  
Jadielson dos Santos

**DOI 10.22533/at.ed.16619280315**

**CAPÍTULO 16 ..... 155**

ESTUDO E MODELAGEM CINÉTICA HETEROGÊNEA DA REAÇÃO DE CETALIZAÇÃO DO GLICEROL COM ACETONA UTILIZANDO ZEÓLITAS DO TIPO H-BEA E H-FER COMO CATALISADORES

Vinicius Rossa  
Gisel Chenard Díaz  
Yordanka Reyes Cruz  
Sibele Berenice Castellã Pergher  
Donato Alexandre Gomes Aranda

**DOI 10.22533/at.ed.16619280316**

**CAPÍTULO 17 ..... 171**

ESTUDOS MICROBIOLÓGICOS DAS FOLHAS DA *Eugenia uniflora* Linn. (PITANGA)

Giovanna Gabrielly Alves da Silva Fraga  
Maria Gabrielle de Oliveira Tabosa  
Emilay Lira de Freitas  
Leticia Vieira dos Santos Beserra  
Arquimedes Fernandes Monteiro de Melo  
Risonildo Pereira Cordeiro

**DOI 10.22533/at.ed.16619280317**

**CAPÍTULO 18 ..... 177**

NEW PROCESS FOR OBTAINING NANOCHITOSAN / BURITI OIL (*Mauritia flexuosa*) BIOCOMPOSITE: A BIOMATERIAL FOR REGENERATIVE MEDICINE AND TISSUE ENGINEERING

Júlia Silveira Broquá  
Luciano Pighinelli  
Magda Comoretto Gall  
Jader Figueiredo  
Giovani André Piva  
Lucas Eduardo Lopes  
Machado, Pamela Persson  
Anderson Rockenbach  
Renata Pospichil  
Luan Rios Paz  
Fernando Guimarães  
Gabrielle Zanin  
Marzena Kmiec Pighinelli

**DOI 10.22533/at.ed.16619280318**

**CAPÍTULO 19 ..... 192**

*PORPHYROMONAS GINGIVALIS* NA PERIODONTITE: POR QUE ESTUDAR SEUS FATORES DE VIRULÊNCIA COM FERRAMENTAS *IN SILICO*?

Ellen Karla Nobre dos Santos-Lima  
Larissa de Mattos Oliveira  
Michelle Miranda Lopes Falcão  
Manoelito Coelho dos Santos Junior  
Márcia Tosta Xavier  
Soraya Castro Trindade

**DOI 10.22533/at.ed.16619280319**

**CAPÍTULO 20 ..... 211**

PRODUÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE BIOSURFACTANTES PRODUZIDOS POR *Bacillus subtilis* A PARTIR DO EXTRATO AQUOSO DA ALGAROBA [*Prosopis juliflora* (SW) DC] COMO SUBSTRATO NÃO CONVENCIONAL

Adrielly Silva Albuquerque de Andrade  
Emanuele Cardoso Dias  
Napoleão José de Oliveira Neto  
Graciana Clécia Dantas  
Adna Cristina Barbosa de Sousa  
Andréa Farias de Almeida

**DOI 10.22533/at.ed.16619280320**

**CAPÍTULO 21 ..... 224**

SUPLEMENTAÇÃO COM DIFERENTES NUTRACÊUTICOS ATENUA PARÂMETROS COMPORTAMENTAIS CARACTERÍSTICOS DO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA

Ana Olívia Martins Laurentino  
Naiana da Rosa  
Tamires Mateus Gomes  
Eduardo de Medeiros Peretti  
Fabiana Durante de Medeiros  
Jucélia Jeremias Fortunato

**DOI 10.22533/at.ed.16619280321**

**CAPÍTULO 22 ..... 231**

USO DO EXTRATO DE *Ganoderma lucidum* NO CONTROLE DA MANCHA FOLIAR EM PLANTAS DE CEVADA PROTEGENDO O MEIO AMBIENTE

Ricardo Zanirato da Costa Fernandes  
Lorena de Cássia Barboza Pires  
Jessica Pojato da Silva  
Joseanne Meira Cambuí  
Edgar Matias Bach Hi  
Vinicius de Oliveira Cardoso  
Erna Elisabeth Bach

**DOI 10.22533/at.ed.16619280322**

**SOBRE OS ORGANIZADORES..... 239**

## AVALIAÇÃO DOS ÍNDICES DE REGENERAÇÃO HEPÁTICA NO MODELO EXPERIMENTAL DE HEPATECTOMIA A 70%

**Luz Marina Gonçalves de Araujo Oliveira**

Universidade Nove de Julho, Programa de Pós-Graduação em Medicina, São Paulo, SP

**Pedro Luiz Squilacci Leme**

Universidade Nove de Julho, Programa de Pós-Graduação em Medicina, São Paulo, SP

**Maria Cristina Chavantes**

Universidade Nove de Julho, Programa de Pós-Graduação em Medicina, São Paulo, SP

**RESUMO:** *Objetivos:* este estudo procurou padronizar o modelo experimental para estudo da regeneração hepática pelos **índices** morfológicos, histomorfométricos e imunohistoquímicos em ratos Wistar adultos, após hepatectomia parcial a 70%; o período de análise de regeneração em 3, 7 ou 14 dias.

*Métodos:* Vinte e oito ratos machos adultos da raça Wistar foram distribuídos em quatro grupos, conforme tempo de observação após o procedimento cirúrgico: Controle (C), 3 (H.3), 7 (H.7) ou 14 (H.14) dias. O grupo Controle foi submetido a laparotomia; os grupos H3, H7 e H14 foram submetidos à hepatectomia parcial e, posteriormente, após transcorrido o tempo de cada grupo, foram eutanasiados, procedendo-se a retirada do fígado regenerado. A peça da hepatectomia e o fígado regenerado foram pesados, submetidos aos cálculos de volume e índices hepatossomáticos. *Resultados:* Não

houve diferenças nos índices morfológicos (peso, volume hepáticos e IHS) após o período experimental entre os quatro grupos de animais; houve diferenças entre o grupo Controle e os três grupos de estudo do Índice Mitótico; houve diferenças entre os grupos Controle, H3 e H7 comparando-se com o grupo H14 na porcentagem de área positiva para PAS. Houve diferenças entre o Índice de Proliferação dos Hepatócitos aferido por estudo imunohistoquímico por PCNA do grupo controle nos três grupos de estudo. *Conclusão:* analisamos os índices morfológicos, histomorfométricos e imunohistoquímicos para avaliar o Índice de Proliferação dos Hepatócitos pelo PCNA. Estes índices avaliaram as principais características da regeneração hepática: hipertrofia (peso, volume e IHS) e hiperplasia (estudo histomorfométrico e imunohistoquímico) do segmento remanescente do fígado.

**PALAVRAS-CHAVE:** Regeneração hepática. Estudo Histomorfométrico. Imunohistoquímica. Hepatectomia. Ratos.

EVALUATION OF HEPATIC REGENERATION INDICES IN THE EXPERIMENTAL MODEL OF HEPATECTOMY 70%

**ABSTRACT:** The analysis of hepatic

regeneration after partial hepatectomy in rats can be performed through different indices: morphological, histomorphometric and immunohistochemical. *Objectives:* The present study analyzed the characteristics of hepatic biometry as a parameter for monitoring liver regeneration in adult Wistar rats after partial hepatectomy. *Methods:* Twenty-eight male adult Wistar rats were divided into four groups, according to observation time after the surgical procedure: Control (C), 3 (H.3), 7 (H.7) or 14 (H.14) days. The Control group underwent laparotomy; The H3, H7 and H14 groups underwent partial hepatectomy and, after the time elapsed after each group, were euthanized, and the regenerated liver was removed. The hepatectomy specimen and the regenerated liver were weighed, submitted to calculations of volume and hepatosomatic index. *Results:* There were no differences in the morphological indices (weight, hepatic volume and IHS) after the experimental period among the four groups of animals; There was a strong correlation between hepatic weight x volume in the Control, H3 and H7 groups; IM x PCNA in group H3, volume x PCNA in group H14, positive correlation between volume x IHS and negative correlation between IHS x IM in the H7 group. There were differences between the Control group and the three study groups of the Mitotic Index. There were differences between the Control, H3 and H7 groups, comparing with the H14 group in the percentage of positive area for SBP. There were differences between the Hepatocyte Proliferation Index verified by immunohistochemical study by PCNA of the control group with the three study groups. *Conclusion:* we analyzed the morphological, histomorphometric and immunohistochemical indices to evaluate the Proliferation Index of Hepatocytes by PCNA. These indices evaluated the main characteristics of hepatic regeneration: hypertrophy (weight, volume and IHS) and hyperplasia (histomorphometric and immunohistochemical study) of the remaining segment of the liver.

**KEYWORDS:** Liver regeneration. Morphology. Histomorphometric study. Immunohistochemistry. Hepatectomy. Rats.

## INTRODUÇÃO

A habilidade extraordinária do fígado em regenerar-se após ressecção ou lesão tem fascinado médicos, cientistas e leigos ao longo da história da humanidade. A mitologia grega, historicamente, foi a primeira a abordar o tema acerca da capacidade de regeneração do fígado. A citação mais antiga acerca da capacidade regenerativa hepática foi descrita por Hesíodo (750-700 A.C) em sua obra *Theogony* acerca do mito de Prometeu<sup>9</sup>. Desde então, a regeneração hepática vem despertando grande interesse ao longo da história, mas seus mecanismos permaneceram desconhecidos por centenas de anos. As primeiras descrições científicas sobre o assunto remontam ao século XVII; desde o início do século XX vem sendo estudada sistematicamente. A mais antiga referência bibliográfica sobre regeneração hepática data de 1909. Milne, neste ano, percebeu que qualquer alteração patológica ou experimental levando à destruição de hepatócitos era capaz de desencadear o processo de proliferação

celular hepática<sup>2</sup>. Em 1920, Rous e Larimore reportaram o aumento do volume dos lobos hepáticos não submetidos à ligadura, enquanto o restante do fígado era provido de suprimento portal<sup>11</sup>. Em 1931, Higgins e Anderson publicaram seu trabalho onde apresentaram a dinâmica da regeneração hepática após HP a 70 % em ratos, sendo esta técnica empregada até hoje<sup>6</sup>.

A regeneração do fígado é o processo que envolve hiperplasia (aumento do número de células) e hipertrofia (aumento do volume celular ou do conteúdo proteico na fase pré-replicação). O conceito de regeneração é usado comumente na literatura; no entanto, regeneração hepática é primariamente um processo de hiperplasia compensatória, a qual é dirigida mais por necessidades funcionais do que anatômicas<sup>5</sup>. Logo, apesar de ser amplamente empregado na literatura, o termo “regeneração” não é adequado do ponto de vista biológico, uma vez que a resposta desencadeada pelo dano tecidual hepático promove hiperplasia e hipertrofia compensatória do tecido remanescente, até o restabelecimento da massa hepática primitiva. No entanto, os lobos hepáticos ressecados cirurgicamente não são recuperados<sup>8</sup>. Nos últimos anos, surgiram novos conhecimentos sobre os fatores envolvidos no processo de regeneração hepática; acrescentar um fator com efeito potencialmente negativo à regeneração após HP para a restauração hepática desperta interesse para a investigação científica<sup>5</sup>.

Desta forma, o estudo da regeneração hepática avaliada por diversos índices morfológicos, histomorfométricos e imunohistoquímicos pode fornecer informações pertinentes no desenvolvimento do modelo experimental e passível de ser aplicado na investigação científica<sup>4;7;12</sup>.

## MÉTODOS

Este estudo foi realizado no Biotério Central do campus Vergueiro da Universidade Nove de Julho, São Paulo, sendo conduzido de acordo com a lei federal 6.638 de maio de 1979 e após ser autorizado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da UNINOVE (número de aprovação CEUA Na 0015/2014) e as demais normas aplicáveis à utilização de animais para o ensino e pesquisa, especialmente as resoluções do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal – CONCEA. Vinte e oito ratos machos da raça Wistar, adultos jovens, de peso médio  $533,03 \pm 71,04$  g, foram distribuídos em quatro grupos, conforme tempo de observação após o procedimento cirúrgico: Controle (laparotomia sem hepatectomia), 3 (H3), 7 (H7) e 14 (H14) dias. Os grupos H3, H7 e H14 foram submetidos à HP a 70% com ressecção dos lobos mediano e esquerdo conforme modelo de HIGGINS & ANDERSON e, posteriormente, após o período de estudo, os animais foram eutanasiados e seus fígados removidos (estes apresentavam o segmento em regeneração e o segmento hepático restante pós-hepatectomia); as amostras foram submetidas às análises morfológicas (peso, volume e IHS), histomorfométricas (hematoxilina-eosina para aferição do Índice Mitótico. PAS para quantificação do glicogênio citoplasmático hepático) e imunohistoquímicas pelo

PCNA para aferição do Índice de Proliferação dos Hepatócitos). Para análise estatística, foram utilizados os testes de Kolmogorov-Smirnov para avaliação da normalidade dos dados, One-Way ANOVA, ANOVA de dois fatores (grupo X tempo) e Correlação de Pearson. Os valores de  $p < 0,05$  indicaram significância estatística.

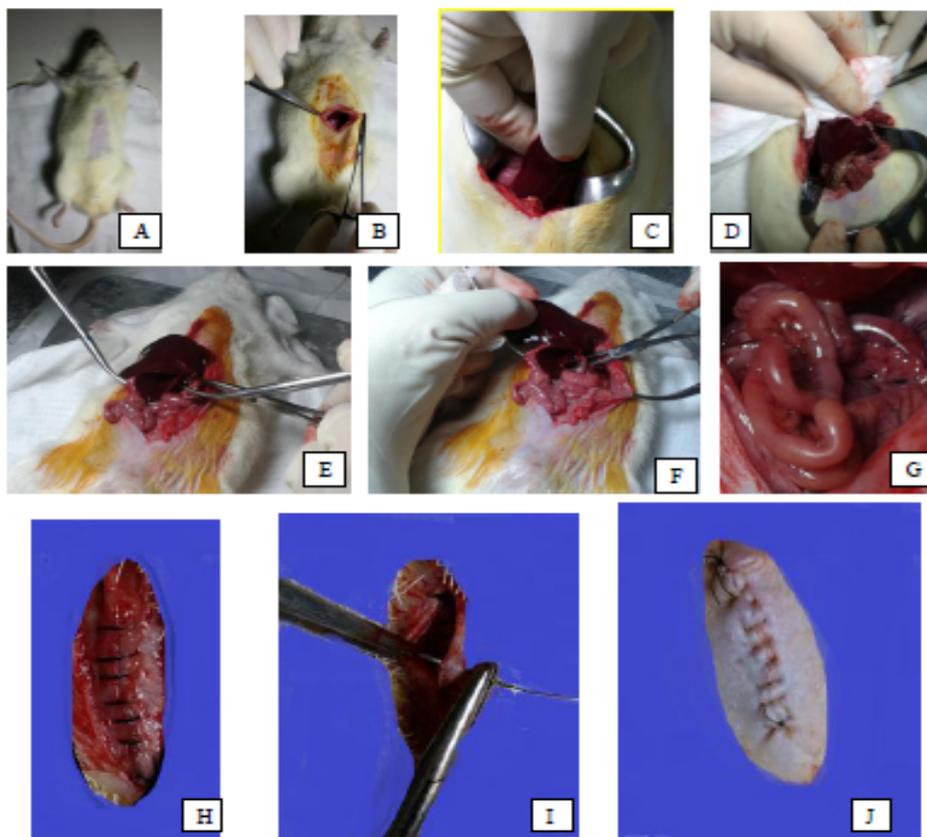


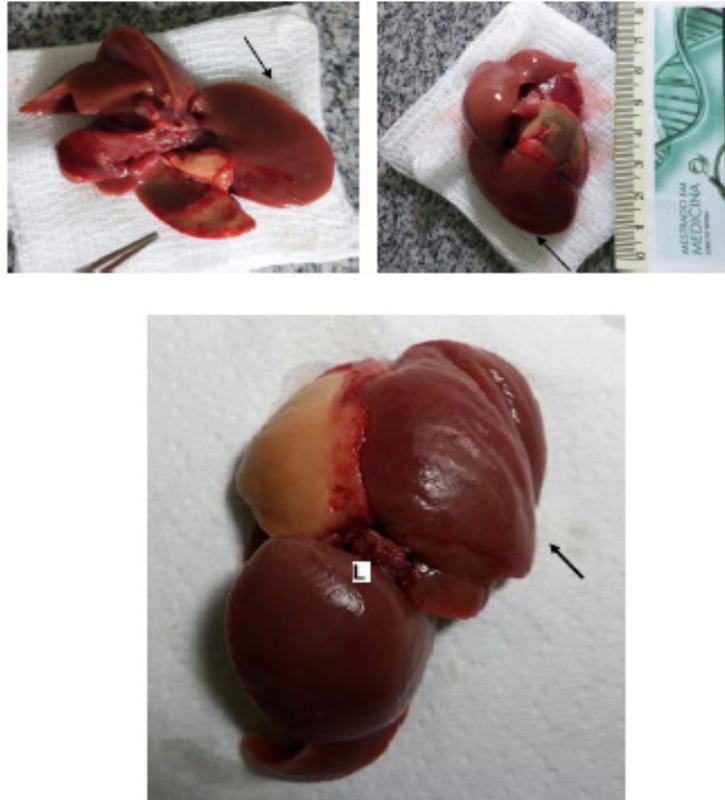
Figura 10 – Fases da 1ª etapa cirúrgica (hepatectomia 70%). (A) Animal anestesiado em posição para a cirurgia. (B) Laparotomia mediana. (C) Abordagem dos lobos esquerdo e mediano. (D) Lobos esquerdo e mediano exteriorizados. (E) Ligadura do pedículo dos lobos. (F) Ligadura do pedículo dos lobos. (G) Cavidade peritoneal após excisão dos lobos hepáticos esquerdo e mediano. (H) Sutura do plano músculo-aponeurótico. (I) Sutura do plano cutâneo. (J) Sutura finalizada. Aspecto final da cicatriz cirúrgica.

Figura 10 – Fases da 1ª etapa cirúrgica (hepatectomia 70%). (A) Animal anestesiado em posição para a cirurgia. (B) Laparotomia mediana. (C) Abordagem dos lobos esquerdo e mediano. (D) Lobos esquerdo e mediano exteriorizados. (E) Ligadura do pedículo dos lobos. (F) Ligadura do pedículo dos lobos. (G) Cavidade peritoneal após excisão dos lobos hepáticos esquerdo e mediano. (H) Sutura do plano músculo-aponeurótico. (I) Sutura do plano cutâneo. (J) Sutura finalizada. Aspecto final da cicatriz cirúrgica.

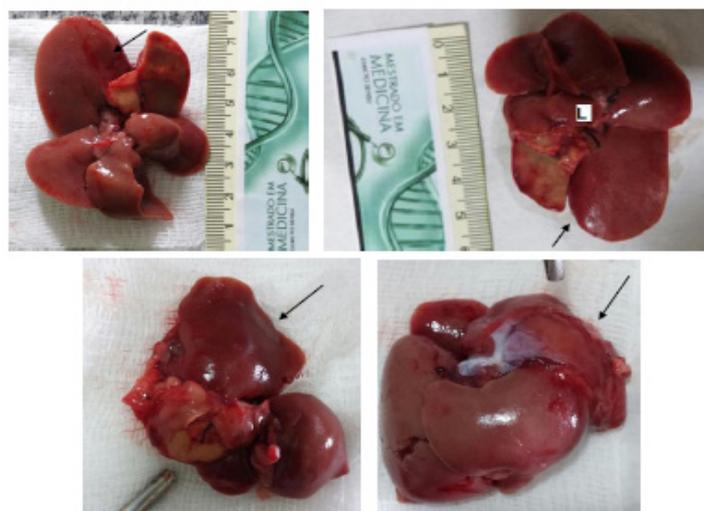
## RESULTADOS

Não houve diferenças nos índices morfológicos (peso, volume hepáticos e IHS) após o período experimental entre os quatro grupos de animais: grupo controle, grupo de ratos hepatectomizados a 70 % e eutanasiados após 3 dias, 7 dias e 14 dias; houve forte correlação entre peso X volume hepáticos nos grupos Controle, H3 e H7; IM X PCNA no grupo H3, volume X PCNA no grupo H14, correlação positiva entre volume X IHS e correlação negativa entre IHS X IM no grupo H7. Houve diferenças entre o grupo Controle e os três grupos de estudo do Índice Mitótico. Houve diferenças entre os

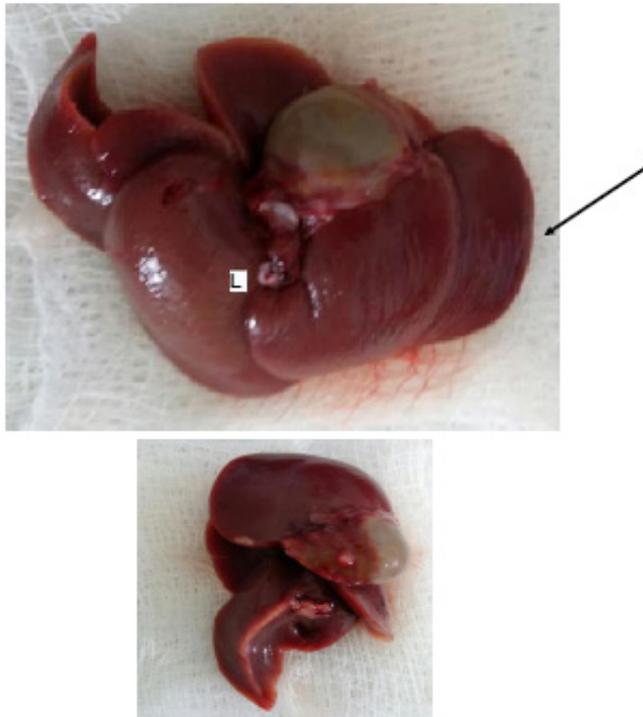
grupos Controle, H3 e H7 comparando-se com o grupo H14 na porcentagem de área positiva para PAS. Houve diferenças entre o Índice de Proliferação dos Hepatócitos aferido por estudo imunohistoquímico por PCNA do grupo controle com os três grupos de estudo.



Fígado de ratos do grupo H3 demonstrando aspecto macroscópico da área de segmento hepático restante pós-hepatectomia (amarela) e área hiperplásica (setas). A ligadura do pedículo realizada na HP está demonstrada na seta.



Fígado de ratos do grupo H7 demonstrando aspecto macroscópico da área hiperplásica apontada pelas setas. A pinça aponta para a área de segmento hepático restante pós-hepatectomia em amarelo. A ligadura do pedículo realizada na HP está demonstrada na seta.



Fígado de ratos do grupo H14 demonstrando aspecto macroscópico da área hiperplásica apontada pelas setas. A ligadura do pedículo realizada na HP está demonstrada na seta.

### Correlação múltipla entre os índices morfológicos, histomorfométricos e imunohistoquímicos em cada grupo

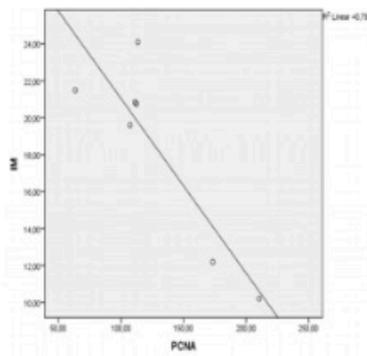


Gráfico de correlação entre IM e PCNA no grupo H3  
 $p=0,007$ ;  $r=0,889$

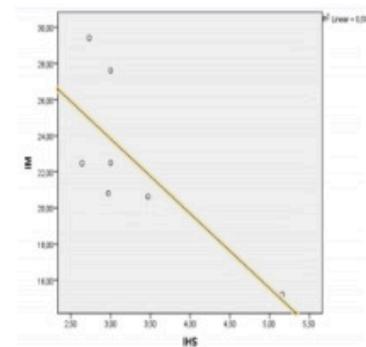


Gráfico de correlação entre IM e IHS do grupo H7  
 $=0,046$ ;  $r=0,763$

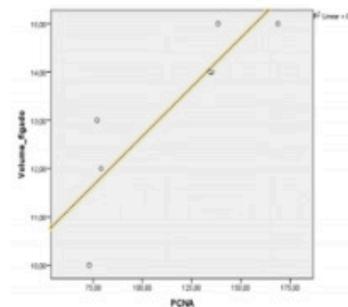
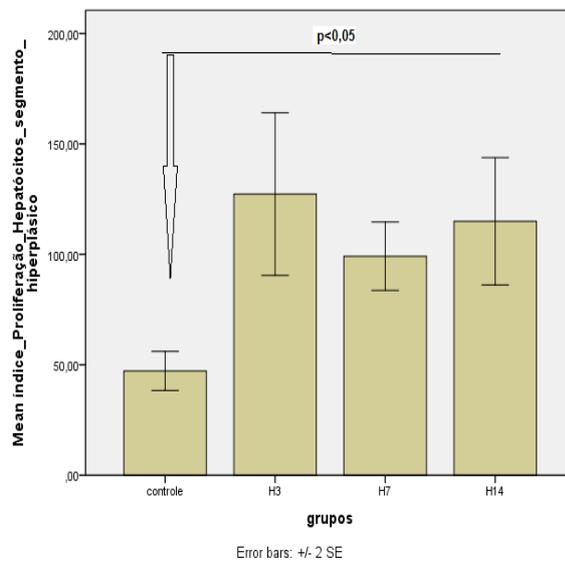
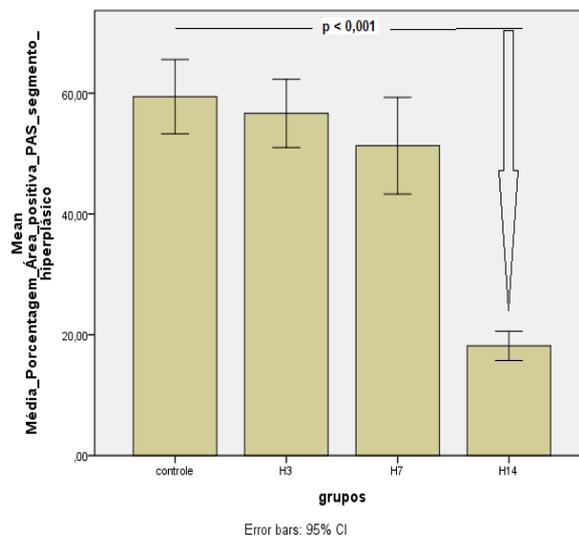
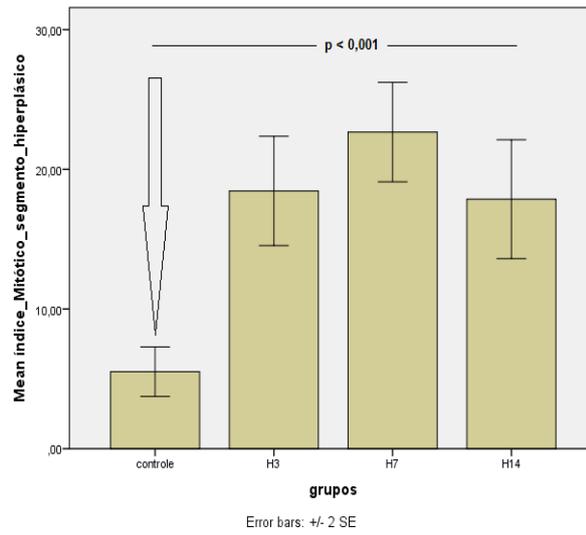
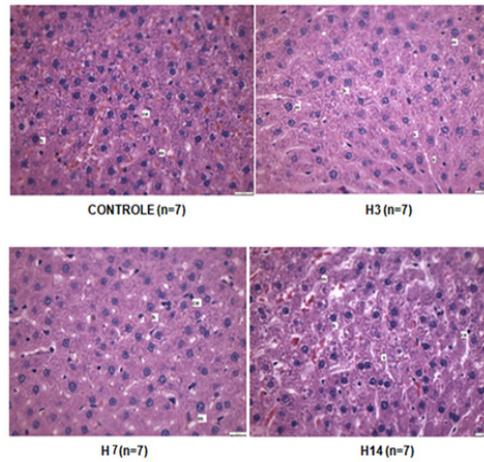


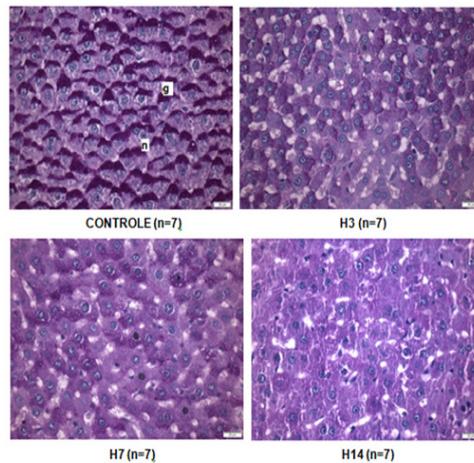
Gráfico de correlação entre volume hepático e PCNA no grupo H14  
 $P=0,012$ ;  $r=0,864$

## Índices Histomorfométricos e Imunohistoquímicos

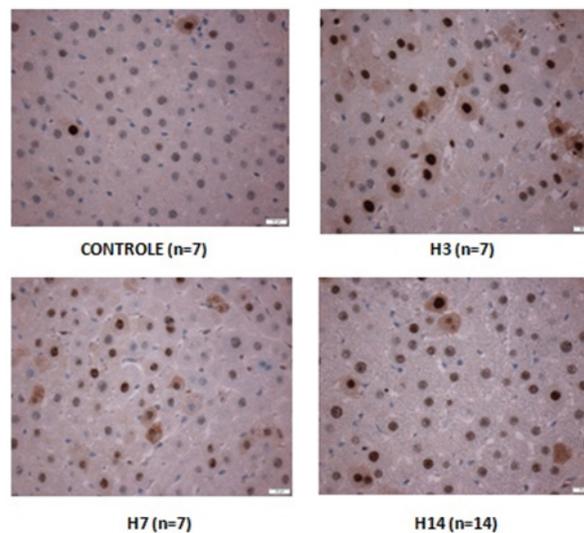




Fotomicrografias do fígado de rato macho Wistar, do grupo Controle, e do segmento hiperplásico dos fígados dos grupos H3, H7 e H14, indicando: parênquima hepático com formação sinusoidal típica (s) com hepatócitos de núcleo denso (h) e células epiteliais (ce). As áreas demarcadas indicam figuras de mitose (m). Coloração HE; aumento de 400 X.



Fotomicrografias do fígado de rato macho Wistar, do grupo Controle, e do segmento hiperplásico dos fígados dos grupos H3, H7 e H14, indicando: grânulos de glicogênio (g) corados em magenta no citoplasma dos hepatócitos e núcleo (n) corado em azul. Coloração PAS/Hematoxilina, 400 X.



Fotomicrografias do fígado de rato macho Wistar, do segmento hiperplásico dos fígados dos animais dos grupos Controle, H3, H7 e H14, coradas pelo PCNA, demonstrando a presença de núcleos positivos corados em castanho e núcleos negativos em azul. Aumento de 400 X.

## DISCUSSÃO

Ao longo das últimas décadas, muitas pesquisas sobre os mecanismos da regeneração hepática foram realizadas, objetivando-se analisar os efeitos positivos e negativos de diversos fatores sobre este processo, como a ação de fármacos, nutrientes, plantas, hormônios, doenças metabólicas como diabetes melitus e tireoidopatias, laser de baixa potência, procedimentos cirúrgicos, tumores, dentre outros<sup>1</sup>. Diversos índices podem ser utilizados para análise do processo de regeneração hepática; variáveis moleculares, bioquímicas, morfológicas, histomorfométricas e imunohistoquímicas são as mais empregadas, mas a literatura diverge consideravelmente sobre quais métodos de avaliação são mais indicados em diferentes situações<sup>1;2;3;10;13</sup>. Em nosso estudo, procuramos avaliar os índices que caracterizam os dois aspectos fundamentais da regeneração hepática: índices morfológicos, histomorfométricos e imunohistoquímicos que avaliam a hipertrofia e hiperplasia hepáticas<sup>8</sup>. Desta forma, pudemos avaliar os índices mais indicados e o tempo em que o processo de regeneração se deu de modo satisfatório<sup>14</sup>.

## CONCLUSÕES

Esta pesquisa demonstrou que, pelas análises realizadas, recomendamos a análise dos índices morfológicos, histomorfométricos e imunohistoquímicos empregados neste estudo: dentre os índices morfológicos, peso, volume hepáticos e IHS; dentre os índices histomorfométricos, a quantificação do glicogênio hepático pela coloração PAS; e o estudo imunohistoquímico para avaliar o Índice de Proliferação dos Hepatócitos pelo PCNA. Estes índices avaliaram as principais características da regeneração hepática: hipertrofia (peso, volume e IHS) e hiperplasia (estudo histomorfométrico e imunohistoquímico) do segmento remanescente do fígado. Em relação ao tempo de estudo para regeneração hepática, recomendamos o período de 7 dias, pois foi neste período que se deu a regeneração satisfatória. A partir deste modelo, objetivamos impulsionar os pesquisadores a realizar diversos estudos, e desta forma contribuir para novas descobertas no campo da regeneração hepática, tendo em vista que fatores que aceleram ou inibem este processo são de grande relevância no campo da cirurgia hepática, especialmente no que se refere à sobrevivência dos pacientes submetidos a grandes ressecções hepáticas por tumores ou trauma e nos transplantes hepáticos intervivos. Tendo em vista que o processo de regeneração é fundamental tanto para o doador quanto para o receptor, este último aspecto se constitui no grande desafio atual nas pesquisas sobre regeneração hepática.

## REFERÊNCIAS

- Aguiar, L.R.F.; Nassif, P.A.N.; Ribas, C.A.P.M.; Czezczko, N.G.; Ribas.; Marinho Júnior, C. H.; Wendler, E. **Liver regeneration after partial hepatectomy in rats with post-hepatic portal hypertension.** ABCD Arq Bras Cir Dig, 2011; 24(1): 144-151.
- Aloia, T.P.A. **Efeitos de fatores hepatotróficos no fígado de ratos Wistar.** Dissertação de Mestrado. 2006. Programa de Pós-Graduação em Anatomia dos Animais Domésticos e Silvestres. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo.
- Assy, N., Minuk. Gy. **Liver Regeneration: Methods for Monitoring and their Applications.** J Hepatol, 1997; 26 (4):945-52.
- Duclos, J.; Bhangui, P.; Salloum, C.; Andreani, P.; Saliba, S.; Ichai, P.; Elmaleh, A.; Castaing, D.; Azoulay, D. **Ad Integrum Functional and Volumetric Recovery in Right Lobe Living Donors: Is It Really Complete 1 Year After Donor Hepatectomy ?** Am. J. Transplant. 2015, Aug 17, pg.1-14.
- Hariri N, Thibault L. **High-fat diet-induced obesity in animal models.** Nutr Res Rev. 2010 Dec; 23(2): 270-99.
- Higgins, G.M. & Anderson, R.M. **Experimental pathology of the liver: I. Restoration of the liver of the white rat following partial surgical removal.** Arch. Pathol., 1931; 12: 186-202.
- Ivanovska. T.; Schenk, A.; Dahmen,U.; Hahn, H.K.; Linsen,L. **Automatic Hepatocyte Quantification from Histological Images: Comparing Pre-smoothing Filters.** 2008, Eurographics Workshop on Visual Computing for Biomedicine, Germany.
- Jesus, R.P.; Waitzberg, D.; Campos, R.G. **Regeneração hepática: papel dos fatores de crescimento e nutrientes.** Rev Ass Med Brasil, 2000; 46(3): 242-54.
- Koniaris, L.G.; McKillop, I. H.; Schwartz, S.; Zimmers, T. A. **Liver Regeneration.** J. Am. Coll. Surg.,2003, vol.197, nº 4, 634-659.
- Medeiros, A. C.; Azevedo, A. C. B.; Oséas, J. M. F.; Gomes, M. D. F.; Oliveira, F.G.; Rocha, K. B. F.; Azevedo, Í. M.; Rego, A. C. M.; Carvalho, M.D.F. **The ileum positively regulates hepatic regeneration in rats.** Acta Cir. Bras. 2014, Vol. 29 (2) 2014 – 93.
- Rous, P.; Larimore, L.D. **Relation of the Portal Blood to Liver Maintenance. A Demonstration of Liver Atrophy Conditional on Compensation.** JEM, 1920, vol. 31 no. 5, 609-632.
- Trotta, M.R. **Efeito da hepatectomia parcial associada à administração de fatores nutricionais hepatotróficos sobre a morfologia, função e expressão de genes pró-fibróticos na cirrose hepática em ratos Wistar induzida por tiocetamida.** Dissertação de Mestrado. Programa de Fisiopatologia Experimental. 2011. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
- Viana, L.C. **Efeito dos extratos aquosos de *Hyptis Fruticosa* e *Baccharis Trimeris* sobre a proliferação do fígado após hepatectomia parcial em ratos.** Dissertação de Mestrado. Programa de Pós-Graduação em Saúde e Ambiente, 2013. Universidade Tiradentes.
- Wei, W., Dirsch, O.; McLean, A.L.; Zafarnia, S.; Schwier, M.; Dahmen, U. **Rodent models and imaging techniques to study liver regeneration.** Eur Surg Res.2015; 54(3-4):97-113.

Agência Brasileira do ISBN  
ISBN 978-85-7247-216-6

