

Análise Crítica das Ciências Biológicas e da Natureza 2

José Max Barbosa de Oliveira Junior
(Organizador)

José Max Barbosa de Oliveira Junior
(Organizador)

Análise Crítica das Ciências Biológicas e da Natureza 2

Atena Editora
2019

2019 by Atena Editora
Copyright © Atena Editora
Copyright do Texto © 2019 Os Autores
Copyright da Edição © 2019 Atena Editora
Editora Executiva: Prof^a Dr^a Antonella Carvalho de Oliveira
Diagramação: Natália Sandrini
Edição de Arte: Lorena Prestes
Revisão: Os Autores

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

Conselho Editorial

Ciências Humanas e Sociais Aplicadas

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
Prof. Dr. Constantino Ribeiro de Oliveira Junior – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof^a Dr^a Cristina Gaio – Universidade de Lisboa
Prof. Dr. Deyvison de Lima Oliveira – Universidade Federal de Rondônia
Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Prof^a Dr^a Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionale delle Figlie de Maria Ausiliatrice
Prof^a Dr^a Juliane Sant’Ana Bento – Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense
Prof^a Dr^a Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins
Prof^a Dr^a Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof^a Dr^a Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Prof^a Dr^a Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

Ciências Agrárias e Multidisciplinar

Prof. Dr. Alan Mario Zuffo – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Alexandre Igor Azevedo Pereira – Instituto Federal Goiano
Prof^a Dr^a Daiane Garabeli Trojan – Universidade Norte do Paraná
Prof. Dr. Darllan Collins da Cunha e Silva – Universidade Estadual Paulista
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul
Prof^a Dr^a Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof. Dr. Jorge González Aguilera – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas

Ciências Biológicas e da Saúde

Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás
Prof.^a Dr.^a Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Prof.^a Dr.^a Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof.^a Dr.^a Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão
Prof.^a Dr.^a Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof.^a Dr.^a Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande

Ciências Exatas e da Terra e Engenharias

Prof. Dr. Adélio Alcino Sampaio Castro Machado – Universidade do Porto
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. Fabrício Menezes Ramos – Instituto Federal do Pará
Prof.^a Dr.^a Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista

Conselho Técnico Científico

Prof. Msc. Abrãao Carvalho Nogueira – Universidade Federal do Espírito Santo
Prof.^a Dr.^a Andreza Lopes – Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento Acadêmico
Prof. Msc. Carlos Antônio dos Santos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof.^a Msc. Jaqueline Oliveira Rezende – Universidade Federal de Uberlândia
Prof. Msc. Leonardo Tullio – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof. Dr. Welleson Feitosa Gazel – Universidade Paulista
Prof. Msc. André Flávio Gonçalves Silva – Universidade Federal do Maranhão
Prof.^a Msc. Renata Luciane Polsaque Young Blood – UniSecal
Prof. Msc. Daniel da Silva Miranda – Universidade Federal do Pará

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)	
A532	Análise crítica das ciências biológicas e da natureza 2 [recurso eletrônico] / Organizador José Max Barbosa de Oliveira Junior. – Ponta Grossa, PR: Atena Editora, 2019. – (Análise Crítica das Ciências Biológicas e da Natureza; v. 2) Formato: PDF Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader. Modo de acesso: World Wide Web. Inclui bibliografia ISBN 978-85-7247-358-3 DOI 10.22533/at.ed.583192705 1. Ciências biológicas – Pesquisa – Brasil. I. Oliveira Junior, José Max Barbosa de. II. Série. CDD 610.72
Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422	

Atena Editora
Ponta Grossa – Paraná - Brasil
www.atenaeditora.com.br
contato@atenaeditora.com.br

APRESENTAÇÃO

A obra *“Análise Crítica das Ciências Biológicas e da Natureza”* consiste de uma série de livros de publicação da Atena Editora. Com 96 capítulos apresenta uma visão holística e integrada da grande área das Ciências Biológicas e da Natureza, com produção de conhecimento que permeiam as mais distintas temáticas dessas grandes áreas.

Os 96 capítulos do livro trazem conhecimentos relevantes para toda comunidade acadêmico-científica e sociedade civil, auxiliando no entendimento do meio ambiente em geral (físico, biológico e antrópico), suprimindo lacunas que possam hoje existir e contribuindo para que os profissionais tenham uma visão holística e possam atuar em diferentes regiões do Brasil e do mundo. As estudos que integram a *“Análise Crítica das Ciências Biológicas e da Natureza”* demonstram que tanto as Ciências Biológicas como da Natureza (principalmente química, física e biologia) e suas tecnologias são fundamentais para promoção do desenvolvimento de saberes, competências e habilidades para a investigação, observação, interpretação e divulgação/interação social no ensino de ciências (biológicas e da natureza) sob pilares do desenvolvimento social e da sustentabilidade, na perspectiva de saberes multi e interdisciplinares.

Em suma, convidamos todos os leitores a aproveitarem as relevantes informações que o livro traz, e que, o mesmo possa atuar como um veículo adequado para difundir e ampliar o conhecimento em Ciências Biológicas e da Natureza, com base nos resultados aqui dispostos.

Excelente leitura!

José Max Barbosa de Oliveira Junior

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1	1
AS LIBÉLULAS (ODONATA: INSECTA) DE CONCEIÇÃO DA BARRA, ESPÍRITO SANTO, DEPOSITADAS NA COLEÇÃO ZOOLOGICA NORTE CAPIXABA / CZNC	
Karina Schmidt Furieri Carolini Cavassani Arianny Pimentel Storari	
DOI 10.22533/at.ed.5831927051	
CAPÍTULO 2	10
FORMIGAS (Hymenoptera: Formicidae) ASSOCIADAS ÀS ÁREAS DE PRESERVAÇÃO PERMANENTE DE UMA HIDRELÉTRICA DO SUL DO BRASIL	
Junir Antonio Lutinski Cladis Juliana Lutinski	
DOI 10.22533/at.ed.5831927052	
CAPÍTULO 3	23
IDENTIFICAÇÃO DA HERPETOFAUNA DO INSTITUTO FEDERAL DE EDUCAÇÃO, CIÊNCIA E TECNOLOGIA GOIANO – CAMPUS CERES	
Alexandre Pereira de Oliveira Filho Marcos Vitor dos Santos Almada Jorge Freitas Cieslak	
DOI 10.22533/at.ed.5831927053	
CAPÍTULO 4	32
CRIAÇÃO DE PACAS (<i>Cuniculus paca</i>) COMO ALTERNATIVA DE DIVERSIFICAÇÃO DE PRODUÇÃO E RENDA EM RIO BRANCO - ACRE	
Francisco Cildomar da Silva Correia Reginaldo da Silva Francisco Valderi Tananta de Souza Vania Maria Franca Ribeiro Fábio Augusto Gomes	
DOI 10.22533/at.ed.5831927054	
CAPÍTULO 5	46
FISCALIZAÇÃO E CONSERVAÇÃO: AVIFAUNA RESGATADA PELO MINISTÉRIO PÚBLICO DO ESTADO DA BAHIA	
Diego Silva Macedo Alanna Barreto dos Santos Lucas Gabriel Souza Santos	
DOI 10.22533/at.ed.5831927055	
CAPÍTULO 6	56
LEVANTAMENTO DA AVIFAUNA EM AMBIENTE URBANO E RURAL NO MUNICÍPIO DE NOVO HAMBURGO, RS, BRASIL	
Brenda Silveira de Souza Marcelo Pereira de Barros	
DOI 10.22533/at.ed.5831927056	

CAPÍTULO 7 68

ASPECTOS PSICOLÓGICOS NO ESPORTE: REFLEXÕES, QUESTIONAMENTOS E INFLUÊNCIAS DO ESTRESSE E ANSIEDADE NOS ATLETAS DE HANDEBOL

Rômulo Dantas Alves
Taís Pelição
Marcos Gabriel Schuindt Acácio
Luan Henrique Roncada
Debora Gambary Freire Batagini
Rubens Venditti Júnior

DOI 10.22533/at.ed.5831927057

CAPÍTULO 8 81

EFEITO DO TAMANHO DA QUADRA SOBRE AÇÕES TÉCNICAS E FREQUÊNCIA CARDÍACA EM JOVENS JOGADORES DE FUTSAL

Matheus Luiz Penafiel
Alexsandro Santos da Silva
Dagnou Pessoa de Moura
Osvaldo Tadeu da Silva Junior
Bruno Jacob de Carvalho
Yacco Volpato Munhoz
Julio Wilson Dos-Santos

DOI 10.22533/at.ed.5831927058

CAPÍTULO 9 90

EFEITOS DO ALONGAMENTO AGUDO SOBRE A FORÇA DE MEMBROS SUPERIORES NO ARREMESSO DO ATLETISMO

Fernando Barbosa Carvalho
Márcio Pereira da Silva

DOI 10.22533/at.ed.5831927059

CAPÍTULO 10 100

INFLUÊNCIA DA CARGA TABAGÍSTICA SOBRE O TRANSPORTE MUCOCILIAR NASAL DE TABAGISTAS ATIVOS

Alessandra Mayumi Marques Masuda
Iara Buriola Trevisan
Tamara Gouveia
Caroline Pereira Santos
Guilherme Yassuyuki Tacao
Tamires Veras Soares
Ercy Mara Cipulo Ramos
Dionei Ramos

DOI 10.22533/at.ed.58319270510

CAPÍTULO 11 110

LESÃO RENAL AGUDA POR VANCOMICINA: ESTUDO PROSPECTIVO SOBRE A INCIDÊNCIA, FATORES DE RISCO E MORTALIDADE EM PACIENTES CRÍTICOS

Lais Maria Bellaver de Almeida
Isabella Gonçalves Pierri
Karina Zanchetta Cardoso Eid
Welder Zamoner
Daniela Ponce
André Balbi

DOI 10.22533/at.ed.58319270511

CAPÍTULO 12 121

LESÃO RENAL AGUDA POR VANCOMICINA: ESTUDO PROSPECTIVO SOBRE A INCIDÊNCIA, FATORES DE RISCO E MORTALIDADE EM PACIENTES NÃO CRÍTICOS

Isabella Gonçalves Pierri
Lais Maria Bellaver de Almeida
Karina Zanchetta Cardoso Eid
Welder Zamoner
André Balbi
Daniela Ponce

DOI 10.22533/at.ed.58319270512

CAPÍTULO 13 133

POTENCIAL EVOCADO AUDITIVO CORTICAL EM BEBÊS A TERMO E PRÉ-TERMO

Dayse Mayara Oliveira Ferreira
Letícia Sampaio de Oliveira
Rafaela Cristina da Silva Bicas
Yara Bagali Alcântara
Brena Elisa Lucas
Ana Cláudia Figueiredo Frizzo

DOI 10.22533/at.ed.58319270513

CAPÍTULO 14 146

PROCEDÊNCIA DOS ENCAMINHAMENTOS À MATERNIDADE DO HC- FMB-UNESP DOS CASOS GRAVES E DE MORTE MATERNA ASSOCIADOS À HIPERTENSÃO ARTERIAL

Eduardo Minoru Nomura
Victoria de Carvalho Zaniolo
Ariel Althero Zambon
Ana Débora Souza Aguiar
Eduarda Baccari Ferrari
José Carlos Peraçoli

DOI 10.22533/at.ed.58319270514

CAPÍTULO 15 160

SERIA A ANESTESIA UMA INTERFERÊNCIA NO TRATAMENTO DE ELETROACUPUNTURA EM CAMUNDONGOS INFECTADOS POR *Strongyloides venezuelensis*?

Maria Teresa da Silva Bispo
Luana dos Anjos Ramos

DOI 10.22533/at.ed.58319270515

CAPÍTULO 16 175

ESTUDANTES DE ODONTOLOGIA CANHOTOS E OS DESAFIOS ENFRENTADOS EM ATIVIDADES CLÍNICAS E LABORATORIAIS

Julio Martinez Alves Oliveira
Suzely Adas Saliba Moimaz
Artênio José Isper Garbin
Tânia Adas Saliba

DOI 10.22533/at.ed.58319270516

CAPÍTULO 17 181

ATIVIDADE ANTIBACTERIANA DE ÓLEOS ESSENCIAIS DE PLANTAS DE *MYRTACEAE* CONTRA BACTÉRIAS MULTIRRESISTENTES

Juliana Barbosa Succar
Gabriele Marques Pinto
Tauana de Freitas Pereira
Ida Carolina Neves Direito
Maria Cristina de Assis
Cristiane Pimentel Victório

DOI 10.22533/at.ed.58319270517

CAPÍTULO 18 193

ATIVIDADE DE CELULASES, BETA-GLICOSIDASES E XILANASES DE *Trichoderma harzianum* E *Trichoderma asperellum* EM BAGAÇO DE CANA DE AÇÚCAR

Mariane Cristina Mendes
Cristiane Vizioli de Castro Ghizoni
Fabiana Guillen Moreira Gasparin
Maria Inês Rezende

DOI 10.22533/at.ed.58319270518

CAPÍTULO 19 206

AVALIAÇÃO DA INFLUÊNCIA DA TEMPERATURA, CONCENTRAÇÃO DE ENZIMA E TEMPO DE REAÇÃO NA HIDRÓLISE DA LACTOSE

Poline Wilke
Karen Jaqueline Haselroth
Raquel Ströher

DOI 10.22533/at.ed.58319270519

CAPÍTULO 20 223

AVALIAÇÃO DE FONTES ALTERNATIVAS DE CARBONO NA PRODUÇÃO DE QUITINASE EXTRACELULAR POR FUNGOS FILAMENTOSOS

Victoria Pommer
Letícia Mara Rasbold
Jorge William Fischdick Bittencourt
Alexandre Maller
Marina Kimiko Kadowaki

DOI 10.22533/at.ed.58319270520

CAPÍTULO 21 231

AVALIAÇÃO DO EFEITO PROBIÓTICO DE *Lactobacillus rhamnosus* V5 CONTRA *SALMONELLA ENTERICA* sorovariedade *Typhimurium*.

Carina Terumi Tsuruda
Patrícia Canteri De Souza
Erick Kenji Nishio
Ricardo Sérgio Couto de Almeida
Luciano Aparecido Panagio
Ana Angelita Sampaio Baptista
Sandra Garcia
Renata Katsuko Takayama Kobayashi
Gerson Nakazato

DOI 10.22533/at.ed.58319270521

CAPÍTULO 22 241

BIOFILME BACTERIANO NA INDÚSTRIA DE ALIMENTOS : TEM COMO EVITAR?

Natara Favaro Tosoni
Naiele Mucke
Márcia Regina Terra
Márcia Cristina Furlaneto
Luciana Furlaneto Maia

DOI 10.22533/at.ed.58319270522

CAPÍTULO 23 258

BIOFILTRO DE RESÍDUO ORGÂNICO APLICADO NA DESSALINIZAÇÃO DE ÁGUA SALOBRA

Francielle Fernandes Gonçalves de Barros
Rebecca Carvalho Mendes e Silva
Charles Albert Moises Ferreira
Juliana Parolin Ceccon

DOI 10.22533/at.ed.58319270523

CAPÍTULO 24 270

BIOLOGIA E APLICAÇÕES PRÉ-CLÍNICAS DO MODELO EXPERIMENTAL SARCOMA 180

Paulo Michel Pinheiro Ferreira
Renata Rosado Drumond
Carla Lorena Silva Ramos
Rayran Walter Ramos de Sousa
Débora Caroline do Nascimento Rodrigues
Ana Paula Peron

DOI 10.22533/at.ed.58319270524

CAPÍTULO 25 288

BIORREPOSITÓRIO DE SALIVA EM ESTUDOS GENÉTICO-MOLECULARES: AVALIAÇÃO DE DIFERENTES PROTOCOLOS DE EXTRAÇÃO DE DNA APÓS LONGOS PERÍODOS DE ARMAZENAMENTO

Natália Ramos
Thais Francini Garbieri
Thiago José Dionísio
Carlos Ferreira dos Santos
Lucimara Teixeira das Neves

DOI 10.22533/at.ed.58319270525

CAPÍTULO 26 302

CONTROLE DA ESTERILIZAÇÃO DE AUTOCLAVES DO BIOTÉRIO CENTRAL DA UNIOESTE E DE UM ABRIGO PARA IDOSOS, CASCAVEL, PR

Helena Teru Takahashi Mizuta
Fabiana André Falconi
Sara Cristina Sagae Schneider
Rodrigo Hinojosa Valdez
Leanna Camila Macarini

DOI 10.22533/at.ed.58319270526

CAPÍTULO 27	309
ELEIÇÃO DE SISTEMAS MICROEMULSIONADOS PARA INCORPORAÇÃO DE CAFEÍNA PARA TRATAMENTO DE LIPODISTROFIA GINÓIDE	
Julia Vila Verde Brunelli Maria Virgínia Scarpa Flavia Lima Ribeiro Maccari Tayara Luísa Paranhos de Oliveira Ribeiro de Almeida	
DOI 10.22533/at.ed.58319270527	
CAPÍTULO 28	316
ESTATÍSTICA PARAMÉTRICA E NÃO PARAMÉTRICA NA AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ENZIMÁTICA NA FERMENTAÇÃO DO CAFÉ	
Deusélio Bassini Fioresi Wilton Soares Cardoso Weliton Barbosa de Aquino Luzia Elias Ferreira Vinícius Serafim Coelho	
DOI 10.22533/at.ed.58319270528	
CAPÍTULO 29	326
ENZYMATIC HYDROLYSIS OF SUGARCANE BAGASSE PRE-TREATED BY ALKALINE SOLUTION IN FLUIDIZED BED REACTOR	
Felipe A. F. Antunes Guilherme F. D. Peres Thaís. S. S. Milessi Letícia E. S. Ayabe Júlio C. dos Santos Silvio S. da Silva	
DOI 10.22533/at.ed.58319270529	
CAPÍTULO 30	331
ESTUDO DESCRITIVO SOBRE O USO DE FOLHAS DA BATATA-DOCE E POTENCIAL PARA REDUÇÃO DE EFEITOS OXIDATIVOS	
Thaís Cristina Coelho de Ornelas Salazar Roberta Cattaneo Horn Rodrigo Fernando dos Santos Salazar Diego Pascoal Golle Jana Koefender Andreia Quatrin Carolina Peraça Pereira Regis	
DOI 10.22533/at.ed.58319270530	
CAPÍTULO 31	339
FITOTOXICIDADE INDUZIDA PELA CO-EXPOSIÇÃO A NANOPARTÍCULAS DE DIÓXIDO DE TITÂNIO E ARSÊNIO NA GERMINAÇÃO DE SEMENTES DE ALFACE CRESPA (<i>L. sativa</i> var. <i>crispa</i>)	
Flávio Manoel Rodrigues Da Silva Júnior Eduarda De Moura Garcia Rodrigo De Lima Brum Silvana Manske Nunes Mariana Vieira Coronas Juliane Ventura Lima	
DOI 10.22533/at.ed.58319270531	

CAPÍTULO 32	345
FOTOBIOREATOR DE MICROALGAS PARA O TRATAMENTO DE EMISSÕES GASOSAS UTILIZANDO MATERIAIS ALTERNATIVOS	
Ana Beatriz Medeiros Dantas	
Luana Valezi	
Vitória Luciana de Souza	
Roberto Shiniti Fujii	
DOI 10.22533/at.ed.58319270532	
CAPÍTULO 33	355
HIDRÓLISE ENANTIOSSELETIVA DE α - E β -BUTIRILOXIFOSFONATOS MEDIADAS POR LIPASE DE CANDIDA RUGOSA	
Lucidio Cristovão Fardelone	
José Augusto Rosário Rodrigues	
Paulo José Samenho Moran	
DOI 10.22533/at.ed.58319270533	
CAPÍTULO 34	365
IDENTIFICAÇÃO DOS CONSTITUINTES QUÍMICOS NOS EXTRATOS DAS CASCAS E AMÊNDOAS DO TUCUMÃ POR MEIO DE PROSPECÇÃO FITOQUÍMICA E AVALIAÇÃO DA INIBIÇÃO POR BIOFILMES COM <i>C. ALBICANS</i>	
Luis Fhernando Mendonça da Silva	
Ana Cláudia Rodrigues de Melo	
DOI 10.22533/at.ed.58319270534	
CAPÍTULO 35	376
INFLUÊNCIA DE DIFERENTES FONTES DE CARBONO E NITROGÊNIO NA PRODUÇÃO DE TANASE POR FUNGO ISOLADO DE CACAU NO SUL DA BAHIA	
Priscilla Macedo Lima Andrade	
Julyana Stoffel Britto	
Camila Oliveira Bezerra	
Ana Paula Trovatti Uetanabaro	
Andrea Miura da Costa	
DOI 10.22533/at.ed.58319270535	
SOBRE O ORGANIZADOR	381

BIOLOGIA E APLICAÇÕES PRÉ-CLÍNICAS DO MODELO EXPERIMENTAL SARCOMA 180

Paulo Michel Pinheiro Ferreira

Departamento de Biofísica e Fisiologia,
Laboratório de Cancerologia Experimental,
Universidade Federal do Piauí, Teresina - PI
E-mail para correspondência: pmpf@ufpi.edu.br

Renata Rosado Drumond

Programa de Pós-Graduação em Ciências
Farmacêuticas, Universidade Federal do Piauí,
Teresina - PI

Carla Lorena Silva Ramos

Programa de Pós-Graduação em Ciências
Farmacêuticas, Universidade Federal do Piauí,
Teresina – PI

Rayran Walter Ramos de Sousa

Programa de Pós-Graduação em Ciências
Farmacêuticas, Universidade Federal do Piauí,
Teresina – PI

Débora Caroline do Nascimento Rodrigues

Departamento de Biofísica e Fisiologia,
Laboratório de Cancerologia Experimental,
Universidade Federal do Piauí, Teresina - PI

Ana Paula Peron

Departamento de Conservação da Natureza e da
Biodiversidade, Universidade Federal Tecnológica
do Paraná, Campos Mourão – PR

RESUMO: Os sarcomas são agressivos localmente e capazes de apresentar crescimento invasivo e destrutivo, recidiva e metástases. O presente trabalho apresenta uma revisão bibliográfica sobre o modelo experimental

Sarcoma 180, destacando sua biologia e suas principais aplicações biomédicas. Para tanto, realizou-se uma busca e análise de fontes primárias na literatura científica nas bases de dados *SciELO*, *PubMed*, *Science Direct*, *Scopus* e Periódicos CAPES, de 1966 até 2018, usando o descritor “sarcoma 180”. As bases com maiores números de resultados foram *Scopus* (5444) e *PubMed* (2.040). O tumor Sarcoma 180 ou tumor de Crocker, descoberto em 1914, é indiferenciado e pode ser transplantado por inoculação subcutânea, intramuscular ou intraperitoneal. Ele cresce rapidamente em 90% a 100% dos animais, apresentando-se como massa sólida formada por células polimórficas, hiperplásicas, poliédricas, arrançadas em ninhos ou cordões, com citoplasma basófilo e núcleo central e invade o músculo esquelético, tecido adiposo, nervos e vasos sanguíneos. Suas células possuem número variável, instável e poliplóide de cromossomos (20 a 480 cromossomos) e, pelo menos, três cromossomos resultantes de translocações. Além de sua intensa aplicação na busca de novas entidades químicas com atividade anticâncer, o tumor S180 tem possibilidade de uso em estudos de hipercalcemia, reabsorção óssea, metabolismo de lipídeos e de respostas imunológicas às neoplasias. Assim, esse modelo S180 é utilizado, principalmente, na investigação do mecanismo de ação de

substâncias com potencial antitumoral, mas poucos estudos esclarecem sobre sua biologia e informações mais específicas desse modelo experimental.

PALAVRAS-CHAVE: Tumor murino. Ação anticâncer *in vivo*. Características teciduais. Aplicações biomédicas.

ABSTRACT: Sarcomas are locally aggressive and may present invasive and destructive growth, recurrence and metastasis. This paper presents a bibliographic review about the experimental model Sarcoma 180 (S180), highlighting its biology and its main biomedical purposes. To this end, we carried out a search and analysis of primary sources in scientific literature in SciELO, PubMed, Science Direct, Scopus e *Periódicos CAPES* databases, from 1966 to 2018, using the keyword “sarcoma 180”. Databases with superior results were Scopus (5,444) and PubMed (2,040). S180 Crocker tumor was discovered in 1914, is undifferentiated and can be transplanted by subcutaneous, intraperitoneal or intramuscular inoculation. It grows rapidly at 90 % to 100 % of the animals as a solid mass constituted by polymorphic, hyperplastic and polyhedral cells, arranged in nests or cords, with basophilic cytoplasm and invades the skeletal muscle, adipose tissue, nerves and blood vessels. Its cells have variable number, unstable and polyploid of chromosomes (20 to 480 chromosomes) and, at least, three chromosomes resulting from translocations. In addition to its intense utilities in the search for new chemical entities with anticancer activity, S180 tumor can be used in studies about hypercalcemia, bone resorption, lipid metabolism and immune responses to tumors. So, S180 is mainly used to investigate the mechanism of action of substances with potential antitumor, but a few studies have illuminated the biology and more specific details about this experimental model.

KEYWORDS: Murine tumor. In vivo anticancer action. Tissue features. Biomedical purposes.

1 | INTRODUÇÃO

As doenças não transmissíveis (DNT) representaram 71% do número total de mortes no mundo e o câncer ocupa a posição de segunda doença mais prevalente deste grupo (WHO, 2018; BRAY et al., 2018). Esta doença é caracterizada como um conjunto de mais de 200 tipos de enfermidades complexas, de caráter proliferativo, mutacional, de crescimento celular aberrante e descontrolado, em que células animais de vários tipos, presentes em um mesmo microambiente, geralmente, se espalham pelos tecidos e órgãos adjacentes e para regiões distantes do organismo por metástase. Essas características geralmente são favorecidas por um acúmulo de mutações herdadas ou induzidas por radicais livres, luz ultravioleta, microrganismos, alimentação e xenobióticos em oncogenes, genes supressores de tumor e em genes reparadores de DNA. Essas mutações, quando fixadas no código genético, associassem-se à reprogramação metabólica da célula e/ou às alterações dependentes de hormônio(s), influenciando coletivamente as interações entre o tumor e o microambiente por meio

da superexpressão e/ou ativação excessiva de receptores, de fatores de crescimento, de vias citoplasmáticas de transdução de sinais ou por meio de processos inflamatórios (sub)crônicos, o que cria um ambiente propício para a iniciação, promoção e para o estabelecimento definitivo do tumor por progressão do grau de agressividade e metástase (KUMAR; ABBAS; FAUSTO, 2004; INCA, 2014; FERREIRA; PESSOA, 2017).

Os diferentes tipos de câncer correspondem aos vários tipos de células do corpo. Se o câncer tem início em tecidos epiteliais, como pele e mucosas, ele é denominado carcinoma, o qual corresponde a maioria dos cânceres humanos. Eles surgem a partir de células epiteliais que, sob condições normais, são separadas por lâmina basal do tecido conjuntivo adjacente (RÄSÄNEN; VAHERI, 2010; INCA, 2014). Se o câncer se origina em tecidos conjuntivos, como osso, músculo ou cartilagem é classificado como sarcoma (INCA, 2014).

A dificuldade em torno dos tumores sarcomatosos tem sido agravada por muitos autores que combinam sarcomas de tecidos moles com sarcomas ósseos, já que eles são duas entidades diferentes, mas continua, até hoje, levando a falhas e atrasos no diagnóstico, o que, por sua vez, implica na escolha de tratamentos inadequados (HUSSEIN; SMITH, 2005).

Os sarcomas são neoplasias que surgem de células mesenquimais e são responsáveis por cerca de 1 % a 2 % de todas as malignidades em adultos e por cerca de 15 % dos casos em crianças, afetando cerca de 200.000 pessoas por ano em todo o mundo (TAYLOR et al., 2012; KELLEHER; VITERBO, 2013). A maioria dos sarcomas primários de partes moles origina-se nas extremidades (59 %), seguidas pelo tronco (19 %), retroperitônio (13 %) e cabeça e pescoço (9 %), como, a partir do músculo, gordura e nervos periféricos e de tecidos conjuntivos de sustentação como osso e cartilagem (CORNIER et al., 2003; TAYLOR et al., 2012).

Apesar de menos comuns, os sarcomas representam um desafio terapêutico quando atingem grandes proporções, pois são agressivos localmente e capazes de apresentar crescimento invasivo e destrutivo, recidiva local e metástases (FLEURY; SANCHES, 2006; TONETO; LUCCHESI; REICHEL, 2013), variando, portanto, desde indolentes até altamente invasivos e metastáticos. Do ponto de vista molecular, eles têm sido tradicionalmente classificados em duas grandes categorias, cada uma das quais inclui diversos tipos de sarcomas clinicamente identificados (TAYLOR et al., 2012). O primeiro subtipo são os sarcomas com cariótipo quase diploides e alterações genéticas simples, incluindo translocações ou mutações somáticas ativadoras específicas, caracterizados por uma única aberração genética recorrente e tendem a ocorrer em pacientes mais jovens. O segundo subtipo inclui os sarcomas com várias aberrações cromossômicas, cariótipos complexos e desequilibrados. Estes tumores são tipificados pela instabilidade cromossômica, fato que favorece alterações genômicas em uma única célula tumoral, levando à heterogeneidade da população celular dentro da massa tumoral de um mesmo paciente. Essa instabilidade possivelmente surge por

causa da perda de telômeros, que encurtam com sucessivas divisões celulares, ou, no caso específico de carcinomas de cólon, de hepatocarcinomas e de glioblastomas, tem sido associada à perda ou inativação do gene *AP* (KUMAR; ABBAS; FAUSTO, 2004; KELLEHER; VITERBO, 2013; DOW et al., 2015; MÉNIEL et al., 2015).

A maioria dos sarcomas com alterações genéticas simples são os sarcomas associados à translocação (aproximadamente um terço de todos os sarcomas). Estes tumores tendem a ocorrer de novo e, em alguns casos, apenas o único ponto de anomalia citogenética que está presente no início é mantido ao longo da sua evolução clonal. Em contraste com os sarcomas associados à translocação, alguns sarcomas com cariótipos complexos podem surgir de uma forma menos agressiva e passar por inúmeras fases de progressão, acompanhados por aumento da complexidade do genoma (TAYLOR et al., 2012).

Para entender a complexa biologia do câncer, diversas linhagens de camundongos e de células são utilizadas como modelos experimentais (OLIVEIRA JÚNIOR, 2008). Além das linhagens de células, vários outros tipos de modelos têm sido utilizados e são susceptíveis de forma semelhante aqueles *in vivo*. Estes incluem estudos *ex vivo* de culturas de fatias de tecido que preservam o microambiente do tumor original (MACHADO; MELO JÚNIOR, 2009; TAYLOR et al., 2012).

Uma característica muito útil de algumas linhagens tumorais é que, além de serem cultivadas *in vitro*, há a possibilidade de estudar seu comportamento *in vivo* por meio da inoculação destas células em modelos animais, sendo instrumentos importantes para validar o papel etiológico de candidatos a oncogenes e genes supressores tumorais na iniciação e progressão de tumores e úteis na descoberta de como estas lesões genéticas contribuem para a biologia dos tumores (CRUZ et al., 2009). Quanto ao teste de novos protótipos e candidatos farmacologicamente ativos, é essencial a utilização de modelos *in vivo* de sarcomas, como, por exemplo, o Sarcoma 180 (S-180) (TAYLOR et al., 2012), pois, nem sempre, os efeitos observados *in vitro* podem ser extrapolados para modelos *in vivo*, sendo necessário estudar os efeitos de compostos em sistemas biológicos completos e mais complexos (RIOS, 2013).

O presente trabalho apresenta uma revisão bibliográfica sobre o modelo experimental Sarcoma 180, destacando sua biologia e as suas principais aplicações biomédicas, com o intuito de proporcionar uma fonte de informação para os pesquisadores interessados em utilizá-lo como modelo laboratorial.

2 | METODOLOGIA

Para uma revisão confiável, apenas recursos primários foram utilizados. Foi realizada uma busca e análise de documentos (artigos, comunicações curtas, teses e dissertações) encontrados na literatura científica e publicados em português, inglês ou espanhol nas bases de dados *SciELO*, *PubMed*, *Science Direct*, *Scopus* e Periódicos

CAPES, de 1966 até 2018, e indexados pelo descritor “Sarcoma 180”. Foram excluídos, por não se enquadrarem nos critérios do estudo proposto, os documentos que não continham os descritores no título ou no resumo e as publicações repetidas. Também não foram utilizados textos incompletos e artigos que não estavam disponíveis na íntegra e publicações que abordavam focos não relevantes, fugindo da temática abordada.

3 | RESULTADOS

Neste trabalho, o levantamento de dados quanto ao descritor utilizado (sarcoma 180) revelou um total de 8.185 documentos (**Tabela 1**).

Descritor	Bases de Dados					Total
	CAPES	<i>Science Direct</i>	<i>PubMed</i>	<i>SciELO</i>	<i>Scopus</i>	
Sarcoma 180	1.248	524	2.040	29	5.444	9.589

Tabela 1. Número de artigos disponíveis nas bases de dados.

As bases com maiores números de resultados foram *Scopus* (5.444) e *PubMed* (2.040), além do Periódicos CAPES (1.248), *Science Direct* (524) e *SciELO* (29). Após eliminadas as referências duplas e aplicados os critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 46 artigos para esta revisão.

3.1 Biologia do Tumor Sarcoma 180

A cancerologia experimental é de grande valia para se estudar os diversos aspectos relacionados aos processos neoplásicos em humanos. O modelo animal para o estudo de tumores ganhou um novo impulso na última década após a constatação de que os animais desenvolvem o câncer por motivos semelhantes aos humanos (KAMB, 2005; MACHADO; MELO JÚNIOR, 2009). Animais de laboratório representam um poderoso sistema experimental para a compreensão da intricada patogênese do câncer em seres humanos, uma vez que a maioria dos conceitos de tumorigênese atualmente aceitos foi fortemente influenciada por modelos de desenvolvimento de câncer em camundongos. Esses organismos são modelos acessíveis, prolíferos, com período de gestação curto, de fácil domesticação e manutenção e possuem sistemas, órgãos e genes semelhantes aos nossos. Logo, o camundongo de laboratório se tornou o modelo experimental de mamífero mais usado e mais acessível, compartilhando genes, sistemas orgânicos e sistemas fisiológicos com os seres humanos (ANDRADE; PINTO; OLIVEIRA, 2002; RANGARAJAN et al., 2003; KAMB, 2005; CHORILLI; MICHELIN; SALGADO, 2007; GUIMARÃES et al., 2015).

O S180 foi um dos primeiros tumores experimentais de camundongos a ser transplantado em animais. Inicialmente, este tumor, descoberto em 1914, foi

identificado como uma massa sólida espontânea de linhagem epitelial na axila direita de um camundongo albino e denominado de Tumor de Crocker, por ter sido descoberto pelo Dr. William H. Woglom no Crocker Laboratory (Columbia University, New York). Inicialmente, o S180 foi classificado como carcinoma mamário (origem epitelial). Em estudos morfológicos, com microscopia ótica e eletrônica, mostrou contatos intercelulares característicos de células de origem epitelial, sugerindo que se tratava de um carcinoma, e não possuía qualquer partícula viral (SUGIURA, 1965; ZUCKERBERG, 1973; OLIVEIRA JÚNIOR, 2008; MACHADO; MELO JÚNIOR, 2009). Após várias passagens subcutâneas, verificou-se que as células de S180 não expressam laminina e, desta forma, não podem ter origem epitelial, e que suas características morfológicas e seu comportamento eram característicos de um sarcoma, sendo realmente classificado como sarcoma, pois provavelmente se originou de um tecido conjuntivo e passou, então, a ser chamado de Sarcoma 180. Após assumir a forma sarcomatosa, por volta de 1919, manteve-se como um tumor indiferenciado, sem alterações até os dias de hoje (OLIVEIRA JÚNIOR, 2008; MACHADO; MELO JÚNIOR, 2009; OLIVEIRA, 2012; RIOS, 2013).

Embora o tumor tenha sido repassado para diversos laboratórios ao redor do mundo, a linhagem de células S180 pode ser obtida pela ATCC (*American Type Culture Collection*), onde recebe o código TIB-66. Este banco de células possui diversos tipos celulares de diferentes animais, fornecendo também as informações citogenéticas de muitos deles (OLIVEIRA JÚNIOR, 2008). No entanto, não são disponibilizadas as informações cariotípicas referentes ao S180.

As células tumorais podem ser mantidas por meio de cultura celular (suspensão *in vitro*) ou por meio de inoculação em camundongos (repique *in vivo*). Nos animais, este tumor cresce rapidamente em 90% a 100% dos animais e pode ser implantado de duas maneiras: a) células inoculadas na cavidade intraperitoneal, que se desenvolvem formando um tumor ascítico (em suspensão, **Figura 1**); b) células neoplásicas inoculadas via subcutânea ou no músculo (**Figuras 2 e 3**), formando tumores sólidos (OLIVEIRA JÚNIOR, 2008; BEZERRA et al., 2008; FERREIRA et al., 2015).



Figura 1. Aspecto externo de camundongos portadores de Sarcoma 180 na região intraperitoneal no oitavo dia após a inoculação de células neoplásicas. Arquivo pessoal.



Figura 2. Aspecto externo de camundongos portadores de Sarcoma 180 na região axilar no

oitavo dia após a inoculação de 4×10^6 células/mL. Camundongos sacrificados com tiopental (100 mg/kg). Arquivo pessoal.

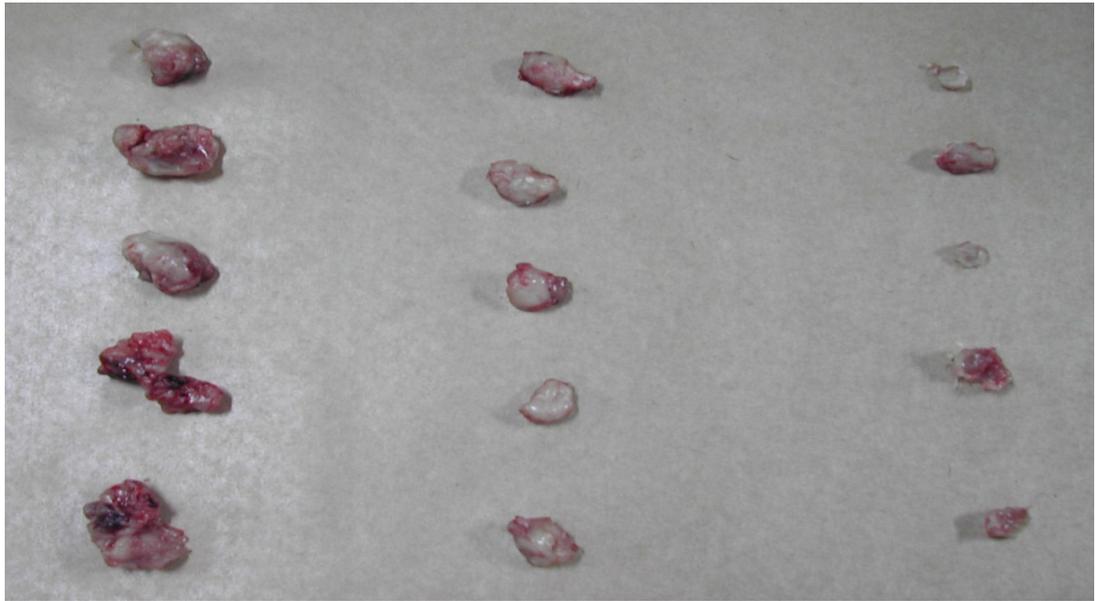


Figura 3. Aspecto macroscópico de tumores Sarcoma 180 dissecados após inoculação na axila de camundongos albinos *Swiss* e tratamento de 7 dias consecutivos. **A** representa tumores do grupo controle negativo (Dimetilsulfóxido 5%); **B** representa tumores do grupo controle positivo (5-Fluorouracil, 25 mg/Kg/dia); **C** são tumores removidos de animais tratados com uma substância antitumoral de origem natural (Ferreira et al., 2016).

Histologicamente, apresenta-se como massa sólida, formada por células redondas ou poliédricas arranjadas em ninhos ou cordões, citoplasma basófilo e núcleo central. O pleomorfismo celular e nuclear em diferentes graus é uma marca comum e há outras características de malignidade, como anisocariose, binucleação, mitoses frequentes, grandes áreas de invasão muscular e pontos de coagulação e necrose (**Figura 4**). Há estroma conjuntivo vascularizado, circundando e permeando o tumor, embora, frequentemente, ocorra necrose central. Após sucessivos implantes subcutâneos, o padrão histológico torna-se misto apresentando aspecto de carcinoma e de sarcoma. Além de invadir o músculo esquelético, o tumor invade tecido adiposo, nervos e vasos sanguíneos (ZUCKERBERG, 1973; OLIVEIRA JÚNIOR, 2008; MAGALHÃES et al., 2010; MILITÃO et al., 2012; FERREIRA et al., 2016).

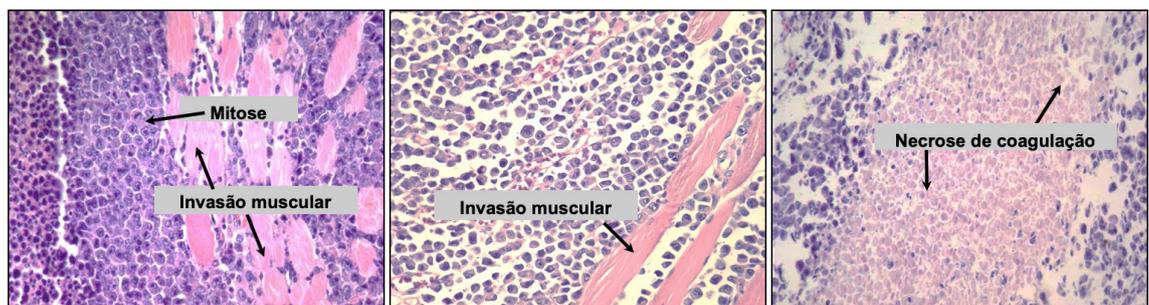


Figura 4. Aspectos microscópicos de tumores Sarcoma 180 histologicamente processados com xilol e parafina e corados por hematoxilina e eosina. Aumento de 400x (Ferreira et al., 2016).

Apesar da maioria dos tumores sólidos de S180 desenvolver necrose a partir da 3ª semana de implante (PEREIRA; CHAVES, 1983), apenas uma semana de crescimento tumoral é o bastante para o surgimento de necroses até mesmo nos grupos experimentais tratados apenas com salina fisiológica. Esse achado pode ser explicado pelo fato de que a forma sólida do S180 caracteriza-se por um rápido crescimento, atingindo uma média de 18 x 14 x 10 mm por volta de sete dias de transplante (SCHABEL et al., 1977), sendo, portanto, a capacidade de oxigenação dos vasos sanguíneos locais e daqueles em formação (angiogênese) ultrapassada pelo aumento da massa neoplásica (PADERA et al., 2004). A necrose de coagulação que ocorre principalmente nas áreas centrais do tumor é determinada pela desnaturação da maioria das proteínas celulares (inclusive as lisossômicas), devido à queda acentuada no pH celular durante o processo de lesão por hipóxia ou isquemia. Nestes casos, o citoplasma celular se torna bastante eosinofílico e, como a maioria das enzimas autolíticas foram desnaturadas, a arquitetura tecidual é mantida por alguns dias até digestão e remoção do tecido necrótico por leucócitos (KUMAR; ABBAS; FAUSTO, 2004).

O número de cromossomos observados em células do S180 é variável em todos os estágios de desenvolvimento do tumor e em todas as formas de manutenção tumoral. Estudos demonstraram que o complemento cromossômico do S180 é altamente instável, variando de 20 a 480 cromossomos (OLIVEIRA JÚNIOR, 2008). Chakrabarti; Roychowdhury (1980) descreveram o número modal de 75 cromossomos, enquanto que outros autores observaram o número modal de 73 cromossomos (GHOSH; CHAUDHURI, 1984). Agrupando-se todos os dados, foram encontradas metáfases com números cromossômicos variando entre 16 e 232 e número modal de 68 cromossomos, o que indica que a linhagem celular S180 é composta por uma população heterogênea de células (OLIVEIRA JÚNIOR, 2008).

Também foram encontrados três cromossomos resultantes de translocações, os quais foram denominados marcadores A, B e C. O marcador A é um cromossomo com dois braços. Pelo padrão de banda-G, foi verificado que o braço maior deste marcador é derivado do cromossomo 6 e o braço menor, provavelmente, do cromossomo 9. A técnica de banda-C revelou dois blocos heterocromáticos, próximos um do outro, localizados na região central do cromossomo. No marcador B foram encontrados dois blocos heterocromáticos nas regiões terminais do cromossomo. Provavelmente, os cromossomos 9 ou 10 e 13 estão envolvidos nesta translocação. O marcador C também apresentou dois blocos heterocromáticos, um na região terminal e outro na região intersticial, próximo ao fim do cromossomo. O padrão de banda-G indica que os cromossomos 14 e 19 podem estar envolvidos nesta translocação (GHOSH; CHAUDHURI, 1984).

O núcleo de células de S180 apresenta polimorfismo de tamanho, acompanhado por diferenças no tamanho da célula. Uma consequência fisiológica da poliploidia é o aumento no tamanho da célula, pois o volume da célula aumenta linearmente com

cada complemento cromossômico extra. Este fato é explicado pela maior dosagem gênica encontrada nas células poliplóides, o que acarreta uma elevação na síntese de proteínas (OLIVEIRA JÚNIOR, 2008).

Um dos aspectos mais característicos das células sarcomatosas é a basofilia pronunciada do citoplasma. Uma vez que essa basofilia citoplasmática pode ser abolida por tratamento com a ribonuclease, presume-se que a mesma seja devido à presença de ácido nucléico. A basofilia é geralmente difusa. O material basófilo parece ser mais fortemente concentrado na periferia e extremidades da célula, que são excepcionalmente alongadas, ou seja, as células perdem a sua basofilia abruptamente na área mais necrótica. Algumas células, especialmente as células pequenas, mostram todo o citoplasma intensamente basófilo, mas, em células consideradas mais típicas, a basofilia ou é muito menos intensa ou falta completamente em uma área esférica de tamanho variável perto do núcleo. Nesta área há concentração de lipóide. As células coradas para observação do citoplasma basófilico não mostram o lipóide como tal, mas a sua localização é característica, indicada por esta área esférica muito pálida (WORLEY; SPATER, 1952).

Assim como em outras neoplasias, a hipercalcemia, frequentemente aparece nos estados avançados de S180. Essa hipercalcemia é resultante do aumento de reabsorção óssea e parece ser derivada da ação de células tumorais produtoras do fator de crescimento transformante alfa (*Transformant Growth Factor- α* , TGF- α), IL-1 α (*Interleukin- α*), IL-6 (*Interleukin-6*) e por ação de fatores ainda desconhecidos, como proteína relacionada ao paratormônio (*Parathyroid Hormone-related Protein*, PTHrP), IL-1 β (*Interleukin-1 β*) e fator de necrose tumoral alfa (Tumor Necrosis Factor- α , TNF- α), sendo que estes fatores desconhecidos causam reabsorção óssea por uma via que é independente de PGE₂ (Prostaglandina E₂) (SUZUKI; YAMADA, 1994).

3.2 Aplicações do modelo experimental Sarcoma 180

Células tumorais murinas são usadas como ferramentas pré-clínicas em pesquisas de novas entidades químicas (*New Chemical Entities* - NCE) com propriedades antitumorais e seus mecanismos de ação (OLIVEIRA JÚNIOR, 2008; FERREIRA et al., 2015, 2016). Já em 1922, o tumor de S180 e o carcinoma de ratos chamado Flexner-Jobling foram utilizados para avaliar a influencia de sais inorgânicos sobre o crescimento tumoral (SUGIURA, 1965; ZUCKERBERG, 1973).

Pesquisadores estudam os efeitos de fármacos ou protótipos em células de S180 *in vitro* em relação à concentração da droga e a duração da exposição ao fármaco. Estas investigações podem mostrar se essa letalidade é dependente da duração da exposição e se existe uma relação concentração-resposta (RITCH et al., 1981; MAGALHÃES et al., 2010; MILITÃO et al., 2012; OLIVEIRA, 2012; RIOS, 2012; FERREIRA et al., 2015, 2016). A regressão total de tumores nos animais, a redução no crescimento dos tumores sensíveis ao composto e/ou o aumento da expectativa de vida durante o tratamento, comparado com os animais não tratados são fatores

diretamente relacionados à atividade antitumoral. O melhor resultado desses fatores depende do procedimento do tratamento, que deverá ser começado até 48 h após o transplante. Neste período, as células tumorais já teriam iniciado a formação do nódulo tumoral (SCHABEL et al., 1977).

Com base nessas indicações, mostramos previamente que uma fração rica em diterpenos clerodânicos, principalmente aqueles do grupo das casearinas, extraída das folhas de *Casearia sylvestris* (Salicaceae), quando administrada por 7-8 dias consecutivos, com início de tratamento após 24 h da inoculação do tumor, foi capaz de reduzir a taxa de crescimento do tumor S180 em 35.8, 86.2 e 53.7 % nas doses de 10 e 25 mg/kg/dia i.p. e 50 mg/kg/dia oral por gavagem (FERREIRA et al., 2016), embora tal atividade não tenha aumentado significativamente o tempo de sobrevivência dos animais após a interrupção do tratamento. Uma vez que os animais tratados com essa fração causaram potente redução nos tumores S180, foram realizadas análises bioquímicas *ex vivo* por citometria de fluxo na tentativa de compreender esta ação biológica. Assim, a cultura primária de células de S180 serviu como modelo laboratorial para mostrar que o mecanismo de ação das substâncias analisadas envolve morte celular por apoptose. Anteriormente, nosso grupo já havia demonstrado atividades citotóxicas promissoras dessa mesma fração e do seu composto majoritário Casearina X em cultura *ex vivo* de S180 usando o ensaio do Alamar Blue (FERREIRA et al., 2014).

Outros estudos de avaliação da atividade antitumoral em tumores de S-180 podem ser observados na **tabela 2**.

Substância	Inibição tumoral (%)	Referência
Compostos à base de platina (8 mg/kg/dia)	83,0 a 100	ROSENBERG; VAN CAMP (1970)
Piplartina e Piperina (<i>Piper</i> sp.)	28,7 e 52,3 para piplartina e 55,1 e 56,8 para piperina	BEZERRA et al. (2006)
SVLV (<i>Sargassum vulgare low viscosity</i>) e SVHV (<i>S. vulgare high viscosity</i>) (100 mg/m ² /dia)	74,8 e 88,8	SOUSA et al. (2007)
Piperlonguminina (<i>Piper tuberculatum</i>) (25 e 50mg/kg/dia)	38,7 e 40,7	BEZERRA et al. (2008)
Pisosterol (50 e 100 mg/m ²) de <i>Pisolithus tinctorius</i>	43,0 e 38,7	MONTENEGRO et al. (2008)
Extrato bruto de <i>Kalanchoe brasiliensis</i> (50 mg/kg/dia)	52,8	MACHADO; MELO JÚNIOR (2009)
1,2-dihidroxibenzeno (200 mmol/kg/dia)	70,0	PESSOA et al. (2010)
Proteínas laticíferas de <i>Calotropis procera</i> (5 mg/kg/dia)	51,8	OLIVEIRA et al. (2010)
Extrato de acetona e de acetato de etila de <i>Calotropis procera</i> (250 mg/kg/dia)	53,1 e 64,3	MAGALHÃES et al. (2010)

Óleo essencial das folhas de <i>Guatteria friesiana</i> (50-200 mg/kg/dia)	43,4 e 54,2 para tratamento i.p. (50-100 mg/kg/dia) e 6,6 e 42,8 para o tratamento oral (100-200 mg/kg/dia)	BRITO et al. (2012)
(2β,3β,16α,20(R),25-pentahidroxi-22-oxocucurbita-5-en) (25 mg/kg/dia)	52,	MILITÃO et al. (2012)
Extrato acetônico das folhas de <i>Annona muricata</i> L. (50 mg/kg/dia)	90,0	OLIVEIRA (2012)
Óleo essencial de <i>Xylopi frutescens</i> (50 e 100 mg/kg/dia)	31 e 37,5	FERRAZ et al. (2013)
Extrato acetônico das sementes de <i>Annona muricata</i> L. (30 mg/kg/dia)	48,4	RIOS (2013)
Óleo essencial das folhas de <i>Mentha x villosa</i> (50-200 mg/kg/dia)	29,4 e 40.5 para tratamento i.p.(50-100 mg/kg/dia) e 25,0 e 45,2 para o tratamento oral (100-200 mg/kg/dia)	AMARAL et al. (2015)
Talidomida (50 mg/kg/dia)	53,5	FERREIRA et al. (2015)
Fração com Casearinas das folhas de <i>Casearia sylvestris</i>	35,8; 86,2 e 53,7 para doses de 10 e 25 mg/kg/dia i.p. e 50 mg/kg/dia oral	FERREIRA et al. (2016)
Casearina X	90 e 65,5 para doses de Casearina X 25 mg/kg/dia i.p. e 50 mg/kg/dia oral	FERREIRA et al. (2016)
Extrato hidroalcoólico de <i>Cereus jamacaru</i> (5, 10 e 20 mg/kg/dia i.p.)	86 após tratamento i.p. (20.0 mg/kg/dia)	DUTRA et al. (2018)
<i>Arginine methyltransferase inhibitor-1</i> (0,5 mg/200mL/dia)	41,4	ZHANG et al. (2018)
4-(pyridin-4-yl)-6-(thiophen-2-yl)pyrimidin-2(1H)-one (SK-25) (20 mg/kg/i.p. and 30 mg/kg/i.p)	32,9 e 45,7	KUMAR et al. (2018)
Óleo voláteo da <i>Annona leptopetala</i> (100 e 150 mg/kg/dia i.p.)	59,3 e 58,8	BRITO et al. (2018)

Tabela 2. Relação de alguns estudos da aplicação do tumor Sarcoma 180 como modelo experimental na avaliação da atividade antitumoral in vivo.

Nos testes *in vivo* também podem ser utilizados camundongos geneticamente modificados, especificamente preparados, de linhagem atímicas, ou seja, sem linfócitos T maduros, como a linhagem Balb-c nu/nu. Nesses animais são implantados tumores humanos no tecido subcutâneo (também chamado de modelo xenográfico) e são acompanhados quanto à regressão tumoral após a aplicação de substâncias quimioterápicas. O modelo xenográfico possui custo muito elevado, o que o torna restrito a grandes centros de pesquisa (MATSUZAKI et al., 2006). Esse modelo também têm outras limitações: a) algumas anomalias genéticas presentes em tumores

primários não estarão presentes em xenotransplantes, não permitindo o estudo do desenvolvimento tumorigênico e, inversamente, passagens em série, podem introduzir alterações adicionais que não refletem os tumores primários; b) o câncer é tratado como uma doença celular isolada e não como o resultado da interação tumor-hospedeiro (PANTALEÃO; LUCHS, 2010; TAYLOR et al., 2012). De fato, muitos tratamentos que inicialmente se mostraram promissores nestes modelos não se traduziram com sucesso na clínica (TAYLOR et al., 2012). Dessa maneira, as vantagens do modelo S180 prevalecem, favorecendo melhores resultados nos estudos da atividade antitumoral *in vivo*, uma vez que todas as respostas sistêmicas se fazem presentes, inclusive a imunidade, já que a modulação do sistema imunitário é um conceito emergente no controle do crescimento tumoral. Embora existam muitos mecanismos subjacentes, é muito importante a função que o sistema imunitário desempenha em células de tumor, minimizando a metástase através da atenuação da expressão de citocinas pró-angiogênicas e regulando a expressão de fatores endoteliais que são cruciais para o crescimento do processo angiogênico em metástase. Em vista disso, a descoberta de agentes imunomoduladores é uma tarefa que está atualmente recebendo muita atenção, inclusive sendo testada em modelo experimental de S180 (STREET; CRETNEY; SMYTH, 2001; HASTIE et al., 2008; PESSOA et al., 2010). No estudo de SATO et al. (2005), mostrou-se que a resposta imunológica a um tumor inclui a observação de infiltração linfóide, fibrose peritumoral, crescimento e o tamanho do tumor do S180.

Inclusive, o modelo de S180 tem sido usado para desenvolver protocolos pré-clínicos de dor oncológica na tentativa de descobrir novas ferramentas farmacológicas com ação analgésica de curta ou longa duração. As células tumorais são inoculadas na pata de camundongos na concentração de 10^6 células, aguardam-se alguns dias para o estabelecimento do tumor e no final do estudo os animais são avaliados clinicamente após o tratamento com o protótipo por meio de parâmetros comportamentais de deambulação (*rota rod* e campo aberto) e nociceptivos (Von Frey) (GUIMARÃES et al., 2014, 2015).

Uma mudança observada em animais portadores de S180 é a diminuição específica da atividade da lipoproteína lipase (LPL) do tecido adiposo. Uma diminuição na atividade da LPL do tecido adiposo é acompanhada por aumentos na atividade do coração e do próprio tumor. Depleção de lipídeos é, frequentemente, uma situação observada em animais portadores de tumor e em humanos com câncer, mas a razão para este esgotamento não é totalmente compreendida. Vários mecanismos possíveis podem estar envolvidos, incluindo as alterações nas taxas de deposição ou mobilização de lipídeos ou em ambas. A caquexia, que acomete 80 % a 90 % de pacientes oncológicos adultos e pode acabar sendo um fator contribuinte ou mesmo causador de óbito, acompanha esse esgotamento energético, e é uma síndrome que se caracteriza por perda de peso, lipólise, atrofia muscular, anorexia, náusea crônica e astenia, contribuindo de maneira significativa para uma pior qualidade de vida, maior

morbidade e mortalidade (SILVA, 2006). A descoberta de alterações nessa enzima abriu um novo campo de aplicação com possibilidade de estudar a ação enzimática da LPL em camundongos transplantados com o S180 (MASUNO, 1984).

4 | CONCLUSÕES

O Sarcoma 180 é um dos modelos tumorais mais utilizados na atualidade na busca de novas entidades químicas com ações terapêuticas, principalmente, antitumorais e, mais recentemente, com capacidade antinociceptiva contra dor crônica induzida por cânceres. Apesar do grande número de estudos que mencionam o Sarcoma 180, poucos são aqueles que esclarecem sobre a biologia tumoral e informações mais específicas desse modelo experimental

REFERÊNCIAS

- AMARAL, R. G.; FONSECA, C. S.; SILVA, T. K. M.; ANDRADE, L. N.; FRANCA, M. E.; BARBOSA FILHO, J. M.; SOUZA, D. P.; MORAES, M. O.; PESSOA, C. O.; CARVALHO, ADRIANA A.; THOMAZZI, S. M. **Evaluation of the cytotoxic and antitumour effects of the essential oil from *Mentha x villosa* and its main compound, rotundifolone.** Journal of Pharmacy and Pharmacology, v.67, n.8, p.1100-1106, 2015.
- ANDRADE, A.; PINTO, S. C.; OLIVEIRA, R. S. **Animais de laboratório: criação e experimentação.** Rio de Janeiro: Fiocruz, 2002. 388p.
- BEZERRA, D. P.; DE CASTRO, F. O.; ALVES, A. P. N. N.; PESSOA, C.; DE MORAES, M. O.; LIMA, M. A. S.; ELMIRO, F. J. M.; SILVEIRA, E. R.; COSTA-LOTUFO, L. V. **In vivo growth-inhibition of sarcoma 180 by piplartine and piperine, alkaloid amides from *Piper*.** Brazilian Journal of Medical and Biological Research, v.39, n.6, p.801-807, 2006.
- BEZERRA, D. P.; DE CASTRO, F. O.; ALVES, A. P. N. N.; PESSOA, C.; DE MORAES, M. O.; SILVEIRA, E. R.; LIMA, M. A.; ELMIRO, F. J.; DE ALENCAR, N. M.; MESQUITA, R. O.; LIMA, M. W.; COSTA-LOTUFO, L. V. **In vitro and in vivo antitumor effect of 5-FU combined with piplartine and piperine.** Journal of Applied Toxicology, v.28, n.2, p.156-163, 2008.
- BEZERRA, D. P.; PESSOA, C.; MORAES, M. O.; ALENCAR, N. M. N.; MESQUITA, R. O.; LIMA, M. W.; ALVES, A. P. N. N.; PESSOA, O. D. L.; CHAVES, J. H.; SILVEIRA, E. R.; COSTA-LOTUFO, L. V. **In vivo growth-inhibition of Sarcoma 180 by piperlonguminine, an alkaloid amide from *Piper* species.** Journal of Applied Toxicology, v.28, n.5, p.599-607, 2008.
- BRAY, F.; FERLAY, J.; SOERJOMATARAM, I.; SIEGEL, R. L.; TORRE, L. A.; JEMAL, A. **Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries.** CA: a cancer journal for clinicians, v. 68, n. 6, p. 394-424, 2018.
- BRITTO, A. C.; OLIVEIRA, A. C.; HENRIQUES, R. M.; CARDOSO, G. M.; BOMFIM, D. S.; CARVALHO, A. A.; MORAES, M. O.; PESSOA, C.; PINHEIRO, M. L.; COSTA, E. V.; BEZERRA, D. P. **In vitro and in vivo antitumor effects of the essential oil from the leaves of *Gutteria friesiana*.** Planta Medica, v.78, n.5, p.409-414, 2012.
- BRITO, M. T.; FERREIRA, R. C.; BELTRÃO, D. M.; MOURA, A. P. G.; XAVIER, A. L.; PITA, J. C. L. R.; BATISTA, T. M.; LONGATO, G. B.; RUIZ, A. L. T. G.; CARVALHO, J. S.; MEDEIROS, K. C. P.; SANTOS, S. G.; COSTA, V. C. O.; TAVARESA, J. F.; DINIZ, M. F.; SOBRAL, M. V. **Antitumor activity and toxicity of volatile oil from the leaves of *Annona leptopetala*.** Revista Brasileira de

CHAKRABARTI, A.; ROYCHOWDHURY, J. **Chromosome analysis with special reference to centromeric heterochromatin and ploidy variation in mouse Sarcoma-180 cells.** Cytology, v.45, n.1-2, p.177-184, 1980.

CHORILLI, M.; MICHELIN, D. C.; SALGADO, H. R. N. **Animais de laboratório: o camundongo.** Revista Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada, v.28, n.1, p.11-23, 2007.

CORMIER, J. N.; PEARSON, A. S.; METERISSIAN, S. H.; TANABE, K. K. Bone and soft tissue sarcoma. In: Feig BW, Berger DH, Fuhrman GM. **The MD Anderson surgical oncology handbook.** 3 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003: 322 p.

CRUZ, M.; ENES, M.; PEREIRA, M.; DOURADO, M.; RIBEIRO, A. B. S. **Modelos Experimentais em Oncologia: o contributo da cultura de células para o conhecimento da biologia do cancro.** Revista Portuguesa de Pneumologia, v.15, n.4, p.669-682, 2009.

DOW, L. E.; O'ROURKE, K. P.; SIMON, J.; TSCHAHARGANEH, D. F.; VANES, J. H.; CLEVERS, H.; LOWE, S. W. **Apc restoration promotes cellular differentiation and reestablishes crypt homeostasis in colorectal cancer.** Cell, v.161, n.7, p.1539-1552, 2015.

DUTRA, J. C. V.; MOISÉS, J. M.; PEREIRA, P. R. C.; BEN-HUR OLIVEIRA, J.; GERVÁSIO, S. V.; XAVIER, M. B.; MOTA, M. M.; LUZ, A. C.; PRETTI, I. R.; FRANÇA, H. S.; JAMAL, C. M.; BATITUCCI, M. C. P. **Cereus jamacaru D.C. hydroalcoholic extract promotes anti-cytotoxic and antitumor activity.** Pharmaceuticals, v.11, n.4, p.130, 2018.

FERRAZ, R. P.; CARDOSO, G. M.; DA SILVA, T. B.; FONTES, J. E.; PRATA, A. P.; CARVALHO, A. A.; MORAES, M. O.; PESSOA, C.; COSTA, E. V.; BEZERRA, D. P. **Antitumor properties of the leaf essential oil of *Xylopia frutescens* Aubl. (Annonaceae).** Food Chemistry, v.141, n.1, p.196-200, 2013.

FERREIRA, P. M. P.; DA COSTA, P. M.; COSTA, A. M.; LIMA, D. J.; DRUMOND, R. R.; SILVA, J. N.; MOREIRA, D. R.; DE OLIVEIRA FILHO, G. B.; FERREIRA, J. M.; DE QUEIROZ, M. G.; LEITE, A. C.; PESSOA, C. **Cytotoxic and toxicological effects of phthalimide derivatives on tumor and normal murine cells.** Anais da Academia Brasileira de Ciências, v.87, n.1, p.313-330, 2015.

FERREIRA, P. M. P.; BEZERRA, D. P.; SILVA, J. N.; COSTA, M. P.; FERREIRA, J. R. O.; ALENCAR, N. M. N.; FIGUEIREDO, I. S. T.; CAVALHEIRO, A. J.; MACHADO, C. M. L.; CHAMMAS, R.; ALVES, A. P. N. N.; MORAES, M. O.; PESSOA, C. **Preclinical anticancer effectiveness of a fraction from *Casearia sylvestris* and its component Casearin X: *in vivo* and *ex vivo* methods and microscopy examinations.** Journal of Ethnopharmacology, v. 186, p. 270-279, 2016.

FERREIRA, P. M. P.; PESSOA, C. **Molecular biology of human epidermal receptors, signaling pathways and targeted therapy against cancers: new evidences and old challenges.** Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences, v.53, n.2, p.1-17, 2017.

FLEURY, L. F. F. J.; SANCHES, J. A. J. **Primary cutaneous sarcomas.** Anais Brasileiros de Dermatologia, v.81, n.3, p.207-221, 2006.

GHOSH, S.; CHAUDHURI, A. **Analysis of three whole-arm translocations in a mouse sarcoma cell line.** Cytogenetics and Cell Genetics, v.38, n.3, p.161-164, 1984.

GUIMARÃES, A. G.; SCOTTI, L.; SCOTTI, M. T.; MENDONÇA JUNIOR, F. J. B.; MELO, N. S. R.; ALVES, R. S.; DE LUCCA JUNIOR, W.; BEZERRA, D. P.; GELAIN, D. P.; QUINTANS JUNIOR, L. J. **Evidence for the involvement of descending pain-inhibitory mechanisms in the attenuation of cancer pain by carvacrol aided through a docking study.** Life Sciences, v.116, n.1, p.8-15, 2014.

GUIMARÃES, A. G.; OLIVEIRA, M. A.; ALVES, R. D. S.; MENEZES, P. D. P.; SERAFINI, M. R.; ARAÚJO, A. A. S.; BEZERRA, D. P.; QUINTANS, L. J. **Encapsulation of carvacrol, a monoterpene present in the essential oil of oregano, with β -cyclodextrin, improves the pharmacological response on cancer pain experimental protocols.** *Chemico-Biological Interactions*, v.227, n.1, p.69-76, 2015.

HASTIE, C.; MASTERS, J. R.; MOSS, S. E.; NAABY-HANSEN, S. **Interferon- γ reduces cell surface expression of annexin 2 and suppresses the invasive capacity of prostate cancer cells.** *Journal of Biological Chemistry*, v.283, n.18, p.12595-12603, 2008.

HUSSEIN, R.; SMITH, M. A. **Soft tissue sarcomas: are current referral guidelines sufficient?** *Annals of the Royal College of Surgeons of England*, v.87, n.3, p.171-173, 2005.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA). **Tipos de Câncer.** 2014. Disponível em: <<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home>>. Acesso em: 13 mar. 2015.

ITOKAWA, H.; TOTSUKA, N.; MORITA, H.; TAKEYA, K.; IITAKA, Y.; SCHENKEL, E. P.; MOTIDOME, M. **New antitumor principles, Casearins A-F, from *Casearia sylvestris* Sw. (Flacourtiaceae).** *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, v.38, n.12, p.3384-3388, 1990.

KAMB, A. **What's wrong with our cancer models?** *Nature Reviews Drug Discovery*, v.4, n.2, p.161-165, 2005.

KELLEHER, F. C.; VITERBO, A. **Histologic and genetic advances in refining the diagnosis of "undifferentiated pleomorphic sarcoma".** *Cancers*, v.5, n.1, p.218-233, 2013.

KUMAR, D.; SHARMA, P.; NEPALI, K.; MAHAJAN, G.; MINTOO, M.J.; SINGH, A.; SINGH, G.; MONDHE, D.M.; SINGH, G.; JAIN, S.K.; GUPTA, G.K.; NTIE-KANG F. **Antitumour, acute toxicity and molecular modeling studies of 4-(pyridin-4-yl)-6-(thiophen-2-yl) pyrimidin-2 (1H)-one against Ehrlich ascites carcinoma and sarcoma-180.** *Heliyon*, v.4, n.6, p.e00661, 2018.

KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; FAUSTO, M. **Pathology Basis of Disease.** China: WB Saunders, 2004. 1525 p.

MACHADO, C. F. P.; MELO JÚNIOR, M. R. **Avaliação do efeito antitumoral da *Kalanchoe brasiliensis* sobre o sarcoma 180 em camundongos.** *Revista Eletrônica de Farmácia*, v.6, n.1, p.1-6, 2009.

MAGALHÃES, H. I. F.; FERREIRA, P. M. P.; MOURA, E. S.; TORRES, M. R.; ALVES, A. P. N. N.; PESSOA, O. D. L.; COSTA-LOTUFO, L. V.; MORAES, M. O.; PESSOA, C. **In vitro and in vivo antiproliferative activity of *Calotropis procera* stem extracts.** *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, v.82, n.2, p.407-416, 2010.

MASUNO, H.; TSUJITA, T.; NAKANISHI, H.; YOSHIDA, A.; FUKUNISHI, R.; OKUDA, H. **Lipoprotein lipase-like activity in the liver of mice with Sarcoma 180.** *Journal of Lipid Research*, v.25, n.5, p.419-427, 1984.

MATSUZAKI, W. S.; RODRIGUES, F. C. M.; MALHEIROS, C. A.; RAHAL, F. **Uso de teste de quimio-sensibilidade para escolha da quimioterapia adjuvante no câncer gástrico avançado.** *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*, v.33, n.4, p.228-234, 2006.

MÉNIEL, V.; MEGGES, M.; YOUNG, M. A.; COLE, A.; SANSOM, O. J.; CLARKE, A. R. **Apc and p53 interaction in DNA damage and genomic instability in hepatocytes.** *Oncogene*, v.34, n.31, p.4118-4129, 2015.

MILITÃO, G. C. G. DANTAS, I. N.; FERREIRA, P. M.; ALVES, A. P.; CHAVES, D. C.; MONTE, F. J.; PESSOA, C.; MORAES, M. O.; COSTA-LOTUFO, L. V. **In vitro and in vivo anticancer properties**

of cucurbitacina isolated from *Cayaponia racemosa*. *Pharmaceutical Biology*, v.50, n.12, p.1479–1487, 2012.

MONTENEGRO, R. C.; FEIO, F. R. A.; PINHO, P. M. R.; NEGREIROS, N. A. A. P.; SILVA, B. F.; ANDRADE-NETO, M.; PESSOA, C.; MORAES, M. O.; COSTA-LOTUFO, L. V. **Antitumor activity of pisosterol in mice bearing with S180 tumor**. *Biology of Pharmaceutical Bulletin*, v.31, n.3, p.454-457, 2008.

OLIVEIRA, C. C. **Estudos toxicológicos pré-clínicos e antitumorais do extrato acetônico das folhas de *Annona muricata* L.** Fortaleza, 2012, p. 174. Tese (Doutorado em Farmacologia). Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará – UFC.

OLIVEIRA, J. S.; COSTA-LOTUFO, L. V.; BEZERRA, D. P.; ALENCAR, N. M.; MARINHO-FILHO, J. D.; FIGUEIREDO, I. S.; MORAES, M. O.; PESSOA, C.; ALVES, A. P.; RAMOS, M. V. **In vivo growth inhibition of sarcoma 180 by latex proteins from *Calotropis procera***. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacology*, v.382, n.2, p.139-49, 2010.

OLIVEIRA JÚNIOR, R. J. **Análises citogenéticas e expressão da telomerase em sarcoma 180**. Uberlândia, 2008, p. 97. Dissertação (Mestrado em Genética e Bioquímica). Instituto de Genética e Bioquímica, Universidade Federal de Uberlândia (MG).

PADERA, T. P.; STOLL, B. R.; TOOREDMAN, J. B.; CAPEN, D.; DI TOMASO, E.; JAIN, R. K. **Pathology: cancer cells compress intratumour vessels**. *Nature*, v.427, n.6976, p.695, 2004.

PANTALEÃO, C.; LUCHS, A. **Câncer e modelos experimentais de tumores murinos**. *Revista do Instituto Adolfo Lutz*, v.69, n.4, p.439-445, 2010.

PEREIRA, F. B. C.; CHAVES, F. B. **Evolution of Sarcoma 180 in mice treated with hyperchlotinated water**. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v.78, n.2, p.209-214, 1983.

PESSOA, C.; FERREIRA, P. M. P.; COSTA-LOTUFO, L. V.; MORAES, M. O.; CAVALCANTI, S. M. T.; COELHO, L. C. D.; HERNANDES, M. Z.; LEITE, A. C. L.; DE SIMONE, C. A.; COSTA, V. M. A.; SOUZA, V. M. O. **Discovery of phthalimides as immunomodulatory and antitumor drug prototypes**. *Chem Med Chem*, v.5, n.4, p.523–528, 2010.

RANGARAJAN, A.; WEINBERG, R. A. **Comparative biology of mouse versus human cells: modeling human cancer in mice**. *Nature Reviews Cancer*, v.3, n.1, p.952-959, 2003.

RÄSÄNEN, K.; VAHERI, A. **Activation of fibroblasts in cancer stroma**. *Experimental Cell Research*, v.316, n.17, p.2713-2722, 2010.

RIOS, M. E. F. **Estudo da atividade citotóxica e do potencial antitumoral do extrato acetônico das sementes de *Annona muricata* L. (AMSA), em modelos experimentais *in vitro* e *in vivo***. Fortaleza, 2013, p. 122. Dissertação (Mestrado em Farmacologia). Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará – UFC.

RITCH, P.; GLAZER, R. I.; CUNNINGHAM, R. E.; SHACKNEY, S. E. **Kinetic Effects of sangivamycin in Sarcoma 180 *in vitro***. *Cancer Research*, v.41, n.5, p.1784-1788, 1981.

ROSENBERG, B.; VAN CAMP, L. **The successful regression of large solid sarcoma 180 tumors by platinum compounds**. *Cancer Research*, v.30, n.6, p.1799-1802, 1970.

SATO, D. Y.; WAL, R.; DE OLIVEIRA, C. C.; CATTANEO, R. I.; MALVEZZI, M.; GABARDO, J.; BUCHI, D. F. **Histopathological and immunophenotyping studies on normal and sarcoma 180-bearing mice treated with a complex homeopathic medication**. *Homeopathy*, v.94, n.1, p.26-32, 2005.

SCHABEL, F. M.; GRISWOLD JR, D. P.; LASTER JR, W. R.; CORBETT, T. H.; LLOYD, H. H.

- Quantitative evaluation of anticancer agent activity in experimental animals.** Pharmacology & Therapeutics, v.1, n.4, p.411-435, 1977.
- SILVA, M. P. N. **Síndrome da anorexia-caquexia em portadores de câncer.** Revista Brasileira de Cancerologia, v.52, n.1, p.59-77, 2006.
- SOUSA, A. P. A.; TORRES, M. R.; PESSOA, C.; MORAES, M. O.; ROCHA FILHO, F. D.; ALVES, A. P. N. N.; COSTA-LOTUFO, L. V. **In vivo growth-inhibition of Sarcoma 180 tumor by alginates from brown seaweed *Sargassum vulgare*.** Carbohydrate Polymers, v.69, n.1, p.7-13, 2007.
- STREET, S. E.; CRETNEY, E.; SMYTH, M. J. **Perforin and interferon-activities independently control tumor initiation, growth, and metastasis.** Blood, v.97, n.1, p.192-197, 2001.
- SUGIURA, K. **Tumor transplantation.** In: GAY, W. I. Methods of animal experimentation. New York: Academic Press, 1965. 357p.
- SUZUKI, K.; YAMADA, S. **Ascites sarcoma 180, a tumor associated with hypercalcemia, secretes potent bone-resorbing factors including transforming growth factor interleukin-1 α and interleukin-6.** Bone Miner, v.27, n.3, p.219-233, 1994.
- TAYLOR, B. S.; BARRETINA, J.; MAKI, R. G.; ANTONESCU, C. R.; SINGER, S.; LADANYI, M. **Advances in sarcoma genomics and new therapeutic targets.** Nature Reviews Cancer, v.11, n.8, p.541–557, 2011.
- TONETO, M. G.; LUCCHESI, I. C.; REICHEL, C. L. **Lipossarcoma gigante de retroperitônio.** Revista Brasileira de Cancerologia, v.59, n.2, p.255-260, 2013.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global Health Observatory.** Geneva: World Health Organization; 2018. Disponível em: <https://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2018/en/> Acesso em: 28 fev. 2019.
- WORLEY, L. G.; SPATER, H. W. **The cytoplasmic cytology of Sarcoma 180.** Quarterly Journal of Microscopical Science, v.93, n.4, p.413-425, 1952.
- ZHANG, B.; CHEN, X.; GE, S.; PENG, C.; ZHANG, S.; CHEN, X.; LIU, T.; ZHANG, W. **Arginine methyltransferase inhibitor-1 inhibits sarcoma viability *in vitro* and *in vivo*.** Oncology Letters, v.16, n.1, p.2161-2166, 2018.
- ZUCKERBERG, C. **Ultrastructure of Sarcoma 180.** Cancer Research, v.33, n.1, p.2278-2282, 1973.

Agência Brasileira do ISBN
ISBN 978-85-7247-358-3



9 788572 473583