

O Estudo da Anatomia Simples e Dinâmico

Igor Luiz Vieira de Lima Santos
Carliane Rebeca Coelho da Silva
(Organizadores)



Atena
Editora
Ano 2019

Igor Luiz Vieira de Lima Santos
Carliane Rebeca Coelho da Silva
(Organizadores)

O Estudo de Anatomia Simples e Dinâmico

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 Internazionele delle Figlie de Maria Ausiliatrice
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. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás
Prof.^a Dr.^a Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará

Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Profª Drª Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª 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
Profª Drª 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. Dr. Adaylson Wagner Sousa de Vasconcelos – Ordem dos Advogados do Brasil/Seccional Paraíba
Prof. Msc. André Flávio Gonçalves Silva – Universidade Federal do Maranhão
Prof.ª Drª Andreza Lopes – Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento Acadêmico
Prof. Msc. Carlos Antônio dos Santos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Msc. Daniel da Silva Miranda – Universidade Federal do Pará
Prof. Msc. Eliel Constantino da Silva – Universidade Estadual Paulista
Prof.ª Msc. Jaqueline Oliveira Rezende – Universidade Federal de Uberlândia
Prof. Msc. Leonardo Tullio – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof.ª Msc. Renata Luciane Polsaque Young Blood – UniSecal
Prof. Dr. Welleson Feitosa Gazel – Universidade Paulista

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

E82 O estudo de anatomia simples e dinâmico 1 [recurso eletrônico] /
Organizadores Igor Luiz Vieira de Lima Santos, Carliane Rebeca
Coelho da Silva. – Ponta Grossa, PR: Atena Editora, 2019. – (O
Estudo de Anatomia Simples e Dinâmico; v. 1)

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia

ISBN 978-85-7247-632-4

DOI 10.22533/at.ed.324192509

1. Anatomia – Estudo e ensino. 2. Medicina I. Santos, Igor Luiz
Vieira de Lima. II. Silva, Carliane Rebeca Coelho da III. Série.

CDD 611

Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422

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

Atena
Editora

Ano 2019

APRESENTAÇÃO

Anatomia (do grego, ana = parte, tomia = cortar em pedaços) é a ciência que estuda os seres organizados, é um dos estudos mais antigos da humanidade, muitos consideram seu início já em meados do século V a.C, onde os egípcios já haviam desenvolvido técnicas de conservação dos corpos e algumas elementares intervenções cirúrgicas.

Anatomia é uma pedra angular da educação em saúde. Muitas vezes, é um dos primeiros tópicos ensinados nos currículos médicos ou em outras áreas da saúde como pré-requisito, sendo o estudo e o conhecimento fundamental para todos os estudantes e profissionais das áreas biológicas e da saúde, sendo indispensável para um bom exercício da profissão.

O estudo da Anatomia é o alicerce para a construção do conhecimento do estudante e futuro profissional e deve ser estimulado e desenvolvido através dos mais variados recursos, sejam eles virtuais, impressos ou práticos.

Pensando em fornecer uma visão geral sobre o assunto a ser estudado, elaboramos esse material para estimular seu raciocínio, seu espírito crítico utilizando uma linguagem clara e acessível, dosando o aprofundamento científico pertinente e compatível com a proposta desta obra.

Esta obra vem como um recurso auxiliar no desenvolvimento das habilidades necessárias para a compreensão dos conceitos básicos anatômicos.

Um dos objetivos centrais da concepção desse compêndio é fornecer uma visão geral sobre o assunto a ser estudado, preparando o leitor para compreender as correlações dos sistemas e conhecer os aspectos relevantes sobre a Anatomia prática, filosófica e educativa.

É nesse contexto e com essa visão de globalização desse conhecimento que se insere os trabalhos apresentados neste livro.

Começando assim, pela Anatomia Animal Comparada e Aplicada onde são discutidos estudos anatômicos a respeito dos mais diferentes tipos de animais e o entendimento de suas estruturas orgânicas, bem como suas relações anatômicas gerais em diversas vertentes de pesquisa.

Em seguida o livro nos traz discussões sobre os Estudos em Anatomia Artística e Histórica, com o entendimento de que a representação artística depende do conhecimento da morfologia do corpo, num plano descritivo e num plano funcional, resultando em uma aproximação da Arte e da Ciência.

Posteriormente, a Anatomia Humana e Aplicada, é estudada voltada para o estudo da forma e estrutura do corpo humano, focando também nos seus sistemas e no funcionamento dos mesmos.

Na quarta área deste livro estudamos o Ensino de Anatomia e Novos Modelos Anatômicos, focando na importância do desenvolvimento de novas metodologias para as atividades didáticas, médicas, cirúrgicas e educativas como um todo favorecendo

o aprendizado do aluno e gerando novas possibilidades.

Logo em seguida temos os Estudos Multivariados em Anatomia, abrangendo tópicos diversos e diferenciados a respeito do estudo e do funcionamento das interações generalistas dentro da anatomia, bem como novas possibilidades para novos materiais e abordagens médicas.

Na sexta área temos a análise de Relatos e Estudos de Caso em Anatomia Humana focando nas estruturas e funções do corpo, das áreas importantes à saúde, ou seja, trata dos sintomas e sinais de um paciente e ajuda a interpretá-los.

Por fim temos Revisões Sobre Temas em Anatomia focando na importância do estudo para os seus diversos campos englobando variações anatômicas, diagnósticos, tratamentos e sua importância para o conhecimento geral do aluno.

Nosso empenho em oferecer-lhe um bom material de estudo foi monumental. Esperamos que o material didático possibilite a compreensão do conteúdo resultando numa aprendizagem significativa e aproveitamento do seu conhecimento para seus campos de pesquisa.

Nossos agradecimentos a cada leitor que acessar esse trabalho, no desejo de que o mesmo seja de importante finalidade e contribua significativamente para seu conhecimento e para todos os seus objetivos como aluno, professor, pesquisador ou profissional das áreas afins.

Boa leitura.

Igor Luiz Vieira de Lima Santos
Carliane Rebeca Coelho da Silva

SUMÁRIO

ÁREA 1: ANATOMIA ANIMAL COMPARADA E APLICADA

CAPÍTULO 1	1
ACHADOS EM MOLDES PERFUSIONADOS COM ETILCIANOACRILATO DO APARELHO RESPIRATÓRIO DE <i>Cavia porcellus</i>	
Marília Medeiros de Souza Sarah Pena de Almeida Auto Mateus Pau-Ferro Rodrigues Victoria Moretti dos Santos Marcelo Domingues de Faria	
DOI 10.22533/at.ed.3241925091	
CAPÍTULO 2	7
ANATOMIA DA ARTÉRIA AORTA E SUAS RAMIFICAÇÕES NO POMBO DOMÉSTICO (<i>COLUMBA LIVIA</i> – GMELIN, 1789)	
Vinícius Gonçalves Fontoura Eduardo Paul Chacur Roseamely Angeliga de Carvalho Barros Thalles Anthony Duarte Oliveira Thiago Sardinha de Oliveira Zenon Silva	
DOI 10.22533/at.ed.3241925092	
CAPÍTULO 3	15
ANATOMIA DO ENCÉFALO DE PREÁS (<i>GALEA SPIXII</i> , WAGLER, 1831)	
Ryshely Sonaly de Moura Borges Luã Barbalho de Macêdo André de Macêdo Medeiros Genilson Fernandes de Queiroz Moacir Franco de Oliveira Carlos Eduardo Bezerra de Moura	
DOI 10.22533/at.ed.3241925093	
CAPÍTULO 4	25
BIOMETRIA DA MEDULA ESPINHAL DE <i>TRACHEMYS SCRIPTA ELEGANS</i>	
Lívia Oliveira e Silva Alisson José De Oliveira Nunes Auto Mateus Pau-Ferro Rodrigues Marcelo Domingues De Faria	
DOI 10.22533/at.ed.3241925094	
CAPÍTULO 5	30
COMPRIMENTO DO JEJUNO DE AVES DA LINHAGEM LABEL ROUGE ALIMENTADAS COM INCLUSÃO DE CEVADA NA RAÇÃO	
Mikaelly Sales Frois Maria Karolaine Moriman Delgado Vanessa Sobue Franzo Heder José D'Avilla Lima	
DOI 10.22533/at.ed.3241925095	

CAPÍTULO 6 37

DETERMINAÇÃO DA RESISTÊNCIA DAS CONCHAS DASOSTRAS-DO PACÍFICO (*Crassostrea gigas*)

Alisson José de Oliveira Nunes
Lívia Oliveira e Silva
Sarah Pena de Almeida
Glenda Lidice de Oliveira Cortez Marinho
Nélson Cárdenas Olivier
Marcelo Domingues de Faria

DOI 10.22533/at.ed.3241925096

CAPÍTULO 7 45

DETERMINAÇÃO DA RESISTÊNCIA DAS COSTELAS DE CÃES

Lívia Oliveira e Silva
Alisson José De Oliveira Nunes
Auto Mateus Pau-Ferro Rodrigues
Nelson Cárdenas Oliver
Adriana Gradela
Marcelo Domingues De Faria

DOI 10.22533/at.ed.3241925097

CAPÍTULO 8 49

EPIISOPILOTURINA REDUZ O NÚMERO DE MASTÓCITOS NA MUCOSITE INTESTINAL INDUZIDA POR 5-FLUOROURACIL EM CAMUNDONGOS

Maria Lucianny Lima Barbosa
Lorena Lopes Brito
Bárbara Barbosa Pires
Ana Vitória Pereira de Negreiros da Silva
Conceição da Silva Martins
João Antônio Leal de Miranda
Helder Bindá Pimenta
Leiz Maria Costa Veras
Jand Venes Rolim Medeiros
Gilberto Santos Cerqueira

DOI 10.22533/at.ed.3241925098

CAPÍTULO 9 58

ESTUDO DAS CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS DO DUCTO ARTERIOSO EM FETOS BOVINOS

Amanda Curcio de Lima
Celina Almeida Furlanetto Mançanares

DOI 10.22533/at.ed.3241925099

CAPÍTULO 10 70

MENSURAÇÃO ENTRE AS ORIGENS DAS RAMIFICAÇÕES DO ARCO AÓRTICO E A PREVALÊNCIA DO TRONCO BICAROTÍDEO EM CÃES E GATOS

Nicolle de Azevedo Alves
Ana Cristina Pacheco de Araújo
Juliana Voll
Sueli Hoff Reckziegel
Renata Demartini
Yago Pereira
Bianca Martins Mastrantonio
Werner Krebs

DOI 10.22533/at.ed.32419250910

CAPÍTULO 11 78

MORFOMETRIA DO APARELHO REPRODUTOR MASCULINO DE CETÁCEOS DA ESPÉCIE *Sotalia guianensis* PROVENIENTES DE ENCALHES NO LITORAL ALAGOANO

Danillo de Souza Pimentel
Tiago Rodrigues dos Santos

DOI 10.22533/at.ed.32419250911

CAPÍTULO 12 83

OSTEOTÉCNICA DE FETO FELINO CONSERVANDO ESTRUTURAS ARTICULARES

Marília Medeiros de Souza
Sarah Pena de Almeida
Enaura Cristina Campos Rodrigues
Marcelo Domingues de Faria

DOI 10.22533/at.ed.32419250912

CAPÍTULO 13 87

PADRÃO DE REATIVIDADE DA ENZIMA TIROSINA HIDROXILASE NO NÚCLEO *ACCUMBENS* DURANTE A SENESCÊNCIA DO RATO

Marcos Oliveira
Matheus Ferreira Feitosa
Fausto Pierdoná Guzen
José Rodolfo Lopes de Paiva Cavalcanti
Bianca Norrara
Marco Aurelio de Moura Freire

DOI 10.22533/at.ed.32419250913

CAPÍTULO 14 95

RESISTÊNCIA MECÂNICA E COMPOSIÇÃO MINERAL DAS CONCHAS DE MEXILHÕES (*Pachoides pectinatus*)

Alisson José de Oliveira Nunes
Lívia Oliveira e Silva
Auto Mateus Pau-Ferro Rodrigues
Glenda Lidice de Oliveira Cortez Marinho
Nélson Cárdenas Olivier
Marcelo Domingues de Faria

DOI 10.22533/at.ed.32419250914

ÁREA 2: ESTUDOS EM ANATOMIA ARTÍSTICA E HISTÓRICA

CAPÍTULO 15 103

A ARTE POÉTICA DE MICHELANGELO E A CRIAÇÃO DE TEXTOS ARTÍSTICOS PARA O ENSINO DA ANATOMIA

Claudia Cazal
Antônio Augusto Batista Neto
Elvira Araújo Gomes
Gabriela D'Antona
Lethicia Gabriella França de Albuquerque
Diluana Maria de Santana Santos
Luísa Bagette Rocha
Alexsandre Bezerra Cavalcante

DOI 10.22533/at.ed.32419250915

CAPÍTULO 16	112
A INFLUÊNCIA DA ARTE DE DA VINCI NO ESTUDO DA ANATOMIA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA	
Giovanna Cecília Freitas Alves de Arruda	
Lucas Emanuel Carvalho Cavalcante	
Sarah Raquel Martins Rodrigues	
Wilberto Antônio de Araújo Neto	
Vitor Caiaffo Brito	
DOI 10.22533/at.ed.32419250916	
CAPÍTULO 17	118
ALUSÃO HISTÓRICA DA PARTE PROFUNDA DO MÚSCULO TEMPORAL	
Ticiano Sidorenko de Oliveira Capote	
Gabriely Ferreira	
Marcelo Brito Conte	
Marcela de Almeida Gonçalves	
DOI 10.22533/at.ed.32419250917	
CAPÍTULO 18	129
AVALIAÇÃO DOS ASPECTOS ANATÔMICOS NA ARTE SACRA	
Ingrid Botelho Ribeiro	
Marcus Vinícius Quirino Ferreira	
Ingrid Ramalho Dantas de Castro	
Maíra Rodrigues Teixeira Cavalcante	
Gabriela Rocha Nascimento	
Anna Beatriz Gallindo Machado Lacerda Santiago	
Izaura Vitória Sapucaia de Araújo	
Isabela Vieira Melo	
DOI 10.22533/at.ed.32419250918	
SOBRE OS ORGANIZADORES	135
ÍNDICE REMISSIVO	136

EPIISOPILOTURINA REDUZ O NÚMERO DE MASTÓCITOS NA MUCOSITE INTESTINAL INDUZIDA POR 5-FLUOROURACIL EM CAMUNDONGOS

Maria Lucianny Lima Barbosa

Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Departamento de Morfologia
Fortaleza – Ceará

Lorena Lopes Brito

Universidade Estadual do Ceará, Departamento de Nutrição
Fortaleza – Ceará

Bárbara Barbosa Pires

Universidade Federal do Ceará, Departamento de Morfologia
Fortaleza – Ceará

Ana Vitória Pereira de Negreiros da Silva

Universidade Federal do Ceará, Departamento de Morfologia
Fortaleza – Ceará

Conceição da Silva Martins

Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Departamento de Morfologia
Fortaleza – Ceará.

João Antônio Leal de Miranda

Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Departamento de Morfologia
Fortaleza – Ceará.

Helder Bindá Pimenta

Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Departamento de Morfologia
Fortaleza – Ceará.

Leiz Maria Costa Veras

Universidade Federal do Piauí, Centro de Pesquisa em Biotecnologia e Biodiversidade

Parnaíba – Piauí.

Jand Venes Rolim Medeiros

Universidade Federal do Piauí, Centro de Pesquisa em Biotecnologia e Biodiversidade
Parnaíba – Piauí.

Gilberto Santos Cerqueira

Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Departamento de Morfologia
Fortaleza – Ceará.

RESUMO: Mucosite intestinal é uma complicação comumente associada ao tratamento quimioterápico com o 5-Fluorouracil (5-FU). A Epiisopiloturina (EPI), um alcaloide derivado da *Pilocarpus microphyllus* Stapf ex Wardleworth tem sido reportado várias atividades farmacológicas, como antinociceptiva, anti-helmíntica, anti-inflamatória e antioxidante. O presente trabalho objetivou avaliar o efeito da Epiisopiloturina sobre o número de mastócitos no modelo de mucosite intestinal induzida por 5-FU. Para isto, utilizou-se camundongos Swiss, machos, com peso médio de 25 gramas, segregados randomicamente em três grupos experimentais. Ao final do protocolo experimental de indução e tratamento da mucosite intestinal, os animais foram eutanasiados, e amostras dos segmentos intestinais foram coletadas para avaliação histológica por meio de coloração com azul de toluidina, visando evidenciar os

mastócitos na mucosa intestinal. Os resultados demonstraram que EPI na dose de 1 mg/kg previne a mastocitose promovida pelo 5-FU nos segmentos duodeno e jejuno. Dessa forma, acredita-se que o alcaloide EPI desempenha papel fundamental no tratamento do mucosite intestinal induzida por 5-FU.

PALAVRAS-CHAVE: Quimioterapia. Mucosite. Mastócitos. Alcaloide.

EPIISOPILOTURINE REDUCES THE NUMBER OF MAST CELLS IN 5-FLUOROURACIL INDUCED INTESTINAL MUCOSITIS IN MICES

ABSTRACT: Intestinal mucositis is a complication commonly associated with chemotherapy with 5-Fluorouracil (5-FU). The Epiisopiloturine (EPI), an alkaloid derived from *Pilocarpus microphyllus* Stapf ex Wardle has been reported for various pharmacological activities, such as antinociceptive, anthelmintic, anti-inflammatory and antioxidant. The present study aimed to evaluate the effect of epiisopiloturine on the number of mast cells in the model of mucositis induced by 5-FU. For this, we used Swiss mice, males, with an average weight of 25 grams, randomly segregated into three experimental groups. After the treatment of induction and treatment of intestinal mucositis, the animals were eutanasiated, and the samples the intestinal were collected to histological evaluation with coloration with toluidine blue, aiming at evidencing the mast cells in the intestinal mucosa. The results demonstrated that EPI at a dose of 1 mg / kg prevented a mastocytosis promoted by 5-FU in the duodenum and jejunum segments. Thus, it is believed that EPI alkaloid a key role in the treatment of intestinal mucositis induced by 5-FU.

KEYWORDS: Chemotherapy. Mucositis. Mast cells. Alkaloid.

1 | INTRODUÇÃO

A mucosite constitui-se como um dos efeitos colaterais mais significativos no tratamento do câncer e é caracterizada como uma condição complexa resultante da inflamação da mucosa (REYES-GIBBY et al., 2017; KARBELKAR; MAJUMDAR, 2016).

O 5-Fluorouracil (5-FU) é um quimioterápico de grande relevância clínica e de uso terapêutico e, além disso, é considerado um dos maiores responsáveis por desencadear a mucosite em pacientes durante o tratamento. Esta, dependendo da área de inflamação, é classificada em mucosite oral ou intestinal (DAUGHTON; RUBOY, 2013).

A mucosite intestinal tem como consequências a atrofia de vilosidades, ulceração, perda de função da barreira intestinal e, também, aumento do número de mastócitos. Esta resposta biológica leva os pacientes a sofrerem de náuseas, vômitos, diarreia, dor, perda de peso, e necessidade de nutrição enteral ou parenteral. Além disso, tal situação pode induzir estado de desnutrição e desequilíbrio eletrolítico,

acarretando, portanto, um risco aumentado de sepse e morte (KUIKEN et al., 2016; KIM et al., 2015; REBER et al., 2015).

De acordo com Bastos et al. (2016) ainda não há uma terapia eficaz para esta condição clínica, tornando indispensável a busca de novas terapias preventivas, visto que a mucosite pode resultar em necessidades de redução das doses do quimioterápico, assim como aumento dos custos com saúde, permanência prolongada no hospital, comprometendo o estado nutricional e, por conseguinte, a qualidade de vida do paciente.

Devido à gravidade do problema, muitos pesquisadores buscaram investigar novas soluções para o tratamento da mucosite intestinal (KATO et al., 2017; OH et al., 2017). A investigação da eficácia dos produtos de origem natural para o tratamento dessa patologia também detém papel de destaque na busca científica pelo desenvolvimento de alternativas para esse grave efeito colateral. Algumas substâncias derivadas de plantas foram investigadas como a *Curcuma longa* L., *Bidens pilosa* L., *Anacardium occidentale* L., e β -Cariofileno (BASTOS et al., 2016; ÁVILAA et al., 2015; MIRANDA et al., 2019; SILVA, 2018).

Nesse contexto, encontra-se a Epiisopiloturina (EPI) um alcalóide promissor derivado da *Pilocarpus microphyllus* Stapf ex Wardleworth já reportado com potencial antinociceptivo (ROCHA, 2017), anti-helmíntico (GUIMARÃES et al., 2015), anti-inflamatório (SILVA et al., 2013) e antioxidante (CARVALHO, 2019). Desse modo, objetiva-se avaliar o efeito da Epiisopiloturina sobre o número de mastócitos no modelo de mucosite intestinal induzida por 5-FU.

2 | MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 Coleta do Material Vegetal

As folhas de — Jaborandill (*Pilocarpus microphyllus* Stapf ex Wardlew) foram obtidas no município de Matias Olímpio, Piauí, Brasil (Latitude, graus decimais S -3.7158; longitude, graus decimais W -42.5555). A planta foi identificada pela Profa. Dra. Ivanilza Moreira de Andrade, Departamento de Biologia, da Universidade Federal do Piauí (UFPI) e uma amostra de voucher do espécime, número de voucher Exsicata 27.152, foi depositado no herbário HDELTA- UFPI, Parnaíba, Piauí, Brasil.

2.2 Isolamento e purificação da Epiisopiloturina

A purificação da EPI foi realizada segundo patente de depósito número PI 0904110-9 junto ao Instituto Nacional de Propriedade Intelectual (INPI). O isolamento de EPI foi realizado pela aplicação da cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) a fim de obter pureza EPI superior a 98%. A viabilidade do método foi confirmada através de HPLC e espectrometria de massa por eletrospray (VERÁS et al., 2013).

2.3 Animais

Foram utilizados camundongos machos Swiss (*Mus musculus*) com peso entre 20-30g, provenientes do Biotério do Departamento de Cirurgia da Universidade Federal do Ceará (UFC), os mesmos foram mantidos no Biotério Setorial do Departamento de Morfologia – UFC, Fortaleza, Ceará, Brasil.

2.4 Considerações éticas

Durante o experimento realizou-se a observância dos princípios éticos da experimentação animal normatizados pelo CONCEA. Além disso, se utilizou do novo método de manipulação de camundongos com as mãos em forma de concha, recomendado pela National Centre for the Replacement, Refinement and Reduction Animals and Research, objetivando a redução da ansiedade nos animais, bem como melhor desempenho durante os experimentos (GOUVEIA, K.; HURST, 2017). O protocolo experimental foi submetido e aprovado (Anexos A e B) pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da UFC (9071050418) e da UFPI (471/18).

2.5 Grupos experimentais

Os camundongos foram divididos em três grupos, sendo cada grupo constituído por 6 (seis) animais. A dose de Epiisopiloturine foi estabelecida após vasto resgate na literatura, e optou-se pela dose de 1 mg/kg conforme apresentado no trabalho de Rocha, 2017.

- **Grupo I (DMSO):** receberam solução veículo de DMSO 1 mg/kg e intraperitoneal (i.p), paralelamente aos outros grupos tratados ao longo do estudo.
- **Grupo II (5-FU):** os animais receberam no dia da indução da mucosite uma dose única de 5-FU (450 mg/kg de peso do animal) i.p. e foram tratados com uma solução de DMSO 2% + água destilada nos quatro dias posteriores.
- **Grupo III (EPI 1 mg):** receberam 5-FU 450 mg/kg i.p no dia da indução e foram tratadas com Epiisopiloturina i.p diluída em DMSO 2%, na dose de 1 mg/kg/dia nos quatro dias posteriores.

2.6 Análise da concentração de mastócitos

Para evidenciar a presença e contagem de mastócitos, as amostras de duodeno, jejuno e ílio passaram por processamento histológico para a confecção dos blocos de parafina que foram posteriormente cortados e corados com a coloração com azul de toluidina, segundo o método de Michalany (1998).

Após a confecção das lâminas, realizou-se a quantificação por meio da contagem dos mastócitos, localizados no tecido conjuntivo e visualizados em coloração metacromática. Foram contabilizados 10 campos por animal, utilizando-se da objetiva de 40x no microscópio.

2.7 Análise estatística

Para a realização da análise estatística entre os grupos utilizou-se o Teste Shapiro Wilk para verificar a normalidade da amostra. Posteriormente realizou-se o teste de análise de variância ANOVA one-way, seguido pelo pós-teste de comparações múltiplas de Tukey. O intervalo de confiança adotado foi de 95%, isto é, resultados que apresentarem $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes.

A análise estatística dos dados foi realizada por meio do software GradPad Prism, versão 6.0. Todos os resultados foram expressos em média \pm erro padrão da média (EPM).

3 | RESULTADOS E DISCUSSÕES

Observou-se que o grupo 5-FU apresentou diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) no número de mastócitos quando comparado com o grupo DMSO ($0,86 \pm 0,31$; $0,83 \pm 0,14$) no duodeno e jejuno, respectivamente.

Verificou-se que de maneira semelhante no duodeno e jejuno (Figura 1) a EPI na dose de 1mg/kg ($1,65 \pm 0,11$; $0,90 \pm 0,09$) provocou a redução estatisticamente significativa do número de mastócitos, quando confrontado com o grupo 5-FU ($4,62 \pm 0,51$).

No íleo por sua vez, observou-se que o tratamento com EPI na dose de 1mg/kg ($0,66 \pm 0,24$) não diferiu de maneira estatisticamente significativa do 5-FU.

As fotomicrografias da figura 1 representam o número de mastócitos por campo, observou-se que a EPI 1 mg/kg foi capaz de reduzir o número de mastócitos por campo no duodeno e jejuno quando comparado com o 5-FU.

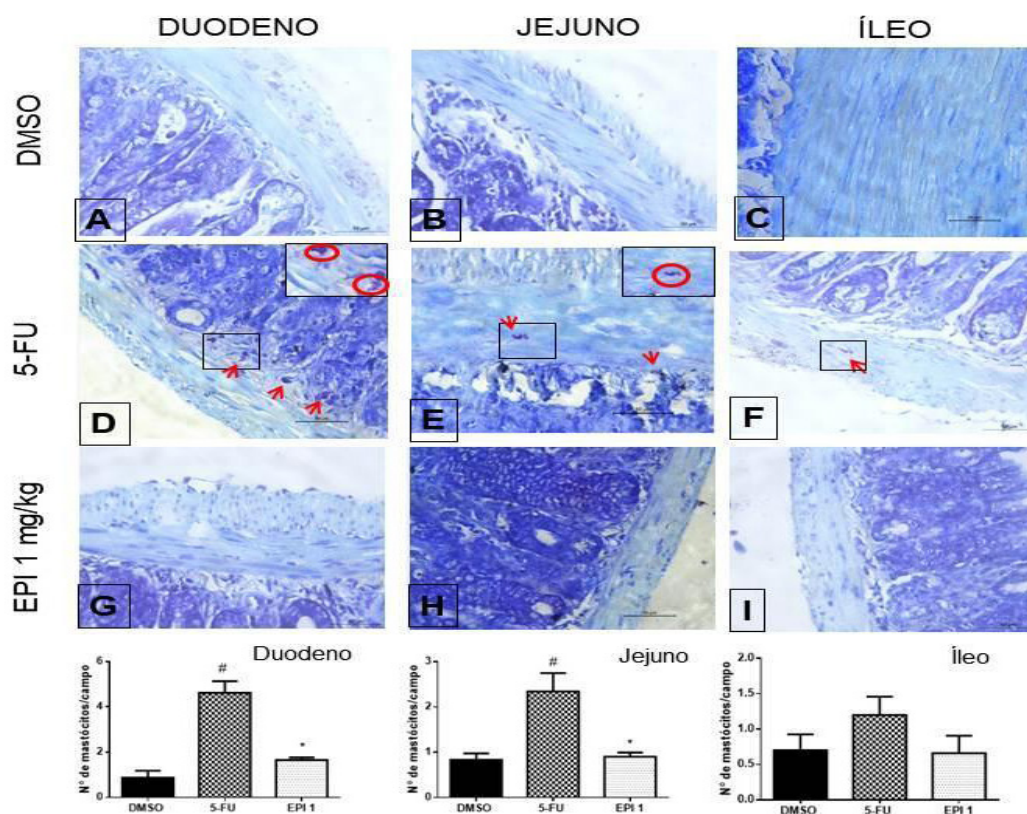


Figura 1: Os segmentos foram corados com azul de toluidina. **A, B, C:** DMSO no duodeno, jejuno e íleo; **D, E, F:** 5-FU; **G, H, I:** EPI 1 mg/kg. Os painéis foram obtidos na escala de 50 μ m (40x). Os valores foram expressos como média \pm EPM. Para análise estatística foi utilizado o teste One-Way ANOVA seguido de Tukey. Os valores foram considerados significativos quando apresentaram $p < 0,05$. Onde o # $p < 0,05$ vs grupo DMSO e * $p < 0,05$ vs grupo 5-FU.

Os mastócitos são residentes normais dos tecidos mucosos, porém o seu número pode mudar acentuadamente durante as respostas imunes, infecções e outros distúrbios, de modo que a infiltração de mastócitos reflete um importante sinal de inflamação e seu papel foi detectado na patogênese de vários distúrbios, incluindo mucosite e câncer (REBER et al., 2015; REDDY et al., 2012; KHAN et al., 2013).

Al-Asmari et al. (2016) avaliou o efeito da taurina sobre a infiltração de mastócitos na mucosite intestinal, e verificou que a mastocitose (aumento na contagem do número de mastócitos) foi maior no grupo tratado com 5-FU, ao passo que a taurina suprimiu o aumento de tais células.

Segundo Nogueira et al. (2017) a ativação de mastócitos contribui significativamente para os processos fisiopatológicos associados à mucosite, uma vez que, a produção de fatores quimiotáticos por mastócitos pode aumentar o recrutamento de múltiplas células inflamatórias, resultando na amplificação da reação inflamatória. O aumento da inflamação mediado por mastócitos pode induzir danos nos tecidos do hospedeiro como alterações na arquitetura intestinal e a altura das vilos.

Um estudo realizado por Silva et al. (2013) demonstrou evidências sobre a ação anti-inflamatória da EPI, apontando a sua atividade no modelo de edema e de peritonite. Os autores observaram que a EPI reduziu a contagem total e diferencial de leucócitos peritoneais e na pata, diminuiu a atividade da mieloperoxidase (MPO) e dos níveis de TNF- α e IL-1 β na cavidade peritoneal, sugerindo que a atividade anti-inflamatória da EPI, seria dependente, da inibição da infiltração de neutrófilos e da liberação das citocinas pró-inflamatórias. Tais resultados corroboram com os dados do presente estudo, onde sugerimos o potencial anti-inflamatório da EPI.

4 | CONCLUSÃO

A Epiisopiloturina na dose de 1 mg/kg foi capaz de reduzir o número de mastócitos na mucosite intestinal induzida por 5-fluorouracil, demonstrando potencial anti-inflamatório neste modelo.

REFERÊNCIAS

AL-ASMARI, A. K.; ALI AL AMRI, M.; AL-SHAHRANI, H. M.; AL-ZAHRANI, A. M.; KHAN, A. Q. **Taurine ameliorates 5-fluorouracil-induced intestinal mucositis, hepatorenal and reproductive organ damage in Wistar rats: A biochemical and histological study.** Human & experimental toxicology, v. 35, n. 1, p. 10-20, 2016.

ÁVILAA, P. H. M.; ÁVILAA, R. I.; BASTOS, C. C. B.; BATISTA, A. C.; CRUZ, A. F. C.; FILHO, E. X. S.; LIMA, E. M.; MARRETOC, R. N.; MENDONÇA, E. F.; SERPAC, R. C.; VALADARES, M. C. **Mucoadhesive formulation of *Bidens pilosa* L. (Asteraceae) reduces intestinal injury from 5-fluorouracil-induced mucositis in mice.** Toxicology Reports, v. 2, n. 1, p. 563–573, 2015.

BASTOS, R. W.; ARANTES, R. M. S.; CARDOSO, V. N.; CARTELLE, C. T.; FRANÇA, C. S.; GENEROSO, S. V.; MOREIRA, L. M. C.; NEVES, M. J.; NICOLI, J. R.; PEDROSO, S. H. S. P.; VIEIRA, A. T.; MARTINS, F. S. **Saccharomyces cerevisia UFMG A-905 treatment reduces intestinal damage in a murine model of irinotecan-induced mucositis.** Beneficial Microbes, v. 2, n. 5, p. 1-10, 2016.

CARVALHO, L. R.; BRITO, T. V.; JUNIOR, J. S. C.; DIAS-JUNIOR, G. J.; MAGALHÃES, D. A.; SOUSA, R. O. S.; SILVA, F. R. P.; VASCONCELOS, D. F. P.; VERAS, L. M.; LEITE, J. R. S. A.; MARTINS, D. S.; MARTINS, C. S.; OLIVEIRA, J. S.; BARBOSA, A. L. R. **Epiisopiloturine, an imidazole alkaloid, reverses inflammation and lipid peroxidation parameters in the Crohn disease model induced by trinitrobenzenosulfonic acid in Wistar rats.** Biomedicine & Pharmacotherapy, Parnaíba, v. 102, n. 1, p. 278–285. 2018.

DAUGHTON, C. G.; RUBOY, I. S. **Lower-dose prescribing: Minimizing —side effectsll of pharmaceuticals on society and the environment.** Science of the Total Environment, v. 443, p. 324–337, 2013.

GOUVEIA, K.; HURST, J. L. **Handling method influences mouse performance. Optimising reliability of mouse performance in behavioural testing: the major role of non-aversive handling.** Scientific Reports, v. 21, n. 7, 2017.

GUIMARÃES, M. A.; DE OLIVEIRA, R. N.; VÉRAS, L. M.; LIMA, D. F.; CAMPELO, Y. D.; ALLEGRETTI, S. M.; CAMPOS, S. A.; DE MORAES, J.; EATON, P.; KUCKELHAUS, S. A.; LEITE, J. R.; LOLIĆ, A.; MAFUD, A. C.; MASCARENHAS, Y. P.; PINTO, P. L.; VERBIĆ, T. **Anthelmintic activity in vivo of epiisopiloturine against juvenile and adult worms of *Schistosoma mansoni*.** PLoS Negl Trop Dis,

KATO, S.; AMAGASE, K.; HAMOUDA, N.; KANO, Y.; MATSUMOTO, K.; OIKAWA, Y.; TANAKA, Y.; SHIMAKAWA, M. **Probiotic *Bifidobacterium bifidum* G9-1 attenuates 5-fluorouracil-induced intestinal mucositis in mice via suppression of dysbiosis-related secondary inflammatory responses.** Clin Exp Pharmacol Physiol. Austrália, v.44, n.10, p.1017-1025, 2017.

KARBELKAR, S.A.; MAJUMDAR, A.S. **Altered systemic bioavailability and organ distribution of azathioprine in methotrexate-induced intestinal mucositis in rats.** Indian Journal of Pharmacology, Mumbai, v. 48, n. 3, p. 241-247, 2016.

KIM, H. J.; MOON, W.; PARK, J.; PARK, S.J.; SONG, G.A.; HAN, S.H, LEE, J.H. **Rebamipide Attenuates 5-Fluorouracil-Induced Small Intestinal Mucositis in a Mouse Model.** Biological and Pharmaceutical Bulletin, v. 38, n. 2, p. 179-183, 2015.

KUIKEN, N.S.S.; GROEN, A.K.; HAVINGA, R.; RINGS, E.H.H.M; TISSING, W.J.E. **Effect of minimal enteral feeding on recovery in a methotrexate-induced gastrointestinal mucositis rat model.** Supportive Care in Cancer, v.24, n.33, p.1357-1364, 2016.

MICHALANY J. **Técnica histológico los anatomia patológica. Com instruções para o cirurgião, enfermeira e citotécnico.** 3ª ed. São Paulo: Michalany Ltda, 1998. p. 153-155.

MIRANDA, J.A.L. de; BARRETO J.E.F.; MARTINS, D.S.; PIMENTEL, P.V. de S.; COSTA, D.V. S; SILVA, R.R. E; SOUZA, L.K.M. DE; LIMA, C.N.C. DE; ROCHA, J.A.; FREITAS, A.P.F. DE; SILVA, D.A. DA; SCAFURI, A.G.; LEITÃO, R.F.C. DE; BRITO, G.A. C.; MEDEIROS, J.V.R.; CERQUEIRA, G.S.. **Protective Effect of Cashew Gum (*Anacardium occidentale* L.) on 5-Fluorouracil-Induced Intestinal Mucositis.** Pharmaceuticals. v. 12 (2019) 51. doi:10.3390/ph12020051

NOGUEIRA, L.T.; COSTA, D.V.; GOMES, A.S.; MARTINS, C.S.; SILVA, A.M.H.; COELHO-AGUIAR, J.M.; CASTELUCCI, P.LIMA-JUNIOR, R.C.P.; LEITÃO, R.F.C.; NETO-MOURA, V.; BRITO, G.A.C. **The involvement of mast cells in the irinotecan-induced enteric neurons loss and reactive gliosis.** Journal of Neuroinflammation, Fortaleza, v. 14, n.79, p. 1-13, 2017.

OH, N.S. ; KIM, Y.; LEE, J.M.; LEE, J.Y.; LEE, K.W.; KIM, Y.; **Mulberry leaf extract fermented with *Lactobacillus acidophilus* A4 ameliorates 5-fluorouracil-induced intestinal mucositis in rats.** Lett Appl Microbiol., v. 64, n. 6, p. 459-468, 2017.

ROCHA, T.M. **Efeito anti-inflamatório e antinociceptivo de alcaloides imidazólicos de *Pilocarpus microphyllus*: estudo in vitro, in vivo e insilico.** 2017, p. 96. Dissertação (Pós-Graduação em Farmacologia) — Universidade Federal do Ceará, Fortaleza.

REBER, L.L.; SIBILANO, R.; MUKAI, K.; GALLI, S.J. **Potential effector and immunoregulatory functions of mast cells in mucosal immunity.** Mucosal Immunol., California, v.8, n.3, p.444-63, 2015.

REDDY, D.S.; SIVAPATHASUNDHARAM, B.; SARASWATHI, T.R.; SRIRAM, G. **Evaluation of mast cells, eosinophils, blood capillaries in oral lichen planus and oral lichenoid mucositis.** Indian J Dent Res, Maharashtra, v.23, n.5, p.695-6, 2012.

REYES-GIBBY, C.C.; CHAMBERS, M.S.; GUNN, G.B.; HANNA, E.Y.; LU, C.; MELKONIAN S, C.; REYES-SHELBURNE, S.A.; SHETE, S.; WANG, J. Y.; YEUNG, S.J. **Identifying novel genes and biological processes relevant to the development of cancer therapy-induced mucositis: An informative gene network analysis.** PLoS One, v.12, n.7, 2017.

SILVA, V.G.; SILVA, R.O.; DAMASCENO, R.B.S.; CARVALHO, S.C.; PRUDENCIO, R. S.; ARAGÃO, K.S.; GUIMARÃES, M.A.; CAMPOS, S.A.; VERAZ, L.M.C.; GODEJOHANN, M.; LEITE, J.R.A.L.; BARBOSA, A.L.R.; MEDEIROS, J.V.R. **Anti-inflammatory and Antinociceptive Activity of Epiisopiloturine, an Imidazole Alkaloid Isolated from *Pilocarpus microphyllus*.** Natural products,

Parnaíba, v. 72, n. [S.I], p. 1071-1077, 2013.

VERAS, L.M.; CUNHA, V.R. R.; LIMA, F.C.D.A.; GUIMARÃES, M.A.; VIEIRA, M.M.;CAMPELO, Y.D.M.; SAKAI, V.Y.; LIMA, D.F.; CARVALHO, P. S.; ELLENA, J.A.; SILVA, P.R.P.;VASCONCELOS, L.C.; GODEJOHANN, M.; PETRILLI, H. M. VERA, R.L.; CONSTANTINO, Y. P. MASCARENHAS, LEITE, J.R.S.**Industrial Scale Isolation, Structural and Spectroscopic characterization of Episopiloturine from *Pilocarpus microphyllus* Stapf Leaves: A Promising Alkaloid against Schistosomiasis.** PlosOne, Parnaíba, v. 8, n.6, p.1-11, 2013.

SOBRE OS ORGANIZADORES

IGOR LUIZ VIEIRA DE LIMA SANTOS - Possui Graduação em Bacharelado em Ciências Biológicas pela Universidade Federal Rural de Pernambuco apresentando monografia na área de genética e microbiologia industrial. Mestrado em Genética e Biologia Molecular pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte com dissertação na área de genética e microbiologia ambiental. Doutor em Biotecnologia pela RENORBIO (Rede Nordeste de Biotecnologia, Área de Concentração Biotecnologia em Saúde atuando principalmente com tema relacionado ao câncer de mama. Participou como Bolsista de Desenvolvimento Tecnológico Industrial Nível 3 de relevantes projetos tais como: Projeto Genoma *Anopheles darlingi*; e Isolamento de genes de interesse biotecnológico para a agricultura. Atualmente é Professor Adjunto da Universidade Federal de Campina Grande-UFCG, do Centro de Educação e Saúde onde é Líder do Grupo de Pesquisa BASE (Biotecnologia Aplicada à Saúde e Educação) e colaborador em ensino e pesquisa da UFRPE, UFRN e EMBRAPA-CNPA. Tem experiência nas diversas áreas da Genética, Microbiologia e Bioquímica com ênfase em Genética Molecular e de Microrganismos, Genética Humana, Plantas e Animais, Biologia Molecular e Biotecnologia. Atua em projetos versando principalmente sobre temas relacionados a saúde e educação nas áreas de: Nutrigenômica e Farmacogenômica, Genômica Humana Comparada, Metagenômica, Carcinogênese, Monitoramento Ambiental e Identificação Genética Molecular, Marcadores Moleculares Genéticos, Polimorfismos Genéticos, Bioinformática, Biodegradação, Biotecnologia Industrial e Aplicada a Saúde e Educação.

CARLIANE REBECA COELHO DA SILVA - Possui Graduação em Bacharelado em Ciências Biológicas pela Universidade Federal Rural de Pernambuco apresentando monografia na área de genética com enfoque em transgenia. Mestrado em Melhoramento Genético de Plantas pela Universidade Federal do Rural de Pernambuco com dissertação na área de melhoramento genético com enfoque em técnicas de imunodeteção. Doutora em Biotecnologia pela RENORBIO (Rede Nordeste de Biotecnologia, Área de Concentração Biotecnologia em Agropecuária atuando principalmente com tema relacionado a transgenia de plantas. Pós-doutorado em Biotecnologia com concentração na área de Biotecnologia em Agropecuária. Atua com linhas de pesquisa focalizadas nas áreas de defesa de plantas contra estresses bióticos e abióticos, com suporte de ferramentas biotecnológicas e do melhoramento genético. Tem experiência na área de Engenharia Genética, com ênfase em isolamento de genes, expressão em plantas, melhoramento genético de plantas via transgenia, marcadores moleculares e com práticas de transformação de plantas via ovary drip. Tem experiência na área de genética molecular, com ênfase no estudos de transcritos, expressão diferencial e expressão gênica. Integra uma equipe com pesquisadores de diferentes instituições como Embrapa Algodão, UFRPE, UEPB, UFPB e IMAMT, participando de diversos projetos com enfoque no melhoramento de plantas.

ÍNDICE REMISSIVO

A

Adesivo de secagem instantânea 1
Alcaloide 49, 50
Amêijoas 95
Anatomia animal 78, 80
Anatomia artística 130
Anatomia intestinal 30
Anatomia veterinária 25, 68, 76, 83
Aorta 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 58, 59, 60, 62, 63, 64, 65, 67, 70, 71, 74, 75, 81, 108
Arte 6, 9, 86, 103, 104, 105, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 129, 130, 131

B

Biomecânica 95, 116
Biometria 25, 28, 30, 37, 39, 45, 46, 47, 78, 80, 95, 97, 101

C

Canis lupus familiaris 45
Cavia porcellus 1, 2, 3, 5, 21
Caviidae 15, 16, 22, 23
Columba Livia 7, 8, 9, 14
Compressão 37, 39, 40, 41, 42, 43, 46, 95, 97, 98, 100, 101
Corpo caloso 15, 16, 20, 21, 22
Crustáceos 37, 97, 100

D

Desenvolvimento fetal 58, 65
Distância 70, 72
Dopamina 88, 89, 92, 93
Ducto arterioso 58, 59, 60, 62, 64, 65, 66, 67, 68, 69

E

EDS 37, 39, 42, 43, 95, 97, 99, 100, 101
Educação 69, 89, 104, 112, 115, 135
Educação Médica 112, 115
Ensaio mecânico de compressão 37, 39, 41, 43, 98, 101
Ensaio mecânico destrutivo 43, 45, 101
Ensino 58, 103, 104, 111, 131, 135
Esqueleto 83, 84, 86, 106

F

Força 40, 43, 45, 47, 48, 95, 97, 98, 100, 101

Fratura óssea 45

G

Gato 68, 69, 74, 83

H

Hipocampo 15, 16, 20, 21, 22

L

Lambretas 95

M

Mamíferos aquáticos 78

Mastócitos 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55

Metodologia alternativa 83

MEV 37, 39, 42, 43, 44, 95, 96, 97, 99, 100, 101

MEV e FTIR 95

Moldes 1, 2

Morfologia 15, 25, 29, 49, 52, 70, 78, 80, 82, 96, 114, 118, 122, 123

Mucosite 49, 50, 51, 52, 54, 55

Músculos da mastigação 118, 119

Músculo temporal 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128

N

Núcleo accumbens 87, 88, 89, 91

P

Padrões Morfológicos 58

Pequenos Animais 68, 69, 70

Pulmão 1, 3, 4, 9, 10, 12, 63, 64, 74, 109

Q

Quelônios 25

Quimioterapia 50

R

Religião 130, 131

Resíduos de cervejaria 30, 32

S

Santos 32, 33, 34, 49, 68, 78, 94, 103, 111, 129, 130, 131

Senescência 87, 88, 89, 92, 93

Sistema nervoso 25, 64, 87, 88, 89, 90, 93, 107

T

Tartaruga 25

Tirosina hidroxilase 87, 88, 89, 91

V

Valves 37, 38, 39, 40, 43, 44, 96, 97, 98, 117

Vascularização 7

Agência Brasileira do ISBN
ISBN 978-85-7247-632-4



9 788572 476324