

NOVOS PARADIGMAS DE ABORDAGEM NA BIOMEDICINA CONTEMPORÂNEA

CLAUDIANE AYRES
(ORGANIZADORA)



NOVOS PARADIGMAS DE ABORDAGEM NA BIOMEDICINA CONTEMPORÂNEA

CLAUDIANE AYRES
(ORGANIZADORA)



Atena
Editora

Ano 2020

2020 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do Texto © 2020 Os autores

Copyright da Edição © 2020 Atena Editora

Editores: Prof^a Dr^a Antonella Carvalho de Oliveira

Diagramação: Lorena Prestes

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

Prof^a Dr^a 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^a Dr^a Angeli Rose do Nascimento – Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

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^a Dr^a Cristina Gaio – Universidade de Lisboa

Prof^a Dr^a 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

Prof. Dr. Gustavo Henrique Cepolini Ferreira – Universidade Estadual de Montes Claros

Prof^a Dr^a Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionale delle Figlie di Maria Ausiliatrice

Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense

Prof^a Dr^a Keyla Christina Almeida Portela – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Mato Grosso

Prof^a Dr^a Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins

Prof. Dr. Luis Ricardo Fernandes da Costa – Universidade Estadual de Montes Claros

Prof^a Dr^a Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte

Prof. Dr. Marcelo Pereira da Silva – Universidade Federal do Maranhão

Prof^a Dr^a Miranilde Oliveira Neves – Instituto de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará

Prof^a Dr^a Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa

Prof^a Dr^a Rita de Cássia da Silva Oliveira – Universidade Estadual de Ponta Grossa

Prof^a Dr^a Sandra Regina Gardacho Pietrobon – Universidade Estadual do Centro-Oeste

Prof^a Dr^a 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

Prof^a Dr^a 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
Prof. Dr. Cleberton Correia Santos – Universidade Federal da Grande Dourados
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
Profª Drª Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira
Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof. Dr. Fernando José Guedes da Silva Júnior – Universidade Federal do Piauí
Profª Drª Gabriela Vieira do Amaral – Universidade de Vassouras
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
Profª Drª Iara Lúcia Tescarollo – Universidade São Francisco
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
Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas
Profª Drª Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
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 Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora
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
Prof^a Dr^a 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^a Dr^a Luciana do Nascimento Mendes – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Marcelo Marques – Universidade Estadual de Maringá
Prof^a Dr^a Neiva Maria de Almeida – Universidade Federal da Paraíba
Prof^a Dr^a Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista

Conselho Técnico Científico

Prof. Me. Abrãao Carvalho Nogueira – Universidade Federal do Espírito Santo
Prof. Me. Adalberto Zorzo – Centro Estadual de Educação Tecnológica Paula Souza
Prof. Me. Adalto Moreira Braz – Universidade Federal de Goiás
Prof. Dr. Adaylson Wagner Sousa de Vasconcelos – Ordem dos Advogados do Brasil/Seccional Paraíba
Prof. Me. André Flávio Gonçalves Silva – Universidade Federal do Maranhão
Prof^a Dr^a Andreza Lopes – Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento Acadêmico
Prof^a Dr^a Andrezza Miguel da Silva – Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia
Prof. Dr. Antonio Hot Pereira de Faria – Polícia Militar de Minas Gerais
Prof^a Ma. Bianca Camargo Martins – UniCesumar
Prof^a Ma. Carolina Shimomura Nanya – Universidade Federal de São Carlos
Prof. Me. Carlos Antônio dos Santos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Ma. Cláudia de Araújo Marques – Faculdade de Música do Espírito Santo
Prof^a Dr^a Cláudia Taís Siqueira Cagliari – Centro Universitário Dinâmica das Cataratas
Prof. Me. Daniel da Silva Miranda – Universidade Federal do Pará
Prof^a Ma. Daniela da Silva Rodrigues – Universidade de Brasília
Prof^a Ma. Dayane de Melo Barros – Universidade Federal de Pernambuco
Prof. Me. Douglas Santos Mezacas – Universidade Estadual de Goiás
Prof. Dr. Edwaldo Costa – Marinha do Brasil
Prof. Me. Eduardo Gomes de Oliveira – Faculdades Unificadas Doctum de Cataguases
Prof. Me. Eliel Constantino da Silva – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita
Prof. Me. Euvaldo de Sousa Costa Junior – Prefeitura Municipal de São João do Piauí
Prof^a Ma. Fabiana Coelho Couto Rocha Corrêa – Centro Universitário Estácio Juiz de Fora
Prof. Dr. Fabiano Lemos Pereira – Prefeitura Municipal de Macaé
Prof. Me. Felipe da Costa Negrão – Universidade Federal do Amazonas
Prof^a Dr^a Germana Ponce de Leon Ramírez – Centro Universitário Adventista de São Paulo
Prof. Me. Gevair Campos – Instituto Mineiro de Agropecuária
Prof. Dr. Guilherme Renato Gomes – Universidade Norte do Paraná
Prof. Me. Gustavo Krahl – Universidade do Oeste de Santa Catarina
Prof. Me. Helton Rangel Coutinho Junior – Tribunal de Justiça do Estado do Rio de Janeiro
Prof^a Ma. Jaqueline Oliveira Rezende – Universidade Federal de Uberlândia
Prof. Me. Javier Antonio Albornoz – University of Miami and Miami Dade College
Prof^a Ma. Jéssica Verger Nardeli – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho
Prof. Me. Jhonatan da Silva Lima – Universidade Federal do Pará
Prof. Me. José Luiz Leonardo de Araujo Pimenta – Instituto Nacional de Investigación Agropecuaria Uruguay
Prof. Me. José Messias Ribeiro Júnior – Instituto Federal de Educação Tecnológica de Pernambuco

Profª Ma. Juliana Thaisa Rodrigues Pacheco – Universidade Estadual de Ponta Grossa
 Profª Drª Kamilly Souza do Vale – Núcleo de Pesquisas Fenomenológicas/UFPA
 Profª Drª Karina de Araújo Dias – Prefeitura Municipal de Florianópolis
 Prof. Dr. Lázaro Castro Silva Nascimento – Laboratório de Fenomenologia & Subjetividade/UFPR
 Prof. Me. Leonardo Tullio – Universidade Estadual de Ponta Grossa
 Profª Ma. Lilian Coelho de Freitas – Instituto Federal do Pará
 Profª Ma. Liliani Aparecida Sereno Fontes de Medeiros – Consórcio CEDERJ
 Profª Drª Lívia do Carmo Silva – Universidade Federal de Goiás
 Prof. Me. Lucio Marques Vieira Souza – Secretaria de Estado da Educação, do Esporte e da Cultura de Sergipe
 Prof. Me. Luis Henrique Almeida Castro – Universidade Federal da Grande Dourados
 Prof. Dr. Luan Vinicius Bernardelli – Universidade Estadual do Paraná
 Prof. Dr. Michel da Costa – Universidade Metropolitana de Santos
 Prof. Dr. Marcelo Máximo Purificação – Fundação Integrada Municipal de Ensino Superior
 Prof. Me. Marcos Aurelio Alves e Silva – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de São Paulo
 Profª Ma. Marileila Marques Toledo – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
 Prof. Me. Ricardo Sérgio da Silva – Universidade Federal de Pernambuco
 Prof. Me. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados
 Profª Ma. Renata Luciane Polsaque Young Blood – UniSecal
 Profª Ma. Solange Aparecida de Souza Monteiro – Instituto Federal de São Paulo
 Prof. Me. Tallys Newton Fernandes de Matos – Faculdade Regional Jaguaribana
 Prof. Dr. Welleson Feitosa Gazel – Universidade Paulista

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)	
N945	<p>Novos paradigmas de abordagem na biomedicina contemporânea [recurso eletrônico] / Organizadora Claudiane Ayres. – Ponta Grossa, PR: Atena, 2020.</p> <p>Formato: PDF Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader. Modo de acesso: World Wide Web. Inclui bibliografia ISBN 978-65-5706-055-1 DOI 10.22533/at.ed.551202205</p> <p>1. Biomedicina contemporânea. I. Ayres, Claudiane. CDD 610.69</p>
Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422	

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

APRESENTAÇÃO

A **Biomedicina** se caracteriza como uma profissão que atua na área científica da *Biologia e da Medicina*, principalmente desenvolvendo pesquisas relacionadas a doenças humanas e elementos ambientais, capazes de contribuir para a melhoria na área da saúde. A biomedicina busca, através de análises laboratoriais, compreender as causas, consequências e sintomas de doenças que comprometem a saúde da população e dessa forma, contribui para o desenvolvimento de mecanismos para alcançar o diagnóstico e aprimorar os tratamentos.

O profissional biomédico é capaz de atuar em diversos campos, como: análise ambiental, análise bromatológica, análises clínicas, biomedicina estética, biologia molecular, biotecnologia, diagnóstico por imagem, hematologia, imunologia, parasitologia, patologia, saúde pública, genética e terapias gênicas, além de viabilizar terapias de inseminação artificial, participando de todas as fases do procedimento; auxiliar nas causas ambientais, analisando a presença de agentes químicos ou biológicos na natureza, detectando casos de contaminação e poluição do meio ambiente, dentre outras inúmeras possibilidades e formas de atuação profissional.

Pensando em todas as possibilidades e atualizações que envolvem a abordagem da Biomedicina, a editora Atena lança o e-book “NOVOS PARADIGMAS DE ABORDAGEM NA BIOMEDICINA CONTEMPORÂNEA”, que traz 06 artigos capazes de fundamentar e evidenciar a atuação do profissional biomédico nas suas diversas áreas de trabalho.

Convido-te a conhecer as diversas possibilidades que envolvem essa profissão tão abrangente.

Aproveite a leitura!

Claudiane Ayres

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1	1
AVALIAÇÃO DE MICRONÚCLEO EM PROFISSIONAIS DE SAÚDE EXPOSTOS A RESÍDUOS DE GASES ANESTÉSICOS: UMA REVISÃO	
Denilson de Araújo e Silva	
Emanuel Alexandher de Sousa Sampaio	
José Nilton de Araújo Gonçalves	
Lucibel Albuquerque de Andrade	
Felipe Dantas de Lira	
Thais Maria Sousa Andrade	
Francisco Sylvestre Miranda Melo	
Letícia Moura Luz	
Vitória Almeida de Freitas	
Higor Braga Cartaxo	
Adriano José Vieira de Sousa	
Mariana Silva Alves	
DOI 10.22533/at.ed.5512022051	
CAPÍTULO 2	8
FEBRE AMARELA: REINCIDÊNCIA DE SURTOS EM ÉPOCAS SAZONAIS	
Nathália Miranda Feitosa Torres	
Amanda Torres Nunes	
Manuel Henrique de Sousa Cunha	
Vitória Assis Lima	
Victória Hellen Machado Pereira Lima	
Darlyane Pereira Feitosa da Silva	
Michaelly de Lira Silva	
Inara Rodrigues de Oliveira	
Jean Souza Vasconcelos	
Tayna Manfrin Galvão	
Kassy Lenno Sousa Dantas	
Sárvia Leão de Aquino	
DOI 10.22533/at.ed.5512022052	
CAPÍTULO 3	19
MEDIADORES INFLAMATÓRIOS E MARCADORES BIOQUÍMICOS NA MUCOSITE INTESTINAL	
João Antônio Leal de Miranda	
Lázaro de Sousa Fideles	
Amanda Alves Feitosa	
Isabel Cabral Gonçalves	
Camila Bantim da Cruz Diniz	
Ígor Santhiago de Oliveira Costa Ribeiro	
Jefferson Almeida Rocha	
Mikael Leandro Duarte de Lima Tolentino	
Cleidivan Afonso de Brito	
Maria Lucianny Lima Barbosa	
Claudio Silva Teixeira	
Gilberto Santos Cerqueira	
DOI 10.22533/at.ed.5512022053	

CAPÍTULO 435

PATOLOGIAS DERIVADAS DE ERROS DE TRANSCRIÇÃO E TRADUÇÃO DO RNA TENDO COMO BASE O CÂNCER

Nathália Miranda Feitosa Torres
Tatiani da Silva Carvalho
Maria Camila Leal de Moura
Antonio Francisco Ferreira da Silva
Tallyta Barroso de Sousa
Aurélio Valmir de Carvalho Tôres
Joellyson Lucas da Conceição dos Santos
Raul Dhon Cutrim Costa
Klayane Milena de Castro Carvalho
Leylane Mendes Portela Silva
Leonardo Francisco da Silva
Karina de Souza Lobo Borralho

DOI 10.22533/at.ed.5512022054

CAPÍTULO 546

POLUIÇÃO DO AR: O DIAGNÓSTICO DE PATOLOGIAS E A TERAPÊUTICA ATUAL SÃO EFETIVOS NO COMBATE AS DOENÇAS RESPIRATÓRIAS?

Denilson de Araújo e Silva
Emanuel Alexandher de Sousa Sampaio
Hilton Pereira da Silva Júnior
Darlyane Pereira Feitosa da Silva
Mariana Silva Alves
Erica Caroline de Lima de Sá
Karen Lainy dos Reis Nunes
Antonio Francisco Ferreira da Silva
Jonas Almeida Lobão de Salles Souza
Letícia Moura Luz
Tallyta Barroso de Sousa
Beatriz Cristina de Carvalho Macedo

DOI 10.22533/at.ed.5512022055

CAPÍTULO 653

UTILIZAÇÃO DO PLASMA SANGUÍNEO RICO EM PLAQUETAS NO TRATAMENTO DE FERIMENTOS

Darlyane Pereira Feitosa da Silva
Aldenora Maria Ximenes Rodrigues
Nathália Miranda Feitosa Torres
Andressa Mirian Santos Vale
Líria Marina Gomes da Silva
Denilson de Araújo e Silva
Lucas Costa Ferreira
Francisco Alex da Rocha Coelho
Rosenilce dos Santos da Silva
Valentina Rhémily de Melo Vasconcelos
Sandiele Cantuário Sales
Bruna Letícia Lima Carvalho

DOI 10.22533/at.ed.5512022056

SOBRE A ORGANIZADORA.....64

ÍNDICE REMISSIVO65

MEDIADORES INFLAMATÓRIOS E MARCADORES BIOQUÍMICOS NA MUCOSITE INTESTINAL

Data de aceite: 18/05/2020

Data de submissão: 05/02/2020

João Antônio Leal de Miranda

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

<http://lattes.cnpq.br/1968711165659584>

Lázaro de Sousa Fideles

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

<http://lattes.cnpq.br/2810292375594113>

Amanda Alves Feitosa

Faculdade de Juazeiro do Norte (FJN),
Coordenação de Enfermagem, Juazeiro do
Norte – Ceará

<http://lattes.cnpq.br/7957998822257291>

Isabel Cabral Gonçalves

Faculdade de Juazeiro do Norte (FJN),
Coordenação de Enfermagem, Juazeiro do
Norte – Ceará

<http://lattes.cnpq.br/8573813057148833>

Camila Bantim da Cruz Diniz

Faculdade de Juazeiro do Norte (FJN),
Coordenação de Enfermagem, Juazeiro do
Norte - Ceará

<http://lattes.cnpq.br/5518678355934036>

Ígor Santhiago de Oliveira Costa Ribeiro

Centro Universitário Dr. Leão Sampaio
(UNILEÃO), Coordenação de Biomedicina,

Juazeiro do Norte - Ceará

Jefferson Almeida Rocha

Universidade Federal do Maranhão,
Campus São Bernardo, Maranhão

<http://lattes.cnpq.br/7613552342859114>

Mikael Leandro Duarte de Lima Tolentino

Universidade Federal do Piauí, Hospital
Veterinário Universitário, Bom Jesus - Piauí

<http://lattes.cnpq.br/2453348049874025>

Cleidivan Afonso de Brito

Universidade Federal do Piauí,
Coordenação de Biomedicina,
Parnaíba – Piauí

<http://lattes.cnpq.br/3170452175736793>

Maria Lucianny Lima Barbosa

Universidade Federal do Ceará,
Departamento de Morfologia, Fortaleza -
Ceará

<http://lattes.cnpq.br/3417118131868615>

Claudio Silva Teixeira

Universidade Federal do Ceará,
Departamento de Morfologia, Fortaleza -
Ceará

<http://lattes.cnpq.br/2389572202518617>

Gilberto Santos Cerqueira

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

<http://lattes.cnpq.br/6780676773042373>

RESUMO: Grande parte dos pacientes em tratamento de neoplasias por meio de quimioterapia e/ou radioterapia desenvolvem processo inflamatório nas mucosas do trato gastrointestinal. Vários são os mediadores da inflamação, assim como diversos são os meios para avaliar a progressão ou não da inflamação, como o malondialdeído (MDA), mieloperoxidase (MPO), glutathione (GSH), superóxido dismutase (SOD), catalase e nitrito como possíveis biomarcadores capazes de mensurar a inflamação e prever sobre a eficácia de produtos e/ou métodos de terapêutica às novas drogas que tem se avaliado no tratamento nas doenças inflamatórias do TGI, em especial na mucosite intestinal.

PALAVRAS-CHAVE: Inflamação; Intestino; Estresse oxidativo; Antineoplásicos.

INFLAMMATORY MEDIATORS AND BIOCHEMICAL MARKERS IN INTESTINAL MUCOSITIS

ABSTRACT: Most patients undergoing cancer treatment by chemotherapy and / or radiotherapy develop an inflammatory process in the mucous membranes of the gastrointestinal tract. Several are the mediators of inflammation, as well as several are the means to evaluate the progression or not of inflammation, such as malondialdehyde (MDA), myeloperoxidase (MPO), glutathione (GSH), superoxide dismutase (SOD), catalase and nitrite as possible biomarkers capable of measuring inflammation and predicting the efficacy of products and / or methods of therapy for new drugs that have been evaluated in the treatment of inflammatory diseases of GIT, especially in mucositis.

KEYWORDS: Inflammation; Intestine; Oxidative stress; Antineoplastics.

1 | INTRODUÇÃO

Dentre os efeitos colaterais relacionados ao uso do antineoplásico, destacam-se náusea, vômitos, diarreia, mielossupressão, cistite hemorrágica e mucosite (ELBELTAGY et al., 2012). A mucosite intestinal surge a partir de lesões de células basais no trato gastrointestinal devido à quimioterapia e/ou radioterapia, o que resulta em danos na mucosa, reação inflamatória intensa, e consequente ulceração (MERCADANTE et al., 2015).

Estudos recentes indicaram que os mecanismos fundamentais envolvidos na patogênese da mucosite são muito mais complexos do que somente danos direto ao epitélio, sugere-se que tal condição representa uma interação sequencial de eventos e passos que incluem geração de espécies reativas de oxigênio (ROS), citocinas pró-inflamatórias, mediadores de apoptose, acarretando, em última instância, danos e ruptura da barreira epitelial (PETERSON, 2005; D'HONDT et al., 2006; LALLA et al., 2008; GUABIRABA et al., 2014; ARAÚJO; BARROS, 2015; VASCONCELOS et al., 2016; CHEN et al., 2016).

No âmbito científico, usualmente tem-se utilizado o malondialdeído (MDA),

mieloperoxidase (MPO), glutathione (GSH), superóxido dismutase (SOD), catalase e nitrito como possíveis biomarcadores capazes de mensurar a inflamação e prever sobre a eficácia de produtos e/ou métodos de terapêutica às novas drogas que tem se avaliado no tratamento nas doenças inflamatórias do TGI, em especial na mucosite.

Diante disso, a presente pesquisa teve como objetivo relacionar os principais marcadores bioquímicos e mediadores inflamatórios e de estresse oxidativo avaliados na mucosite intestinal através de uma revisão de bibliográfica.

2 | METODOLOGIA

O presente trabalho consiste em uma revisão bibliográfica em torno dos principais marcadores bioquímicos de inflamação e estresse oxidativo em mucosite intestinal experimental. Para a realização do estudo, realizou a pesquisa de artigos científicos no período de janeiro a novembro de 2017 nas plataformas e sites de busca de trabalhos científicos: SciELO, PubMed, Google Scholar, com os termos “marcadores bioquímicos”, “inflamação”, “estresse oxidativo”, “mucosite”, “trato gastrointestinal”.

3 | RESULTADOS

3.1 Mieloperoxidase (MPO)

À medida que o antineoplásico 5-FU apresentam citotoxicidade inespecífica para células com alta taxa de replicação, o mesmo inibe a proliferação do câncer e das células normais, como o revestimento de enterócitos no trato digestivo. Por conseguinte, este processo acarreta inflamação aguda das mucosas, a mucosite, caracterizada por ulceração, encurtamento de vilos e diminuição da relação vilos/crípta, e infiltração leucocitária, em especial de neutrófilos (CARVALHO et al., 2017).

Os neutrófilos são glóbulos brancos altamente móveis e de curta duração, densamente preenchidos com grânulos de secreção, que são sintetizados na medula óssea (MO). Os neutrófilos contêm pelo menos quatro tipos diferentes de grânulos: grânulos primários, também chamados de grânulos azurofílicos; grânulos secundários, conhecido também como grânulos específicos; grânulos terciários; e vesículas secretoras (Figura 01). Os grânulos primários são os principais locais de armazenamento dos mediadores tóxicos, denominados de armadilhas extracelulares dos neutrófilos (NET), que incluem elastase, catepsinas, defensinas e mieloperoxidase (MPO) (LACY, 2006; PAPAYANNOPOULOS et al., 2010).

Expressa e secretada pelos neutrófilos, a MPO chega a constituir 5% da proteína celular total do neutrófilo. Trata-se de uma enzima hemo-peroxidase altamente catiônica de peso 144 kDa capaz de gerar espécies reativas de oxigênio (ROS) e de nitrogênio (RNS) como mecanismo de remoção de patógenos. A partir da ativação de neutrófilos, os grânulos primários contendo MPO podem se fundir com a membrana

plasmática para secretar o conteúdo no meio extracelular (Figura 01). Durante a explosão respiratória, a MPO utiliza H_2O_2 para produzir em conjunto com halogenetos (geralmente o Cl^-) compostos oxidantes como o ácido hipocloroso ($HClO$), que por sua vez, reage com proteínas, ácidos gordos insaturados e qualquer grupo oxidável, e, dessa maneira, induz mutações genéticas, alteração na síntese proteica e influencia no caminhos de sinalização. Desta maneira, os neutrófilos ao mesmo tempo, liberar espécies reativas de oxigênio e citocinas pró-inflamatórias, além de recrutar leucócitos adicionais para a região da inflamação (MONTESEIRÍN et al., 2001; KINDZELSKII et al., 2006; LACY, 2006; RYMASZEWSKI et al., 2014). Para que ocorra a desgranulação de neutrófilos e por conseguinte a liberação das NETs extracelularmente, uma ampla gama de mediadores, como interleucina-8 (IL-8) e Lipopolissacarídeo (LPS) bacteriano, ativam os neutrófilos através de receptores de membrana, como receptores tipo Toll (TLRs) e citocinas inflamatórias (LACY, 2006; JOHNSON et al., 2011).

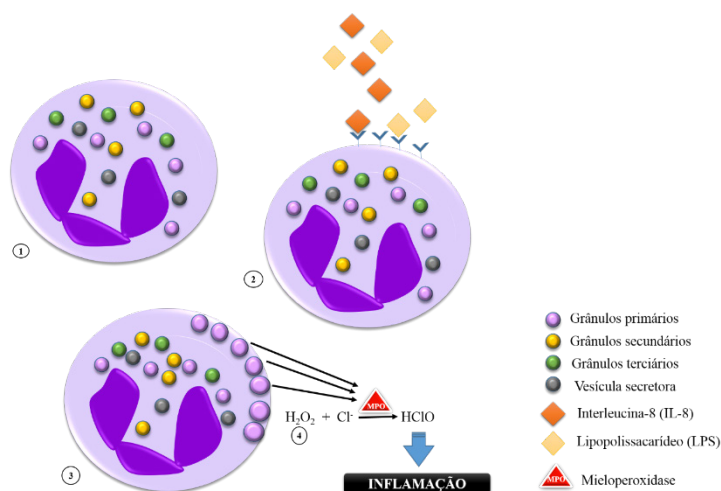


Figura 01: Liberação de mieloperoxidase pelos neutrófilos. Fonte: Autoria própria. 1: Neutrófilo em estado basal evidenciados os quatros de tipos de grânulos presentes no interior da célula; 2: Ativação dos neutrófilos por meio da ligação de mediadores inflamatórios aos receptores de membrana do neutrófilo; 3: translocação e adesão dos grânulos à membrana seguida pela desgranulação das armadilhas extracelulares dos neutrófilos (NET) como exemplo a mieloperoxidase (MPO); 4: Formação das espécies reativas de oxigênio e compostos oxidantes capazes de exacerbar o processo inflamatório.

A atividade da enzima MPO, estritamente produzida por neutrófilos, permite estimar o influxo celular na lâmina própria intestinal. Com isso, o MPO tem sido utilizado como um marcador bioquímico de estresse oxidativo, inflamação e infiltração de granulócitos em vários tecidos, incluindo o trato gastrointestinal. A extensão do acúmulo de neutrófilos na mucosa intestinal pode ser quantificada por meio da avaliação da atividade de MPO, que pode ser medida em sangue e tecidos por ensaios espectrofotométricos utilizando peróxido de hidrogênio e dicloridrato de odianisidina como substratos (LORIA et al., 2008; JUSTINO et al., 2014; KREMSEROVA et al., 2016; CARVALHO et al., 2017).

3.2 Malondialdeído (MDA)

Nos locais da inflamação, a atividade em conjunto da ativação de neutrófilos e fagocitose por macrófagos envolvem fenômenos de explosões respiratórias e desacoplamento da variedade de sistemas redox celular (VYAS et al., 2016). A produção de radicais livre denominados de espécies reativas derivadas do oxigênio (EROs) e do nitrogênio (ERN) pode ser observada durante o metabolismo humano em diversas reações fisiológicas, e o organismo dispõe de um eficiente sistema antioxidante que consegue controlar tais reações. As EROs mais importantes envolvidas nos processos patológicos são hidroxila (OH^-), superóxido (O_2^-) e peróxido de hidrogênio (H_2O_2), e entre as ERNs, o óxido nítrico (NO^-), nitritos (NO_2^-), nitratos (NO_3^-) e peroxinitritos (ONOO^-) (GROTTO et al., 2009; ELIAS et al., 2010), devido a capacidade de lesionar membranas dos eritrócitos, proteínas, DNA e danificando células e tecidos, outros reagem apenas com os lipídeos, produzindo peroxidação lipídica. A degradação dos lipídeos de membrana e os produtos finais da peroxidação lipídica, como malondialdeído (MDA) e outros aldeídos, são especialmente danosos (ELIAS et al., 2010; HEBER, 2014).

A peroxidação lipídica (PL), também denominada de lipoperoxidação, é uma cadeia de reações mediada por radicais livres que, uma vez iniciada, desencadeando à deterioração oxidativa dos lipídios poli-insaturados de membrana. O alvo de espécies reativas é a ligação covalentes carbono-carbono e carbono-hidrogênio dos ácidos graxos poli-insaturados, na qual, quando enfraquecida, permite a abstração do hidrogênio pelo radical livre com facilidade. Uma vez iniciado o processo (Figura 02), as espécies reativas desencadeia uma série de reações oxidativas sucessivas que levam a formação de hidroperóxido lipídico, tal composto é instável e, sua fragmentação resulta na formação de aldeídos altamente reativos tóxicos, tal como N-(epsilon)-(2-propenal) [malondialdeído (MDA)] (GROTTO et al., 2009; RAGHAVAN et al., 2012).

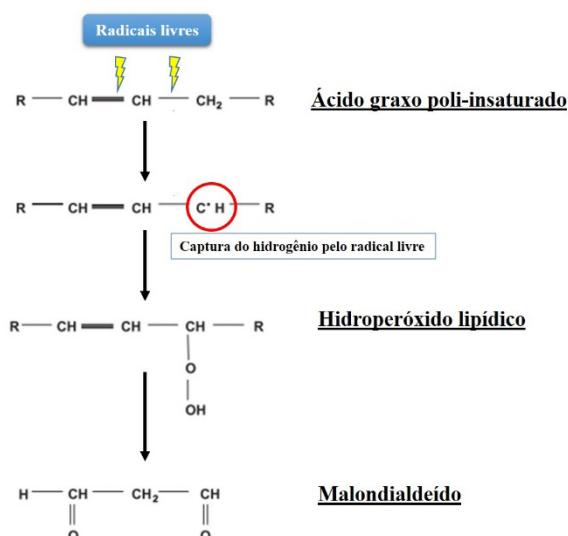


Figura 02: Formação do malondialdeído pela peroxidação lipídica. Fonte: Adaptado de GROTTO et al., 2009.

Considerado um dos produtos finais da PL, o MDA é um aldeído de baixo peso molecular de três carbonos e, atua como segundos mensageiros tóxicos que potencializam a lesão e morte celular já iniciada pelos radicais livres, além de promover mutações e danos ao DNA (GROTTO et al., 2009; KULKARNI et al., 2011; RAGHAVAN et al., 2012; VYAS et al., 2016). Por isso é, de longe, o indicador mais importante biomarcador de peroxidação lipídica (SULISTYOWATI et al., 2014; VYAS et al., 2016) e, pode ser utilizada como marcador de lesão da membrana celular. Nos últimos 20 anos, a quantificação de MDA tem sido amplamente utilizada em estudos, que se dão na maioria das vezes pela reação de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) em amostras biológicas, através de ensaios de espectrofotômetro ou detecção fluorescente (KHALILI; BILOKLYTSKA, 2008; GROTTO et al., 2009).

3.3 Glutathiona Reduzida (GSH)

No tratamento do câncer por agentes quimioterapêuticos e radioterapias depende em grande parte formação de ROS e/ou RNS para destruir células malignas por apoptose. No entanto, o desequilíbrio entre a geração radicais livres e a capacidade antioxidante representa um grave problema para a homeostase corporal, conhecido como estresse oxidativo (ALDEMIR et al., 2015).

Para diminuir o estresse oxidativo e defender as células contra os efeitos nocivos da ROS e/ou RNS, o corpo está equipado com agentes antioxidantes, coletivamente chamado de sistema de defesa antioxidante. Antioxidantes removem os radicais livres, limitam os efeitos adversos dos ROS/RNS e inibem a oxidação por meio da redox. O sistema de defesa antioxidante engloba mecanismos enzimáticos e não-enzimáticos. Dentre os antioxidantes enzimáticos endógenos, destacam-se o superóxido dismutase (SOD), glutathiona peroxidase (GSH-Px), glutathiona-redutase (GSH-Rd), catalase e superóxido redutases; já entre os antioxidantes não-enzimáticos endógenos, os principais são Tioredoxina, Melatonina e Glutathiona reduzida (GSH) (BHATTACHARYYA et al., 2014; KART et al., 2016).

Considerado o mais importante antioxidante não enzimático, a Glutathiona, é encontrada das células eucarióticas, em geral na sua forma reduzida, GSH (γ -L-glutamil-L-cisteinil-glicina). Trata-se de tripeptídeo tiol (sulfidriolo) e tem como precursor os aminoácidos cisteína, glicina e ácido glutâmico (glutamato). Embora expresso de forma ubíqua, a biossíntese da GSH ocorre, predominantemente, no fígado e conta com a ação consecutiva de duas enzimas (Figura 03). Na primeira reação, é formada uma ligação peptídica entre os aminoácidos glutamato e cisteína, catalisada pela enzima γ -glutamilcisteína sintetase (γ -GCS), levando à γ -L-glutamil-L-cisteína. Este dipeptídeo é então ligado à glicina pela ação da glutathiona sintetase (GS). Em geral, a atividade da γ -GCS determina a taxa de síntese de glutathiona, e a mesma sofre regulação pela GSH através de um feedback negativo, o que previne a produção excessiva de GSH ou o acúmulo do intermediário γ -glutamilcisteína (SIDO et al., 1998; RAHMAN; MACNEE, 2000; HUBER; ALMEIDA, 2008; GAURAV et al., 2012;

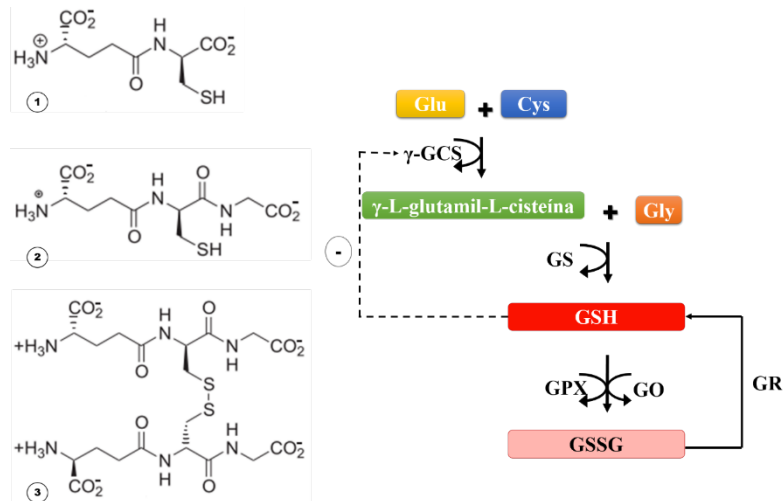


Figura 03: Síntese de GSH e ciclo catalítico. Fonte: Adaptado de HUBER; ALMEIDA, 2008.

1: γ -L-glutamyl-L-cisteína; 2: GSH; 3: GSSG. Glu: Glutamato; Cys: Cisteína; Gly: Glicina; GS: Glutathiona sintetase; GSH: Glutathiona reduzida ou γ -L-glutamyl-L-cisteinil-glicina; GPX: Glutathiona Peroxidase; GO: Glutathiona oxidase; GR: Glutathiona redutase; GSSG: Glutathiona dissulfeto.

Para o desenvolvimento da atividade protetora da glutathiona expressa pela redução de espécies oxidantes, e conseqüente oxidação da GSH à glutathiona dissulfeto (GSSG) seja mantida, a GSH precisa ser regenerada através do ciclo catalítico, que se dá pela atividade de três grupos de enzimas: a glutathiona peroxidase (GSH-Px ou GPX), a glutathiona oxidase (GSH-O ou GO) e a glutathiona redutase (GSH-Rd ou GR) que formam o sistema de glutathiona. As duas primeiras enzimas, GO e GSH-Px, catalisam a oxidação de GSH à GSSG e a última, GR, é responsável pela regeneração de GSH, a partir de GSSG, na presença de NADPH. Sabe-se que a GSH-Px além de oxidar o GSH, pode também reduzir hidroperóxidos, como H₂O₂ a H₂O e hidroperóxidos de lipídeos (ROOH) para álcoois estáveis correspondentes (HUBER; ALMEIDA, 2008; CHENG et al., 2017).

O estado redox intracelular (níveis GSH/GSSG) da célula é frequentemente usado como um marcador da capacidade antioxidante das células. A manutenção de uma alta relação intracelular GSH/GSSG (> 90%) minimiza a acumulação de dissulfetos e fornece um ambiente redutor dentro da célula. Por conseguinte, o sistema redox GSH torna-se crucial para manutenção da homeostase intracelular e processos fisiológicos celulares normais e, representa um dos mais importantes sistemas de defesa antioxidante para as células epiteliais e inflamatórias. Em muitas doenças inflamatórias no trato gastrointestinal, o esgotamento dos níveis de GSH intracelular ou aumento dos níveis de GSSG está presente em concomitante com a indução de mediadores inflamatórios e citocinas pró-inflamatórias (RAHMAN; MACNEE, 2000; GAURAV et al., 2012; SCHMITT et al., 2015).

Para quantificação do GSH, ou seus precursores e metabólitos, nas várias

matrizes biológicas, tem-se à disposição uma vasta coletânea métodos analíticos, que se dividem em cromatográficos e não cromatográficos. Dentre os métodos não-cromatográficos, podemos citar a espectrofotometria, espectrofluorimetria e amperometria, que permitem a análise de GSH e derivados. Para determinação da concentração de glutatona, pelo ensaio espectrofotométrico, tem como base uma reação cinética de oxidação da GSH a GSSG, promovida pelo ácido 5,5-ditio-bis-(2-nitrobenzóico), ou simplesmente, DTNB, ou reagente de Elmann (HUBER; ALMEIDA, 2008).

3.4 Superóxido dismutase (SOD)

Vários estudos demonstram a relevância das enzimas antioxidantes na regulação da inflamação (KWON et al., 2012; KWON, 2016), dentre elas, cabe destaque a Superóxido Dismutase (SOD). As SOD são enzimas que requerem cofatores de íons metálicos como Cu, Zn, Mn, Ni, Fe para catalisar a dismutação de superóxido (O_2^-) em O_2 e peróxido de hidrogênio (H_2O_2). Com base nisso existem pelo cinco isoformas de SOD: enzima citosólica e nuclear contendo cobre e zinco (Cu-Zn-SOD ou SOD-1), enzima mitocondrial contendo manganês (Mn-SOD ou SOD-2), enzima extracelular contendo cobre e zinco (EC-SOD ou SOD-3), enzima contendo ferro (Fe-SOD ou SOD-4) e enzima contendo níquel (Ni-SOD ou SOD-5). Além dos requisitos de cofatores metálicos, as SOD apresentam diferenças na estrutura proteica e compartimentação celular. Em relação à sua localização, as enzimas SOD-1, SOD-2 e SOD-3 estão presentes em humanos (Figura 04), já a Fe-SOD está presente em bactérias e plantas, e a Ni-SOD está presente apenas nos procaríotas. Cerca de 99 % SOD-3 encontra-se na matriz extracelular e glicocálice de superfícies celulares, onde está ancorada sulfato de heparina de proteoglicanos e, tem ampla destruição no corpo humano, em especial pulmão, vasos sanguíneos, rins e coração (KWON et al., 2012; BHATTACHARYYA et al., 2014).

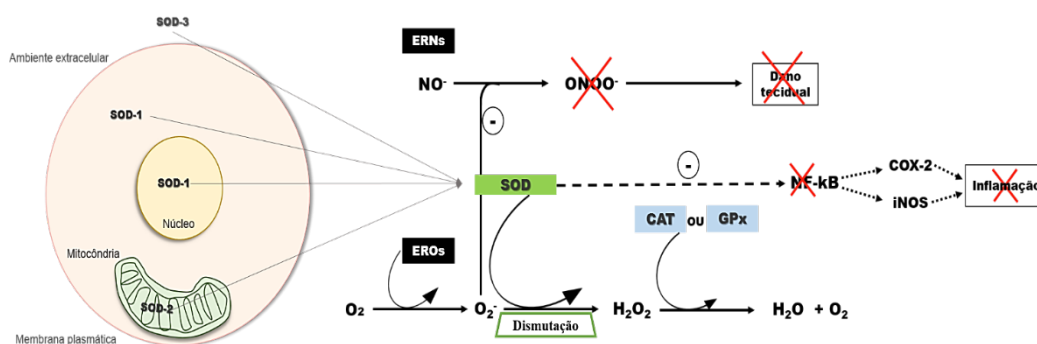


Figura 04: Distribuição celular das isoformas de SOD e Mecanismo de ação. Fonte: Adaptado de KWON et al., 2012 e QUÉRÉ et al., 2014. SOD: Superóxido dismutase; EROs: Espécies reativas de oxigênio; ERNs: Espécies reativas de nitrogênio; NF- κ B: Fator nuclear de transcrição Kappa B; CAT: Catalase; GPx: Glutationa Peroxidase; COX-2: Ciclooxigenase 2; iNOS: Óxido nítrico sintetase induzida.

A posição na célula explica a atividade e funcionalidade de cada uma das SOD, apesar de todas possuírem a papel crucial na eliminação de ânions superóxidos. A localização sub-celular distinta das isoformas de SOD podem ser particularmente importantes para sinalização redox nos mais variados compartimentados do corpo. A SOD-3 devido suas altas concentrações ao nível no espaço intersticial dos tecidos e fluidos extracelulares, a referida enzima apresenta grande atividade de SOD no plasma, linfa e fluido sinovial. A dismutação do radical superóxido ao peróxido de hidrogênio e oxigênio nos espaços intersticiais dos tecidos e em fluidos extracelulares (LUBRANO et al., 2006; GAO et al., 2008). A SOD-2 por estar localizada no interior das mitocôndrias, além de ter como principal função a proteção das mitocôndrias do dano de ROS, ela é uma das primeiras enzimas da cadeia a mediar a ROS gerado pela redução parcial de O_2 (MURPHY et al., 2008; LI; ZHOU; 2011). A SOD-1 é uma enzima chave na dismutação de superóxido radicais resultantes do metabolismo oxidativo celular em peróxido de hidrogênio. Em contraste, a inibição da SOD-1 diminui essa capacidade, resultando em inibição da resposta imune (MARIKOVSKY et al., 2003).

De modo geral, a SOD é definida como a primeira linha de defesa antioxidante do corpo, conhecida como antioxidante primário. A SOD exibe um catalisador muito alto taxa de reação e está constantemente se renovando, na qual o SOD converte o superóxido extremamente reativo (O_2^-) em peróxido de hidrogênio (H_2O_2) (figura 04), que por sua vez, é convertido em H_2O pela catalase ou glutathione peroxidases (GPx). Ao dissolver O_2^- , a SOD impede a liberação de íons de ferro livres e, assim, a formação de ROS prejudiciais como OH^- . Ao mesmo tempo, a SOD protege a sinalização vascular de NO^- , impedindo sua reação com O_2^- e a formação de peroxinitrito ($ONOO^-$), uma espécie reativa de nitrogênio (ERNs) prejudicial (MAYBAUER et al., 2006; KWON et al., 2012; QUÉRÉ et al., 2014). A SOD ainda apresenta mecanismo de ação contra a inflamação, por meio da modulação da expressão e distribuição de fatores angiogênicos e mediadores inflamatórios (NG-kB, COX-2 e iNOS) (YASUI; BABA, 2006; QUÉRÉ et al., 2014).

3.5 Óxido nítrico (NO) e Nitrito

O óxido nítrico (NO) é um mediador gasoso ubíquo capaz de difundir-se rapidamente pelas membranas celulares e regular uma variedade de processos fisiológicos e fisiopatológicos de natureza cardiovascular, inflamatório e neuronal. O NO, juntamente, com Sulfeto de Hidrogênio (H_2S) e Monóxido de Carbono (CO), compreende os gasotransmissores cujas propriedades fisio-farmacológicas têm sido mais bem categorizadas e estudadas nas últimas décadas (RANG et al., 2012; KATZUNG, 2014).

O óxido nítrico ou monóxido de nitrogênio é um intermediário metabólico sintetizado durante a reação de oxidação complexa do nitrogênio, a partir de L-Arginina, Oxigênio (O_2) e Cofatores em L-Citrulina, NO e água (ARZUMANIAN et al., 2003; CHOKSHI et al., 2008). Este processo é catalisado pela enzima óxido nítrico sintase (NOS) e por

fim, o NO reage ativamente com radicais O_2 e superóxido, tióis, metais de enzimas e é oxidado para íons inativos de nitrato (NO_3^-) e nitrito (NO_2^-) (Figura 05) (CORREA-ARAGUNDE et al., 2013). Alguns cofatores participam na síntese de NO, como o fosfato de dinucleotídeo de nicotinamida adenina (NADPH), nucleotídeo de flavanina adenina (FAD), cálcio (Ca^{2+}) e protoporfirina de ferro IX (heme). A NOS é expressa em quase todas as células do corpo humano, contudo, a depender da localização e expressão gênica podem ser classificadas em três isoformas distintas: NOS endotelial (eNOS ou NOS3), NOS neuronal (nNOS ou NOS1) e NOS induzível (iNOS ou NOS2). Todas catalisam a mesma reação que culmina a síntese de NO a partir do substrato L-arginina, oxigênio molecular e NADPH (GAUTAM; JAIN, 2007; BURGER; FENG, 2011; MATTILA; THOMAS, 2014; BATH et al., 2017).

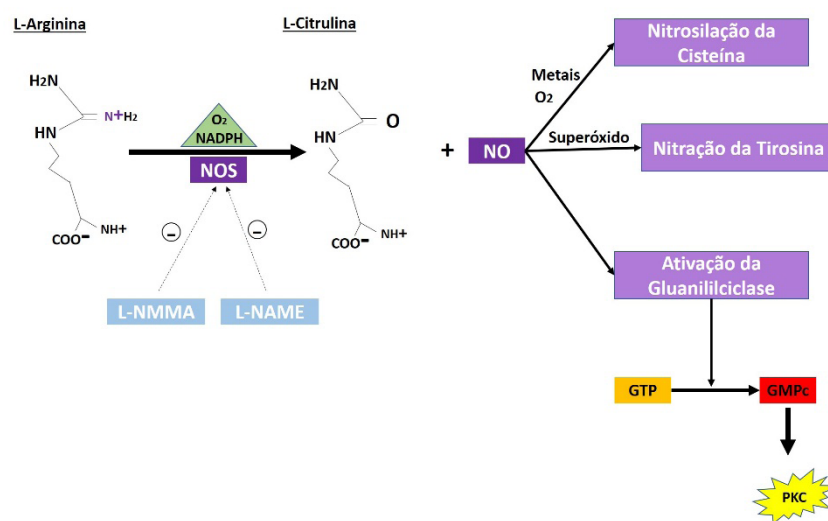


Figura 05: Metabolismo do óxido nítrico: síntese, reações e inativação do óxido nítrico. Fonte: Adaptado de KATZUNG, 2014. L-NMMA: N-Metilarginina; L-NAME: Éster metílico de N (ω) -nitro-L-arginina, ambos são inibidores da enzima óxido nítrico sintase (NOS); GTP: Guanosina Trifosfato; GMPC: Monofosfato cíclico de guanosina; PKC: Proteína Quinase C.

A nNOS é encontrada primeiramente (e predominante) no tecido neuronal, mas também nos trombócitos, células beta do pâncreas, músculo, pulmão, células epiteliais do estômago, útero e células endoteliais de arteríolas aferentes e eferentes. A outra forma constitutiva, eNOS, não é restrita apenas células endoteliais vasculares, fazendo-se presente também em miócitos cardíacos, osteoblastos e osteoclastos, epitélio respiratório, e em pequenas quantidades nas plaquetas. E a iNOS está presente em uma ampla gama de células e tecidos, sofrendo grande estimulação dos macrófagos (razão de também ser chamada NOS macrófagal), neutrófilos, células de kupffer, fibroblastos, micróglia e células musculares lisas. Independente da célula, essas três isoformas estão presentes no citoplasma, já a outra NOS, denominada de NOS mitocondrial (mtNOS) está presente exclusivamente nas mitocôndrias (GAUTAM; JAIN, 2007; RANG et al., 2012; BATH et al., 2017).

Com a síntese do NO pela ação das NOS, este gás por sua vez, apresenta alta difusibilidade em água e lipídios, e é rapidamente absorvido pelas membranas

biológicas. Além do mais, o NO apresenta um elétron não pareado em sua estrutura química, o que o torna um radical livre muito reativo e, de meia-vida muito curta, cerca de 5 segundos. In vivo, o NO é instável capaz reagir com diversos metais, tióis e espécies de oxigênio e, desse modo, modificar proteínas, DNA e lipídeos, estabelecendo basicamente duas vias principais: via GMPc-dependente (caminho NO-sGC-GMPc) e a via independente do GMPc (BRYAN; GRISHAM, 2007; LEITÃO et al., 2011; FORSTERMANN; SESSA, 2012; RANG et al., 2012; CORREA-ARAGUNDE et al., 2013; KATZUNG, 2014).

O NO reage muito rapidamente com ânion superóxido (O_2^-) para produzir ânion peroxinitrito (ONOO⁻), um forte agente oxidativo e nitrosativo, e é responsável por alguns de seus efeitos tóxicos, como morte celular apoptótica e necrótica através da peroxidação lipídica (ALLAIN et al., 2011; VANNINI et al., 2015). O heme possui uma afinidade pelo NO mais de 10.000 vezes maior do que pelo oxigênio, razão pela qual o NO tem como principal alvo, o ferro do heme das metaloproteínas, a exemplo, guanilciclase solúvel (sGC), uma enzima que contém grupo e heme e, ao se ligar com NO, sofre ativação enzimática e acarreta em aumento dos níveis intracelulares de monofosfato cíclico de guanosina (GMPc), que por sua vez culmina em relaxamento do músculo liso e diminuição da agregação plaquetária. O NO também reage com tióis, compostos que contêm o grupo SH, para formar nitrosotióis. Este processo de modificação pós-traducional que proteínas detentoras de grupos tiol sofrem é denominado de S-nitrosilação do resíduo cisteína, e promovem perda de função e estabilidade da proteína em questão. O NO é inativado pela combinação com o heme e hemoproteínas, como hemoglobina e oxiemoglobina, que oxida NO em nitrato ou nitrito. O NO também pode ser inativado pela reação com oxigênio molecular (O_2) para formar dióxido de nitrogênio (BRYAN; GRISHAM, 2007; LEITÃO et al., 2011; FORSTERMANN; SESSA, 2012; RANG et al., 2012; CORREA-ARAGUNDE et al., 2013; KATZUNG, 2014).

A rota metabólica do NO é a oxidação gradual para nitrito e nitrato. Estes metabólitos do óxido nítrico são moléculas homeostáticas centrais na biologia do NO. Devido ao vínculo intrínseco nitrito e NO, a detecção e quantificação precisa do nitrito em amostras biológicas tornou-se método confiável para avaliação da atividade da NOS, além da aquisição de informações sobre a origem do estímulo da síntese da NOS e com isso compreender os efeitos do NO, usando pra isso o nitrito como marcador indireto dos níveis de NO em sangue e tecidos. Das várias abordagens e métodos analíticos disponíveis até agora para a quantificação de nitrito e nitrato, os métodos baseados em cromatografia gasosa/espectrometria de massa (GC-MS), cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) e espectrofotometria dentro de suas vantagens e limitações, são os métodos de maior utilização para este fim (YAO et al., 2004; TSIKAS, 2004; BRYAN; GRISHAM, 2007; BELLAVIA et al., 2015).

Por meio da espectrofotometria, ensaios baseados nas alterações de cor causada pelo NO em soluções SULF/NEDD (sulfanilamida)/(cloridrato de N-(1-naftil)

etilenodiamina), conhecido como reação de Griess, durante mais de um século vem sendo utilizado para quantificar nitrito em uma variedade de situações (BELLAVIA et al., 2015). O método é uma reação de diazotação da sulfanilamida e uma condensação adicional da produção sal de diazônio com cloridrato de naftil-etilenodiamina, ou seja, o nitrito da amostra reage com a sulfanilamida (SULF) em meio ácido, então um íon de diazônio formado reage com o cloridrato de N-(1-naftil)etilenodiamina (NED), gerando um cromóforo vermelho com uma forte absorbância a 540 nm (YAO et al., 2004; RAMOS et al., 2006; BRYAN; GRISHAM, 2007).

4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com substratos e produtos distintos, e metodologias variadas de avaliação de sua concentração nos sistemas biológicos, os marcadores bioquímicos de inflamação e estresse oxidativo são ferramentas bastantes utilizadas na prática experimental de ensaios que objetivam avaliação da intensidade da inflamação, instauração do estresse oxidativo e por conseguinte grau de lesão e comprometimento tecidual. Na mucosite intestinal experimental, os marcadores bioquímicos descritos na revisão correspondem aos mais frequentemente avaliados e representados em estudos no âmbito científico, o que se deve em grande parte a sua representatividade do grau de lesão tecidual.

REFERÊNCIAS

ALDEMIR, M. et al. **Evaluation of oxidative stress status and antioxidant capacity in patients with renal cell carcinoma**. Cent European J Urol, v. 68, p. 415-420, 2015.

ALLAIN, A. V. et al. **Role of nitric oxide in developmental biology in plants, bacteria, and man**. Current topics in pharmacology, v. 15, n. 2, p. 25, 2011.

ARAÚJO, R. S.; BARROS, A. L. B. **Intestinal Mucositis Induced by Chemotherapy: na Overview**. Journal of molecular Pharmaceutics e organic process research, v. 3, n. 3, 2015.

ARZUMANIAN, V. et al. **Mechanisms of nitric oxide synthesis and action in cells**. Medicina (Kaunas), v. 39, n. 6, p. 535-41, 2003.

BATH, P. M. W. et al. **Nitric oxide donors (nitrates), L-arginine, or nitric oxide synthase inhibitors for acute stroke**. The Cochrane Library, v. 4, p. 1-155, 2017.

BELLAVIA, L. et al. **Detecting and monitoring NO, SNO and nitrite in vivo**. Future science OA, v. 1, n. 1, 2015.

BHATTACHARYYA, A. et al. **Oxidative stress: an essential factor in the pathogenesis of gastrointestinal mucosal diseases**. Physiol Rev, v. 94, p. 329-54, 2014.

BRYAN, N. S.; GRISHAM, M. B. **Methods to detect nitric oxide and its metabolites in biological samples**. Free Radical Biology and Medicine, v. 43, n. 5, p. 645-657, 2007.

BURGER, D. E.; FENG, Q. **Protective role of nitric oxide against cardiac arrhythmia - an update**.

The Open Nitric Oxide Journal, v. 3, n. 1, p. 38-47, 2011.

CARVALHO, R. D. et al. **Secretion of biologically active pancreatitis-associated protein I (PAP) by genetically modified dairy Lactococcus lactis NZ9000 in the prevention of intestinal mucositis.** Microb Cell Fact, v. 16, n. 27, p. 1-11, 2017.

CHEN, P. et al. **A Novel Peptide for Simultaneously Enhanced Treatment of Head and Neck Cancer and Mitigation of Oral Mucositis.** PLOS ONE, v. 11, n. 4, p. 1-16, 2016.

CHENG, S. B. et al. **Changes of Oxidative Stress, Glutathione, and Its Dependent Antioxidant Enzyme Activities in Patients with Hepatocellular Carcinoma before and after Tumor Resection.** PLoS ONE, v. 12, n. 1, p. 1-10, 2017.

CHOKSHI, N. K. et al. **The role of nitric oxide in intestinal epithelial injury and restitution in neonatal necrotizing enterocolitis.** In: **Seminars in perinatology.** WB Saunders, v. 32, p. 92-99, 2008.

CORREA-ARAGUNDE, N. et al. **Structure diversity of nitric oxide synthases (NOS): the emergence of new forms in photosynthetic organisms.** Frontiers in plant science, v. 4, p. 1-3, 2013.

D'HONDT, L. et al. **Oral mucositis induced by anticancer treatments: physiopathology and treatments.** Therapeutics and Clinical Risk Management, v. 2, n. 2, p. 159-69, 2006.

ELBELTAGY, M. et al. **Fluoxetine improves the memory deficits caused by the chemotherapy agente 5-fluorouracil.** Behavioural Brain Research, v. 208, p. 112-117, 2012.

ELIAS, D. B. D. et al. **Avaliação das concentrações de malonaldeído e nitrito em pacientes com anemia falciforme em tratamento ou não com hidroxiureia.** Einstein, v. 8, n. 4, p. 414-8, 2010.

FÖRSTERMANN, U.; SESSA, W. C. **Nitric oxide synthases: regulation and function.** European heart journal, v. 33, n. 7, p. 829-837, 2011.

GAO, F. et al. **Extracellular Superoxide Dismutase Inhibits Inflammation by Preventing Oxidative Fragmentation of Hyaluronan.** The journal of biological chemistry, v. 283, n. 10, p. 6058-66, 2008.

GAURAV, K. et al. **Glutamine: A novel approach to chemotherapy-induced toxicity.** Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology, v. 33, n. 1, p. 13-20, 2012.

GAUTAM, P.; JAIN, S. K. **Functions and significance of nitric oxide in patho-physiological processes.** Indian Journal of Biotechnology, v. 6, p. 293-304, 2007.

GROTTO, D. et al. **Importance of the lipid peroxidation biomarkers and methodological aspects for malondialdehyde quantification.** Quim. Nova, v. 32, n. 1, p. 169-74, 2009.

GUABIRABA, R. **IL-33 targeting attenuates intestinal mucositis and enhances effective tumour chemotherapy in mice.** Mucosal Immunol, v. 7, n. 5, p. 1079-93, 2014.

HEBER, D. **Oxidative Stress Markers and Inflammation: The Role of Spices and Herbs.** Nutrition Today, v. 49, n. 5, p. 4-6, 2014.

HUBER, P. C.; ALMEIDA, W. P. **Glutathione e enzimas relacionadas: papel biológico e importância em processos patológicos.** Quim. Nova, v. 31, n. 5, p. 1170-79, 2008.

JOHNSON, J. L. et al. **Increased Survival and Reduced Neutrophil Infiltration of the Liver in Rab27a- but Not Munc13-4-Deficient Mice in Lipopolysaccharide-Induced Systemic**

Inflammation. Infection and immunity, v. 79, n. 9, p. 3607-18, 2011.

JUSTINO, P. F. C. et al. **Treatment with *Saccharomyces boulardii* reduces the inflammation and dysfunction of the gastrointestinal tract in 5-fluorouracil-induced intestinal mucositis in mice.** British Journal of Nutrition, v. 111, p. 1611-21, 2014.

KART, A. et al. **The Therapeutic Role of Glutathione in Oxidative Stress and Oxidative DNA Damage Caused by Hexavalent Chromium.** Biol Trace Elem Res, 2016.

KATZUNG, B. G. **Farmacologia básica e clínica.** 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2014.

KHALILI, J.; BILOKLYTSKA, H. F. **Salivary malondialdehyde levels in clinically healthy and periodontal diseased individuals.** Oral Diseases, v. 14, p. 754-60, 2008.

KINDZELSKII, A. L. et al. **Myeloperoxidase accumulates at the neutrophil surface and enhances cell metabolism and oxidant release during pregnancy.** Eur. J. Immunol, v. 36, p. 1619-28, 2006.

KWON, M. J. et al. **Role of superoxide dismutase 3 in skin inflammation.** Journal of Dermatological Science, v. 67, p. 81-7, 2012.

KWON, Y. **Mechanism-based management for mucositis: option for treating side effects without compromising the efficacy of cancer therapy.** OncoTargets and Therapy, v. 9, p. 2007–16, 2016.

KREMSEROVA, S. et al. **Lung Neutrophilia in Myeloperoxidase Deficient Mice during the Course of Acute Pulmonary Inflammation.** Oxidative Medicine and Cellular Longevity, v. 2016, p. 1-13, 2016.

KULKARNI, R. et al. **Role of Tumor necrosis factor alpha, Malondialdehyde & serum Iron in Anemic Tuberculosis Patients.** Biomedical Research, v. 22, n. 1, p. 69-72, 2011.

LACY, P. **Mechanisms of Degranulation in Neutrophils.** Allergy, Asthma, and Clinical Immunology, v. 2, n. 3, p. 99-107, 2006.

LALLA, R. V. et al. **Management of Oral Mucositis in Patients with Cancer.** Dent Clin North Am, v. 52, n. 1, p. 1-7, 2008.

LEITÃO, R. F. C et al. **Role of inducible nitric oxide synthase pathway on methotrexate-induced intestinal mucositis in rodents.** BMC gastroenterology, v. 11, n. 1, p. 90, 2011.

LI, C.; ZHOU, H. M. **The Role of Manganese Superoxide Dismutase in Inflammation Defense.** Enzyme Research, v. 2011, p. 1-6, 2011.

LORIA, V. et al. **Myeloperoxidase: A New Biomarker of Inflammation in Ischemic Heart Disease and Acute Coronary Syndromes.** Mediators of Inflammation, v. 2008, n. 135625, p. 1-4, 2008.

LUBRANO, V. et al. **Role of superoxide dismutase in vascular inflammation and in coronary artery disease.** Clin Exp Med, v. 6, p. 84-8, 2006.

MARIKOVSKY, M. et al. **Cu/Zn Superoxide Dismutase Plays Important Role in Immune Response.** The Journal of Immunology, v. 170, p. 2993-3001, 2003.

MATTILA, J. T.; THOMAS, A. C. **Nitric oxide synthase: non-canonical expression patterns.** Frontiers in immunology, v. 5, p. 1-5, 2014.

MAYBAUER, M. O. et al. **The role of superoxide dismutase in systemic inflammation.** Shock, v. 25, n. 2, p. 206-207, 2006.

- MERCADANTE, S. et al. **Prevalence of oral mucositis, dry mouth, and dysphagia in advanced cancer patients.** Support Care Cancer, v. 23, p. 3249–55, 2015.
- MONTESEIRÍN, J. et al. **Elevated secretion of myeloperoxidase by neutrophils from asthmatic patients: The effect of immunotherapy.** J Allergy Clin Immunol, v.107, p. 623-6, 2011.
- MURPHY, C. K. et al. **Efficacy of Superoxide Dismutase Mimetic M40403 in Attenuating Radiation-Induced Oral Mucositis in Hamsters.** Clin Cancer Res, v. 14, n. 13, p. 4292-97, 2008.
- PAPAYANNOPOULOS, V. et al. **Neutrophil elastase and myeloperoxidase regulate the formation of neutrophil extracellular traps.** J. Cell Biol, v. 191, n. 3, p. 677-91, 2010.
- PETERSON, D. E. **Oral and Gastrointestinal mucositis: novel insight into pathophysiology and potential therapies.** Advanced Studies in Medicine, v. 5, n. 4b, p. 299-310, 2005.
- QUÉRÉ, S. L. et al. **The role of superoxide dismutase (SOD) in skin disorders.** Nutrafoods, v. 13, p. 13-27, 2014.
- RAGHAVAN, S. et al. **Proinflammatory effects of malondialdehyde in lymphocytes.** Journal of Leukocyte Biology, v. 92, p. 1055-67, 2012.
- RAHMAN, I.; MACNEE, W. **Oxidative stress and regulation of glutathione in lung inflammation.** Eur Respir J, v. 16, p. 534-54, 2000.
- RAMOS, L. A. et al. **Determinação de nitrito em águas utilizando extrato de flores.** Química Nova, v. 29, n. 5, p. 1114, 2006.
- RANG, P. H. et al. **Rang and Dale Farmacologia.** 7. ed. Churchill Livingstone: Elsevier, 2012.
- RYMASZEWSKI, A. L. et al. **The Role of Neutrophil Myeloperoxidase in Models of Lung Tumor Development.** Cancers, v. 6, p. 1111-27, 2014.
- SCHMITT, B. et al. **Effects of N-acetylcysteine, oral glutathione (GSH) and a novel sublingual form of GSH on oxidative stress markers: A comparative crossover study.** Redox Biology, v. 6, p. 198-205, 2015.
- SIDO, B. et al. **Impairment of intestinal glutathione synthesis in patients with inflammatory bowel disease.** Gut, v. 42, p. 485-92, 1998.
- SULISTYOWATI, A. D. et al. **The relationship between sérum malondialdehyde levels and severity of acne vulgaris on male.** J Med Sci, v. 46, n. 4, p. 167-73, 2014.
- TSIKAS, D. **Measurement of nitric oxide synthase activity in vivo and in vitro by gas chromatography-mass spectrometry.** Nitric Oxide Protocols, p. 81-103, 2004.
- VASCONCELOS, R. M. **Host-Microbiome Cross-talk in Oral Mucositis.** Journal of Dental Research, p. 1-9, 2016.
- VANNINI, F. et al. **The dual role of iNOS in cancer.** Redox biology, v. 6, p. 334-343, 2015.
- VYAS, S. et al. **Role of malondialdehyde in the serum of rheumatoid arthritis and osteoarthritis.** J Postgrad Med Inst, v. 30, n. 1, p. 58-61, 2016.
- YAO, D. et al. **Determination of nitric oxide in biological samples.** Microchimica Acta, v. 147, n. 1, p. 1-20, 2004.

YASUI, K.; BABA, A. **Therapeutic potential of superoxide dismutase (SOD) for resolution of inflammation.** *Inflamm. Res.*, v. 55, p. 359-63, 2006.

ÍNDICE REMISSIVO

A

Aedes 9, 10, 11, 13, 18

Antineoplásicos 20

Arbovirose 9, 10, 11

E

Erros na transcrição do material genético 36

F

Febre amarela 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18

Ferimentos 54, 55, 56, 59, 61

G

Genotoxicidade 2, 4, 5, 6

I

Inflamação 20, 21, 22, 23, 26, 27, 30

Intestino 20

P

Plasma rico em plaquetas 53, 54, 55, 56, 58, 59, 60, 61, 62, 63

Poluentes atmosféricos 47, 48, 49

Poluição ambiental 47, 49, 50

Poluição do ar 47, 48, 49, 50

Profissionais de Saúde 18

R

Resíduos de gases anestésicos 2, 3, 4, 5, 7

Riscos ocupacionais 2, 4, 7

S

Sazonal 9, 11, 12, 16

Surtos 9, 11, 12, 13, 14, 15, 17

T

Transcrição gênica 36, 44

Tratamento 5, 20, 21, 24, 31, 43, 47, 49, 51, 54, 55, 56, 59, 60, 61

 **Atena**
Editora

2 0 2 0