

# FARMÁCIA E PROMOÇÃO DA SAÚDE 3

IARA LÚCIA TESCAROLLO  
(ORGANIZADORA)



**Atena**  
Editora  
Ano 2020

# FARMÁCIA E PROMOÇÃO DA SAÚDE 3

---

**IARA LÚCIA TESCAROLLO  
(ORGANIZADORA)**



**Atena**  
Editora  
Ano 2020

2020 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do Texto © 2020 Os autores

Copyright da Edição © 2020 Atena Editora

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

**Diagramação:** Karine de Lima

**Edição de Arte:** Lorena Prestes

**Revisão:** Os Autores



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição *Creative Commons*. Atribuição 4.0 Internacional (CC BY 4.0).

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**

Profª Drª Adriana Demite Stephani – Universidade Federal do Tocantins  
Prof. Dr. Álvaro Augusto de Borba Barreto – Universidade Federal de Pelotas  
Prof. Dr. Alexandre Jose Schumacher – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Mato Grosso  
Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná  
Prof. Dr. Antonio Gasparetto Júnior – Instituto Federal do Sudeste de Minas Gerais  
Prof. Dr. Antonio Isidro-Filho – Universidade de Brasília  
Prof. Dr. Carlos Antonio de Souza Moraes – Universidade Federal Fluminense  
Prof. Dr. Constantino Ribeiro de Oliveira Junior – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Profª Drª Cristina Gaio – Universidade de Lisboa  
Profª Drª Denise Rocha – Universidade Federal do Ceará  
Prof. Dr. Deyvison de Lima Oliveira – Universidade Federal de Rondônia  
Prof. Dr. Edvaldo Antunes de Farias – Universidade Estácio de Sá  
Prof. Dr. Eloi Martins Senhora – Universidade Federal de Roraima  
Prof. Dr. Fabiano Tadeu Grazioli – Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões  
Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná  
Profª Drª Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionale delle Figlie di Maria Ausiliatrice  
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense  
Profª Drª Keyla Christina Almeida Portela – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Mato Grosso  
Profª Drª Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins  
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte  
Prof. Dr. Marcelo Pereira da Silva – Universidade Federal do Maranhão  
Profª Drª Miranilde Oliveira Neves – Instituto de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará  
Profª Drª Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Profª Drª Rita de Cássia da Silva Oliveira – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Profª Drª Sandra Regina Gardacho Pietrobon – Universidade Estadual do Centro-Oeste  
Profª Drª Sheila Marta Carregosa Rocha – Universidade do Estado da Bahia  
Prof. Dr. Rui Maia Diamantino – Universidade Salvador  
Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará  
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande  
Prof. Dr. William Cleber Domingues Silva – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro  
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

#### **Ciências Agrárias e Multidisciplinar**

Prof. Dr. Alexandre Igor Azevedo Pereira – Instituto Federal Goiano  
Prof. Dr. Antonio Pasqualetto – Pontifícia Universidade Católica de Goiás  
Profª Drª Daiane Garabeli Trojan – Universidade Norte do Paraná

Profª Drª Diocléa Almeida Seabra Silva – Universidade Federal Rural da Amazônia  
Prof. Dr. Écio Souza Diniz – Universidade Federal de Viçosa  
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul  
Prof. Dr. Fágner Cavalcante Patrocínio dos Santos – Universidade Federal do Ceará  
Profª Drª Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia  
Prof. Dr. Júlio César Ribeiro – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro  
Profª Drª Lina Raquel Santos Araújo – Universidade Estadual do Ceará  
Prof. Dr. Pedro Manuel Villa – Universidade Federal de Viçosa  
Profª Drª Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão  
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará  
Profª Drª Talita de Santos Matos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro  
Prof. Dr. Tiago da Silva Teófilo – Universidade Federal Rural do Semi-Árido  
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas

### **Ciências Biológicas e da Saúde**

Prof. Dr. André Ribeiro da Silva – Universidade de Brasília  
Profª Drª Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas  
Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás  
Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri  
Profª Drª Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília  
Profª Drª Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina  
Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia  
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria  
Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande  
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará  
Profª Drª Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande  
Profª Drª Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma  
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federaci do Rio Grande do Norte  
Prof. Dr. Paulo Inada – Universidade Estadual de Maringá  
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. Alexandre Leite dos Santos Silva – Universidade Federal do Piauí  
Prof. Dr. Carlos Eduardo Sanches de Andrade – Universidade Federal de Goiás  
Profª Drª Carmen Lúcia Voigt – Universidade Norte do Paraná  
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná  
Prof. Dr. Fabrício Menezes Ramos – Instituto Federal do Pará  
Prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas – Universidade Federal de Campina Grande  
Prof. Dr. Marcelo Marques – Universidade Estadual de Maringá  
Profª Drª Neiva Maria de Almeida – Universidade Federal da Paraíba  
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. Msc. Adalberto Zorzo – Centro Estadual de Educação Tecnológica Paula Souza  
Prof. Dr. Adailson Wagner Sousa de Vasconcelos – Ordem dos Advogados do Brasil/Seccional Paraíba  
Prof. Msc. André Flávio Gonçalves Silva – Universidade Federal do Maranhão  
Profª Drª Andreza Lopes – Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento Acadêmico  
Profª Msc. Bianca Camargo Martins – UniCesumar  
Prof. Msc. Carlos Antônio dos Santos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro  
Prof. Msc. Cláudia de Araújo Marques – Faculdade de Música do Espírito Santo  
Prof. Msc. Daniel da Silva Miranda – Universidade Federal do Pará  
Profª Msc. Dayane de Melo Barros – Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Edwaldo Costa – Marinha do Brasil  
 Prof. Msc. Eliel Constantino da Silva – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita  
 Prof. Msc. Gevair Campos – Instituto Mineiro de Agropecuária  
 Prof. Msc. Guilherme Renato Gomes – Universidade Norte do Paraná  
 Prof<sup>a</sup> Msc. Jaqueline Oliveira Rezende – Universidade Federal de Uberlândia  
 Prof. Msc. José Messias Ribeiro Júnior – Instituto Federal de Educação Tecnológica de Pernambuco  
 Prof. Msc. Leonardo Tullio – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
 Prof<sup>a</sup> Msc. Lilian Coelho de Freitas – Instituto Federal do Pará  
 Prof<sup>a</sup> Msc. Liliani Aparecida Sereno Fontes de Medeiros – Consórcio CEDERJ  
 Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Lívia do Carmo Silva – Universidade Federal de Goiás  
 Prof. Msc. Luis Henrique Almeida Castro – Universidade Federal da Grande Dourados  
 Prof. Msc. Luan Vinicius Bernardelli – Universidade Estadual de Maringá  
 Prof. Msc. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados  
 Prof<sup>a</sup> Msc. Renata Luciane Polsaque Young Blood – UniSecal  
 Prof<sup>a</sup> Msc. Solange Aparecida de Souza Monteiro – Instituto Federal de São Paulo  
 Prof. Dr. Welleson Feitosa Gazel – Universidade Paulista

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

F233 Farmácia e promoção da saúde 3 [recurso eletrônico] / Organizadora Iara Lúcia Tescarollo. – Ponta Grossa, PR: Atena Editora, 2020.

Formato: PDF  
 Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader  
 Modo de acesso: World Wide Web  
 Inclui bibliografia.  
 ISBN 978-65-81740-26-9  
 DOI 10.22533/at.ed.269200301

1. Atenção à saúde. 2. Farmácia – Pesquisa. I. Tescarollo, Iara Lúcia.

CDD 615

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

Atena Editora  
 Ponta Grossa – Paraná - Brasil  
[www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br)  
[contato@atenaeditora.com.br](mailto:contato@atenaeditora.com.br)

## APRESENTAÇÃO

O mundo passa por profundas transformações, e as formas de acessar, socializar e produzir conhecimento, sem dúvida, tem um papel fundamental no direcionamento dessas mudanças. Mantendo o compromisso de divulgar e disseminar o conhecimento científico, a Atena Editora, através da coletânea “Farmácia e Promoção da Saúde”, vem desempenhando com competência o desafio de atender as demandas da modernidade, articuladas com o propósito de contribuir com o progresso da ciência envolvendo a Profissão Farmacêutica. Diversos e interessantes temas são discutidos em cada volume com a proposta de fundamentar o conhecimento de acadêmicos, mestres, doutores, farmacêuticos e todos aqueles profissionais que, de alguma maneira, possam interessar por assuntos relacionados à Farmácia, especialmente “Promoção da Saúde”.

Os volumes estão organizados em capítulos com temáticas que se complementam. No primeiro volume estão 19 capítulos que relatam estudos com ênfase em plantas medicinais, produtos naturais, cuidados com a saúde, dentre eles o desenvolvimento farmacotécnico de produtos farmacêuticos e dermocosméticos empregando insumos de origem vegetal; prospecção tecnológica e avaliação de atividade terapêutica de derivados vegetais; estudo dos benefícios de probióticos e consumo de nutracêuticos; panorama atual dos medicamentos fitoterápicos e produtos homeopáticos, e outros temas de repercussão. No segundo volume estão contemplados 16 capítulos que abordam assuntos relacionados ao controle de qualidade na área farmacêutica; alterações bioquímicas, análises clínicas e toxicológicas; prospecção tecnológica e síntese de novos fármacos, e outros assuntos relevantes.

Neste terceiro volume estão reunidos 19 capítulos que versam sobre farmacologia, farmacoterapia, assistência farmacêutica, atuação do profissional farmacêutico em diferentes serviços de saúde, uso racional de medicamentos, prevenção e promoção da saúde.

Esta coletânea representa um estímulo para que pesquisadores, professores, alunos e profissionais possam divulgar seus achados de forma simples e objetiva. Também faz um convite para que o conhecimento gerado nas diferentes instituições, possa ser disseminado e utilizado na busca de soluções para os problemas estudados, na elaboração de produtos inovadores, na prestação de serviços, trazendo resultados que possam refletir favoravelmente na promoção da saúde e qualidade de vida das pessoas. Boa leitura!

Iara Lúcia Tescarollo

## SUMÁRIO

<b>CAPÍTULO 1 .....</b>	<b>1</b>
ASPECTOS ETIOPATOGÊNICOS E TERAPÊUTICA DA MENINGITE BACTERIANA: UMA REVISÃO	
Morganna Thinesca Almeida Silva	
Ícaro da Silva Freitas	
Ediléia Miranda de Souza Ferreira	
Thays Matias dos Santos	
José Marcos Teixeira de Alencar Filho	
Carine Lopes Calazans	
Ivania Batista de Oliveira	
Mabel Sodré Costa Sousa	
Joseneide Alves de Miranda	
<b>DOI 10.22533/at.ed.2692003011</b>	
<b>CAPÍTULO 2 .....</b>	<b>10</b>
ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS E FARMACOTERAPÊUTICOS DA MIOCARDITE E PERICARDITE	
Larissa Dantas de Souza	
Marina Pereira Silva	
Jade Ferreira de Souza Santos	
Mariana Cavalcante Barbosa	
José Marcos Teixeira de Alencar Filho	
Carine Lopes Calazans	
Ivania Batista de Oliveira	
Mabel Sodré Costa Sousa	
Joseneide Alves de Miranda	
Elaine Alane Batista Cavalcante	
Morganna Thinesca Almeida Silva	
<b>DOI 10.22533/at.ed.2692003012</b>	
<b>CAPÍTULO 3 .....</b>	<b>22</b>
AVALIAÇÃO DA FREQUÊNCIA DE CONSUMO DE ANFETAMINAS E BEBIDAS CAFEINADAS EM CAMINHONEIROS	
Railson Pereira Souza	
Rayran Walter Ramos de Sousa	
Kar�cia Lima de Freitas Bonfim	
Layane Carneiro Alves Pereira	
Roberta Pires de Sousa Matos	
Herlem Silva Rodrigues	
Ayesca Thaynara Toneli da Silva	
Margareth Coêlho dos Santos	
Ceres Lima Batista	
Maryana Matias Paiva de Lima	
Danielly Silva de Melo	
Eduardo Emanuel Sátiro Vieira	
<b>DOI 10.22533/at.ed.2692003013</b>	
<b>CAPÍTULO 4 .....</b>	<b>35</b>
BASES FARMACOLÓGICAS PARA ATUAÇÃO DO FARMACÊUTICO CLÍNICO DIANTE DA TERAPÊUTICA DA HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA (HAS)	
Atílio Araújo Sabino	
Camila Ferreira Santos	
Jane da Silva Carvalho	
José Marcos Teixeira de Alencar Filho	
Carine Lopes Calazans	

Ivania Batista de Oliveira  
Mabel Sodré Costa Sousa  
Joseneide Alves de Miranda  
Elaine Alane Batista Cavalcante  
Morganna Thinesca Almeida Silva

**DOI 10.22533/at.ed.2692003014**

**CAPÍTULO 5 ..... 45**

BASES TEÓRICAS PARA ATUA O DO FARMACÊUTICO CLÍNICO NA TERAPÊUTICA COM ANTICOAGULANTES, ANTIPLAQUETÁRIOS E ANTITROMBÓTICOS

Morganna Thinesca Almeida Silva  
Ivan Rosa de Jesus Júnior  
Ana Carolina Vieira Delfante  
Maria de Lourdes Alves dos Reis  
José Marcos Teixeira de Alencar Filho  
Carine Lopes Calazans  
Ivania Batista de Oliveira  
Mabel Sodré Costa Sousa

**DOI 10.22533/at.ed.2692003015**

**CAPÍTULO 6 ..... 54**

CARACTERÍSTICAS DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA NA ATEN O BÁSICA A SAÚDE E MEIOS DE PROMOVER ADEQUADAMENTE ESTA A O

José Allan Coelho Ramos  
Bruna Rafaela Aleixo Gomes  
Lidiany da Paixão Siqueira

**DOI 10.22533/at.ed.2692003016**

**CAPÍTULO 7 ..... 62**

CONTRACEP O DE EMERGÊNCIA: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA SOBRE A PÍLULA DO DIA SEGUINTE E SEUS EFEITOS

Henrique Luiz Gomes Junior  
João Paulo de Melo Guedes

**DOI 10.22533/at.ed.2692003017**

**CAPÍTULO 8 ..... 73**

EFEITOS DO USO DAS ESTATINAS E A REDU O DOS NÍVEIS DE UBIQUINONA (COENZIMA Q10)

Camila Araújo Costa  
Ianara Pereira Rodrigues  
Maria Rayane Matos de Sousa  
Andreson Charles de Freitas Silva

**DOI 10.22533/at.ed.2692003018**

**CAPÍTULO 9 ..... 85**

FATORES COEXISTENTE NO DESENVOLVIMENTO DE DOENÇAS CR NICAS NÃO TRANSMISSÍVEIS EM POLICIAIS MILITARES LOTADOS EM UMA COMPANHIA DE POLÍCIA MILITAR DO ESTADO DE PERNAMBUCO

Glaucan Meneses da Silva  
Severina Rodrigues de Oliveira Lins

**DOI 10.22533/at.ed.2692003019**

**CAPÍTULO 10 ..... 97**

IMPORTÂNCIA DA ATUAÇÃO DO PROFISSIONAL FARMACÊUTICO NA ONCOLOGIA

Janaina Araújo da Silva  
Lidiany da Paixão Siqueira

**DOI 10.22533/at.ed.26920030110**

**CAPÍTULO 11 ..... 107**

ÍNDICE DE IDOSOS DIAGNOSTICADOS COM HIV NO AGRESTE DE PERNAMBUCO ASSISTIDOS PELA V GERES

Ellyssandra Luanna da Silva Lira  
Emesson Soares da Silva  
Ismael Manassés da Silva Santos  
Laryssa Lima de Andrade  
Marcia Alessandra da Silva Calado  
Marisa Virgínia de Menezes Pereira da Silva Azevedo  
Mariana de Oliveira Santos  
Micaelle Batista Torres  
Sabrina Izidio Vilela  
Severina Rodrigues de Oliveira Lins

**DOI 10.22533/at.ed.26920030111**

**CAPÍTULO 12 ..... 116**

INFLUÊNCIA DA MELATONINA E GELDANAMICINA FRENTE AOS TESTÍCULOS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Marcos Aurélio Santos da Costa  
Thiago Oliveira Nascimento  
Luiz Henrique da Silva Linhares  
Maria Luísa Figueira de Oliveira  
José Anderson da Silva Gomes  
Jennyfer Martins de Cavalho  
Geovanna Hachyra Facundo Guedes  
Diana Babini Lapa de Albuquerque Britto  
Carina Scanoni Maia  
Juliana Pinto de Medeiros  
Fernanda das Chagas Angelo Mendes Tenorio  
Sônia Pereira Leite

**DOI 10.22533/at.ed.26920030112**

**CAPÍTULO 13 ..... 127**

O PAPEL DO FARMACÊUTICO NA PROFILAXIA E NO TRATAMENTO DE PACIENTES TUBERCULÍNICOS EM AGRESTINA-PE, 2019

José Gustavo Silva Farias  
Hugo Wesley Pereira  
Vivian Mariano Torres

**DOI 10.22533/at.ed.26920030113**

**CAPÍTULO 14 ..... 138**

O PAPEL DOS ASSISTENTES FARMACÊUTICOS, PERANTE A AUTOMEDICAÇÃO E O USO IRRACIONAL DE MEDICAMENTOS NO BRASIL: UMA REVISÃO LITERÁRIA

Eliza Maria Nogueira do Nascimento  
Diego de Hollanda Cavalcanti Tavares

**DOI 10.22533/at.ed.26920030114**

<b>CAPÍTULO 15</b> .....	<b>146</b>
O PAPEL E A IMPORTÂNCIA DO PROFISSIONAL DE FARMÁCIA PARA A SAÚDE PÚBLICA E PARA AS UNIDADES BÁSICAS DE SAÚDE NO BRASIL	
Otaviano Eduardo Souza da Silva	
Vivian Mariano Torres	
<b>DOI 10.22533/at.ed.26920030115</b>	
<b>CAPÍTULO 16</b> .....	<b>157</b>
OS FATORES ENVOLVIDOS NA NÃO ADESÃO DO DIABÉTICO À TERAPIA FARMACOLÓGICA COM HIPOGLICEMIANTE ORAIS	
Anderson Marcos Vieira do Nascimento	
Steffane Caroliny Sampaio Ribeiro	
Jessika Brenda Rafael Campos	
Andreza Nogueira Silva	
Arthur Silva Pereira	
Luana Maria Angelo dos Santos	
José Rafael Eduardo Campos	
Suiany Emidia Timóteo da Silva	
Teresa Maria Siqueira Nascimento Arrais	
Willma José de Santana	
Dayse Christina Rodrigues Pereira Luz	
<b>DOI 10.22533/at.ed.26920030116</b>	
<b>CAPÍTULO 17</b> .....	<b>169</b>
PRINCIPAIS CAUSAS DO USO INDEVIDO DE MEDICAMENTOS ENTRE IDOSOS	
Jorge André de Souza Lucena	
João Paulo de Mélo Guedes	
<b>DOI 10.22533/at.ed.26920030117</b>	
<b>CAPÍTULO 18</b> .....	<b>182</b>
RESISTÊNCIA E FARMACODINÂMICA DE ANTIBIÓTICOS EM UM ENFOQUE LITERÁRIO	
Suzane Meriely da Silva Duarte	
Ricardo Matos de Souza Lima	
Tatiana Mesquita Basto Maia	
Greg Resplande Guimarães	
Miquéias de Oliveira Martins	
<b>DOI 10.22533/at.ed.26920030118</b>	
<b>CAPÍTULO 19</b> .....	<b>193</b>
AVALIAÇÃO DA POTENCIALIZAÇÃO DO EFEITO DA AZITROMICINA PELA AÇÃO ANTIMICROBIANA DO ALHO (ALLIUM SATIVUM)	
Thauany Torres Santos	
Rosilda Maria Batista	
Samilla da Silva Andrade	
Thais Margarida Silva Santos	
Michele Cristina da Silva	
Weslley Rick Cordeiro de Lima	
Sabrina Izidio Vilela	
<b>DOI 10.22533/at.ed.26920030119</b>	
<b>SOBRE A ORGANIZADORA</b> .....	<b>199</b>
<b>ÍNDICE REMISSIVO</b> .....	<b>200</b>

## INFLUÊNCIA DA MELATONINA E GELDANAMICINA FRENTE AOS TESTÍCULOS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Data de submissão: 07/12/2019

Data de aceite: 24/01/2020

### **Marcos Aurélio Santos da Costa**

Universidade Federal de Pernambuco,  
Departamento de Histologia e Embriologia  
Recife – Pernambuco

<http://lattes.cnpq.br/6795027622063056>

### **Thiago Oliveira Nascimento**

Universidade Federal de Pernambuco,  
Departamento de Histologia e Embriologia  
Recife – Pernambuco

<http://lattes.cnpq.br/1777185019484606>

### **Luiz Henrique da Silva Linhares**

Universidade Federal de Pernambuco,  
Departamento de Histologia e Embriologia  
Recife – Pernambuco

<http://lattes.cnpq.br/7004437359905925>

### **Maria Luísa Figueira de Oliveira**

Universidade Federal de Pernambuco,  
Departamento de Histologia e Embriologia  
Recife – Pernambuco

<http://lattes.cnpq.br/5337066318977591>

### **José Anderson da Silva Gomes**

Universidade Federal de Pernambuco,  
Departamento de Histologia e Embriologia  
Recife – Pernambuco

<http://lattes.cnpq.br/0821079164650319>

### **Jennyfer Martins de Cavalho**

Universidade Federal de Pernambuco,  
Departamento de Histologia e Embriologia

Recife – Pernambuco

<http://lattes.cnpq.br/2515090451373649>

### **Geovanna Hachyra Facundo Guedes**

Universidade Federal de Pernambuco,  
Departamento de Histologia e Embriologia  
Recife – Pernambuco

<http://lattes.cnpq.br/5216724461354840>

### **Diana Babini Lapa de Albuquerque Britto**

Universidade Federal de Pernambuco,  
Departamento de Histologia e Embriologia  
Recife – Pernambuco

<http://lattes.cnpq.br/2264678797145213>

### **Carina Scanoni Maia**

Universidade Federal de Pernambuco,  
Departamento de Histologia e Embriologia  
Recife – Pernambuco

<http://lattes.cnpq.br/6641822183729737>

### **Juliana Pinto de Medeiros**

Universidade Federal de Pernambuco,  
Departamento de Histologia e Embriologia  
Recife – Pernambuco

<http://lattes.cnpq.br/1811417533736026>

### **Fernanda das Chagas Angelo Mendes Tenorio**

Universidade Federal de Pernambuco,  
Departamento de Histologia e Embriologia  
Recife – Pernambuco

<http://lattes.cnpq.br/6475960711488400>

### **Sônia Pereira Leite**

Universidade Federal de Pernambuco,  
Departamento de Histologia e Embriologia

**RESUMO:** Testículos de mamíferos são muito suscetíveis a agentes tóxicos ambientais ou terapêuticos que comprometem o processo de espermatogênese, uma de suas principais funções. A melatonina é um hormônio produzido pela glândula pineal, que regula a secreção de GnRH e LH e pode afetar a síntese de testosterona, influenciando diretamente na reprodutividade. Assim como a melatonina, a geldanamicina é uma substância que pode interferir no sistema reprodutor masculino. Possui um caráter anticancerígeno, exercendo atividade antitumoral em uma infinidade de modelos pré-clínicos. Entretanto, o mecanismo exato de toxicidade testicular induzida por esta droga ainda não foi claramente entendido. Com isso, este trabalho tem como objetivo analisar os efeitos da melatonina e geldanamicina nos testículos de ratos, a fim de relatar a ação de ambas as moléculas frente ao organismo. Experimentos utilizando ratos com varicocele induzida artificialmente indicam que a melatonina reduz os danos causados no epitélio e túbulos seminíferos, aumentando a atividade das enzimas antioxidantes e reduzindo os níveis de óxido nítrico. O tratamento com melatonina também se mostrou eficaz para reduzir os níveis de indicadores de stress oxidativo e da peroxidação lipídica em um modelo de rato com torção testicular. Análises moleculares mostraram que os receptores melatonina 1 (MT1) e melatonina 2 (MT2) são expressos nos testículos de ratos juvenis e adultos, indicando que esta desempenha um papel protetor no desenvolvimento testicular por seu efeito antioxidante. Também foi possível observar que, administrando a dosagem, a geldanamicina induz um estado de estresse oxidativo nos testículos, aumentando a formação de radicais livres e peroxidação lipídica, diminuindo as reservas de antioxidantes. Ademais, esta molécula pode estimular modificações estruturais no órgão e interferir negativamente no número, na motilidade e na morfologia dos espermatozoides. Portanto, pode-se dizer que o uso dessa droga tenha efeitos colaterais prejudiciais na fertilidade masculina.

**PALAVRAS-CHAVE:** Testículos, Geldanamicina, Melatonina, Iluminação Constante.

### INFLUENCE OF MELATONIN AND GELDANAMYCIN ON TESTICLES: A LITERATURE REVIEW

**ABSTRACT:** Mammalian testes are very susceptible to environmental or therapeutic toxic agents that compromise the spermatogenesis process, one of their main functions. Melatonin is a hormone produced by the pineal gland that regulates GnRH and LH secretion and can affect testosterone synthesis, directly influencing reproducibility. Like melatonin, geldanamycin is a substance that can interfere with the male reproductive system. It has an anticancer character, exerting antitumor activity in a multitude of preclinical models. However, the exact mechanism of testicular toxicity induced by this drug has not yet been clearly understood. Thus, this work aims to analyze the effects of melatonin and geldanamycin on rat testes, in order to report the action of both molecules against the organism. Experiments using rats with artificially induced

varicocele indicate that melatonin reduces damage to epithelium and seminiferous tubules, increasing the activity of antioxidant enzymes and reducing nitric oxide levels. Melatonin treatment has also been shown to be effective in reducing levels of oxidative stress and lipid peroxidation indicators in a rat model with testicular torsion. Molecular analyzes showed that the melatonin 1 (MT1) and melatonin 2 (MT2) receptors are expressed in the testicles of juvenile and adult rats, indicating that it plays a protective role in testicular development due to its antioxidant effect. It was also observed that by administering the dosage, geldanamycin induces an oxidative stress state in the testes, increasing free radical formation and lipid peroxidation, decreasing antioxidant reserves. In addition, this molecule can stimulate structural changes in the organ and negatively interfere with sperm number, motility and morphology. Therefore, the use of this drug can be said to have detrimental side effects on male fertility.

**KEYWORDS:** Testicles, Geldanamycin, Melatonin, Constant Illumination.

## 1 | INTRODUÇÃO

Toda forma de vida que se desenvolveu precisou se adaptar às variações do ciclo claro-escuro e por isso diz-se que houve uma necessidade evolutiva de ritmicidade. De acordo com sua frequência, esses ritmos podem ser classificados em circadianos, ultradianos e infradianos. Dentre estes, os mais estudados e mais frequentes nos organismos são os ritmos circadianos (circa = cerca de; diem = dia), que se ajustam às variações cíclicas do dia e da noite (GRUART et al., 2002; MOORE, 2013).

A luz é o principal zeitgebers, termo alemão que significa (o que doa ou marca o tempo), capaz de encarrilhar os nossos ritmos pois, na retina, possuímos os cones e bastonetes, células especializadas em detectar luz, bem como suas características de espectro e intensidade e, através do trato retino hipotalâmico (TRH), essa mensagem chega ao núcleo supraquiasmático (NSQ) (LE GATES et al., 2014). É sabido que ver a luz do sol no amanhecer pode elevar a pressão arterial e a glicemia em preparação para a rotina em animais diurnos. Não menos importante, o período do escuro também é essencial para a fisiologia adequada do organismo (VÁSQUEZ-RUIZ et al., 2014). A glândula pineal, que recebe inervação do NSQ, produz e libera melatonina na ausência do estímulo luminoso (REITER, 1991).

Dentre os processos sob controle circadiano encontram-se neurotransmissão, metabolismo, imunidade e sinalização endócrina, como da glândula pineal, da hipófise e da adrenal. A pineal é uma glândula localizada no encéfalo com aproximadamente 5 mm de comprimento, 1-4 mm de espessura e com peso de cerca de 100mg que recebe aferências do núcleo paraventricular (NPV) do hipotálamo. Esta glândula possui dois tipos celulares: células neurogliciais e, predominantemente, pinealócitos, cujo principal produto é o hormônio melatonina (WU; SWAAB, 2004). A melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina) é um hormônio secretado pela glândula pineal, cuja produção e concentração no corpo é sempre vinculada à noite – ritmo regulado pelos

sinais enviados do NSQ para o NPV e deste, para a pineal (CAJOCHEN, KRÄUCHI; WIRZ-JUSTICE, 2003).

Sabe-se que a alta produção desse hormônio é mantida durante a fase escura do ciclo claro/escuro, desde que não haja luz no ambiente, já que a luz durante a noite bloqueia a produção de melatonina (BRAINARD et al., 1983; SHALIN et al., 2013). Nos homens, a melatonina afeta a regulação reprodutiva de várias formas. Regula a secreção de GnRH e LH, a síntese de testosterona e a maturação testicular e atua como um potente depurador de radicais livres que é tanto lipofílico como hidrofílico, evita danos testiculares causados por toxinas ambientais ou inflamação (LI; ZHOU, 2015).

O testículo de mamíferos é um órgão suscetível a agentes tóxicos ambientais ou terapêuticos que comprometem a espermatogênese, e a análise dos túbulos seminíferos (parâmetros morfológicos e morfométricos) é uma estratégia simples para avaliar alterações nesse processo (PANNOCCHIA, 2008).

A geldanamicina (GA) pertencente à família das ansamicinas provenientes do metabolismo secundário de actinobactérias cuja função é atividade antitumoral. Embora o mecanismo exato de toxicidade testicular induzida por GA ainda não seja claramente entendido, o estresse oxidativo e a geração de espécies reativas de oxigênio (ROS) incluindo superóxido, peróxido de hidrogênio, oxigênio sintase e radical hidroxila têm sido implicados na fisiopatologia da toxicidade GA (PEDRAZA-CHAVERRÍ et al., 2004; HONG et al., 2006). Assim, o presente trabalho teve como objetivo analisar os efeitos da melatonina e geldanamicina nos testículos de ratos, assim como ação de ambas moléculas frente ao organismo.

## 2 | REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Testículos

O sistema reprodutor masculino é composto por um par de testículos, glândulas acessórias (vesículas seminais, próstata e glândulas bulbouretrais) e pênis. A função dupla do testículo é espermatogênese e a produção de hormônios sexuais esteroides, sendo a testosterona o principal hormônio produzido. Cada testículo possui um sistema de ductos (epidídimo, canal deferente, uretra). Nestes ductos ocorre a maturação, circulação e liberação de espermatozoides para o exterior (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2017).

A organização estrutural do testículo é altamente conservada entre os mamíferos e nela são encontrados dois compartimentos principais: tubular e o intertubular. No primeiro, responsável pela produção de espermatozoides, encontram-se os túbulos seminíferos, os quais conectam-se através de duas extremidades à rede testicular ou *rete testis*, localizada na região do mediastino testicular. A parede dos túbulos seminíferos é constituída por várias camadas de células denominadas de epitélio

germinativo ou epitélio seminífero o qual é envolvido por uma túnica própria e uma membrana basal. Na camada mais interna da túnica própria os fibroblastos e fibras colágenas, encontramos aderida a lâmina basal, as células peritubulares mióides, com morfologia pavimentosa e contráteis, características de células musculares lisas. As células intersticiais ou de Leydig se situam nessa túnica própria e ocupam maior parte do espaço entre os túbulos seminíferos (RUSSELL et al., 1990; FRANÇA; RUSSELL, 1998; PELLETIER et al., 2003; JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2017).

Dois tipos celulares de origem embriológica diferentes estão presentes no epitélio seminífero: as células de Sertoli e as células germinativas ou espermatogênicas. As células de Sertoli possuem origem somática e são elementos essenciais para a produção de espermatozoides. Elas são piramidais, sendo que a sua superfície basal adere a lâmina basal dos túbulos e suas extremidades apicais estão no lúmen dos túbulos. Esta possui como função: suporte, proteção e suprimento nutricional dos espermatozoides em desenvolvimento, fagocitose, secreção, produção de hormônio antimulleriano e barreira hematotesticular. As células da linhagem germinativas ou espermatogênicas, possui a função de se diferenciarem em espermatozoides e se dispõem em 4 a 8 camadas dispostas de forma concêntrica, o que faz com que as células imaturas fiquem próximas da membrana basal em outro compartimento: o basal (CB), e as mais maduras, no adluminal (CA) que termina no lúmen do túbulo seminífero. Originando-se do saco vitelino do embrião, por volta do 4º semana de vida fetal um pequeno grupo de células denominadas germinativas primordiais migram do saco vitelino para a crista gonadal em desenvolvimento. Neste local as células proliferam e colonizam a gônada, originando as espermatogônias (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2017).

Já o compartimento intertubular é constituído de vasos sanguíneos e linfáticos, nervos, células e fibras do tecido conjuntivo, macrófagos, mastócitos e células de Leydig. Estas últimas produzem a testosterona, hormônio masculino responsável pelo aparecimento das características sexuais secundárias masculinas e pela manutenção da espermatogênese nos animais sexualmente maduros (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2017). No lúmen tubular encontram-se o fluido secretado pelas células de Sertoli, com função do transporte dos espermatozoides e maturação espermática e os espermatozoides (FRANÇA; RUSSELL, 1998).

A espermatogênese é um processo cíclico altamente organizado e complexo que ocorre nos túbulos seminíferos e passa por três fases essenciais: a primeira, a proliferativa, em que as células sofrem sucessivas e rápidas divisões mitóticas; a segunda, a meiótica ou espermatocitária, na qual o material genético dos espermatócitos é duplicado, recombinado e segregado; por fim, a espermiogênica, em que células haploides (espermátides) se diferenciam em espermatozoides, células altamente especializadas e estruturalmente equipadas para alcançar e fertilizar o oócito (PELLETIER et al., 2003).

## 2.2 Testículos e melatonina

A melatonina possui um papel na proteção testicular (LI; ZHOU, 2015). Além de seu papel na regulação da liberação de hormônio pelo hipotálamo e hipófise em animais machos, a melatonina também pode afetar testículos diretamente ligando-se a receptores específicos. Experimentos de RT-PCR mostraram que tanto o receptor de melatonina 1 (MT1) receptor de melatonina 2 (MT2) foram expressos nos testículos de juvenis e ratos adultos (IZZU; FRANCESCO; FERRARA et al.,2010). Há evidências de esta desempenha um papel protetor no desenvolvimento testicular por seu efeito antioxidante o que ajuda a proteger os testículos dos danos ambientais, dos efeitos colaterais da terapia do câncer e outras moléculas tóxicas. Segundo Pieri et al. (1994), a melatonina é um potente antioxidante e mostrou-se mais eficaz na remoção de radicais do que a vitamina E.

Curiosamente, a melatonina também pode ser usada para prevenir danos oxidativos nos testículos induzidos por radiação eletromagnética (OKSAY et al. 2012), disfunções reprodutivas masculinas associadas com condições patológicas e também frente a exposição a substâncias tóxicas (ROCHA et al., 2015).

A torção testicular é uma forma de trauma genital que ocorre com frequência durante o período peripuberal. Deve ser diagnosticada com precisão e rapidez, a fim de evitar danos decorrentes de produção hormonal anormal, subfertilidade e potencialmente até mesmo infertilidade completa (WOODRUFF et al.,2010). Estudos em modelos animais mostraram que o dano causado pela torção testicular está relacionado com a duração isquemia-reperfusão (I / R) (UGURALP et al.,2005). Os efeitos patológicos desse trauma são em grande parte devido à formação de espécies reativas de oxigênio (ERO) durante isquemia-reperfusão (WEI et al.,2013). ERO pode causar danos no DNA, comprometimento da função proteica e peroxidação de lipídios (MYLONAS; KOURETAS,1999). Os testículos de mamíferos são ricos em ácidos graxos poli-insaturados que são lidos por ERO (KOEBERLE et al.,2012).

Vários estudos mostraram que os antioxidantes são eficazes na redução do dano causado pela torção testicular devida à sua capacidade de “limpar” o excesso de ERO. A melatonina tem um caráter anfífilo passando rapidamente através das membranas celulares e também é um potente antioxidante endógeno (YANG; SUN; YI et al.,2014) podendo também ser tomado de forma exógena com segurança (ROCHA et al., 2015). O tratamento com 50 mg / kg de melatonina reduziu significativamente os níveis de indicadores de stress oxidativo e da peroxidação lipídica em um modelo de rato de torção testicular (PARLAKTAS; ATILGAN; OZYURT et al.,2014). Análises histopatológicas revelaram que as secções de tecido dos testículos de ratos com torções induzidas continham resíduos de rompimento citoplasmáticos de espermatozoides e grandes estruturas semelhantes a vacúolos, enquanto secções de um grupo tratado com melatonina com lesões de torção induzidas na mesma exibiram microestruturas semelhantes às do controle não lesionado (KANTER, 2010).

Em um modelo de rato com uma varicocele induzida artificialmente, o tratamento com melatonina reduziu a gravidade do dano sofrido pelo epitélio e túbulos seminíferos, aumentando a atividade das enzimas antioxidantes e reduzindo os níveis de óxido nítrico (NO), o que pode prejudicar a função espermática (SEMERCIOZ et al.,2003). A melatonina também pode aumentar a capacidade de resposta das células de Sertoli à FSH durante o desenvolvimento testicular, o que pode ajudar a prevenir danos nos testículos (HEINDEL et al.,1984).

Vários intoxicantes ambientais também foram mostrados por causar danos reprodutivos, aumentando os níveis de estresse oxidativo nos testículos. A exposição à di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) causa uma redução nos pesos do corpo e dos testículos. O DEHP também reduziu o número de espermatogônias, espermátocitos primários e células de Sertoli, bem como a vitalidade espermática e a motilidade progressiva; esses efeitos tóxicos foram associados a alterações nos níveis séricos de hormônios. A melatonina melhorou as alterações induzidas pelo DEHP nos níveis hormonais, no número de células de Sertoli, na espermatogônia e na viabilidade e motilidade dos espermatozoides (BAHRAMI; NOSRAT et al.,2018).

Acredita-se que a melatonina melhore os perfis lipídicos na atividade antioxidante e tenha papel regulador no metabolismo do colesterol, ambos podem ser importantes para a fisiologia testicular (AGIL, 2011). Nos homens, má qualidade do sêmen foi observada em alguns pacientes com hiperlipidemia (MUMFORD et al., 2014). Demonstrou-se que a melatonina protege eficazmente contra o danos induzidos por hiperlipidemia em camundongos machos alimentados por uma dieta rica em gordura (ZHANG, LV, JIA, HUANG, 2012), e observações clínicas indicam que homens inférteis com motilidade espermática reduzida, leucocitospermia, varicocele e azoospermia não obstrutiva, todos exibem níveis de melatonina anormalmente baixos, que pode estar ligada à variação circadiana nas concentrações de gonadotrofinas e melatonina no plasma ou plasma seminal (AWAD; HALAWA; MOSTAFA; ATTA, 2006).

Além disso, ações diretas de melatonina em células somáticas do testículo foram descritas. As células de Leydig sintetizam e secretam testosterona e são reguladas pelas células de Sertoli. Esses dois tipos de células podem trabalhar juntos para regular a produção de andrógenos testiculares. Estudos têm mostrado que a síntese de andrógenos das células de Leydig pode ser dramaticamente aumentada pelas células de Sertoli na presença de melatonina, que pode regular a função secretora das células de Leydig e Sertoli. No entanto, o mecanismo molecular da produção de andrógeno de células de Leydig regulada pela melatonina via células de Sertoli ainda não está claro (FRUNGIERI et al.,2017; YU; DENG; SHOU-LONG et al., 2018; KUN et al.,2018). A melatonina atua como um modulador local da atividade endócrina nas células de Leydig. Nas células de Sertoli, a melatonina influencia o crescimento celular, a proliferação, o metabolismo energético e o estado de oxidação e, conseqüentemente, pode regular a esteroidogênese e espermatogênese. Estes dados identificam a melatonina como uma molécula essencial na regulação da fisiologia testicular (isto é, esteroidogênese,

espermatogênese). Estes estudos sugerem, melatonina como uma molécula chave na regulação da esteroidogênese (FRUNGIERI et al.,2017; YU; DENG; SHOU-LONG et al., 2018; KUN et al.,2018).

### 2.3 Testículos e geldamicina

A geldanamicina (GA) pertencente à família das ansamicinas provenientes do metabolismo secundário de actinobactérias é um potente agente anticancerígeno, exercendo atividade antitumoral em uma infinidade de modelos pré-clínicos, produzido por *Streptomyces hygroscopicus* que se liga ao sítio de ligação do ATP da proteína de choque 90 (HSP90) e inibe atividade dependente de ATP que são críticas para suas interações com várias proteínas oncogênicas, necessárias para a transdução de sinal e transcrição durante a tumorigênese. Portanto, a GA e seus análogos são considerados anticancerígenos e potenciais agentes quimioterápicos (OCHEL et al., 2001; HONG, 2009).

Duas principais isoformas citoplasmáticas de HSP90 existem em células eucarióticas. Entre estes dois, HSP90 $\alpha$  é uma forma induzível enquanto HSP90 $\beta$  é uma forma constitutiva (SREEDHAR et al., 2004; TAIPALE et al., 2010). Em espermatozoides humanos capacitados, a HSP90 $\alpha$  foi encontrada principalmente em envelope nuclear residual, e a isoforma HSP90 $\beta$  foi maior nos flagelos. A inibição da HSP90 pela geldanamicina ou 17-AAG não afetou a motilidade basal, mas suprimiu a motilidade progressiva mediada pela progesterona, a hiperativação e a reação acrossômica (SAGARE-PATIL; VRUSHALI et al.,2017).

O fato de um anel quinônico fazer parte da molécula do GA levou ao início de estudos detalhados sobre a geração de radicais livres intracelulares através do ciclo redox. Foi demonstrado que o tratamento de células eucarióticas com GA na verdade causa a formação de radicais livres. No entanto, isso só pôde ser observado em altas concentrações desta, como em 100  $\mu$ M, enquanto os mesmos pesquisadores - como outros mais tarde - encontraram efeitos citotóxicos na faixa nanomolar (BENCHEKROUN et al. 1994b).

Geldanamicina têm efeitos negativos sobre a arquitetura dos testículos e danos às células germinais em ratos. A administração desta reduziu a quantidade de células germinativas primordiais no embrião de camundongo. GA induz um estado de estresse oxidativo nos testículos, aumentando a formação de radicais livres e a peroxidação lipídica, e diminuindo as reservas de antioxidantes. Essas alterações bioquímicas se manifestam como alterações estruturais e citotóxicas nos testículos (NARAYANA; KILARKAJE, 2008; LEJONG et al., 2018). A geldanamicina induziu modificações estruturais, como descamação do epitélio seminífero, vacúolos e lacunas no epitélio, picnose nuclear e alterações atróficas em alguns túbulos (KILARKAJE, 2008; KHAKI et al., 2009). Assim como depleção de células germinativas, necrose de células germinativas, especialmente em espermatogônias, células de Leydig, apresentando

um espaço anormal entre células de sertoli vizinhas, as mitocôndrias apresentaram-se sem cristas e vacuolizadas. Além disso, a GA também afeta os espermatozoides, afetando seu número, motilidade e morfologia (NARAYANA, KILARKAJE, 2008). Portanto, recomenda-se que o uso desta droga tenha efeitos colaterais prejudiciais na fertilidade masculina (KHAKI; ARASH, et al., 2009).

## REFERÊNCIAS

- Agil A, Navarro-Alarcón M, Ruiz R, Abuhamadah S, El-Mir MY, Vázquez GF. **Beneficial effects of melatonin on obesity and lipid profile in young Zucker diabetic fatty rats.** J Pineal Res, 2011; 50:207–12.
- Amann, R. P.; Almquist, J. O. **Reproductive Capacity of Dairy Bulls. VIII. Direct and Indirect Measurement of Testicular Sperm Production**1, 2, 3. Journal of Dairy Science, v. 45, n. 6, p. 774-781, 1962.
- Awad H, Halawa F, Mostafa T, Atta H. **Melatonin hormone profile in infertile males.** 599 Int J Androl 2006; 29:409–13.
- Bahrami, Nosrat et al. **Evaluating the protective effects of melatonin on di (2-ethylhexyl) phthalate-induced testicular injury in adult mice.** Biomedicine & Pharmacotherapy, v. 108, p. 515-523, 2018.
- Brainard GC, Richardson BA, King TS, Matthews SA, Reiter RJ. **The suppression of pineal melatonin content and N-acetyltransferase activity by different light irradiances in the Syrian hamster: a dose-response relationship.** Endocrinology. 1983 Jul; 113(1):293-6.
- Cajochen, C.; Kräuchi, K.; Wirz-Justice, A. **Role of Melatonin in the Regulation of Human Circadian Rhythms and Sleep.** Journal of Neuroendocrinology, 15 (4), p 432–437, abril 2003.
- Deng, Shou-Long et al. **Melatonin promotes sheep Leydig cell testosterone secretion in a co-culture with Sertoli cells.** Theriogenology, v. 106, p. 170-177, 2018.
- França, L.R.; Russell, L.D. **The testis of domestic mammals.** In: MARTÍNEZ-GARCIA, F.; REGADERA, J., (Ed.). Male reproduction: a multidisciplinary overview. España: Churchill Communications Europe España, 1998. p.197- 219.
- Frungieri, Mónica; Calandra, Ricardo; Rossi, Soledad. **Local actions of melatonin in somatic cells of the testis.** International journal of molecular sciences, v. 18, n. 6, p. 1170, 2017.
- Heindel JJ, Jackson FL, Berkowitz AS. **Role of the pineal in the alteration of hamster Sertoli cell responsiveness to FSH during testicular regression.** J Androl 1984; 5:211–5
- Hong, G. et al. **Medium optimization for the production of avermectin B1a by Streptomyces avermitilis 14-12. A using response surface methodology.** Bioresource Technology, v. 100, n. 17, p. 4012-4016, 2009.
- Izzo G, Francesco A, Ferrara D, et al. **Expression of melatonin (MT1, MT2) and 473 melatonin-related receptors in the adult rat testes and during development.** Zygote 474 2010; 18:257–64.
- Junqueira, L. C. U.; Carneiro, J. **Histologia Básica: Texto e Atlas.** 13.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017. 412p

- Kanter M. **Protective effects of melatonin on testicular torsion/detorsion-induced ischemia–reperfusion injury in rats.** *Exp Mol Pathol* 2010; 89:314–20.
- Khaki A, Fathiazad F, Nouri M, Khaki AA, Ozanci CC. et al. **The effects of ginger on spermatogenesis and sperm parameters of rat.** *Iran J Reprod Med.* 2009;7(1):7–12.
- Kilarkaje N. **An aminoglycoside antibiotic gentamycin induces oxidative stress, reduces antioxidant reserve and impairs spermatogenesis in rats.** *J Toxicol Sci.* 2008;33(1):85–96
- Koeberle A, Shindou H, Harayama T, Yuki K, Shimizu T. **Polyunsaturated fatty acids are incorporated into maturing male mouse germ cells by lysophosphatidic acid acyltransferase 3.** *FASEB J* 2012; 26:169–80.
- LeGates TA, Fernandez DC, Hattar S. **Light as a central modulator of circadian rhythms, sleep and affect.** *Nat Rev Neurosci.* 2014 Jul;15(7):443–54.
- Lejong, M. et al. **Geldanamycin administration reduces the amount of primordial germ cells in the mouse embryo.** *Morphologie*, 2018.
- Moore RY. **The suprachiasmatic nucleus and the circadian timing system.** *Prog Mol Biol Transl Sci.* 119:1–28, 2013.
- Mumford SL, Kim S, Chen Z, Gore-Langton RE, Boyd Barr D, Buck Louis GM. **Lipid concentrations and semen quality: the LIFE study.** *Andrology* 2014; 2:408–15.
- Narayana, Kilarkaje. **An aminoglycoside antibiotic gentamycin induces oxidative stress, reduces antioxidant reserve and impairs spermatogenesis in rats.** *The Journal of toxicological sciences*, v. 33, n. 1, p. 85-96, 2008.
- Ochel, Hans-Joachim; Eichhorn, Kai; Gademann, Günther. **Geldanamycin: the prototype of a class of antitumor drugs targeting the heat shock protein 90 family of molecular chaperones.** *Cell stress & chaperones*, v. 6, n. 2, p. 105, 2001.
- Pannocchia, M., Borella, M., Martins, A., Meire, J. y da, C. **Estratégia efetiva de fixação do testículo de ratos Wistar para avaliar os parâmetros morfológicos e morfométricos do epitélio seminífero.** *ConScientiae Saúde.* 7 (2): 227-233,2008.
- Parlaktas BS, Atilgan D, Ozyurt H, et al. **The biochemical effects of ischemia–reperfusion injury in the ipsilateral and contralateral testes of rats and the protective role of melatonin.** *Asian J Androl* 2014; 16:314–8
- Pelletier MR, Vitale LM. **Las uniones oclusivas de las barreras hematotisulares del testículo, epidídimo y conducto deferente.** *Sociedad Argentina de Andrologia.* Dec. 2003; Buenos Aires; 12(4): 53-72.
- Pieri C, Marra M, Moroni F, Recchioni R, Marcheselli F. **Melatonin: a peroxy radical scavenger more effective than vitamin E.** *Life Sci* 1994;55:271–6.
- Reiter RJ. **Melatonin: the chemical expression of darkness.** *Mol Cell Endocrinol.* 1991 Aug; 79(1-3):C153-8. Review.
- Rocha, C. S. et al. **Melatonin and male reproductive health: relevance of darkness and antioxidant properties.** *Current molecular medicine*, v. 15, n. 4, p. 299-311, 2015.
- Russell, L.D.; Ettlín, R.A.; Sinha Hikim, A.P. et al. **Histological and histopathological evaluation of the testis.** 1. Clearwater, Fla.: Cache River Press, 1990. 286p.

- Russell, Lonnie D.; De França, Luiz Renato. **Building a testis. Tissue and Cell**, v. 27, n. 2, p. 129-147, 1995.
- Semercioz A, Onur R, Ogras S, Orhan I. **Effects of melatonin on testicular tissue nitric oxide level and antioxidant enzyme activities in experimentally induced left varicocele**. *Neuro Endocrinol Lett* 2003; 24:86–90.
- Sreedhar AS, Kalmár E., Csermely P, Shen YF. **Isoformas de Hsp90: funções, expressão e importância clínica**. *FEBS Lett.* 2004; 562: 11-5.
- Taipale M, Jarosz DF e Lindquist S. **HSP90 no centro da homeostase protéica: percepções mecanicistas emergentes**. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2010; 11: 515-28.
- Uguralp S, Mizrak B, Bay Karabulut A. **Resveratrol reduces ischemia reperfusion 548 injury after experimental testicular torsion**. *Eur J Pediatr Surg* 2005; 15:114–9.
- Vásquez-Ruiz S, Maya-Barrios JA, Torres-Narváez P, Vega-Martínez BR, Rojas-Granados A, Escobar C, Angeles-Castellanos M. **A light/dark cycle in the NICU accelerates body weight gain and shortens time to discharge in preterm infants**. *Early Hum Dev.* 2014 Sep;90(9):535- 40.
- Wei SM, Yan ZZ, Zhou J. **Involvement of reactive oxygen species and TATA box-binding protein-related factor 2 in testicular torsion/detorsion-induced injury**. *Urology* 2013;81: e9-14.
- Woodruff DY, Horwitz G, Weigel J, Nangia AK. **Fertility preservation following torsion and severe ischemic injury of a solitary testis**. *Fertil Steril* 2010;94:e4–5.
- Wu, Y.H.; Swaab, D.F. **The human pineal gland and melatonin in aging and alzheimer’s disease**. *J Pineal Res.*, 38 (3), p. 145-152, abr. 2005.
- Yang Y, Sun Y, Yi W, et al. **A review of melatonin as a suitable antioxidant against myocardial ischemia–reperfusion injury and clinical heart diseases**. *J Pineal Res.* 2014; 57:357–66.
- Zhang K, Lv Z, Jia X, Huang D. **Melatonin prevents testicular damage in hyperlipidaemic 597 mice**. *Andrologia* 2012; 44:230–6.

## ÍNDICE REMISSIVO

### A

Adesão 6, 16, 36, 37, 40, 43, 51, 53, 99, 102, 135, 141, 153, 157, 158, 159, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 169, 173, 179  
AIDS 33, 72, 107, 108, 109, 110, 111, 114, 115, 137  
Allium sativum 193, 194, 195, 198  
Anfetaminas 22, 23, 24, 25, 26, 27, 29, 31, 32, 33, 34  
Antibióticos 6, 70, 176, 179, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 194, 198  
Anticoagulante 46, 48, 49  
Anti-hipertensivos 36, 40, 41, 42, 92, 177  
Antineoplásicos 97, 98, 99, 102  
Área de Atuação Profissional 146, 149  
Assistência à saúde 66, 97, 100, 101, 137, 178  
Assistência Farmacêutica 47, 54, 55, 56, 57, 58, 60, 61, 127, 129, 133, 134, 135, 138, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 147, 151, 152, 153, 154, 155, 169, 175, 177, 179, 180, 199  
Atenção básica a saúde 54, 56, 58  
Automedicação 129, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 172, 174, 175, 176, 179, 180, 181, 194  
Azitromicina 193, 194, 195, 196, 197, 198

### B

Bactéria 5, 7, 183, 190, 194, 196, 197, 198

### C

Cafeína 23, 24, 25, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33  
Coenzima Q10 73, 74, 75, 76, 77, 80, 82, 83  
Colesterol 73, 74, 75, 76, 77, 78, 81, 82, 122  
Consumo de alimentos 23

### D

Diabetes mellitus 33, 73, 74, 83, 157, 158, 159, 160, 162, 167, 174, 178

### E

Efeitos Colaterais 62, 63, 65, 67, 70, 71, 80, 117, 121, 124, 135, 141, 175, 177, 178, 187, 189  
Envelhecimento populacional 169, 170, 173, 180  
Escherichia coli 4, 193, 194, 195, 196, 197, 198  
Estatinas 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83  
Estimulantes do Sistema Nervoso Central 23, 32  
Etiologia 2, 11, 12, 13, 17, 19, 71, 101, 184

### F

Farmacêutico 19, 35, 36, 37, 38, 40, 43, 44, 45, 46, 47, 50, 51, 54, 58, 59, 60, 61, 63, 72, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 110, 127, 129, 130, 131, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139,

140, 142, 143, 144, 145, 146, 148, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 169, 175, 177, 179, 180, 182

Farmacodinâmica 11, 12, 18, 50, 173, 182, 183, 185

Farmacoterapia 2, 3, 42, 43, 44, 46, 47, 52, 58, 97, 98, 99, 100, 102, 143, 177, 184

## G

Geldanamicina 116, 117, 119, 123

## H

Hemostasia 45, 46, 48, 51

Hipertensão Arterial Sistêmica 35, 36, 37, 38, 44, 158, 163

HIV 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 130

## I

Idoso 44, 145, 158, 169, 171, 172, 173, 174, 178, 179, 180

Iluminação Constante 117

Inflamação 4, 7, 11, 12, 13, 17, 20, 21, 119

## M

Medicamento 3, 4, 14, 17, 19, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 43, 45, 46, 47, 50, 51, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 63, 64, 65, 71, 88, 90, 91, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 127, 129, 132, 134, 135, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 158, 159, 161, 163, 164, 165, 166, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 184, 188, 194, 195, 197, 199

Melatonina 116, 117, 118, 119, 121, 122, 123

Meningite 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7

Miocardite 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20

## O

Oncologia 97, 99, 100, 101, 102, 104, 105, 106

## P

Patogenia 2, 11, 12, 13, 21

Pericardite 10, 11, 12, 13, 16, 17, 18, 19, 20

Pílula do dia Seguinte 62, 63, 64, 65, 72

Promoção da assistência farmacêutica na atenção básica 54, 56

## S

Saúde 3, 4, 7, 8, 10, 20, 22, 23, 24, 25, 31, 32, 33, 35, 37, 38, 40, 43, 44, 45, 46, 47, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 72, 73, 75, 83, 85, 86, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 109, 110, 115, 116, 125, 127, 129, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 162, 163, 165, 166, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 191, 193, 194, 199

Saúde do Trabalhador 23

Saúde Pública 8, 23, 32, 33, 44, 46, 51, 60, 61, 72, 91, 95, 100, 129, 136, 137, 141, 143, 144, 145, 146, 149, 151, 154, 156, 175, 183

Staphylococcus aureus 191, 193, 194, 195, 196, 197, 198

## T

Terapêutica medicamentosa 2, 37, 73, 75, 167

Terceira Idade 108, 110, 115, 172, 175, 176, 178

Testículos 116, 117, 119, 121, 122, 123

Tratamento Farmacológico 36, 38, 73, 76, 146, 148, 159

## U

Unidade Básica de Saúde 58, 72, 144, 146, 155

Uso Abusivo 62, 63, 96, 145, 183

Uso racional de medicamentos 43, 54, 55, 57, 58, 60, 61, 134, 138, 140, 141, 142, 144, 145, 154, 155, 171, 176, 179, 180, 199

 **Atena**  
Editora

**2 0 2 0**