

# Ciências da Saúde: Teoria e Intervenção 2

Marileila Marques Toledo  
(Organizadora)



**Atena**  
Editora  
Ano 2020

# Ciências da Saúde: Teoria e Intervenção 2

Marileila Marques Toledo  
(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:** Natália Sandrini de Azevedo

**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

Profª Drª 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

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 de 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

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

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

### **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. 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  
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  
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  
Profª Drª Luciana do Nascimento Mendes – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio Grande do Norte

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. 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  
Profª Drª Andreza Lopes – Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento Acadêmico  
Profª Drª Andrezza Miguel da Silva – Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia  
Prof. Dr. Antonio Hot Pereira de Faria – Polícia Militar de Minas Gerais  
Profª Ma. Bianca Camargo Martins – UniCesumar  
Profª 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  
Profª Drª Cláudia Taís Siqueira Cagliari – Centro Universitário Dinâmica das Cataratas  
Prof. Me. Daniel da Silva Miranda – Universidade Federal do Pará  
Profª 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. Eliel Constantino da Silva – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita  
Prof. Me. Euvaldo de Sousa Costa Junior – Prefeitura Municipal de São João do Piauí  
Profª 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  
Profª Drª 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. Me. Heriberto Silva Nunes Bezerra – Instituto Federal do Rio Grande do Norte  
Profª Ma. Jaqueline Oliveira Rezende – Universidade Federal de Uberlândia  
Prof. Me. Javier Antonio Albornoz – University of Miami and Miami Dade College  
Profª 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  
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. 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. 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

<b>Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)</b>	
C569	<p>Ciências da saúde [recurso eletrônico] : teoria e intervenção 2 / Organizadora Marileila Marques Toledo. – Ponta Grossa, PR: Atena, 2020.</p> <p>Formato: PDF Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader Modo de acesso: World Wide Web Inclui bibliografia ISBN 978-65-5706-007-0 DOI 10.22533/at.ed.070202304</p> <p>1. Ciências da saúde – Pesquisa – Brasil. 2. Saúde – Brasil. I. Toledo, Marileila Marques.</p> <p style="text-align: right;">CDD 362.1</p>
<b>Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422</b>	

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

## APRESENTAÇÃO

A coleção “Ciências Saúde: Teoria e Intervenção” é uma obra que tem como foco principal a discussão científica por intermédio de trabalhos diversos, alicerçados teoricamente, para a construção do conhecimento, de forma a contribuir para intervenções transformadoras neste campo.

A intenção do livro é apresentar a pluralidade de teorias e de intervenções de forma didática e útil aos vários profissionais, pesquisadores, docentes e acadêmicos da área da saúde. Trata-se de um compilado de cento e dois artigos de variadas metodologias e encontra-se estruturado em cinco volumes.

Neste segundo volume, os 25 capítulos abrangem temas relacionados às doenças crônicas, às doenças agudas e a outros agravos à saúde.

Deste modo, esta obra apresenta resultados teóricos bem fundamentados e intervenções realizadas pelos diversos autores. Espera-se que este e-book possa contribuir para uma atuação mais qualificada nas ciências da saúde.

Uma ótima leitura a todos!

Marileila Marques Toledo

## SUMÁRIO

<b>CAPÍTULO 1</b> .....	<b>1</b>
A EXPERIÊNCIA DA DOENÇA CRÔNICA E A ABORDAGEM BIOGRÁFICA: CONTRIBUIÇÕES METODOLÓGICAS PARA A CONSTRUÇÃO DE UM SABER COMPARTILHADO	
Camila Aloisio Alves Anne Dizerbo	
<b>DOI 10.22533/at.ed.0702023041</b>	
<b>CAPÍTULO 2</b> .....	<b>13</b>
APENDICITE AGUDA: RECÉM-NASCIDOS AO INÍCIO DA FASE ADULTA	
Victor Campos de Albuquerque Vicente Clinton Justiniano Flores Ibrahim Andrade da Silva Batista Laércio Soares Gomes Filho Leticia Vezneyan Povia Dalida Bassim El Zoghbi Murilo Guarino Carneiro Cláudio Henrique Himauari Renato Gomes Catalan Eduardo Cruz Sorte Pollara Maria Gracioneide dos Santos Martins Victor Guedes Gazoni	
<b>DOI 10.22533/at.ed.0702023042</b>	
<b>CAPÍTULO 3</b> .....	<b>23</b>
ASSOCIAÇÃO ENTRE O USO DE HIDROCLOROTIAZIDA E O DESENVOLVIMENTO DE MELANOMA	
André Chaves Calabria Alana Vechiato Kempfer Bianca Sousa Fernandes Claudia Spaniol Gabrielle Ferreira Graziela Társis Araújo Carvalho Isadora Werner Macedo Luana Limas de Souza Nichollas de Lorenzi Carvalho Talita Granemann Mello	
<b>DOI 10.22533/at.ed.0702023043</b>	
<b>CAPÍTULO 4</b> .....	<b>29</b>
ATIVIDADE FÍSICA E BARREIRAS ENFRENTADAS POR IDOSOS DIABÉTICOS NA ATENÇÃO PRIMÁRIA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA	
Marcelo Kühne de Oliveira Sponchiado Elza de Fátima Ribeiro Higa Carlos Alberto Lazarini	
<b>DOI 10.22533/at.ed.0702023044</b>	
<b>CAPÍTULO 5</b> .....	<b>41</b>
AVALIAÇÃO DA PROTEÍNA ANTI-INFLAMATÓRIA ANEXINA A1 EM MODELO DE DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA INDUZIDA POR EXPOSIÇÃO À FUMAÇA DO CIGARRO	
Lucas Possebon Sara de Souza Costa Helena Ribeiro Souza	

Ariane Harumi Yoshikawa  
Melina Mizusaki Iyomasa-Pilon  
Sonia Maria Oliani  
Ana Paula Girol

**DOI 10.22533/at.ed.0702023045**

**CAPÍTULO 6 ..... 62**

CARCINOMA ESPINOCELULAR POUCO DIFERENCIADO INVASIVO DE SACO LACRIMAL:  
RELATO DE CASO

Anne Nathaly Araújo Fontoura  
Maria Eduarda Andrade e Andrade  
Adriana Leite Xavier Bertrand  
Rafael Pereira Camara de Carvalho  
Thais Costa Alves  
Jéssica Estorque Farias  
Gabriel Costa Ferreira Andrade  
Amanda Angelo Pinheiro  
Thamires Gomes Mendes  
Rodrigo Sevinhago  
Nathalia Farias Pereira  
Ana Letícia Feitosa Lima Lisboa

**DOI 10.22533/at.ed.0702023046**

**CAPÍTULO 7 ..... 73**

CLASSIFICAÇÃO DA CARGA BACILÍFERA E DO PADRÃO DE RESISTÊNCIA DO *Mycobacterium tuberculosis* EM CASOS NOTIFICADOS EM UM CENTRO DE SAÚDE DE SÃO LUÍS-MA

Natielly Santos Gonçalves  
Maira da Cruz Silva  
Juliana Maria Coelho de Meneses  
Fernanda Costa Rosa  
Francielle Costa Moraes

**DOI 10.22533/at.ed.0702023047**

**CAPÍTULO 8 ..... 78**

CONCEITOS BÁSICOS E ASSISTÊNCIA DE ENFERMAGEM AO PACIENTE PORTADOR DE  
LESÕES DE PELE

Rodrigo Marques da Silva  
Débora Dadiani Dantas Cangussu  
Clezio Rodrigues de Carvalho Abreu  
Amanda Cabral dos Santos  
Cristilene Akiko Kimura  
Ihago Santos Guilherme  
Carla Chiste Tomazoli Santos  
Maria Fernanda Rocha Proença  
Alice da Cunha Morales Álvares

**DOI 10.22533/at.ed.0702023048**

**CAPÍTULO 9 ..... 92**

CONHECIMENTO E ATITUDE DAS MULHERES NO RASTREAMENTO DO CÂNCER DE MAMA

Graciney Lopes Gonçalves  
Tatiana Frões Fernandes  
Victória Gonçalves Ribeiro  
Deborah Katheriny Almeida Ribeiro  
Christiane Borges Evangelista  
Pamêla Scarlatt Durães Oliveira

Ianca Elirrayeth Rocha Mendes  
Emilyn Ferreira Santana  
Karine Suene Mendes Almeida Ribeiro  
**DOI 10.22533/at.ed.0702023049**

**CAPÍTULO 10 ..... 102**

EFEITOS COLATERAIS NO TRATAMENTO DA EPILEPSIA INFANTIL

Thiago do Nascimento Sousa  
Luiz Benedito Faria Neto  
Marcella Crystina Ramos Queiroz  
Rodrigo Ventura Rodrigues

**DOI 10.22533/at.ed.07020230410**

**CAPÍTULO 11 ..... 106**

ESCLEROSE MÚLTIPLA: DO DIAGNÓSTICO AO TRATAMENTO

Laís Rocha Lima  
Emanuelle Paiva de Vasconcelos Dantas  
Rafael Everton Assunção Ribeiro da Costa  
Andréa Pereira da Silva  
Cristiano Ribeiro Costa  
Francisco Wagner dos Santos Sousa  
Raimunda Maria da Silva Leal  
Hisla Silva do Nascimento  
Maria Divina dos Santos Borges Farias  
Douglas Bento das Chagas  
Berlanny Christina de Carvalho Bezerra  
Aniclécio Mendes Lima  
Tarcis Roberto Almeida Guimaraes  
Alessandro Vinicius Cordeiro Feitosa  
Ellen Saraiva Pinheiro Lima  
Álvaro Sepúlveda Carvalho Rocha  
José Wiliam de Carvalho

**DOI 10.22533/at.ed.07020230411**

**CAPÍTULO 12 ..... 114**

EVIDÊNCIAS DA CONVIVÊNCIA DO INDIVÍDUO QUE VIVENCIA A DOENÇA RENAL CRÔNICA COM O ACESSO VASCULAR PARA TERAPIA DIALÍTICA

Brunno Lessa Saldanha Xavier  
Suellen Gonçalves Maia  
Virgínia Fernanda Januário  
Rodrigo Leite Hipólito

**DOI 10.22533/at.ed.07020230412**

**CAPÍTULO 13 ..... 129**

EXERCÍCIO FÍSICO EM PACIENTES DIALISADOS E SEUS BENEFÍCIOS: REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

Lucas de Oliveira Lima  
Caroliny Cristina Bonane Fernandes  
Fabiana Coelho Couto Rocha Corrêa

**DOI 10.22533/at.ed.07020230413**

**CAPÍTULO 14 ..... 140**

FPIES - SÍNDROME DA ENTEROCOLITE INDUZIDA POR PROTEÍNA ALIMENTAR

Nilson Lima Araujo Guiotoku  
Kayro Tavares Bezerra  
Nick Jitsson Jurado Martinez  
Sofia de Araújo Jácomo  
Raquel Prudente de Carvalho Baldaçara

**DOI 10.22533/at.ed.07020230414**

**CAPÍTULO 15 ..... 146**

HISTÓRIA DE OTITE MÉDIA CRÔNICA COMO FATOR DE RISCO PARA ALTERAÇÕES NO PROCESSAMENTO AUDITIVO CENTRAL, ATRASO DE FALA E LINGUAGEM: UMA OPÇÃO DE AVALIAÇÃO

Priscila Carlos  
Luciana Lozza de Moraes Marchiori  
Gisele Senhorini  
Samuel Lopes Benites  
Giovana Paladini Moscatto  
Glória de Moraes Marchiori

**DOI 10.22533/at.ed.07020230415**

**CAPÍTULO 16 ..... 156**

IDADE CRONOLÓGICA E MARCADORES DE RIGIDEZ VASCULAR: UM ESTUDO NÃO-INVASIVO

Larissa Braga Mendes  
Karisia Santos Guedes  
Thais Campelo Bedê Vale  
Hugo Fragoso Estevam  
Lara Aires Castro  
Matheus Pessoa Colares  
Miguel Ângelo Dias de Moraes Soares Lima  
Eduardo César Diniz Macedo  
Lais Cunha dos Reis

**DOI 10.22533/at.ed.07020230416**

**CAPÍTULO 17 ..... 162**

MECANISMO DE PERDA DE MASSA MUSCULAR EM CRIANÇAS COM DOENÇA RENAL CRÔNICA

Sylvia Rannyelle Teixeira Lima  
João Kennedy Teixeira Lima  
Antônio Leonel de Lima Junior

**DOI 10.22533/at.ed.07020230417**

**CAPÍTULO 18 ..... 175**

NARRACIONES DE LA PERCEPCIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR EN EL ANTECEDENTE DE DIABETES GESTACIONAL

Paula Jisetd Diaz Moncada  
Katya Anyud Corredor Pardo

**DOI 10.22533/at.ed.07020230418**

**CAPÍTULO 19 ..... 192**

OS GASTOS DO SUS COM OS PACIENTES INTERNADOS POR DIABETES MELLITUS EM UM HOSPITAL PÚBLICO DE UM MUNICÍPIO NO CENTRO OESTE MINEIRO

Patrícia Aparecida Tavares  
Viviane Gontijo Augusto  
Virginia Vitalina de Araújo e Fernandes Lima

**CAPÍTULO 20 ..... 204**

PACIENTE COM DESCOMPENSAÇÃO DE MÚLTIPLAS COMORBIDADES E SEPSE DE FOCO CUTÂNEO COM CURSO CLÍNICO DESFAVORÁVEL ADMITIDA EM CUIDADOS PALIATIVOS

Hiorrana Sousa Dias  
Lucas de Menezes Galvão  
Thanamy de Andrade Santos  
Isadora Maria Praciano Lopes  
Filadelfo Rodrigues Filho  
Frederico Carlos de Sousa Arnaud

**DOI 10.22533/at.ed.07020230420**

**CAPÍTULO 21 ..... 207**

PADRÃO DE BRUGADA VERSUS SÍNDROME CORONARIANA AGUDA: UMA CONFUSÃO DIAGNÓSTICA

Thais Campelo Bedê Vale  
Karisia Santos Guedes  
Larissa Braga Mendes  
Eduardo César Diniz Macedo  
Lara Aires Castro  
Lais Cunha dos Reis  
Hugo Fragoso Estevam  
Miguel Ângelo Dias de Moraes Soares Lima  
Matheus Pessoa Colares

**DOI 10.22533/at.ed.07020230421**

**CAPÍTULO 22 ..... 214**

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS CASOS DE TUBERCULOSE NOTIFICADOS EM MONTES CLAROS – MG

Maria Santa Oliveira Figueiredo  
Sandra Rodrigues de Oliveira Machado  
Thiago Raphael Almeida Ribeiro  
Leila das Graças Siqueira  
Fernanda Cardoso Rocha  
Nadine Antunes Teixeira  
Queren Hapuque Almeida Gonçalves Muniz  
Karine Suene Mendes de Almeida Ribeiro

**DOI 10.22533/at.ed.07020230422**

**CAPÍTULO 23 ..... 225**

SENTIMENTOS NA ADAPTAÇÃO À DOENÇA REUMÁTICA

Maria do Céu Sá  
Ana Sofia Nabais

**DOI 10.22533/at.ed.07020230423**

**CAPÍTULO 24 ..... 234**

SÍNDROME DE COCKAYNE, UM RELATO DE CASO EM PALMAS - TO

Luiz Alexandre Davi de Carvalho  
Rafael Pinto Nogueira  
Nelson Tsukuda Filho  
Nilson Lima Araujo Guiotoku  
Kayro Tavares Bezerra  
Nick Jitsson Jurado Martinez  
Raquel Prudente de Carvalho Baldaçara

**CAPÍTULO 25 ..... 238**

UM BREVE OLHAR SOBRE A INFLUÊNCIA DA MEDITAÇÃO NO CONTROLE DA PRESSÃO ARTERIAL

Thiago Remotto Domiciano  
Natali Oliveira e Silva  
Sandra Cristina Marquez  
Milene Ribeiro Duarte Sena  
Eduardo Vignoto Fernandes  
Mayara Bocchi  
Elidiane Moreira Kono  
André Mota Pereira  
Djane Dantas de Lima  
Luiz Fernando Gouvea-e-Silva

DOI 10.22533/at.ed.07020230425

**SOBRE A ORGANIZADORA..... 245**

**ÍNDICE REMISSIVO ..... 246**

## AVALIAÇÃO DA PROTEÍNA ANTI-INFLAMATÓRIA ANEXINA A1 EM MODELO DE DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA INDUZIDA POR EXPOSIÇÃO À FUMAÇA DO CIGARRO

Data de aceite: 13/04/2020

Catanduva, SP, Brasil

### **Lucas Possebon**

Centro Universitário Padre Albino (UNIFIPA),  
Catanduva, SP, Brasil

Universidade Estadual Paulista (UNESP),  
Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas  
(IBILCE), São José do Rio Preto, SP, Brasil

### **Sara de Souza Costa**

Centro Universitário Padre Albino (UNIFIPA),  
Catanduva, SP, Brasil

Universidade Estadual Paulista (UNESP),  
Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas  
(IBILCE), São José do Rio Preto, SP, Brasil

### **Helena Ribeiro Souza**

Centro Universitário Padre Albino (UNIFIPA),  
Catanduva, SP, Brasil

Universidade Estadual Paulista (UNESP),  
Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas  
(IBILCE), São José do Rio Preto, SP, Brasil

### **Ariane Harumi Yoshikawa**

Centro Universitário Padre Albino (UNIFIPA),  
Catanduva, SP, Brasil

### **Melina Mizusaki Iyomasa-Pilon**

Centro Universitário Padre Albino (UNIFIPA),  
Catanduva, SP, Brasil

### **Sonia Maria Oliani**

Universidade Estadual Paulista (UNESP),  
Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas  
(IBILCE), São José do Rio Preto, SP, Brasil

### **Ana Paula Girol**

Centro Universitário Padre Albino (UNIFIPA),

Universidade Estadual Paulista (UNESP),  
Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas  
(IBILCE), São José do Rio Preto, SP, Brasil

**RESUMO:** O processo inflamatório causado pelo tabagismo está relacionado a diferentes tipos de doenças como enfisema pulmonar, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). O objetivo da pesquisa foi avaliar os efeitos do peptídeo mimético Ac2-26 da proteína AnxA1, em modelo de tabagismo. Ratas Wistar foram divididas em 3 grupos (n=10/grupo): expostos ao fumo não tratados (F) e tratados com o peptídeo (F+Ac2-26) e controles (C). Os grupos de animais (CEUA nº 01/15) foram expostos à queima de 10 cigarros comerciais, um após o outro, 2x/dia, por 5 semanas. O grupo C foi mantido no mesmo regime, porém na ausência da fumaça do cigarro e tratamento. Para avaliar a eficácia do Ac2-26, animais F+Ac2-26 foram administrados intraperitonealmente com o peptídeo (1mg/kg), 1x/dia, antes da primeira exposição ao cigarro. As análises fisiológicas mostraram perda de peso, aumento da pressão arterial, reduções da frequência e ventilação pulmonares, bem como alterações macroscópicas das dimensões pulmonares por

imagens de raio-X no grupo F. As análises histopatológicas mostraram maiores espaços intra-alveolares e aumento do tecido linfóide no pulmão e perda dos cílios no epitélio da traqueia no grupo F. Nas análises do LBA, foi observado aumento na quantidade de linfócitos e macrófagos em F, com redução significativa dessas células promovida após o tratamento. Nas quantificações de células inflamatórias nos tecidos, os macrófagos e mastócitos foram observados aumentados no grupo F. Nas imuno-histoquímicas do pulmão e da traqueia mostraram menor expressão de AnxA1, COX-2 e MMP-9 nos animais C e F+Ac2-26. As dosagens de citocinas e quimiocina indicaram aumento no sobrenadante do macerado do pulmão, plasma sanguíneo e LBA no grupo F e redução nos níveis desses mediadores em C e F+Ac2-26. Ainda, as dosagens bioquímicas do sangue mostraram que o tratamento com o peptídeo. Nossos resultados evidenciaram a ação protetora do peptídeo mimético Ac2-26 no modelo de DPOC.

**PALAVRA-CHAVE:** Tabagismo, AnxA1, LBA, mediadores inflamatórios, afecções pulmonares, Ac2-26.

**ABSTRACT:**The inflammatory process caused by smoking is related to different types of diseases such as pulmonary emphysema, chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The objective of the research was to evaluate the effects of the mimetic peptide Ac2-26 from the AnxA1 protein, in a smoking model. Wistar rats were divided into 3 groups (n = 10 / group): exposed to untreated smoke (F) and treated with the peptide (F + Ac2-26) and controls (C). The groups of animals (CEUA nº 01/15) were exposed to the burning of 10 commercial cigarettes, one after the other, 2x / day, for 5 weeks. Group C was maintained in the same regime, but in the absence of cigarette smoke and treatment. To evaluate the effectiveness of Ac2-26, animals F + Ac2-26 were administered intraperitoneally with the peptide (1mg / kg), 1x / day, before the first exposure to cigarettes. Physiological analyzes showed weight loss, increased blood pressure, reductions in pulmonary frequency and ventilation, as well as macroscopic changes in pulmonary dimensions by X-ray images in group F. Histopathological analyzes showed larger intra-alveolar spaces and increased tissue lymphoid in the lung and loss of cilia in the tracheal epithelium in group F. In BAL analyzes, an increase in the amount of lymphocytes and macrophages in F was observed, with a significant reduction of these cells promoted after treatment. In the quantifications of inflammatory cells in the tissues, macrophages and mast cells were observed increased in group F. In immunohistochemistry of the lung and trachea, they showed less expression of AnxA1, COX-2 and MMP-9 in animals C and F + Ac2-26 . Dosages of cytokines and chemokine indicated an increase in the supernatant of lung macerate, blood plasma and BAL in group F and a reduction in the levels of these mediators in C and F + Ac2-26. Still, biochemical blood measurements showed that treatment with the peptide. Our results showed the protective action of the mimetic peptide Ac2-26 in the COPD model.

**KEYWORDS:** Smoking, AnxA1, BAL, inflammatory mediators, pulmonary affections, Ac2-26.

## 1 | INTRODUÇÃO

### 1.1 Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

O processo inflamatório induzido pela inalação de partículas e gases nocivos do cigarro está relacionado ao desenvolvimento da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) por causar alterações patológicas que incluem hipersecreção da mucosa, mudanças estruturais nas vias respiratórias e perda de alvéolos (COMPTON *et al.*, 2013; CARAMORI *et al.*, 2014). Pacientes com DPOC exibem sintomas sistêmicos e comorbidades, incluindo fraqueza muscular, perda de peso, doença cardiovascular, osteoporose, hipertensão, depressão e declínio cognitivo (GAN *et al.*, 2004), sendo que a doença apresenta estimativa de ser a terceira causa de morte mundial em 2020 (TERAMOTO, 2007; PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION AND WORLD HEALTH ORGANIZATION: CONCERNS REGARDING TOBACCO USE, 2012; CARAMORI *et al.*, 2014).

A AnxA1, antigamente designada lipocortina 1, é uma proteína de 37 kDa que exibe sítios de ligação ao cálcio e aos fosfolipídios de membrana, e está envolvida na inibição das sínteses de eicosanoides e fosfolipase A<sub>2</sub> citosólica (cPLA2), induzidas por glicocorticoides (GCs), o que confere propriedades anti-inflamatórias a essa proteína (D'ACQUISTO, PERRETTI E FLOWER, 2008).

## 2 | MATERIAIS E MÉTODOS

### 2.1 Animais

Ratas da linhagem Wistar (n=30), com 6 semanas de idade, foram obtidas da Unidade Didática e de Pesquisa Experimental (UDPE) das Faculdades Integradas Padre Albino (FIPA) de Catanduva-SP. Os animais foram avaliados pelo veterinário da própria instituição e após, divididos em 3 grupos (n=10/grupo): controle (C), expostos ao fumo sem tratamento (F) e tratados (F+Ac2-26) (Figura 3). As ratas foram mantidas em gaiolas, em um ambiente com temperatura controlada (22 a 25°C) com água e ração *ad libitum*. Os procedimentos experimentais foram realizados na UDPE e no Laboratório Multidisciplinar (FIPA) e conduzidos de acordo com as normas da Comissão de Ética para o Uso de Animais (CEUA FIPA- Certificado nº 01/15).

### 2.2 Protocolo de exposição à fumaça do cigarro e tratamento com o peptídeo mimético Ac2-26

Dois grupos de animais foram induzidos à fumaça do cigarro, em aparato próprio

para exposição ao fumo da UDPE-FIPA, por 5 semanas. O aparelho consiste em um sistema de contenção de animais e outro de liberação da fumaça do cigarro, com um suporte externo para o cigarro, conectado a uma bomba de sucção dinâmica (Figura 1). A bomba pode ser programada de modo que períodos de sucção do cigarro se alternem com períodos de sucção de ar limpo, para prevenir a asfixia (KOZMA *et al.*, 2014). As exposições foram padronizadas e os animais expostos à queima de 10 cigarros comerciais (contendo 0,8 mg de nicotina, 10 mg de alcatrão e 10 mg de monóxido de carbono), um após o outro, duas vezes ao dia (total de 20 cigarros/dia).

A eficácia do peptídeo mimético Ac2-26 da AnxA1, na proteção contra os processos inflamatórios causados pela exposição ao fumo, foi avaliada em um dos grupos expostos ao fumo (n=10) pela administração intraperitoneal (i.p) do Ac2-26 na dosagem de 1mg/Kg (GIROL *et al.*, 2013), 1x/dia, antes da primeira exposição à fumaça do cigarro, por 5 semanas. O grupo controle (n=10) foi exposto somente ao ar comprimido.

Ao final do experimento os animais foram eutanasiados por dose excessiva de anestésico isoflurano.

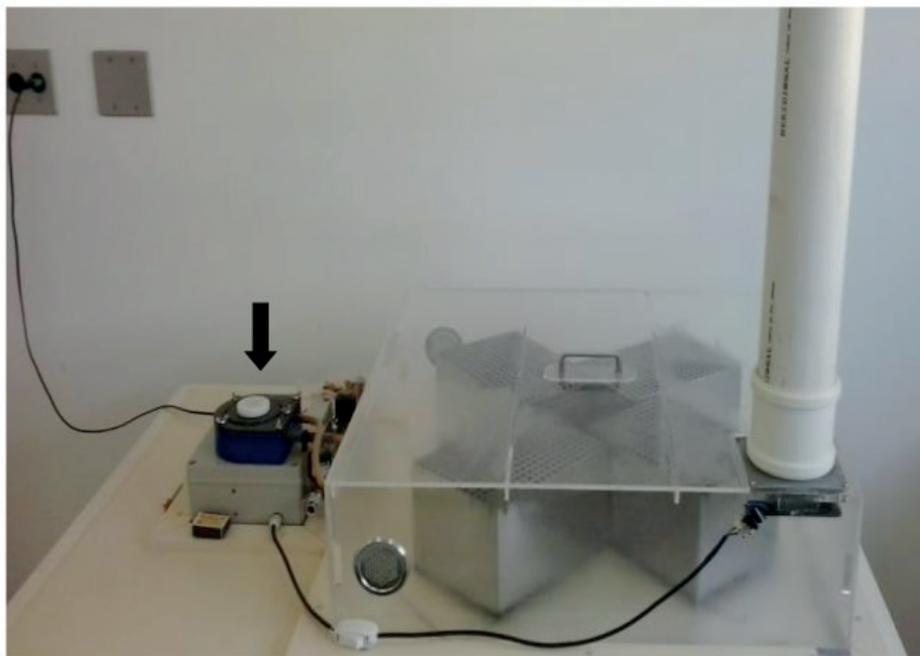


Figura 1 - Aparelho específico para a indução à fumaça do cigarro da UDPE. Seta indica a bomba dinâmica com capacidade de sucção à fumaça do cigarro na região externa à caixa de contenção dos animais.

### 2.3 Análises fisiológicas de pletismografia, pressão arterial e peso

Na última semana do protocolo de exposição à fumaça do cigarro, os grupos exposto ao fumo foram avaliados quanto à pletismografia medindo a ventilação pulmonar, a capacidade de respiração, frequência e o volume inspirado pelos

animais em aparelho específico e adaptado ao uso (*PowerLab, AD Instruments-Gas Analyzer*). Nesse mesmo período também foi aferida a pressão arterial pela cauda de um modo não invasivo (*PowerLab, Transducer for rats, PanLab*) e realizada a pesagem das ratas de todos os grupos.

## 2.4 Análises por imagem de Raio X

Após o período de exposição os animais foram anestesiados e foram realizadas imagens radiográficas da região do tórax antero superior, indicando a via respiratória por imagens macroscópicas de 18 cm de largura por 24 cm de altura das pranchas dos pulmões em um aparelho específico (*Raio X – Astex, Vet maq*) adaptado para o uso em ratas Wistar. As variáveis consideradas foram a altura retroesternal pulmonar do pulmão direito e os níveis de rebaixamento diafragmático direito e esquerdo (MARCOS *et al.* 2013).

## 2.5 Análises quantitativas do lavado broncoalveolar

Ao final do experimento, para a obtenção do LBA, os animais tiveram a traqueia canulada e o pulmão direito clampado. O pulmão esquerdo foi lavado 3 vezes com PBS e o líquido obtido foi centrifugado por 10 minutos a 1.500 rpm. O sobrenadante foi armazenado a -70°C para posterior dosagens bioquímicas e de citocinas e o pellet foi ressuspenso em 500  $\mu$ l de PBS e alíquotas de 10  $\mu$ l corados em Turk (1:10) para quantificação de células inflamatórias em câmara de Neubauer (valores como número de células x 10<sup>3</sup>/ml).

## 2.6 Análises histopatológicas e imuno-histoquímicas

Após coleta do LBA, o pulmão direito e traqueia foram retirados, fixados em formol a 4% e processados para inclusão em parafina. Secções de 5 $\mu$ m foram usadas para análises histopatológicas, morfométricas e imuno-histoquímicas no microscópio Leica (DM500) do Laboratório Multidisciplinar das FIPA. Para as análises histopatológicas as secções foram coradas com Hematoxilina e Eosina (HE).

Nos estudos imuno-histoquímicos foram avaliadas as expressões das proteínas AnxA1, COX-2 e MMP-9 e a identificação dos macrófagos. Para essas análises as secções foram processadas para recuperação antigênica com tampão citrato pH 6,0 e bloqueio da atividade da peroxidase endógena e incubadas com os anticorpos primários policlonais rabbit: anti AnxA1 (1:1000), COX-2 (1:300), MMP-9 (1:100) e ED-1 (1:150) (*Zymed Laboratories, Cambridge, UK*) por 12 horas. A seguir, incubadas com o anticorpo secundário biotilado (*Kit Histostain, Invitrogen*) e imersas em complexo estreptavidina peroxidase conjugada. O substrato diaminobenzidina (DAB) (*Kit DAB, Invitrogen*) foi usado para revelação e, após, as secções foram

contra coradas com Hematoxilina. As áreas de cada tecido foram obtidas utilizando o *Leica Image Analysis Software*.

### 2.6.1 Quantificação de mastócitos

Os mastócitos foram corados com azul de toluidina a 0,1% e analisados de acordo com suas características morfológicas em intactos ou desgranulados. A quantidade de histamina nos mastócitos foi avaliada nas condições de imaturidade e maturidade após as respectivas colorações com azul de Alcian (*EasyPath, Alcian Blue pH 2,5 PAS*) e safranina a 2,5% (HALLGREN E GURISH, 2014). A quantificação dos mastócitos foi realizada como descrito para os macrófagos no item 3.6.

## 2.7 Análises bioquímicas do sangue

O sangue foi coletado por punção cardíaca em seringas heparinizadas e separado em alíquotas para análise de hemoglobina com Kit comercial. Outras alíquotas foram centrifugadas por 15 minutos a 3.000 rpm e o plasma congelado a -70°C para posterior avaliações bioquímicas e dosagem de citocinas. As dosagem de colesterol total, glicose, gama GT e TGO foram realizadas por meio de Kits comerciais, em espectrofotômetro (absorbância 540nm).

## 2.8 Dosagem de citocinas pelo MAGPIX

Os fragmentos dos pulmões esquerdos dos grupos estudados foram macerados em nitrogênio líquido e adicionados 500 µL de uma solução contendo inibidores de protease e fosfatase (Merck, Millipore Corporation, EUA) seguindo as instruções do fabricante. O material foi incubado durante 20 minutos a 4 °C sob agitação constante e depois centrifugado a 15000 rpm durante 10 minutos a 4 °C. Os sobrenadantes foram recolhidos e congelados a -80 °C.

Os mediadores IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$  e MCP-1 foram quantificados no plasma sanguíneo, LBA e sobrenadante do macerado pulmonar, utilizando o Kit *MILLIPLEX MAP* de citocinas de rato (RECYTMAG-65K; *Millipore Corporation, EUA*) e analisadas no equipamento *LUMINEX xMAP MAGPIX* (*Millipore Corporation, EUA*). A concentração dos analitos foi determinada pelo *software MAGPIX xPONENT* (*Millipore Corporation, USA*). Os resultados foram expressos como média  $\pm$  erro padrão da média (S.E.M.) das concentrações de citocinas (pg/ml).

## 2.9 Análises estatísticas

Os resultados obtidos foram submetidos previamente à análise descritiva e determinação da normalidade. Como as amostras apresentaram distribuição normal, foi utilizada a Análise de Variância (ANOVA), seguida do teste de *Bonferroni*. Todos

os valores obtidos foram expressos como média  $\pm$  S.E.M. e os valores de P menores que 0,05 foram considerados estatisticamente significantes.

### 3 | RESULTADOS

#### 3.1 Análises das imagens de Raio X

Nas imagens por radiografias (Figura 2) foram observadas reduções macroscópicas do pulmão e elevação do diafragma no momento de inspiração nas ratas expostas ao fumo não tratadas (Figura 2B), em comparação aos grupos controle (Figura 2A) e expostos ao fumo tratados (Figura 2C).

#### 3.2 Análises fisiológicas da pletismografia, pressão arterial e peso

As análises da pletismografia mostraram redução significativa da frequência pulmonar nos animais F ( $69,54 \pm 2,379$ ;  $p < 0,05$ ) comparados aos controles ( $87,10 \pm 3,634$ ) e F+Ac2-16 ( $95,32 \pm 4,178$ ;  $p < 0,001$ ; Figura 2F). A capacidade de ventilação final também foi reduzida no grupo exposto ao fumo sem tratamento ( $762,3 \pm 11,53$ ) com relação aos grupos controle ( $943,2 \pm 34,19$ ;  $p < 0,05$ ) e tratado ( $1076 \pm 71,90$ ;  $p < 0,01$ ; Figura 2H). Não houve diferença significativa do volume inspirado entre os grupos (Figura 5G).

Com relação à pressão arterial, no final do protocolo de exposição à fumaça do cigarro ocorreu aumento significativo ( $p < 0,001$ ) nos animais F ( $80,15 \pm 1,722$ ) comparados aos controles ( $69,00 \pm 1,317$ ) e tratados com o peptídeo ( $67,22 \pm 1,461$  e Figura 5D).

As análises de pesagem final mostraram redução significativa no grupo exposto ao fumo sem tratamento ( $288,3 \pm 5,831$ ;  $p < 0,01$ ) comparado ao controle ( $329,4 \pm 2,581$  e Figura 5E).

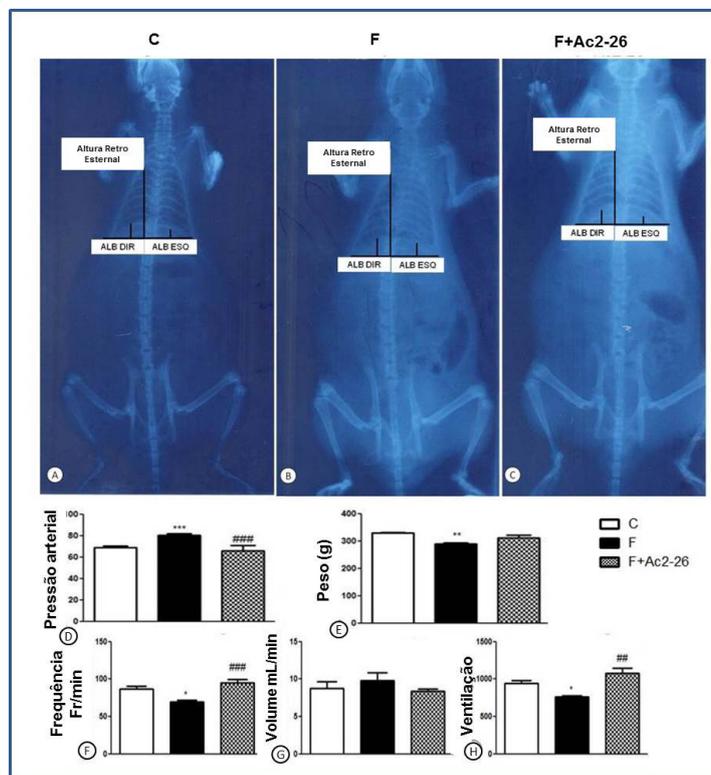


Figura 2 – Análises fisiológicas e radiográficas do pulmão – Nesses dados foram avaliadas as regiões do tórax, comparando o pulmão entre os grupos controle (A), exposto ao fumo (B) e exposto ao fumo tratado (C). Medida de 18cmx24cm. Variáveis: altura retroesternal pulmonar: do início ao fim do pulmão direito; níveis de rebaixamento diafragmático direito (ALBDIR) e esquerdo (ALBESQ). Análises fisiológicas de pletismografia, pressão arterial e peso – Análises da pressão arterial (D). Pesagem (E). Avaliação da frequência pulmonar por minutos (F) e capacidade do volume de ar inspirado em ml por minutos (G), capacidade de ventilação pulmonar por minuto (H); Resultados apresentados como média  $\pm$  S.E.M. (n=10), \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$  e \*\*\* $p < 0,001$  vs controle; ##  $p < 0,01$  e ###  $p < 0,001$  vs exposto ao fumo sem tratamento.

### 3.3 Análises quantitativa do lavado bronco alveolar

Na análise do LBA foi observado aumento significativo dos macrófagos ( $22,00 \pm 2,121$ ) ( $p < 0,001$ ) (Figura 3H) e linfócitos ( $47,75 \pm 11,86$ ) ( $p < 0,01$  e Figura 3I) no grupo exposto ao fumo sem tratamento comparado ao controle (macrófago:  $3,250 \pm 1,652$ ; linfócito:  $2,250 \pm 1,109$ ). Enquanto, os animais tratados mostraram redução significativa dessas células (macrófagos:  $10,00 \pm 2,483$   $p < 0,01$ ; linfócitos:  $20,20 \pm 3,338$   $p < 0,05$ ).

### 3.4 Análises histopatológicas da traqueia e do pulmão

As análises histopatológicas da traqueia (Figura 3D-F) mostraram alterações no epitélio de revestimento causado pela exposição à fumaça do cigarro, com a perda dos cílios de proteção (Figura 3E) no grupo F com relação ao C (Figura 3D) e F+Ac2-26 (Figura 3F), no qual foi observada a preservação do tecido epitelial.

Nas análises histopatológicas (Figura 3A-C) e morfométricas do pulmão (Figura 3G), foram observadas modificações nos espaços intra-alveolares, com aumento nos grupos expostos ao fumo ( $24771 \pm 2929$ ), comparado aos controles

(9668±481,7; p<0,01) e tratados (13235±1427; p<0,05). Os animais F ainda apresentaram aumento do tecido linfoide associado à mucosa (BALT) (Figura 3B) e maior influxo de células inflamatórias no pulmão comparado aos outros grupos (Figura 6A e C).

Os resultados das análises histopatológicas e morfométricas indicaram a preservação dos tecidos nos grupos tratados com o peptídeo durante o protocolo de exposição à fumaça do cigarro.

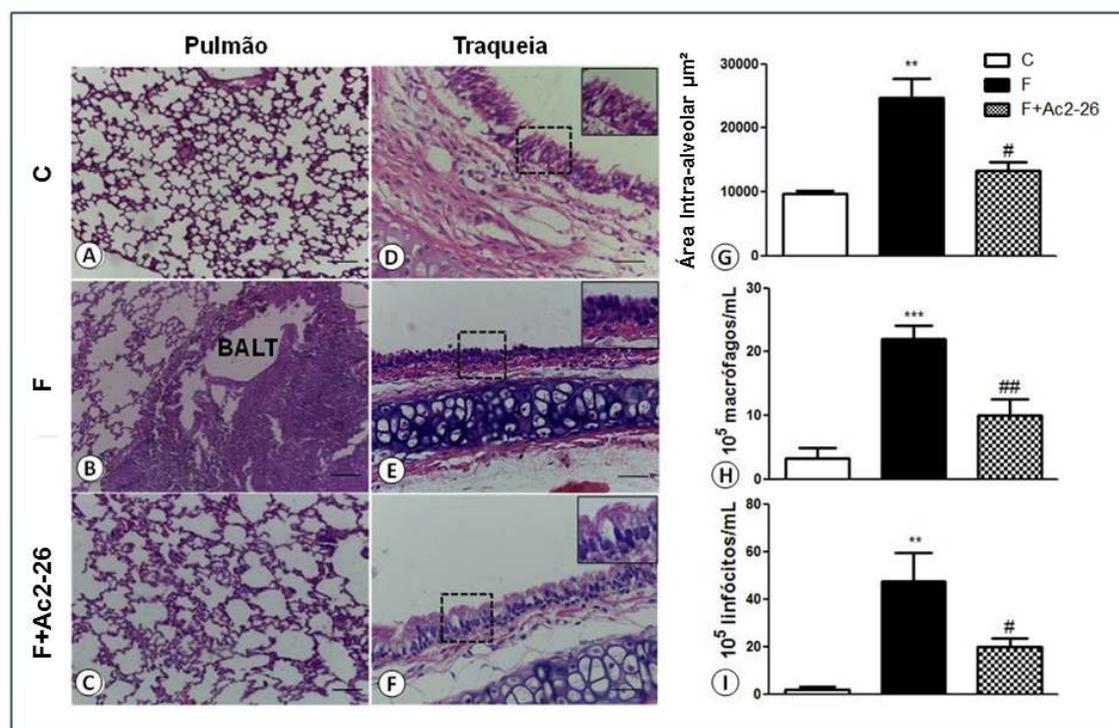


Figura 3 – **Análise histopatológica do pulmão**– Grupo controle com aspecto normal do tecido (A), grupo exposto ao fumo sem tratamento (B) com aumento dos espaços intra-alveolares e BALT e grupo exposto ao fumo tratado com o peptídeo (C). Coloração: Hematoxilina-Eosina. Barras: 10 µm. Morfometria dos espaços intra-alveolares (G). Resultados apresentados como média ± S.E.M. (n=10/grupo). **Análise histopatológica da traqueia** –Controle (D), grupo exposto ao fumo sem tratamento com alteração no tecido e perda dos cílios (E) e grupo tratado com o peptídeo (F), com preservação do tecido epitelial. Coloração: Hematoxilina-Eosina. Barras: 10 µm. Análise quantitativa do lavado bronco alveolar – **Quantificação de macrófagos (H) e linfócitos (I), em câmara de Neubauer**. Resultados apresentados como média ± S.E.M. (n=10), \*\* p<0,01 e \*\*\* p<0,001 vs controle; # p< 0,05 e ## p<0,01 vs exposto ao fumo sem tratamento.

### 3.5 Análises imuno-histoquímicas do pulmão e da traqueia

As expressões das proteínas AnxA1, COX-2 e MMP-9 foram analisadas no pulmão e traqueia dos grupos expostos ao fumo tratados ou não e controle. A especificidade das imunomarcações foi comprovada pelos respectivos controles de reação (Figura 4D, H e L).

Os animais expostos ao fumo não tratados mostraram expressões aumentadas da AnxA1 no pulmão (189,4±11,54; p<0,01; Figura 4B e M) e traqueia (176,1±15,46;

$p < 0,05$ ; Figura 4P) comparadas ao grupo controle (pulmão:  $169,5 \pm 7,238$ ; Figura 4A, traqueia:  $152,3 \pm 14,83$ , Figura 4P). Diferentemente, o grupo F+Ac2-26 apresentou redução na expressão da AnxA1 no pulmão ( $167 \pm 5,984$ ;  $p < 0,01$ ; Figura 4C e M) e traqueia ( $153,8 \pm 11,92$ ;  $p < 0,05$ ; Figura 4P) com relação ao grupo F.

A expressão da COX-2 foi aumentada nos pulmões ( $189,2 \pm 7,520$ ;  $p < 0,001$ ; Figura 4F e N) e traqueia ( $182,4 \pm 13,94$ ;  $p < 0,05$ ; Figura 4Q), no grupo F comparado ao controle (pulmão:  $152,3 \pm 8,678$ ; Figura 4E e traqueia  $156,6 \pm 1,790$ , Figura 4Q). O tratamento com o peptídeo reduziu a expressão dessa enzima no tecido pulmonar ( $164,8 \pm 11,99$ ;  $p < 0,001$ ; Figura 4G e N) com relação ao grupo não tratado.

Análises da imunorreatividade para MMP-9 mostraram aumento significativo ( $p < 0,001$ ) na expressão da enzima no pulmão de animais expostos ao fumo não tratados ( $175,6 \pm 10,16$ ; Figura 4J e O) e tratados ( $176,2 \pm 2,831$ ; Figura 4K e O) com relação aos animais controle ( $142,6 \pm 7,506$ ; Figura 4I e O). Na traqueia, reduções na expressão de MMP-9 ( $p < 0,001$ ) foram observadas após o tratamento com o peptídeo ( $159,9 \pm 12,94$ ; Figura 4R) comparado aos animais não tratados ( $171,7 \pm 4,777$ ; Figura 4R).

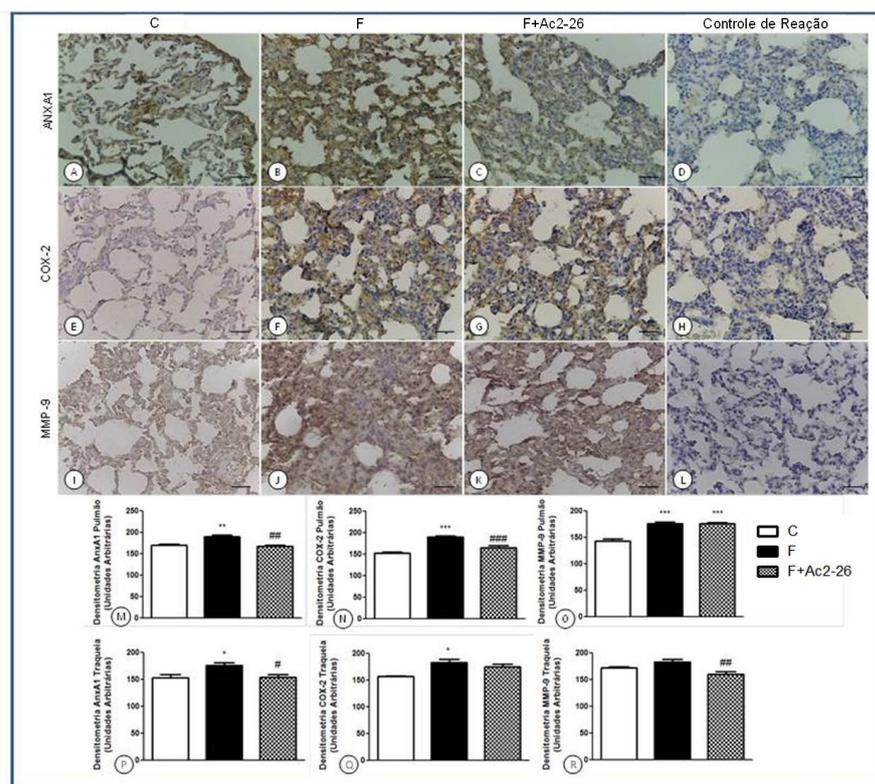


Figura 4 – Expressão das proteínas AnxA1, COX-2 e MMP-9 no pulmão e traqueia: Menor expressão das proteínas nos grupos controles (A, E e I), aumento da imunomarcagem no grupo exposto ao fumo sem tratamento (B, F e J) e redução na expressão da AnxA1 e COX-2 após tratamento com o peptídeo (C e G). Ausência de marcação no controle de reação (D, H e L). Contra-coloração: Hematoxilina. Barras 10  $\mu$ m. Análises Densitométricas: Resultados apresentados como média  $\pm$  S.E.M. (n=10/grupo) (M, N, O, P, Q e R). \* $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$  vs controle; #  $p < 0,05$ ; ##  $p < 0,01$ ; ###  $p < 0,001$  vs exposto ao fumo sem tratamento.

## 3.6 Análises quantitativas de células inflamatórias no pulmão e traqueia

### 3.6.1 Macrófagos

A quantificação dos macrófagos foi realizada por meio de imuno-histoquímica e avaliada no pulmão e na traqueia dos grupos controle e expostos ao fumo tratados ou não. A especificidade desta análise foi comprovada pelo controle de reação.

No pulmão, essas análises indicaram aumento ( $11,0 \pm 4,74$ ) (Figura 8A) no grupo F ( $135,0 \pm 54,56$ ) ( $p < 0,001$ ) comparado ao controle e redução dessas células no grupo F+Ac2-26 ( $43,75 \pm 20,75$ ) ( $p < 0,001$ ). Resultados semelhantes foram observados na traqueia, com maior quantidade de macrófagos nos animais não tratados ( $67,19 \pm 20,76$ ;  $p < 0,001$ ; Figura 5F) com relação ao controle ( $24,40 \pm 7,917$ ) e animais tratados com o peptídeo ( $26,50 \pm 8,023$ ;  $p < 0,001$ ).

### 3.6.2 Mastócitos

No pulmão, a exposição ao fumo promoveu aumento significativo de mastócitos totais ( $17,00 \pm 7,321$ ;  $p < 0,05$ ) e intactos ( $23,75 \pm 1,531$ ;  $p < 0,001$ ) no grupo sem tratamento comparado ao controle (totais:  $17,00 \pm 7,321$ ; intactos:  $5,833 \pm 4,233$ ) e redução significativa de mastócitos totais ( $12,75 \pm 5,108$ ;  $p < 0,01$ ), intactos ( $5,313 \pm 1,875$ ;  $p < 0,001$ ) e desgranulados ( $6,000 \pm 3,687$ ;  $p < 0,01$ ) no grupo tratado comparado ao F (desgranulados:  $26,38 \pm 10,18$ ) (Figura 5B). Dados semelhantes foram encontrados nas observações realizadas na traqueia (Figura 5G), com aumento significativo de mastócitos totais ( $17,16 \pm 8,077$ ;  $p < 0,05$ ), intactos ( $9,792 \pm 3,393$ ;  $p < 0,05$ ) e desgranulados ( $9,464 \pm 3,740$ ;  $p < 0,05$ ) no grupo F comparado ao controle (totais:  $7,800 \pm 3,304$ ; intactos:  $5,500 \pm 2,092$ ; desgranulados:  $5,208 \pm 2,426$ ) e tratados (totais:  $3,344 \pm 2,150$ ;  $p < 0,001$ ; intactos:  $1,875 \pm 0,6847$ ;  $p < 0,001$ ; desgranulados:  $2,708 \pm 1,840$ ;  $p < 0,01$ ; Figura 5C e H).

Os mastócitos também foram quantificados após coloração com safranina e azul de alcian no pulmão e traqueia em todos os grupos (Figura 5D, E, I e J). Nas análises do pulmão, foi observado aumento de mastócitos azul de alcian positivos ( $p < 0,05$ ) e especialmente safranina positivos ( $p < 0,01$ ) no grupo exposto ao fumo sem tratamento ( $34,11 \pm 18,72$ ) comparado ao controle ( $6,750 \pm 3,010$ ), e tratado ( $15,00 \pm 8,385$ ). As análises dos mastócitos na traqueia também indicaram aumento dessas células, especialmente safranina positivas ( $p < 0,01$ ), nos animais não tratados ( $16,46 \pm 9,982$ ) comparados aos controles ( $2,500 \pm 1,976$ ) com redução pela administração do peptídeo ( $2,083 \pm 2,041$ ).

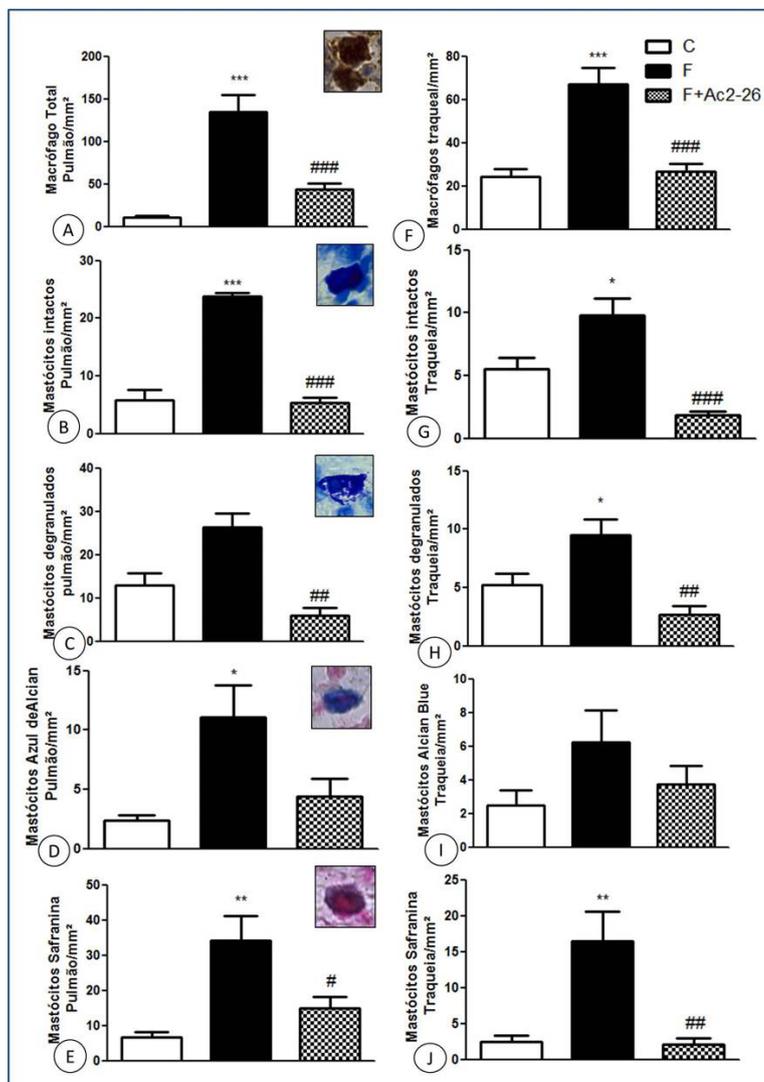


Figura 5 – Macrófagos e mastócitos no pulmão e traqueia - Poucos macrófagos (A e F) e mastócitos (B-E, G-J) nos grupos controles. Aumento dessas células no grupo exposto ao fumo sem tratamento e redução após tratamento com o peptídeo. (n=10/grupo). Contra-coloração: Hematoxilina. Coloração: Azul de toluidina (B, C, G e H), azul de alcian (D e I) e safranina (E e J). Barras 10  $\mu$ m. Resultados apresentados como média  $\pm$  S.E.M. \* p<0,05; \*\*p<0,01; \*\*\* p<0,01 \*\*\* p< 0,001 vs controle; # p<0,05; ## p<0,01; ### p<0,001 vs exposto ao fumo sem tratamento.

### 3.7 Análises bioquímicas do sangue

A dosagem da hemoglobina no sangue total mostrou aumento significativo ( $p<0,01$ ) nos animais F ( $16,92\pm 1,224$ ), comparado aos grupos controle ( $10,23\pm 1,229$ ) (Figura 6A). Nas análises bioquímicas do plasma sanguíneo, foram avaliadas as dosagens de glicose em mg/dl, colesterol em mg/dl, gama GT em U/L e TGO em U/mL.

Níveis reduzidos de glicose (Figura 6B) foram observados no grupo F ( $374,6\pm 99,27$ ) com relação ao C ( $461,1\pm 35,39$ ), aumento significativo no grupo F+Ac2-26 ( $477,0\pm 64,11$ ) comparado ao F.

Na dosagem de gama GT (Figura 6C) foi observado aumento ( $p<0,05$ ) nas ratas F ( $15,97\pm 5,559$ ) com relação às controles ( $7,644\pm 2,049$ ) e redução significativa ( $p<0,01$ ) com o tratamento ( $4,860\pm 3,519$ ).

Reduções dos níveis de colesterol (Figura 6D) e TGO ( $p<0,05$ ) (Figura 6E)

também foram observadas nos animais F+Ac2-26 (TGO:  $111,2 \pm 8,565$ ; colesterol:  $65,02 \pm 18,33$ ) comparado ao grupo sem tratamento (TGO:  $127,8 \pm 9,230$ ; colesterol:  $91,91 \pm 26,70$ ).

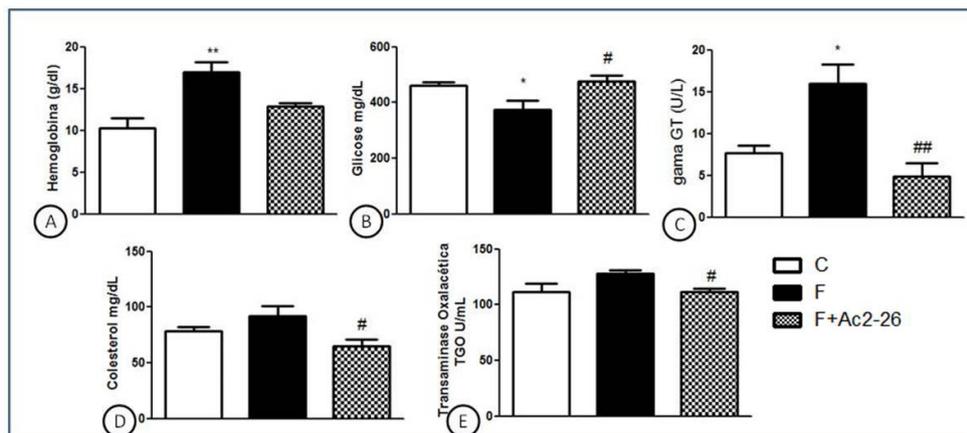


Figura 6 - Análise bioquímicas do sangue – A dosagem de hemoglobina (A) foi realizada no sangue total por g/dl nos grupos controle, exposto ao fumo e exposto ao fumo tratado. As dosagens de glicose (B), gama GT (C), colesterol (D) e TGO (E) foram realizadas no plasma sanguíneo, respectivamente por mg/dL, U/L e U/mL, todos os grupos. Resultados apresentados como média  $\pm$  S.E.M. (n=10/grupo). \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$  vs controle #  $p < 0,05$ ; ##  $p < 0,001$  vs exposto ao fumo sem tratamento.

### 3.8 Análises de citocinas pelo MAGPIX

No sobrenadante pulmonar dos animais F foram observados níveis elevados das citocinas pró-inflamatórias IL-1 $\beta$  ( $p < 0,01$ ), IL-6 e TNF- $\alpha$  ( $p < 0,001$ ) e da quimiocina MCP-1 ( $p < 0,001$ ) com redução nos animais controle (Figura 10 A, B, D e E). Similarmente, foram encontrados aumentos nas dosagens de IL-1 $\beta$ , IL-6 ( $p < 0,001$ ) e MCP-1 ( $p < 0,01$ ) no plasma sanguíneo (Figura 10F, G e I) e de IL-1 $\beta$  ( $0,001$ ) e MCP-1 ( $0,01$ ) no LBA (Figura 7K e N).

A administração do peptídeo promoveu redução significativa nos níveis dos mediadores pró-inflamatório no sobrenadante do macerado pulmonar (IL-1 $\beta$  e MCP-1  $p < 0,01$ ; IL-6 e TNF- $\alpha$   $p < 0,001$ ) (Figura 7A, B, D e E), no plasma sanguíneo (IL-1 $\beta$  e IL-6  $p < 0,001$ ; TNF- $\alpha$   $p < 0,01$ ) (Figura 7F, G e J) e no LBA (IL-1 $\beta$   $p < 0,001$ ; TNF- $\alpha$   $p < 0,05$ ) (Figura 10K e O).

Diferentemente, nos animais expostos ao fumo não tratados, níveis reduzidos da citocina anti-inflamatória IL-10 foram observados no LBA ( $p < 0,01$ ), comparado ao controle. Enquanto nos animais tratados, níveis aumentados de IL-10 foram encontrados no sobrenadante pulmonar e LBA ( $p < 0,001$ ) com redução nos sem tratamento (Figura 7C, H e M).

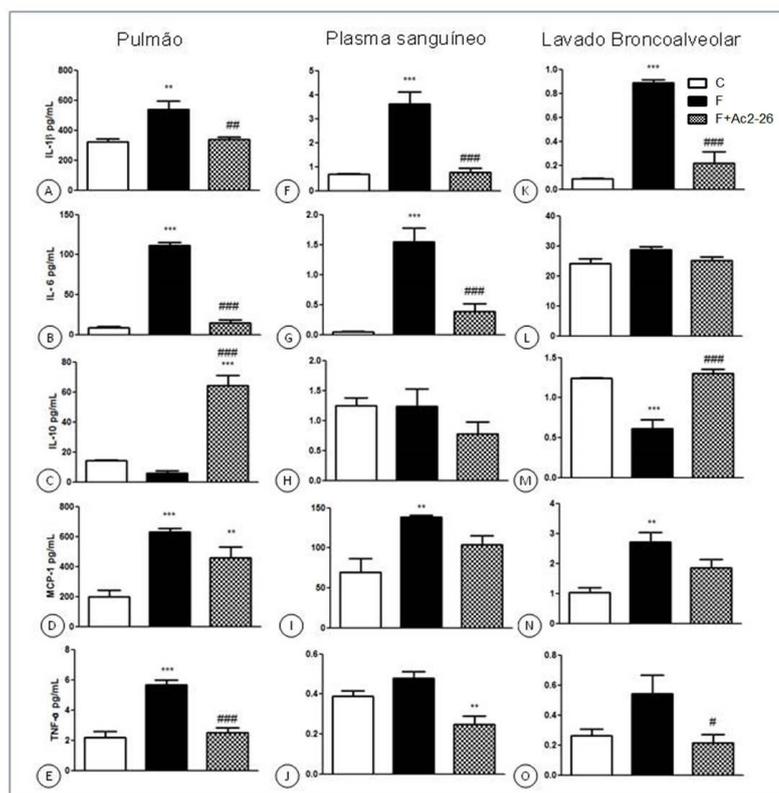


Figura 7 - Dosagem de citocinas no macerado do pulmão, plasma sanguíneo e lavado broncoalveolar - IL-1 $\beta$  (A, F e K); IL-6 (B, G e L); IL-10 (C, H e M); MCP-1 (D, I e N); TNF- $\alpha$  (E, J e O). Resultados apresentados como média  $\pm$  S.E.M. (n=10/grupo). \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001 vs controle # p<0,05; ## p<0,01 ### p<0,001 vs exposto ao fumo sem tratamento

#### 4 | DISCUSSÃO

Inicialmente, analisamos os dados fisiológicos relacionados a peso, pressão arterial e ventilação pulmonar e, como esperado, ocorreu perda de peso, aumento da pressão e redução da frequência e capacidade de ventilação nos ratos expostos ao fumo sem tratamento, o que indica diminuição da capacidade pulmonar nos animais expostos ao fumo e corroboram a viabilidade do modelo usado. Além disso, nossos dados de imagem por radiografia mostraram reduções no perímetro pulmonar no grupo exposto ao fumo sem tratamento comparado com os grupos controle e exposto ao fumo e tratado, em concordância com os obtidos da ventilação pulmonar. Estudos indicam que pacientes com paredes pulmonares mais espessas, devido ao enfisema ou DPOC, apresentam quadro clínico grave e limitação no fluxo de ar, com comprometimento da função pulmonar (HOESEIN et al, 2015). Desse modo nossos resultados apontam que a limitação do fluxo de ar ocorre devido à redução do diâmetro das vias aéreas em nível baixo, em conformidade com dados de literatura (VENEGAS, et al. 2005; DIJKSTRA, et al. 2011).

Nossas análises fisiológicas reforçam os efeitos prejudiciais e as comorbidades que acompanham o hábito tabagista (GAN et al., 2004; TERAMOTO, 2007; PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION AND WORLD HEALTH ORGANIZATION:

CONCERNS REGARDING TOBACCO USE, 2012; CARAMORI *et al.*, 2014). Contudo, nos animais tratados com o peptídeo o peso, a pressão arterial, ventilação e as dimensões pulmonares foram semelhantes às encontradas nos animais controle, evidenciando os efeitos benéficos do tratamento contra as ações sistêmicas da exposição ao fumo. Ainda, estão de acordo com estudos que apontam o papel protetor do Ac2-26 em afecções do pulmão (DAMAZO *et al.*, 2011; CUNHA *et al.*, 2012).

A taxa de hemoglobina no sangue dos animais expostos ao fumo foi investigada e, novamente, verificamos o efeito protetor do peptídeo no grupo tratado, o qual manteve a concentração de hemoglobina semelhante ao grupo controle, e, diferentemente, elevada nos animais expostos ao fumo não tratados. A alta taxa de hemoglobina no grupo exposto ao fumo está associada à glicoproteína eritropoietina sérica (EPO) e na exacerbação de DPOC a EPO pode estar reduzida, indicando que na fase aguda da doença, a associação hemoglobina/ EPO é inversa e está ligada ao aumento de IL-6, mostrando resistência da EPO por meio de mecanismos que estão associados ao aumento do processo inflamatório sistêmico (SALA *et al.* 2010; MARKOULAKI *et al.*, 2011; SINGH *et al.* 2016).

Nas outras análises bioquímicas, observamos aumento do colesterol no grupo exposto ao fumo sem tratamento comparado ao controle e redução significativa com o tratamento. Outra investigação também indica o aumento de colesterol total e LDL em pacientes fumantes comparado aos não fumantes (XIROFOTOS *et al.*, 2015) e ainda indicam a relação da doença cardiovascular ligada a DPOC (HUNNINGHAKE, 2005). Nossos dados mostraram, ainda, valores reduzidos de glicose no sangue dos animais expostos ao fumo não tratado, comparado ao controle e tratados, e estão de acordo com estudos que observaram a redução de glicose em ratos expostos ao fumo não obesos (MONTAÑO *et al.*, 2016). Diferentemente, outros estudos indicam a DPOC como um fator de risco para diabetes mellitus 2 em pacientes hiperglicêmicos ligado aos fatores de inflamação e estresse oxidativo. (MIRRAKHIMOV, 2012)

Nas dosagens de TGO e gama GT observamos aumento no grupo exposto ao fumo sem tratamento corroborando com dados de literatura que indicam o tabagismo com grande potencial para riscos no desenvolvimento de doenças renais e toxicidade (NOBORISAKA *et al.*, 2014). Por outro lado, a redução nos níveis dessas enzimas observadas pela administração do peptídeo da AnxA1 apontam, novamente, o efeito protetor do tratamento.

O papel anti-inflamatório do Ac2-26 também foi observado pelas análises de células inflamatórias no LBA, as quais mostraram maior quantidade de leucócitos, especialmente linfócitos e monócitos, nos animais expostos ao fumo não tratados e redução pós-tratamento. A redução do influxo leucocitário promovida pelo Ac2-26 também foi observada em diversos modelos experimentais (BOZINOVSKI,

ANTHONY, VLAHOS, 2014; SUGIMOTO et al, 2016) e confirmaram o potencial anti-inflamatório do peptídeo.

As análises histopatológicas do pulmão e da traqueia mostraram aumento dos espaços intra-alveolares e influxo de células inflamatórias no grupo exposto ao fumo comparado com os animais controles. A degeneração do parênquima pulmonar foi mais acentuada nos animais expostos ao fumo não tratados, nos quais foi observado aumento de BALT. A redução do fluxo de ar e consequente dificuldade para respirar podem estar relacionadas ao desequilíbrio entre as proteases responsáveis pela destruição do parênquima pulmonar e antiproteases que inibem a ação das enzimas proteolíticas, podendo ocasionar o enfisema pulmonar (RICHMOND *et al.*, 1993; RUFINO *et al.*, 2006; KOZMA *et al.*, 2014).

Nas quantificações teciduais das células inflamatórias identificamos por imuno-histoquímica maior quantidade de macrófagos nos espaços intra-alveolares e septos teciduais bem como na traqueia do grupo exposto ao fumo sem tratamento comparado ao controle e tratados, corroborando com outros estudos que mostraram o aumento dessas células e o desenvolvimento da disfunção das vias aéreas em grupos expostos ao fumo (NUSSBAUMER-OCHSNER *et al.*, 2015). Os estudos histopatológicos também evidenciaram numerosos mastócitos no pulmão e traqueia, intactos e desgranulados, e também azul de alcian positivos e, principalmente safranina positivos, nos grupos expostos ao fumo sem tratamento, mas com redução acentuada dessas células pela administração do Ac2-26. Outras investigações indicam que o tabagismo aumenta a liberação de histamina pelos mastócitos alveolares com sua subsequente desgranulação o que contribui para a destruição das paredes alveolares, recrutamento de neutrófilos e liberação de citocinas e quimiocinas (KALENDERIAN *et al.*, 1988; MORTAZ, FOLKERTS E REDEGELD, 2011).

Na continuidade do trabalho, observamos a maior expressão da AnxA1 no grupo exposto ao fumo sem tratamento no pulmão e na traqueia, comparado aos demais grupos, indicando a participação da proteína endógena no controle da inflamação e na preservação tecidual. O aumento na expressão da AnxA1 também foi observado em outras investigações, em fases aguda do processo inflamatório em diferentes modelos (OLIANI *et al.*, 2001; DAMAZO *et al.*, 2008; DAMAZO *et al.*, 2011; CUNHA *et al.*, 2012; GIROL *et al.*, 2013). Por outro lado, no grupo exposto ao fumo tratado ocorreu redução da imunomarcagem indicando o envolvimento da AnxA1 na fisiologia das células epiteliais e inflamatórias do pulmão, comprovando a ação anti-inflamatória do Ac2-26. A redução na expressão da AnxA1 endógena, possivelmente, está associada a um processo de *feed back* negativo (GIROL *et al.*, 2013).

Nas análises de expressão da COX-2 no pulmão e traqueia, também

observamos maior imunorreatividade da enzima nos animais expostos ao fumo não tratados comparados aos controles e expostos ao fumo tratados. A expressão aumentada da COX-2 foi associada ao elevado grau de inflamação na DPOC e ao câncer de pulmão (MIYATA *et al.*, 2015). Outros estudos indicam que a COX-1 e COX-2 agem como mediadoras dos efeitos desfavoráveis do hábito tabagista, como a rigidez arterial (VLACHOPOULOS *et al.*, 2015). Além disso, estudos com cultura de células tumorais de pulmão relatam que a atividade anti-inflamatória do chá verde é mediada pela superexpressão da AnxA1 e redução na expressão da COX-2 e prostagladina 2 (LU *et al.*, 2012; SEIDEL *et al.*, 2012).

Ainda nas análises de imuno-histoquímica, identificamos maior imunorreação de MMP-9 no grupo exposto ao fumo sem tratamento no pulmão e na traqueia, indicando a participação dessa enzima na destruição do tecido. Outras investigações associam várias MMPs, incluindo a MMP-9, às alterações de tecidos em paciente com enfisema pulmonar (MIYATA *et al.*, 2015; OSTRIDGE *et al.*, 2016) Em outro estudo, a AnxA1 foi fortemente caracterizada como reguladora positiva da MMP-9, por meio da via de NF- $\kappa$ B em casos de câncer de mama, apresentando papel protetor contra a invasão de células cancerosas (KANG, KO E JANG, 2012).

No contexto da inflamação pulmonar, na fibrose cística, a diminuição da expressão endógena da AnxA1 foi observada no LBA de pacientes (TSAO *et al.*, 1998) e em modelos animais (DALLI *et al.*, 2014). A ausência da proteína provocou aumentos no grau de inflamação, nos índices de fibrose e nos níveis de fator de crescimento transformador beta-1 (TGF- $\beta$ 1), interferon gamma (IFN- $\gamma$ ) e TNF- $\alpha$  (JIA *et al.*, 2013). Contudo, o tratamento com o Ac2-26 melhorou os sinais de inflamação e fibrose. O efeito protetor do Ac2-26 também foi investigado em um modelo de endotoxemia pulmonar pela administração local ou sistêmica de LPS (DA CUNHA, OLIANI E DAMAZO, 2012). O pré-tratamento com o peptídeo foi capaz de regular a inflamação endotoxêmica, por meio da diminuição do extravasamento de leucócitos para o tecido conjuntivo e a cavidade alveolar, redução da liberação das citocinas pró-inflamatórias no plasma sanguíneo e aumento do mediador anti-inflamatório no LBA e plasma sanguíneo, corroborando com os dados do nosso trabalho.

A administração do peptídeo mimético da AnxA1 em modelo de IR intestinal foi benéfica, com atenuação da migração dos leucócitos para o pulmão e indução da liberação da IL-10 para o sangue (DAMAZO *et al.*, 2013).

Finalmente, sabendo da importância das citocinas nos processos inflamatórios, procedemos às análises das citocinas pró-inflamatória IL1 $\beta$ , IL-6 e TNF- $\alpha$ , da quimiocina MCP-1 e da citocina anti-inflamatória IL-10. Nossos resultados mostraram níveis elevados de IL-1 $\beta$ , IL-6 e TNF- $\alpha$  nas ratas expostas ao fumo sem tratamento, no sobrenadante do pulmão, plasma sanguíneo e LBA, e corroboram com outros estudos que indicam a presença elevada dessas citocinas

em expostos ao fumo, pacientes asmáticos e/ou com DPOC (KLENIEWSKA *et al.*, 2016). Assim, a redução desses mediadores químicos no grupo exposto ao fumo tratado com o peptídeo mimético, novamente indica o papel protetor do Ac2-26. De modo semelhante, os dados obtidos das dosagens de MCP-1 indicaram aumento da quimiocina no pulmão dos animais expostos ao fumo não tratados e redução nos expostos ao fumo tratados e estão de acordo com a quantificação de macrófagos pulmonares nesta investigação e com outros estudos que mostraram que o hábito tabagista prolongado, promove o aumento de MCP-1 e contribui para os perfis inflamatórios (KASTELEI *et al.*, 2015).

Nas dosagens da citocina anti-inflamatória IL-10, identificamos diminuição dessa citocina no grupo exposto ao fumo sem tratamento no pulmão e plasma sanguíneo, comparado aos grupos controle e exposto ao fumo tratado. A baixa dosagem de IL-10 em expostos ao fumo, com ou sem DPOC, comparados aos não expostos ao fumo, indicam que esta citocina é afetada pela exposição a fumaça do cigarro (ZHANG *et al.*, 2013).

## 5 | CONCLUSÃO

Os resultados obtidos, nas condições propostas, permitem concluir que a administração do Ac2-26:

- Mantém as características fisiológicas e radiográficas semelhantes aos controles.
- Preserva os níveis de hemoglobina no sangue e de glicose, colesterol, gama GT e TGO no plasma sanguíneo próximos aos do grupo controle.
- Atenua o processo inflamatório pela redução de linfócitos e monócitos no LBA, e dos macrófagos e mastócitos nos pulmões e traqueia, com preservação tecidual das vias respiratórias.
- Reduz a expressão endógena de AnxA1, COX-2 e MMP-9 no pulmão e na traqueia.
- Diminui a liberação de mediadores pró-inflamatórios como IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  e MCP-1 e estimula a produção de IL-10 no plasma, LBA e sobrenadante do macerado pulmonar.

Associados, nossos dados mostram que a administração do peptídeo mimético da AnxA1 promove efeitos anti-inflamatórios preventivos contra o desenvolvimento da DPOC no modelo proposto.

## REFERÊNCIAS

BOZINOVSKI S., ANTHONY D., VLAHOS R., Targeting pro-resolution pathways to combat chronic inflammation in COPD *J Thorac Dis* 2014;6(11):1548-1556

CARAMORI, G. et al. Cytokine inhibition in the treatment of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, v. 9, p. 397-412, 2014. ISSN 1178-2005. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24812504> >.

COMPTON C, *et al* The Novartis view on emerging drugs and novel targets for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 26 (2013) 562e57.

D'ACQUISTO, F.; PERRETTI, M.; FLOWER, R. Annexin-A1: a pivotal regulator of the innate and adaptive immune systems. *Br J Pharmacol*, v. 155, n. 2, p. 152-69, Sep 2008. ISSN 0007-1188. Disponível em: < [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=18641677](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18641677) >.

DA CUNHA, E. E.; OLIANI, S. M.; DAMAZO, A. S. Effect of annexin-A1 peptide treatment during lung inflammation induced by lipopolysaccharide. *Pulm Pharmacol Ther*, v. 25, n. 4, p. 303-11, Aug 2012. ISSN 1522-9629. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22546484> >.

DALLI J, ROSIGNOLI G, HAYHOE RP, EDELMAN A, PERRETTI M: CFTR inhibition provokes an inflammatory response associated with an imbalance of the annexin A1 pathway. *Am J Pathol* 2010, 177:176-86.

DAMAZO, A. S. et al. Endogenous annexin A1 counter-regulates bleomycin-induced lung fibrosis. *BMC Immunol*, v. 12, p. 59, 2011. ISSN 1471-2172. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22011168> >.

DAMAZO AS, PAUL-CLARK MJ, STRAUS AH, TAKARASHI HK, PERRETTI M, OLIANI SM: Analysis of the annexin 1 expression in rat trachea: study of the mast cell heterogeneity. *Annexins* 2004, 1:12-18.

DIJKSTRA A. E., POSTMA D.S. , HACKEN N.T. , VONK J.M., OUDKERK M. , OOIJEN P.M.V, ZANEN P. , HOESEIN F.A.M. , GINNEKEN B.V. , SCHMIDT M., GROEN H.J.M.: Low-dose CT measurements of airway dimensions and emphysema associated with airflow limitation in heavy smokers: a cross sectional study. *Respiratory Research* 2013, 14:11.

GAN WQ, MAN SF, SENTHILSELVAN A, SIN DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax* 2004;59:574e80.

GIROL, A. P. et al. Anti-inflammatory mechanisms of the annexin A1 protein and its mimetic peptide Ac2-26 in models of ocular inflammation in vivo and in vitro. *J Immunol*, v. 190, n. 11, p. 5689-701, Jun 2013. ISSN 1550-6606. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23645879> >.

HALLGREN J. and GURISH M.F. Granule maturation in mast cells: Histamine in control. *Eur. J. Immunol.* 2014. 44: 33–36

HOESEIN F.A.A.M., JONG P.A., LAMMERS J.W.J, MALI W.P.T., SCHMIDT M., KONING H.J., AALST C.V.D, OUDKERK M., Vliegenthart R., GROEN H.J.M, GINNEKEN B.V., RIKXOORT E.M.V. ZANEN P. Airway wall thickness associated with forced expiratory volume in 1 second decline and development of airflow limitation. *ERJ Express*. Published on January 22, 2015 as doi: 10.1183/09031936.00020714

HUNNINGHAKE DB. Cardiovascular disease in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2005; 2:44–49

JIA Y, MORAND EF, SONG W, CHENG Q, STEWART A, YANG YH. Regulation of lung fibroblast activation by annexin A1. *J Cell Physiol.* 2013 Feb;228(2):476-84. doi: 10.1002/jcp.24156.

KALENDERIAN R, RAJU L, ROTH W, SCHWARTZ LB, GRUBER B, JANOFF A.

Elevated histamine and tryptase levels in smokers' bronchoalveolar lavage fluid. Do lung mast cells contribute to smokers' emphysema? *Chest*. 1988 Jul;94(1):119-23.

KANG H, KO J, JANG SW. The role of annexin A1 in expression of matrix metalloproteinase-9 and invasion of breast cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012 Jun 22;423(1):188-94. doi: 10.1016/j.bbrc.2012.05.114. Epub 2012 May 26.

KLENIEWSKA A, WALUSIAK-SKORUPA J, PIOTROWSKI W, NOWAKOWSKA-ŚWIRTA E, WISZNIEWSKA M. Comparison of biomarkers in serum and induced sputum of patients with occupational asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Occup Health*. 2016 Jul 22;58(4):333-9. doi: 10.1539/joh.15-0317-BR. Epub 2016 Jun 6.

KOZMA R. D. L. H., ALVES E. M, OLIVEIRA V. A. B., LOPES F. D. T. Q. S, GUARDIA E. C., BUZO H. V., FARIA C. A., YAMASHITA C., CAVAZZANA M., FREI F., PAES M. J. O. R., PAES J. T. R. Um novo modelo experimental murino de enfisema: enfisema induzido pela fumaça do cigarro em ratos Wistar\* *J Bras Pneumol*. 2014;40(1):46-54

LU Q., *et al*. Green Tea Inhibits Cyclooxygenase-2 in Non-Small Cell Lung Cancer Cells through the Induction of Annexin-1. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012 November 2; 427(4): 725–730.

MARCOS L., BICHINHO G.L., PANIZZI E.A., STORINO K.K.G., PINTO D.C: Classificação da doença pulmonar obstrutiva crônica pela radiografia do tórax. *Radiol Bras*. 2013 Nov/Dez;46(6):327–332.

MARKOULAKI D, KOSTIKAS K, PAPTAEODOROU G, KOUTSOKERA A, ALCHANATIS M, BAKAKOS P, GOURGOULIANIS KI, ROUSSOS C, KOULOURIS NG, LOUKIDES S. Hemoglobin, erythropoietin and systemic inflammation in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Intern Med*. 2011 Feb;22(1):103-7. doi: 10.1016/j.ejim.2010.07.010. Epub 2010 Aug 14.

MIRRAKHIMOV A.E. Chronic obstructive pulmonary disease and glucose metabolism: a bitter sweet symphony. *Cardiovasc Diabetol*. 2012 Oct 27;11:132. doi: 10.1186/1475-2840-11-132.

MIYATA Y, MITSUNARI K, AKIHIRO A, WATANABE SI, MOCHIZUKI Y, SAKAI H. Smoking-induced changes in cancer-related factors in patients with upper tract urothelial cancer. *Mol Clin Oncol*. 2015 Mar;3(2):287-294. Epub 2014 Dec 2.

MONTAÑO M, PÉREZ-RAMOS J, ESQUIVEL A, RIVERA-ROSALES R, GONZÁLEZ-AVILA G, BECERRIL C, CHECA M, RAMOS C. Obesity decreases the oxidant stress induced by tobacco smoke in a rat model. *Toxicol Mech Methods*. 2016 Jul 28:1-10

NUSSBAUMER-OCHSNER Y, STOLK J, FERRAZ DA SILVA LF, VAN SCHADEWIJK A, DE JEU RC, PRINS FA, MAUAD T, RABE KF, HIEMSTRA PS. Association of Lung Inflammatory Cells with Small Airways Function and Exhaled Breath Markers in Smokers - Is There a Specific Role for Mast Cells?. *PLoS One*. 2015 Jun 12;10(6):e0129426. doi: 10.1371/journal.pone.0129426. eCollection 2015.

NOBORISAKA Y, ISHIZAKI M, YAMAZAKI M, HONDA R, YAMADA Y. Elevated Blood Pressure and Serum  $\gamma$ -Glutamyltransferase as Significant Characteristics of Smokers With Chronic Kidney Disease. *Nephrourol Mon*. 2014 Jul 5;6(4):e20746. doi: 10.5812/numonthly.20746. eCollection 2014.

OLIANI, S. *et al*. Neutrophil interaction with inflamed postcapillary venule endothelium alters annexin 1 expression. *Am J Pathol*, v. 158, n. 2, p. 603-15, Feb 2001. ISSN 0002-9440. Disponível em: < [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=11159197](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11159197) >.

OLIANI, S. M. *et al*. Fluctuation of annexin-A1 positive mast cells in chronic granulomatous inflammation. *Inflamm Res*, v. 57, n. 10, p. 450-6, Oct 2008. ISSN 1023-3830. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18827967> >.

OSTRIDGE K., WILLIAMS N., KIM V., HARDEN S., BOURNE S., COOMBS N.A., ELKINGTON P.T., ESTEPAR R.S.J., WASHKO G., STAPLES K.J., WILKINSON T.M.A. Distinct emphysema subtypes defined by quantitative CT analysis are associated with specific pulmonary matrix metalloproteinases. *Respiratory Research* (2016) 17:92 DOI 10.1186/s12931-016-0402-z

Pan American Health Organization and World Health Organization: concerns regarding tobacco use. *Int Q Community Health Educ*, v. 33, n. 2, p. 225-7, 2012-2013 2012. ISSN 0272-684X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23666165> >.

PERRETTI, M.; D'ACQUISTO, F. Annexin A1 and glucocorticoids as effectors of the resolution of inflammation. *Nat Rev Immunol*, v. 9, n. 1, p. 62-70, Jan 2009. ISSN 1474-1741. Disponível em: < [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=19104500](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19104500) >.

PERRETTI, M.; FLOWER, R. Annexin 1 and the biology of the neutrophil. *J Leukoc Biol*, v. 76, n. 1, p. 25-9, Jul 2004. ISSN 0741-5400. Disponível em: < [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=14966195](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14966195) >.

RICHMOND I., PRITCHARD G.E., ASHCROFT T., AVERY A., CORRIS P.A., WALTERS E.H. Bronchus associated lymphoid tissue (BALT) in human lung: its distribution in smokers and non-smokers. *Thorax*, 1993;48:1 130-1134.

SALA E, BALAGUER C, VILLENA C, RÍOS A, NOGUERA A, NÚÑEZ B, AGUSTÍ A. Low erythropoietin plasma levels during exacerbations of COPD. *Respiration*. 2010;80(3):190-7. doi: 10.1159/000264604. Epub 2009 Dec 2.

SEIDEL S, NEYMEYER H, KAHL T, RÖSCHEL T, MUTIG K, FLOWER R, SCHNERMANN J, BACHMANN S, PALIEGE A. Annexin A1 modulates macula densa function by inhibiting cyclooxygenase 2. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2012 Sep 15;303(6):F845-54. doi: 10.1152/ajprenal.00704.2011. Epub 2012 Jul 11.

SINGH V., TANWAR A.S., HUNGUND A.S., HUNGUND S.A., NAGARAJA C. Comparison of serum erythropoietin levels in smokers and nonsmokers with periodontitis: A biochemical study. *Journal of Indian Society of Periodontology - Vol 20, Issue 3, May-Jun 2016*

SUGIMOTO M.A, VAGO J.P, TEIXEIRA M.M, SOUSA L.P. Annexin A1 and the Resolution of Inflammation: Modulation of Neutrophil Recruitment, Apoptosis, and Clearance. *Hindawi Publishing Corporation Journal of Immunology Research Volume 2016, Article ID 8239258, 13 pages* <http://dx.doi.org/10.1155/2016/8239258>

VLACHOPOULOS C, AZNAOURIDIS K, BRATSAS A, IOAKEIMIDIS N, DIMA I, XAPLANTERIS P, STEFANADIS C, TOUSOULIS D. Arterial stiffening and systemic endothelial activation induced by smoking: The role of COX-1 and COX-2. *Int J Cardiol*. 2015;189:293-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.04.029. Epub 2015 Apr 6.

VENEGAS JG, WINKLER T, MUSCH G, VIDAL MELO MF, LAYFIELD D, TGAVALEKOS N, FISCHMAN AJ, CALLAHAN RJ, BELLANI G, HARRIS RS: Self-organized patchiness in asthma as a prelude to catastrophic shifts. *Nature* 2005, 434:777-782.

XIROFOTOS D., TRAKAKIS E., PEPPA M., CHRELIAS C, PANAGOPOULOS P., CHRISTODOULAKI C., SIOUTIS D., KASSANOS D. The amount and duration of smoking is associated with aggravation of hormone and biochemical profile in women with PCOS. *Gynecological Endocrinology*. 2015 Taylor & Francis. DOI: 10.3109/09513590.2015.1101440

ZHANG L, CHENG Z, LIU W, WU K. Expression of interleukin (IL)-10, IL-17A and IL-22 in serum and sputum of stable chronic obstructive pulmonary disease patients. *COPD*. 2013 Aug;10(4):459-65. doi: 10.3109/15412555.2013.770456. Epub 2013 Mar 28.

## ÍNDICE REMISSIVO

### A

Ac2-26 41, 42, 43, 44, 48, 50, 51, 52, 53, 55, 56, 57, 58, 59  
Alergia não IgE-mediada 140  
Análise de conteúdo 117, 126, 177  
AnxA1 41, 42, 43, 44, 45, 49, 50, 55, 56, 57, 58  
Apendicite 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21  
Atenção Primária à Saúde 29, 98, 202  
Atividade física 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 94, 131, 199  
Atrofia muscular 162, 164, 166, 167, 169  
Autocuidado 114, 125, 126, 127, 187, 198, 201, 232

### B

Brugada 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213

### C

Carcinoma de Saco Lacrimal 63  
Carcinoma Espinocelular Pouco Diferenciado 62, 63, 65, 67, 69, 71  
Cockayne 234, 235, 236, 237  
Cuidado paliativo 205

### D

Desenvolvimento musculoesquelético 162, 164  
Diabetes *Mellitus* 30, 33, 34, 35, 36, 39, 55, 154, 175, 176, 177, 178, 188, 190, 191, 192, 193, 202, 203, 245  
Diabetes *Mellitus* Gestacional 175, 176, 177, 191  
Doença crônica 1, 2, 8, 11  
Doença Renal Crônica 114, 126, 127, 128, 129, 130, 132, 138, 162, 163, 164, 165, 170  
Doença reumática 225, 227, 230, 231, 232  
Dor 3, 13, 14, 17, 18, 19, 63, 67, 68, 82, 86, 123, 204, 209, 225, 226, 229, 230, 241

### E

Efeitos colaterais 102, 103, 104, 112  
Enfermagem 22, 39, 78, 79, 80, 81, 90, 91, 101, 106, 107, 114, 115, 116, 122, 125, 126, 127, 128, 225, 226, 231, 232, 245  
Enfermagem em nefrologia 114, 115

Enrijecimento vascular 156, 158  
Epidemiologia 142, 198, 203, 212, 215, 224, 232, 235  
Epilepsia infantil 102  
Esclerose múltipla 106, 107, 109, 110, 112, 113  
Estudo de Caso 205  
Exercício Físico 36, 38, 39, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 136, 137, 138

## F

Feridas 20, 79, 80, 81, 83, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91  
Fístula Arteriovenosa 114, 115, 121, 123, 126, 127, 128  
FPIES 140, 141, 142, 143, 144, 145

## H

Hemodiálise 114, 115, 116, 117, 119, 120, 121, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139  
Hidroclorotiazida 23, 24, 25, 26, 27  
Hipertensão 36, 39, 43, 65, 117, 131, 154, 201, 204, 239, 240, 241, 242, 244

## I

Idosos 29, 30, 31, 32, 34, 37, 38, 39, 77, 154, 155, 161, 227, 240, 241, 243  
índice vascular cardio-tornozelo 156, 158, 159

## L

LBA 42, 45, 46, 48, 53, 55, 57, 58

## M

Meditação 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244  
Melanoma 23, 24, 25, 26, 27, 28, 65, 68, 93  
*Mycobacterium tuberculosis* 73, 74, 75, 215, 216

## N

Neoplasias de mama 93

## O

Otite Média Crônica 146, 147, 148, 149, 150, 151, 153

## P

Perda Auditiva 147, 148, 154, 236  
Pesquisa biográfica 1, 4, 5, 11

Pressão radial 156, 158

Processamento Auditivo Central 146, 147, 148, 149, 155

Promoção da saúde 194

## R

Reabilitação 71, 107, 109, 112, 130, 131, 132, 134, 135, 137, 225

Reação Gastrointestinal 140

Rifampicina 73, 75, 76, 77

Risco cardiovascular 176, 177

## S

Sepse 18, 166, 204, 205

Síndrome coronariana aguda 207, 208, 211, 212

Sistema Único de Saúde 192, 193, 194, 202, 214, 217, 218

## T

Tabagismo 37, 41, 42, 55, 56, 94, 108, 211, 223

Tuberculose 73, 74, 75, 76, 77, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224

## U

Unidades de Terapia Intensiva 205

 **Atena**  
Editora

**2 0 2 0**