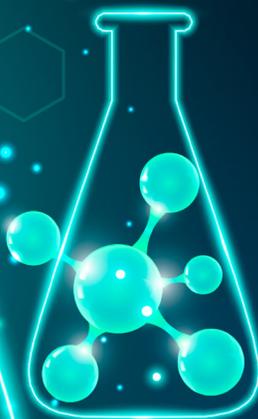


Atena
Editora
Ano 2021

A Estruturação e Reconhecimento das Ciências Biológicas na Contemporaneidade 2

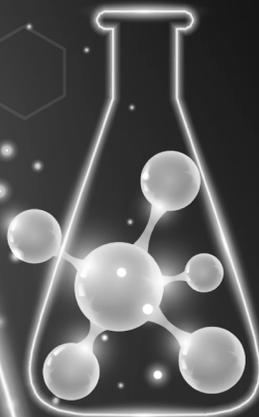
**Clécio Danilo Dias da Silva
Daniele Bezerra dos Santos
(Organizadores)**



Atena
Editora
Ano 2021

A Estruturação e Reconhecimento das Ciências Biológicas na Contemporaneidade 2

**Clécio Danilo Dias da Silva
Daniele Bezerra dos Santos
(Organizadores)**



Editora Chefe

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Assistentes Editoriais

Natalia Oliveira

Bruno Oliveira

Flávia Roberta Barão

Bibliotecária

Janaina Ramos

Projeto Gráfico e Diagramação

Natália Sandrini de Azevedo

Camila Alves de Cremo

Luiza Alves Batista

Maria Alice Pinheiro

Imagens da Capa

Shutterstock

Edição de Arte

Luiza Alves Batista

Revisão

Os Autores

2021 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do Texto © 2021 Os autores

Copyright da Edição © 2021 Atena Editora

Direitos para esta edição cedidos à Atena Editora pelos autores.



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição *Creative Commons*. Atribuição-Não-Comercial-NãoDerivativos 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0).

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores, inclusive não representam necessariamente a posição oficial da Atena Editora. 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.

Todos os manuscritos foram previamente submetidos à avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta Editora, tendo sido aprovados para a publicação com base em critérios de neutralidade e imparcialidade acadêmica.

A Atena Editora é comprometida em garantir a integridade editorial em todas as etapas do processo de publicação, evitando plágio, dados ou resultados fraudulentos e impedindo que interesses financeiros comprometam os padrões éticos da publicação. Situações suspeitas de má conduta científica serão investigadas sob o mais alto padrão de rigor acadêmico e ético.

Conselho Editorial

Ciências Humanas e Sociais Aplicadas

Prof. Dr. Alexandre Jose Schumacher – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Paraná

Prof. Dr. Américo Junior Nunes da Silva – Universidade do Estado da Bahia

Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Prof. Dr. Antonio Gasparetto Júnior – Instituto Federal do Sudeste de Minas Gerais
Prof. Dr. Antonio Isidro-Filho – Universidade de Brasília
Prof. Dr. Carlos Antonio de Souza Moraes – Universidade Federal Fluminense
Prof. Dr. Crisóstomo Lima do Nascimento – Universidade Federal Fluminense
Prof^ª Dr^ª Cristina Gaio – Universidade de Lisboa
Prof. Dr. Daniel Richard Sant’Ana – Universidade de Brasília
Prof. Dr. Deyvison de Lima Oliveira – Universidade Federal de Rondônia
Prof^ª Dr^ª Dilma Antunes Silva – Universidade Federal de São Paulo
Prof. Dr. Edvaldo Antunes de Farias – Universidade Estácio de Sá
Prof. Dr. Elson Ferreira Costa – Universidade do Estado do Pará
Prof. Dr. Eloi Martins Senhora – Universidade Federal de Roraima
Prof. Dr. Gustavo Henrique Cepolini Ferreira – Universidade Estadual de Montes Claros
Prof^ª Dr^ª Ivone Goulart Lopes – Instituto Internazionele delle Figlie de Maria Ausiliatrice
Prof. Dr. Jadson Correia de Oliveira – Universidade Católica do Salvador
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense
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 – Pontifícia Universidade Católica de Campinas
Prof^ª Dr^ª Maria Luzia da Silva Santana – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
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. 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^ª Dr^ª Carla Cristina Bauermann Brasil – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. Antonio Pasqualetto – Pontifícia Universidade Católica de Goiás
Prof. Dr. Cleberton Correia Santos – Universidade Federal da Grande Dourados
Prof^ª Dr^ª Daiane Garabeli Trojan – Universidade Norte do Paraná
Prof^ª Dr^ª 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
Prof^ª Dr^ª Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof. Dr. Jael Soares Batista – Universidade Federal Rural do Semi-Árido
Prof. Dr. Júlio César Ribeiro – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof^ª Dr^ª Lina Raquel Santos Araújo – Universidade Estadual do Ceará
Prof. Dr. Pedro Manuel Villa – Universidade Federal de Viçosa
Prof^ª Dr^ª Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará
Prof^ª Dr^ª 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

Prof^ª Dr^ª Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás

Prof^ª Dr^ª Débora Luana Ribeiro Pessoa – Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dr. Douglas Siqueira de Almeida Chaves – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro

Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri

Prof^ª Dr^ª Elizabeth Cordeiro Fernandes – Faculdade Integrada Medicina

Prof^ª Dr^ª Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília

Prof^ª Dr^ª Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina

Prof^ª Dr^ª 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 Mendes – Instituto Politécnico de Coimbra – Escola Superior de Saúde de Coimbra

Prof^ª Dr^ª Gabriela Vieira do Amaral – Universidade de Vassouras

Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria

Prof. Dr. Helio Franklin Rodrigues de Almeida – Universidade Federal de Rondônia

Prof^ª Dr^ª Iara Lúcia Tescarollo – Universidade São Francisco

Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande

Prof. Dr. Jefferson Thiago Souza – Universidade Estadual do Ceará

Prof. Dr. Jesus Rodrigues Lemos – Universidade Federal do Piauí

Prof. Dr. Jônatas de França Barros – Universidade Federal do Rio Grande do Norte

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

Prof^ª Dr^ª Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande

Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia

Prof^ª Dr^ª Maria Tatiane Gonçalves Sá – Universidade do Estado do Pará

Prof^ª Dr^ª Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma

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

Prof. Dr. Paulo Inada – Universidade Estadual de Maringá

Prof. Dr. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados

Prof^ª Dr^ª Regiane Luz Carvalho – Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino

Prof^ª Dr^ª Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof^ª Dr^ª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa

Prof^ª Dr^ª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande

Ciências Exatas e da Terra e Engenharias

Prof. Dr. Adélio Alcino Sampaio Castro Machado – Universidade do Porto

Prof. Dr. Carlos Eduardo Sanches de Andrade – Universidade Federal de Goiás

Prof^ª Dr^ª Carmen Lúcia Voigt – Universidade Norte do Paraná

Prof. Dr. Cleiseano Emanuel da Silva Paniagua – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Goiás

Prof. Dr. Douglas Gonçalves da Silva – Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia

Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof^ª Dr^ª Érica de Melo Azevedo – Instituto Federal do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Fabrício Menezes Ramos – Instituto Federal do Pará
Prof^ª Dra. Jéssica Verger Nardeli – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho
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. Dr. Marco Aurélio Kistemann Junior – Universidade Federal de Juiz de Fora
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^ª Dr^ª Priscila Tessmer Scaglioni – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista

Linguística, Letras e Artes

Prof^ª Dr^ª Adriana Demite Stephani – Universidade Federal do Tocantins
Prof^ª Dr^ª Angeli Rose do Nascimento – Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro
Prof^ª Dr^ª Carolina Fernandes da Silva Mandaji – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof^ª Dr^ª Denise Rocha – Universidade Federal do Ceará
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^ª Dr^ª Keyla Christina Almeida Portela – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Paraná
Prof^ª Dr^ª Miranilde Oliveira Neves – Instituto de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará
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

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. Dr. Adaylson Wagner Sousa de Vasconcelos – Ordem dos Advogados do Brasil/Seccional Paraíba
Prof. Dr. Adilson Tadeu Basquerote Silva – Universidade para o Desenvolvimento do Alto Vale do Itajaí
Prof. Dr. Alex Luis dos Santos – Universidade Federal de Minas Gerais
Prof. Me. Aleksandro Teixeira Ribeiro – Centro Universitário Internacional
Prof^ª Ma. Aline Ferreira Antunes – Universidade Federal de Goiás
Prof. Me. André Flávio Gonçalves Silva – Universidade Federal do Maranhão
Prof^ª Ma. Andréa Cristina Marques de Araújo – Universidade Fernando Pessoa
Prof^ª Dr^ª Andreza Lopes – Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento Acadêmico
Prof^ª Dr^ª Andrezza Miguel da Silva – Faculdade da Amazônia
Prof^ª Ma. Anelisa Mota Gregoleti – Universidade Estadual de Maringá
Prof^ª Ma. Anne Karynne da Silva Barbosa – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Antonio Hot Pereira de Faria – Polícia Militar de Minas Gerais
Prof. Me. Armando Dias Duarte – Universidade Federal de Pernambuco
Prof^ª 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. Me. Christopher Smith Bignardi Neves – Universidade Federal do Paraná
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. Clécio Danilo Dias da Silva – Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Me. Daniel da Silva Miranda – Universidade Federal do Pará
Profª Ma. Daniela da Silva Rodrigues – Universidade de Brasília
Profª Ma. Daniela Remião de Macedo – Universidade de Lisboa
Profª Ma. Dayane de Melo Barros – Universidade Federal de Pernambuco
Prof. Me. Douglas Santos Mezacas – Universidade Estadual de Goiás
Prof. Me. Edevaldo de Castro Monteiro – Embrapa Agrobiologia
Prof. Me. Eduardo Gomes de Oliveira – Faculdades Unificadas Doctum de Cataguases
Prof. Me. Eduardo Henrique Ferreira – Faculdade Pitágoras de Londrina
Prof. Dr. Edwaldo Costa – Marinha do Brasil
Prof. Me. Eliel Constantino da Silva – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita
Prof. Me. Ernane Rosa Martins – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Goiás
Prof. Me. Euvaldo de Sousa Costa Junior – Prefeitura Municipal de São João do Piauí
Prof. Dr. Everaldo dos Santos Mendes – Instituto Edith Theresa Hedwing Stein
Prof. Me. Ezequiel Martins Ferreira – Universidade Federal de Goiás
Profª Ma. Fabiana Coelho Couto Rocha Corrêa – Centro Universitário Estácio Juiz de Fora
Prof. Me. Fabiano Eloy Atilio Batista – Universidade Federal de Viçosa
Prof. Me. Felipe da Costa Negrão – Universidade Federal do Amazonas
Prof. Me. Francisco Odécio Sales – Instituto Federal do Ceará
Profª Drª Germana Ponce de Leon Ramírez – Centro Universitário Adventista de São Paulo
Prof. Me. Gevair Campos – Instituto Mineiro de Agropecuária
Prof. Me. Givanildo de Oliveira Santos – Secretaria da Educação de Goiás
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
Profª Ma. Isabelle Cerqueira Sousa – Universidade de Fortaleza
Profª Ma. Jaqueline Oliveira Rezende – Universidade Federal de Uberlândia
Prof. Me. Javier Antonio Albornoz – University of Miami and Miami Dade College
Prof. Me. Jhonatan da Silva Lima – Universidade Federal do Pará
Prof. Dr. José Carlos da Silva Mendes – Instituto de Psicologia Cognitiva, Desenvolvimento Humano e Social
Prof. Me. Jose Elyton Batista dos Santos – Universidade Federal de Sergipe
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 Drª Juliana Santana de Curcio – Universidade Federal de Goiás
Profª Ma. Juliana Thaisa Rodrigues Pacheco – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Kamilly Souza do Vale – Núcleo de Pesquisas Fenomenológicas/UFPA
Prof. Dr. Kárpio Márcio de Siqueira – Universidade do Estado da Bahia
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
Prof^ª Ma. Lilian Coelho de Freitas – Instituto Federal do Pará
Prof^ª Ma. Liliani Aparecida Sereno Fontes de Medeiros – Consórcio CEDERJ
Prof^ª Dr^ª Livia do Carmo Silva – Universidade Federal de Goiás
Prof. Dr. Lucio Marques Vieira Souza – Secretaria de Estado da Educação, do Esporte e da Cultura de Sergipe
Prof. Dr. Luan Vinicius Bernardelli – Universidade Estadual do Paraná
Prof^ª Ma. Luana Ferreira dos Santos – Universidade Estadual de Santa Cruz
Prof^ª Ma. Luana Vieira Toledo – Universidade Federal de Viçosa
Prof. Me. Luis Henrique Almeida Castro – Universidade Federal da Grande Dourados
Prof^ª Ma. Luma Sarai de Oliveira – Universidade Estadual de Campinas
Prof. Dr. Michel da Costa – Universidade Metropolitana de Santos
Prof. Me. Marcelo da Fonseca Ferreira da Silva – Governo do Estado do Espírito Santo
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
Prof^ª Ma. Maria Elanny Damasceno Silva – Universidade Federal do Ceará
Prof^ª Ma. Marileila Marques Toledo – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
Prof. Me. Pedro Panhoca da Silva – Universidade Presbiteriana Mackenzie
Prof^ª Dr^ª Poliana Arruda Fajardo – Universidade Federal de São Carlos
Prof. Me. Ricardo Sérgio da Silva – Universidade Federal de Pernambuco
Prof. Me. Renato Faria da Gama – Instituto Gama – Medicina Personalizada e Integrativa
Prof^ª Ma. Renata Luciane Polsaque Young Blood – UniSecal
Prof. Me. Robson Lucas Soares da Silva – Universidade Federal da Paraíba
Prof. Me. Sebastião André Barbosa Junior – Universidade Federal Rural de Pernambuco
Prof^ª Ma. Silene Ribeiro Miranda Barbosa – Consultoria Brasileira de Ensino, Pesquisa e Extensão
Prof^ª Ma. Solange Aparecida de Souza Monteiro – Instituto Federal de São Paulo
Prof^ª Ma. Taiane Aparecida Ribeiro Nepomoceno – Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Prof. Me. Tallys Newton Fernandes de Matos – Faculdade Regional Jaguaribana
Prof^ª Ma. Thatianny Jasmine Castro Martins de Carvalho – Universidade Federal do Piauí
Prof. Me. Tiago Silvio Dedoné – Colégio ECEL Positivo
Prof. Dr. Welleson Feitosa Gazel – Universidade Paulista

A estruturação e reconhecimento das ciências biológicas na contemporaneidade 2

Editora Chefe: Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira
Bibliotecária: Janaina Ramos
Diagramação: Maria Alice Pinheiro
Correção: Mariane Aparecida Freitas
Edição de Arte: Luiza Alves Batista
Revisão: Os Autores
Organizadores: Clécio Danilo Dias da Silva
Daniele Bezerra dos Santos

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

E82 A estruturação e reconhecimento das ciências biológicas na contemporaneidade 2 / Organizadores Clécio Danilo Dias da Silva, Daniele Bezerra dos Santos. – Ponta Grossa - PR: Atena, 2021.

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia

ISBN 978-65-5706-954-7

DOI 10.22533/at.ed.547210104

1 Ciências Biológicas. I. Silva, Clécio Danilo Dias da (Organizador). II. Santos, Daniele Bezerra dos (Organizadora). III. Título.

CDD 570

Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166

Atena Editora

Ponta Grossa – Paraná – Brasil
Telefone: +55 (42) 3323-5493

www.atenaeditora.com.br

contato@atenaeditora.com.br

DECLARAÇÃO DOS AUTORES

Os autores desta obra: 1. Atestam não possuir qualquer interesse comercial que constitua um conflito de interesses em relação ao artigo científico publicado; 2. Declaram que participaram ativamente da construção dos respectivos manuscritos, preferencialmente na: a) Concepção do estudo, e/ou aquisição de dados, e/ou análise e interpretação de dados; b) Elaboração do artigo ou revisão com vistas a tornar o material intelectualmente relevante; c) Aprovação final do manuscrito para submissão.; 3. Certificam que os artigos científicos publicados estão completamente isentos de dados e/ou resultados fraudulentos; 4. Confirmam a citação e a referência correta de todos os dados e de interpretações de dados de outras pesquisas; 5. Reconhecem terem informado todas as fontes de financiamento recebidas para a consecução da pesquisa.

APRESENTAÇÃO

A coleção “**A Estruturação e Reconhecimento das Ciências Biológicas na Contemporaneidade**” da Atena Editora é uma obra composta de dois volumes e refere-se a uma série de investigações e contribuições nas áreas das Ciências Biológicas e que se fundamentam na discussão científica e em trabalhos categorizados e interdisciplinares desenvolvidos por autores de vários segmentos, potencializando discussões e abordagens contemporâneas em temas variados das Ciências Biológicas. Assim, a coleção é para todos os profissionais pertencentes às Ciências Biológicas e suas áreas afins, especialmente aqueles com atuação no ambiente acadêmico e/ou profissional. Cada volume foi organizado de modo a permitir que sua leitura seja conduzida de forma simples e com destaque por área da Biologia, onde os capítulos podem ser lidos na ordem que você desejar e de acordo com sua necessidade.

O **Volume I – “Meio Ambiente e Biodiversidade”**, através dos seus 16 capítulos aborda a heterogeneidade e aplicação de conceitos nas áreas de meio ambiente, ecologia, sustentabilidade, botânica, micologia e zoologia, como levantamentos/inventários e discussões sobre a importância da biodiversidade e do conhecimento popular sobre as espécies. As temáticas exploradas neste volume são de grande relevância, pois apesar da preocupação com a biodiversidade e com o estado do meio ambiente não ser recente, sabe-se que foi nas últimas décadas do século XX que essa temática entrou definitivamente no discurso dos cidadãos, na sociedade civil, na agenda dos governos, na imprensa e ganhou as ruas. No entanto, se observa que essa preocupação ainda não se transformou efetivamente em práticas educativas, administrativas e operacionais efetivas, o que coloca em risco todos os seres vivos e recursos naturais. Desta forma, o volume I procura auxiliar a realização de trabalhos nestas áreas e no entendimento e desenvolvimento de práticas que podem ser adotadas no âmbito da educação, em espaços formais e não formais de ensino, para o meio ambiente e manutenção da biodiversidade de forma de compreender, refletir, responder e/ou minimizar os graves problemas ambientais.

O **Volume II – “Saúde e Biotecnologia”**, reúne 18 capítulos que apresenta de forma categorizada discussões e estudos desenvolvidos em diversas instituições de ensino e pesquisa do país, que apresentam resultados bem fundamentados de trabalhos de experimentos laboratoriais, de campo e de revisão de literatura realizados por diversos professores, pesquisadores, graduandos, e pós-graduandos, cujas pesquisas serão apresentadas de maneira objetiva e didática. A produção científica no campo da Saúde e da Biotecnologia é ampla, complexa e interdisciplinar. Portanto, os capítulos que compõem este volume refletem essa diversidade de olhares.

Assim, o resultado dessa experiência, que se traduz nos dois volumes organizados, objetiva apresentar ao leitor a complexidade e a diversidade de questões e dimensões inerentes as áreas de Meio Ambiente, Biodiversidade, Saúde e Biotecnologia, como pilares

estruturantes das Ciências Biológicas na contemporaneidade. Por fim, esperamos que a leitura aqui proposta possa disseminar e apoiar a construção novos estudos, saberes e práticas pautadas no reconhecimento da importância dos seres vivos e dos recursos naturais, com uma visão multidimensional para a saúde planetária e para o enriquecimento de novas atitudes e práticas multiprofissionais nas Ciências Biológicas.

Boa leitura!

Clécio Danilo Dias da Silva
Daniele Bezerra dos Santos

SAÚDE E BIOTECNOLOGIA

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1..... 1

AVALIAÇÃO DE AMILASES POR FERMENTAÇÃO SUBMERSA DO FUNGO *ASPERGILLUS ACULEATUS*

Amanda Farias de Vasconcelos
Michel Nasser Corrêa Lima Chamy
Ana Beatriz Pereira Lelis da Costa
Bianca Kynseng Barbosa da Silva Costa
Uatyla de Oliveira Lima
Alexandre Coli Dal Prá
Renato dos Santos Reis
Ricardo Gomes de Brito

DOI 10.22533/at.ed.5472101041

CAPÍTULO 2..... 14

AVALIAÇÃO *IN VITRO* DE DIFERENTES CONCENTRAÇÕES DO SOLVENTE DIMETILSULFÓXIDO SOBRE LARVAS DE *TOXOCARA CANIS*

Débora Carvalho Rodrigues
Débora Liliane Walcher
Carolina Neto Oliveira da Cunha
Gabriela Torres Mattos
Nicholas Frota Gonçalves Correia de Souza
Luciana Farias da Costa de Avila
Daniela Fernandes Ramos
Carlos James Scaini

DOI 10.22533/at.ed.5472101042

CAPÍTULO 3..... 19

AÇÕES DA EXPOSIÇÃO AO BISFENOL-A SOBRE A GLÂNDULA MAMÁRIA EM CAMUNDONGOS FÊMEAS NA PÓS-MENOPAUSA ALIMENTADAS COM DIETA NORMO OU HIPERLIPÍDICA

Janaina de Oliveira Chaves
Kênia Moreno de Oliveira
Letícia de Souza Figueiredo
Gésily de Souza Aguiar
Israelle Netto Freitas
Cremilda do Amaral Roso de Oliveira
Vanessa Kiill Rios
Rosane Aparecida Ribeiro
Helene Nara Henriques Blanc

DOI 10.22533/at.ed.5472101043

CAPÍTULO 4.....33

**COMPOSIÇÃO QUÍMICA E ATIVIDADE ANTIBACTERIANA DO ÓLEO ESSENCIAL DE
VITEX AGNUS-CASTUS L. (LAMIACEAE)**

Regiane Gonçalves
Vanessa Farias dos Santos Ayres
Carlos Eduardo de Carvalho
Maria Gorete Mendes de Souza
Anderson Cavalcante Guimarães
Geone Maia Corrêa
Carlos Henrique Gomes Martins
Renata Takeara
Eliane de Oliveira Silva
Antônio Eduardo Miller Crotti

DOI 10.22533/at.ed.5472101044

CAPÍTULO 5.....44

**ISOLAMENTO E IDENTIFICAÇÃO BIOQUÍMICA DE *Salmonella* spp. NA CADEIA
PRODUTIVA DE FRANGOS**

Sérgio Eustáquio Lemos da Silva
Vanessa Silva Miranda
Nayane Lopes Ferreira
Laressa Dacle Tomaz
Vitor Simão da Silva
Karina Santos Silva

DOI 10.22533/at.ed.5472101045

CAPÍTULO 6.....55

**ADAPTAÇÃO DO MÉTODO *CIRCULAR POLYMERASE EXTENSION CLONING*
NA CONSTRUÇÃO DE PLASMÍDEOS PARA MODIFICAÇÃO GENÉTICA DE
MICROORGANISMOS**

Nicole Dalonso

DOI 10.22533/at.ed.5472101046

CAPÍTULO 7.....67

**ANÁLISE DA CITOGENOTOXICIDADE DAS INFUSÕES DE *ARTEMISIA VULGARIS* L.
UTILIZANDO O BIOENSAIO *ALLIUM* CEPA**

Claudia de Faria Leal
Lília Rosário Ribeiro
Daiane Maria de Almeida

DOI 10.22533/at.ed.5472101047

CAPÍTULO 8.....74

**ATIVIDADES BIOLÓGICAS DE *PSEUDOBOMBAX MARGINATUM* (A.ST.-HIL., JUSS. &
CAMBESS.) A. ROBYNS**

Nathália Amorim Madeiro dos Santos
Juciana Freitas da Silva
Tiago Pinheiro de Souza
Heryka Myrna Maia Ramalho

DOI 10.22533/at.ed.5472101048

CAPÍTULO 9..... 84

EXPRESSÃO DA PROTEÍNA HIF-1 α EM CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS DA CAVIDADE ORAL

Beatriz da Silva Vimercati
Sara de Oliveira Evaristo
Maria Eliza Soares Queiroz
Mayara Mota de Oliveira
Arícia Leone Evangelista Monteiro de Assis
Aline Ribeiro Borçoi
Rafael Pereira de Souza
Anderson Barros Archanjo
Adriana Madeira Álvares-da-Silva

DOI 10.22533/at.ed.5472101049

CAPÍTULO 10..... 93

ESTUDOS COMPUTACIONAIS DE NOVOS ANTAGONISTAS DE RECEPTORES DE HIDROCARBONETOS DE ARILA (AHR), COM POTENCIAL EFICÁCIA ATEROPROTETORA EM FUMANTES

Isaque Antonio Galindo Francischini
Carlos Henrique Tomich de Paula da Silva

DOI 10.22533/at.ed.54721010410

CAPÍTULO 11..... 109

IMOBILIZAÇÃO DE LEVEDURAS EM GEL DE ALGINATO E PECTINA

Layla de Fátima Gonçalves
Sabrina de Ávila Rodrigues

DOI 10.22533/at.ed.54721010411

CAPÍTULO 12..... 115

CONTRACEPTIVOS ORAIS COMBINADOS E A BIOLOGIA DA INSULINA

Janaina de Oliveira Chaves
Cremilda do Amaral Roso de Oliveira
Helene Nara Henriques Blanc
Rosane Aparecida Ribeiro

DOI 10.22533/at.ed.54721010412

CAPÍTULO 13..... 133

CONDIÇÕES TÉRMICAS E SANITÁRIAS EM ILHAS DE REFRIGERAÇÃO DE SUPERMERCADOS E O RISCO DE TRANSMISSÃO DE SALMONELOSE

Sérgio Eustáquio Lemos da Silva
Daniely Souza Paz
Kimberly Soares Brito Bratífich
Letícia das Graças Silva
Rogério Alves Rodrigues

DOI 10.22533/at.ed.54721010413

CAPÍTULO 14..... 143

PRODUÇÃO E APLICAÇÃO DE SOFOROLIPÍDIOS EM COSMÉTICOS

Giovanna Amaral Filipe
Audrey Alesandra Stingham Garcia Lonni
Maria Antonia Pedrine Colabone Celligoi

DOI 10.22533/at.ed.54721010414

CAPÍTULO 15..... 154

A RELEVÂNCIA E OS MECANISMOS DE AÇÃO DA TOXINA BOTULÍNICA COMO TERAPÊUTICA ESTÉTICA

Lília Maria Nobre Mendonça de Aguiar
Lulucha de Fátima Lima da Silva
Sílvia Sousa da Silva
Gicilene Meneses dos Santos
Domingas Machado da Silva
Antenor Matos de Carvalho Junior
Rodrigo Ruan Costa de Matos
Joyce Freitas Barbosa Monteiro
Jocireudo de Jesus Carneiro de Aguiar

DOI 10.22533/at.ed.54721010415

CAPÍTULO 16..... 166

UTILIZAÇÃO DE VETORES VIRAIS NA TERAPIA GÊNICA

Edmilson Pereira Barroso
Synara Suellen Lebre Félix
Anna Júlia Lebre Félix
Maria Júlia Enes Lebre Félix
Gustavo Henrique Sinhörin
Ylêdo Fernandes de Menezes Júnior
Abigail Gonçalves da Silva
Joscleildo Pereira Ferreira
Eder Ferreira de Arruda
Adem Nagibe dos Santos Geber Filho

DOI 10.22533/at.ed.54721010416

CAPÍTULO 17..... 177

EXPANSION OF SCHISTOSOMIASIS IN A LOCALITY IN SÃO LUÍS, MARANHÃO, BRAZIL

Aline de Jesus Lustosa Nogueira
Renato Juvino de Aragão Mendes
Adalberto Alves Pereira Filho
Leandro Schalcher Aguiar
Iramar Borba de Carvalho Nogueira
Alexandre Nava Fabri
Halana Tereza Marques de Jesus Ambrósio
Karla Regina Freitas Araújo
Ivone Garros Rosa

DOI 10.22533/at.ed.54721010417

CAPÍTULO 18.....	188
MONITORAMENTO MICROCONTROLADO DO CULTIVO MIXOTRÓFICO DE <i>HAEMATOCOCCUS PLUVIALIS</i>	
Letícia Pinto	
Andréia Anschau	
DOI 10.22533/at.ed.54721010418	
SOBRE OS ORGANIZADORES	198
ÍNDICE REMISSIVO.....	199

CAPÍTULO 12

CONTRACEPTIVOS ORAIS COMBINADOS E A BIOLOGIA DA INSULINA

Data de aceite: 01/04/2021

Data de submissão: 18/02/2021

Janaina de Oliveira Chaves

Universidade Federal do Rio de Janeiro,
Campus UFRJ-Macaé
Macaé, RJ.
ORCID: 0000-0002-6062-8938

Cremilda do Amaral Roso de Oliveira

Universidade Estácio de Sá
Teresópolis, RJ.
ORCID: 0000-0003-1672-2166

Helene Nara Henriques Blanc

Universidade Federal do Rio de Janeiro,
Campus UFRJ-Macaé
Macaé, RJ.
ORCID: 0000-0001-5729-9785

Rosane Aparecida Ribeiro

Universidade Estadual de Ponta Grossa
Ponta Grossa, PR.
ORCID: 0000-0003-0839-8124

RESUMO: Os contraceptivos hormonais surgiram no século passado como alternativa eficaz para o planejamento da gravidez. As diferentes formulações utilizam estrogênios e progestinas sintéticos, isolados ou combinados com o objetivo de manter constante a concentração circulante destes esteroides sexuais femininos, inibir a secreção pulsátil dos hormônios gonadotróficos, e consequentemente, a ovulação. O contraceptivo oral combinado (COC) se destaca como método

de escolha entre as usuárias. Porém com o passar das décadas, observações clínicas proveram informações importantes de que a utilização prolongada dos esteroides sexuais sintéticos pode estar relacionada com o maior risco ao desenvolvimento de alguns tipos de câncer, hipertensão, prejuízos hemostáticos, resistência à insulina e intolerância à glicose. A insulina é o hormônio essencial para a manutenção da homeostase da glicose e de outros nutrientes. Os esteroides sexuais regulam a secreção de insulina e a sensibilidade ao hormônio nos tecidos-alvo. Contudo, as ações dos COCs sobre os processos envolvidos na biologia do hormônio insulina ainda são pouco explorados. Esta revisão discute as principais formulações de COCs, e as ações dos estrogênios e progestinas endógenos e sintéticos sobre a secreção, ação e metabolismo da insulina.

PALAVRAS - CHAVE: Contraceptivo hormonal, Estrogênio, Pâncreas Endócrino, Progesterona, Homeostase da glicose.

COMBINED ORAL CONTRACEPTIVES AND THE INSULIN BIOLOGY

ABSTRACT: Hormonal contraceptives have emerged in 20th century as an effective alternative for pregnancy planning. Isolated or combined synthetic estrogens and progestin are used in the different pharmaceutical formulations. The maintenance of circulating concentration of synthetic sex steroids inhibits the pulsatile secretion of gonadotrophic hormones, and consequently, the ovulation. The combined oral contraceptive (COC) stands out as a method of choice among users. However, over the

decades, clinical observations have provided important information that prolonged use of synthetic steroids may be related to the increased risk to some types of cancer, hypertension, thromboembolism, insulin resistance and glucose intolerance. Insulin is an essential hormone for nutrient homeostasis. Sex steroids regulate insulin secretion and sensitivity. However, the actions of COCs on insulin biology are still little explored. This review discusses the main formulations of COCs, and the actions of endogenous and synthetic estrogens and progestins on insulin secretion, action and metabolism.

KEYWORDS: Hormonal contraception, Endocrine pancreas, Estrogen, Glucose homeostasis, Progesterone.

1 | INTRODUÇÃO

A inserção progressiva da mulher no mercado de trabalho estimulou o desenvolvimento de métodos para o planejamento familiar. Assim, os contraceptivos hormonais proporcionaram o controle da natalidade de forma segura e reversível. O mercado disponibiliza diferentes formas farmacêuticas de contraceptivos hormonais, como os comprimidos (ou pílula), anéis vaginais, adesivos transdérmicos, implantes subdérmicos, formas injetáveis e dispositivos intrauterinos (DE LEO et al., 2016; FEBRASGO, 2015). Porém, apesar da escolha do método ser individual, ela só deve ser utilizada após avaliação e orientação criteriosa de um profissional de saúde.

Os contraceptivos hormonais utilizam compostos sintéticos derivados dos hormônios esteroides sexuais femininos, estrogênio e progesterona (P4), que podem ser encontrados de forma combinada ou isolada. Em 2019, 151 milhões de mulheres em idade reprodutiva (de 15 a 49 anos) no mundo faziam uso de contraceptivos orais (UNITED NATIONS, 2019). No Brasil, estima-se que entre 2013-2014, 28,5% da população feminina em período fértil adotou o uso desta formulação (FARIAS et al., 2016). Embora seja o método contraceptivo com menor taxa de insatisfação, a utilização prolongada de alguns tipos de contraceptivos orais combinados (COCs) tem sido relacionada ao aumento do risco à alguns tipos de câncer, às doenças cardiovasculares (BRITO; NOBRE; VIEIRA, 2011; DE LEO et al., 2016), à resistência à insulina e intolerância a glicose (GODSLAND et al., 1992; JANDRAIN et al., 1990; SCHEEN et al., 1993).

Além das ações clássicas dos esteroides sexuais femininos para a promoção e manutenção da capacidade reprodutiva e das características sexuais secundárias, estes hormônios regulam o metabolismo intermediário por ações diretas e indiretas. Neste contexto, tanto os estrogênios quanto a P4 regulam a secreção, ação e/ou *clearance* da insulina (ALONSO-MAGDALENA et al., 2008; BRYZGALOVA et al., 2006; HAMPTON et al., 2018; LEE et al., 2020; MUSATOV et al., 2007; PICARD et al., 2002; SANTOS et al., 2016; SIMONCINI et al., 2000; WADA et al., 2010). Quando um ou mais desses processos da biologia da insulina são prejudicados, há a ruptura da homeostase da glicose e de outros nutrientes e desenvolvimento de condições como a resistência à insulina e/ou intolerância

à glicose que podem culminar com o desenvolvimento do *Diabetes Mellitus* do tipo 2 (LEE et al., 2013; MARINI et al., 2013; PETERSEN; SHULMAN, 2018). Contudo, ainda é pouco explorado se a manutenção da concentração de estrogênios e progestinas sintéticas no organismo das usuárias de COC, podem promover prejuízos sobre a secreção e/ou ação da insulina. Desta forma, esta revisão da literatura discute as principais formulações de COCs, as ações dos estrogênios e progestinas endógenos e sintéticos sobre a secreção, ação e metabolismo da insulina.

2 | HORMÔNIOS ESTEROIDES SEXUAIS FEMININOS E SEUS RECEPTORES

Nas mulheres os estrogênios: 17 β -estradiol (E2) e estrona são sintetizados a partir do colesterol pelos ovários e em pequenas quantidades no tecido adiposo e córtex da suprarrenal. A ação hormonal clássica dos estrogênios é relacionada às isoformas α e β do receptor de estrogênio (ER α e ER β). Após a interação do estrogênio aos ERs, estes dimerizam e no núcleo se ligam a regiões específicas do DNA (ácido desoxirribonucleico) denominadas elementos de resposta ao estrogênio (ERE), regulando assim a expressão gênica (Fig.: 1; ARNAL et al., 2017). Os estrogênios também desencadeiam ações não-genômicas via interação com o ER de membrana plasmática acoplado a proteína G (GPER30; Fig.: 1), ou com receptores de outros hormônios, como alguns receptores para os fatores de crescimento (PROSSNITZ; BARTON, 2011).

As progestinas são esteroides produzidos pelos ovários e em menor quantidade pelas glândulas adrenais, sendo a P4, a progestina endógena prevalente em humanos. A P4 apresenta ações clássicas genômicas desencadeadas pela sua ligação às isoformas A, B e C dos receptores intracelulares de P4 (PR-A, PR-B e PR-C; Fig.: 1; GRIMM; HARTIG; EDWARDS, 2016). A P4 também promove ações não-genômicas via interação com receptores de membrana, como o componente 1 ou 2 do receptor de membrana para a P4 (PGRMC1 e PGRMC2; Fig.: 1) e as isoformas α , β e γ dos receptores de P4 acoplados à proteína G (mPR α , mPR β e mPR γ ; Fig.: 1). Além disso, esta progestina ou seus metabólitos podem deflagrar ações via interação com o receptor do ácido γ -aminobutírico do tipo A (GABA-A; Fig.: 1), receptores de mineralocorticoides (MR), glicocorticoides (GR), estrogênios (ER) e androgênios (PETERSEN et al., 2013).

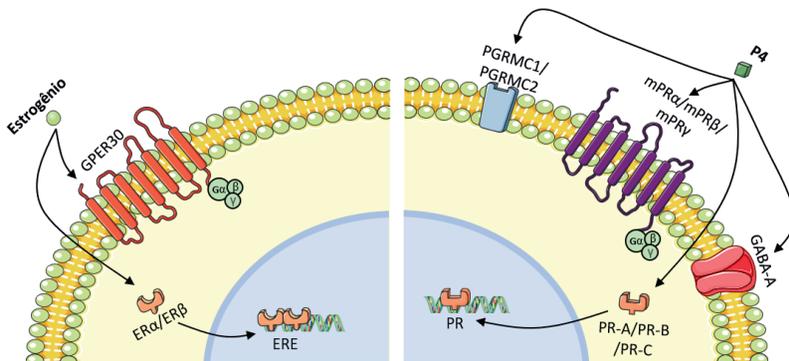


Figura 1: **Principais receptores para os estrogênios ou progesterona (P4).** Abreviações: **ERα**: receptor de estrogênio α; **ERβ**: receptor de estrogênio β; **GPER30**: receptor de estrogênio acoplado a proteína G; **PR-A**: receptor de P4 tipo A; **PR-B**: receptor de P4 tipo B; **PR-C**: receptor de P4 tipo C; **PGRMC1**: componente 1 do receptor de membrana para a P4; **PGRMC2**: componente 2 do receptor de membrana para a P4; **mPRα**: receptor de P4 acoplado à proteína G α; **mPRβ**: receptor de P4 acoplado à proteína G β; **mPRγ**: receptor de P4 acoplado à proteína G γ; **GABA-A**: receptores do ácido γ-aminobutírico do tipo A. A elaboração da figura foi realizada com algumas imagens disponíveis no site *Smart Servier Medical Art* (<https://smart.servier.com>). *Vide texto para descrição.*

2.1 Composição dos contraceptivos orais combinados

Os COCs são constituídos por estrogênio e progestina sintéticos e podem ser administrados por esquema cíclico ou contínuo. Eles contribuem ao controle da natalidade por exercerem retroalimentação negativa no eixo hipotálamo-hipófise, o que impede o pico pré-ovulatório de gonadotrofinas e a ovulação. Os COCs ainda dificultam a fecundação e a implantação por aumentarem o muco cervical, reduzirem a motilidade das tubas uterinas e a receptividade endometrial (FEBRASGO, 2015).

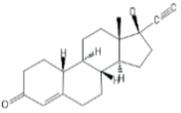
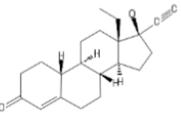
As formulações de COC apresentam como estrogênios sintéticos: o etinilestradiol (EE; é o mais utilizado nas formulações), o mestranol e o valerato de estradiol (FEBRASGO, 2015). O EE é sintetizado a partir do E2, o qual teve a adição de um grupo etinil (C_2H_2) no C17, resultando em redução do metabolismo hepático de primeira passagem e maior afinidade ao ERα do ao ERβ (BRUNTON et al., 2012). É importante ressaltar que a concentração de EE foi reduzida nas diferentes formulações conforme a associação de altas concentrações de estrogênios ao maior risco de ações adversas nas usuárias (DE LEO et al., 2016).

As progestinas sintéticas presentes nos COCs derivam de modificações da 17-α-hidroxiprogesterona (progestina endógena) ou da 19-nortestosterona (esteróide sintético produzido a partir da testosterona). Algumas progestinas derivadas da 17-α-hidroxiprogesterona são o acetato de ciproterona e o acetato de megestrol. Os derivados da 19-nortestosterona são subdivididos em estranos (18 carbonos) e gonanos

(17 carbonos; BRUNTON et al., 2012). Ao longo dos anos, variações estruturais induziram diferenças importantes na atividade de cada progesterina, a fim de melhorar seu perfil contraceptivo e oferecer menores ações adversas (VIGO; LUBIANCA; CORLETA, 2011).

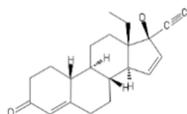
As progesterinas sintéticas são classificadas em gerações conforme sua ordem de síntese e molécula de origem (Tab.: 1). Na 1ª geração destaca-se o noretinodrel (Tab. 1), a noretindrona e os estranos derivados da 19-nortestosterona, e que apresentam um grupo etinil no C17 e remoção do grupo metil do C19. No entanto, estas progesterinas possuem alta ação androgênica, sendo associadas a cistos ovarianos e sangramento irregular. Com o intuito de reduzir tais efeitos foram sintetizadas as progesterinas de 2ª geração, das quais se ressalta o norgestrel e o levonorgestrel (Tab.: 1) que foram sintetizados a partir da adição do grupo acetato no C3 e/ou no C17, e substituição do grupo metil por etil no C13 da 19-nortestosterona. Porém, efeitos adversos ainda foram relatados, como cefaleia, náuseas, vômitos e aumento da pressão arterial associada à ação androgênica e progesteracional. Assim, as progesterinas de 3ª geração, gestodeno (Tab.: 1), desogestrel e norgestimato foram sintetizadas, porém quando associadas ao EE foram relacionadas ao risco de tromboembolismo (BRUNTON et al., 2012).

Foram posteriormente sintetizadas as progesterinas de 4ª geração, dentre as quais destaca-se a drospirenona (DRSP) que é derivada da 17- α -espironolactona (Tab.: 1), fármaco poupador de K⁺ com ação diurética (GOLAN, 2009). Dispõe da estrutura química de 19 carbonos semelhante ao núcleo dos esteroides, com dois grupos metileno (-CH₂-), um ligado ao C6 e C7 e o outro ligado ao C15 e C16 e adição de um grupo carbo lactona no C17 (Tab.: 1). Apresenta ação antiandrogênica e antimineralocorticoide, porém com propriedades farmacológicas similares à P4 endógena, sendo agonista dos PRs (SITRUK-WARE, 2006).

Progesterina/ Estrutura química	Ações gonadotróficas e em receptores para esteroides
1ª geração Noretinodrel 	Ações progesterogênica, antiestrogênica e androgênica muito fortes. Ação forte antagonotrófica e estrogênica. Fraca ação antiandrogênica, glicocorticoide e antimineralocorticoide*.
2ª geração Levonorgestrel 	Forte ação progesterogênica, antagonotrófica, antiestrogênica e androgênica. Fraca ação estrogênica, antiandrogênica, glicocorticoide e antimineralocorticoide*.

3ª geração

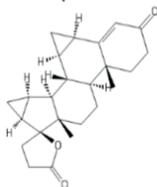
Gestodeno



Forte ação progestogênica, antigonadotrópica, antiestrogênica, androgênica glicocorticoide e antimineralocorticoide. Fraca ação estrogênica e antiandrogênica*.

4ª Geração

Drospirenona



Forte ação progestogênica, antigonadotrópica, antiestrogênica, antiandrogênica e antimineralocorticoide. Fraca ação estrogênica, androgênica e glicocorticoide**.

Conforme *VIGO; LUBIANCA; CORLETA (2011) ou **SITRUK-WARE; NATH, 2011). Estruturas químicas desenhadas com auxílio do site Pubchem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>). *Vide texto para descrições.*

Tabela 1: Principais progestinas sintéticas presentes nas diferentes formulações farmacêuticas de COC.

2.2 Indicações, Benefícios e Efeitos Adversos do Uso de COC

A utilização de COC tem livre indicação para mulheres abaixo dos 40 anos e com mais de 6 semanas pós-parto. Porém nos demais casos, como em mulheres que sejam tagistas, tenham dislipidemias e riscos de desenvolverem desordens venosas, a avaliação médica será mais criteriosa na averiguação de se existe combinação hormonal que possa ser adotada. Os COCs podem ser alternativas ao tratamento da dismenorreia, acne, sintomas da tensão pré-menstrual, endometriose, adenomiose e síndrome dos ovários policísticos (FEBRASGO, 2015). Mas, ao longo dos anos, a utilização prolongada de COC, dependendo da sua composição, foi relacionada ao maior risco para desenvolvimento de alguns tipos de câncer, de hipertensão arterial, de tromboembolismo e de prejuízos no metabolismo intermediário (BRITO; NOBRE; VIEIRA, 2011; DE LEO et al., 2016; GODSLAND et al., 1992; JANDRAIN et al., 1990; SCHEEN et al., 1993).

O primeiro COC lançado no mercado era constituído por 150 µg de mestranol e 10 µg noretinodrel, e foi associado a efeitos adversos, como sangramentos irregulares, náuseas, enxaqueca, ganho de peso e episódios de tromboembolismo venoso (DE LEO et al., 2016). Na tentativa de evitar tais eventos, as progestinas e a concentração do estrogênio sintético foram modificados. Porém, ainda houveram relatos que a associação do EE com a noretindrona causava náusea, tontura, sangramento irregular, cistos ovarianos, e dependendo da concentração, maior risco de câncer de mama (VIGO; LUBIANCA; CORLETA, 2011). A associação EE e levornorgestrel foi relacionada ao risco de acne, hirsutismo, ganho de peso e alterações no metabolismo de carboidratos e lipídeos

(DRAGOMAN, 2014). As progestinas de 3ª geração derivadas do gestodeno, apesar de terem menor potencial androgênico foram relacionadas ao risco de tromboembolismo venoso quando associadas ao EE (FARRIS et al., 2017).

A associação EE com DRSP, progestina com ação antiandrogênica e antiminerlocorticoide, teve o objetivo de atenuar a retenção hídrica que eleva o peso corporal e pode ser fator para a descontinuação do uso dos COCs. Este COC tem demonstrado eficácia contra a dismenorreia, sintomas da tensão pré-menstrual, melhoria da acne e oleosidade cutânea. Contudo, pesquisas populacionais associaram o uso do COC de EE e DRSP com trombose venosa profunda e tromboembolismo (DE LEO et al., 2016).

Com relação ao metabolismo intermediário há estudos que demonstraram que dependendo da concentração dos esteroides sintéticos, bem como a razão estrogênio/progestina das diferentes formulações de COCs, as usuárias podem apresentar mudanças na secreção, ação e/ou depuração da insulina (BECK et al., 1975; GODSLAND et al., 1992; JANDRAIN et al., 1990; SCHEEN et al., 1993). Porém os mecanismos pelos quais algumas formulações de COCs poderiam desencadear modificações na fisiologia do hormônio insulina não estão esclarecidos. É possível que a mudança do padrão cíclico fisiológico dos esteroides gonadais endógenos, para a manutenção da concentração constante dos estrogênios e progestinas sintéticos, que ocorre em alguns tipos de regime de administração, possa promover modificações em todas as etapas envolvidas na biologia da insulina, visto que isoladamente os estrogênios e a P4 podem deflagar diferentes ações sobre a célula β pancreática e os tecidos-alvo da insulina. Nas próximas seções consideraremos estes aspectos e o estado da arte com relação aos efeitos dos COCs sobre a secreção, ação e o metabolismo da insulina.

3 | BIOLOGIA DA INSULINA

3.1 Secreção de Insulina e as Ações dos Esteroides Sexuais Femininos Sobre a Função da Célula - β Pancreática

A insulina é o único hormônio que regula, ou seja, reduz a concentração plasmática de glicose e outros nutrientes. Além disso, a insulina é essencial para a manutenção da multiplicação, crescimento, diferenciação e sobrevivência celular. O gene da insulina está localizado no cromossomo 11 e é expresso nas células β das ilhotas pancreáticas. O RNAm transcrito direciona a tradução da pró-insulina que após modificação pós-traducional, origina o peptídeo-C e a insulina ativa, a qual é composta por 2 cadeias polipeptídicas, a cadeia A e a cadeia B que estão ligadas por pontes dissulfeto (TOKARZ; MACDONALD; KLIP, 2018).

A insulina é secretada pelas células β em resposta ao aumento da concentração plasmática de nutrientes, em especial da glicose. A glicose no líquido extracelular é

transportada para a célula β através do transportador de glicose (GLUT)-2 e GLUT-1 (Fig.: 2). No citoplasma a glicose é fosforilada pela glicocinase (GCK) e segue a via glicolítica e fosforilação oxidativa o que aumenta a razão ATP (adenosina trifostato)/adenosina difosfato intracelular. O ATP inativa os canais de K^+ sensíveis ao ATP (K_{ATP}) o que reduz o efluxo de K^+ que despolariza a membrana plasmática. A ativação subsequente dos canais de Ca^{2+} sensíveis à voltagem, permite o influxo de Ca^{2+} que libera o processo de exocitose dos grânulos que contém insulina (Fig.: 2; CAMPBELL; NEWGARD, 2021).

Os estrogênios e a P4 podem tanto estimular quanto inibir a secreção de insulina (Fig.: 2). O E2 em concentrações fisiológicas via ativação do ER- β e do receptor para o peptídeo natriurético atrial causa o fechamento dos canais de K_{ATP} , despolarização da membrana e conseqüente influxo de Ca^{2+} para a célula β (Fig.: 2; NADAL et al., 1998; SORIANO et al., 2009). O E2 via interação com o GPER aumenta a expressão gênica e proteica do GLUT-2 e GCK (BIAN et al., 2019). A ativação do GPER também aumenta o influxo de Ca^{2+} para o citoplasma das células β e ativa vias envolvidas na multiplicação e sobrevivência celular (SHARMA; PROSSNITZ, 2011). O E2 ao interagir com o ER- α das células β aumenta a expressão de fatores de transcrição envolvidos na proliferação celular (YUCHI et al., 2015) e síntese da insulina (ALONSO-MAGDALENA et al., 2008).

Apesar de ser descrita a presença dos receptores para P4 nas ilhotas pancreáticas (DOGLIONI et al., 1990; ZHANG et al., 2014), as ações da P4 sobre a fisiologia da célula β ainda são contraditórias. Redução (STRAUB et al., 2001) ou nenhuma modificação (COSTRINI; KALKHOFF, 1971) na liberação da insulina, foram relatadas em ilhotas de roedores incubadas com P4. Mas, a administração de P4 por 3 semanas a ratas aumentou a secreção de insulina em resposta à glicose (ASHBY; SHIRLING; BAIRD, 1978, 1981; COSTRINI; KALKHOFF, 1971) e à agentes que potencializam a secreção (ASHBY; SHIRLING; BAIRD, 1978). Posteriormente, foi demonstrado na linhagem de células β *MIN-6* que a interação do PGRMC1 com o receptor para o peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1), é essencial para que esta incretina potencialize a secreção de insulina em resposta à glicose (Fig.: 2; ZHANG et al., 2014). Porém, há dados que indicam possível ação da P4 na disfunção e morte das células β , visto que a utilização de antagonistas para os PRs, ou a deleção destes receptores, protegeu linhagem de células β e roedores de prejuízos na secreção de insulina (PICARD et al., 2002; ZHOU et al., 2013).

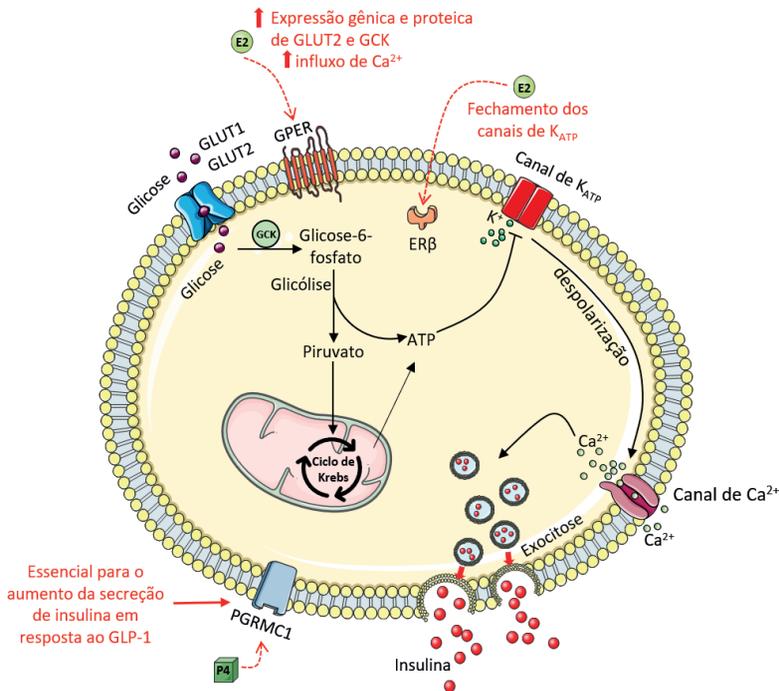


Figura 2: Representação dos principais componentes da célula β envolvidos na liberação de insulina em resposta ao aumento da glicose no líquido extracelular. A glicose é transportada através do GLUT-2 e GLUT-1 para o citoplasma da célula β . A GCK fosforila o açúcar que segue metabolismo completo gerando aumento na concentração de ATP. Este inibe os canais de K_{ATP}, o que reduz o efluxo de K⁺, despolarização da membrana e ativação dos canais de Ca²⁺ sensíveis à voltagem. O aumento de Ca²⁺ intracelular estimula a exocitose das vesículas que contém insulina. A elaboração da figura foi realizada com algumas imagens disponíveis no site *Smart Servier Medical Art* (<https://smart.servier.com>). *Vide texto para descrição das ações do E2 e P4 sobre a célula secreção de insulina.*

3.1.1 Ações dos COCs sobre a Fisiologia da Célula β Pancreática

As ações isoladas do E2 e da P4 sobre a célula β inferem a possibilidade de que a utilização das diferentes formulações de COCs poderia modificar o funcionamento do pâncreas endócrino. Mulheres que utilizaram o COC composto por mestranol e noretindrona apresentaram redução da secreção de insulina estimulada por arginina (BECK et al., 1975). Porém, mulheres que utilizaram o COC composto por EE e desogestrel ou EE e acetato de ciproterona apresentaram aumento da concentração circulante de peptídeo-C sem mudanças na insulinemia (JANDRAIN et al., 1990). Como o peptídeo-C é secretado pela célula β em quantidade equimolar à da insulina, e não sofre remoção hepática significativa (CAMPBELL; NEWGARD, 2021; DUCKWORTH; HAMEL, 2011; TOKARZ; MACDONALD; KLIP, 2018), este peptídeo é um dos melhores indicadores para avaliar a secreção de insulina. Em acordo, GODSLAND et al. (1992) observaram aumento na secreção de

insulina em resposta à glicose em mulheres que utilizaram COCs compostos por EE e levonorgestrel ou EE e desogestrel. Recentemente, foi observado que a administração do COC composto por EE e DRSP à camundongos fêmeas por 35 dias aumentou a insulinemia. As ilhotas pancreáticas isoladas destas fêmeas exibiram maior secreção de insulina em concentrações basais e estimulatórias de glicose. Em experimento com células b da linhagem *INS-E* com EE ou DRSP foi demonstrado que estes esteroides sintéticos, isolados ou combinados, aumentam a secreção de insulina, indicando que a ação insulínica mantida pela concentração circulante constante do COC de EE e DRSP pode mudar a sensibilidade das células b à glicose e causar hiperinsulinemia (OLIVEIRA et al., 2019). Portanto, a manutenção da concentração constante de estrogênios e progestinas podem ter ações importantes sobre a fisiologia do pâncreas endócrino. Contudo, os estudos clínicos não abordam quais processos celulares são modificados na célula b e se tais modificações poderiam aumentar o risco para sua disfunção, condição que pode contribuir para o desenvolvimento da intolerância à glicose e diabetes (ERION; CORKEY, 2018).

3.2 Ação da Insulina e as Ações dos Esteroides Sexuais Femininos sobre a Sinalização da Insulina

Nos tecidos-alvo a insulina interage com o receptor de insulina (IR). Este receptor de membrana é constituído por 2 subunidades α (IR- α) totalmente extracelulares, e 2 subunidades β (IR- β) que são proteínas integrais de membrana. A interação da insulina com o IR- α libera a atividade tirosina quinase do IR- β , o que resulta em sua autofosforilação (GUTMANN et al., 2018). Subsequentemente o IR- β fosforila e ancora proteínas citosólicas, sendo uma delas os substratos do receptor de insulina (IRS). Os IRSs ativos formam sítios de ancoragem para a ativação de proteínas como a fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K) que fosforila o fosfatidilinositol bifosfato da membrana e produz fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfato (PIP3). Este fosfoinosítideo recruta para a membrana e ativa a proteína quinase dependente de PIP3 (PDK1), que por sua vez, fosforila o resíduo treonina (Thr) 308 da proteína quinase B/Akt. Para a máxima atividade da Akt, também ocorre a fosforilação do resíduo serina (Ser473) pelo componente 2 da proteína alvo da rapamicina em mamíferos (mTORC2; MANNING; TOKER, 2017).

A Akt é uma serina-treonina quinase que deflagra processos importantes para a regulação da homeostase nutricional, como: a estimulação da glicólise; a inibição da produção hepática de glicose por estimular a síntese de glicogênio e inibir a glicogenólise e a gliconeogênese; o aumento do transporte de glicose no músculo e tecido adiposo pela translocação do GLUT-4 para a membrana; o aumento da síntese de proteínas; a estimulação da lipogênese e a inibição da lipólise; e no sistema nervoso central, a indução da saciedade e ativação de eferências neurais que regulam o metabolismo da glicose nos tecidos periféricos. Além disso, a Akt ativa processos de sobrevivência, crescimento e multiplicação celular em todos os tecidos (MANNING; TOKER, 2017; PETERSEN;

SHULMAN, 2018; PLUM; BELGARDT; BRÜNING, 2006).

Os estudos indicam ações importantes dos estrogênios sobre a sinalização da insulina. Camundongos com deleção do ER- α e ER- β apresentaram hiperglicemia de jejum, maior produção hepática de glicose e redução do transporte de glicose no músculo (BRYZGALOVA et al., 2006). Foi demonstrado que o ER- α interage com a subunidade regulatória de 85 kDa (p85) da PI3K resultando na ativação da via PI3K/Akt (SIMONCINI et al., 2000), o que fosforila e inativa o fator de transcrição *Forkhead box protein O1*, contribuindo para a inibição da produção hepática de glicose (YAN et al., 2019). A ativação do ER- β no tecido adiposo reduz a atividade transcricional do fator adipogênico: receptor ativado por proliferadores de peroxissoma α (FORYST-LUDWIG et al., 2008). O E2 interage com o ER- α no núcleo ventromedial do hipotálamo para manter o gasto energético normal (MUSATOV et al., 2007). Por outro lado, dependendo da concentração o E2 pode interagir com a insulina e com o IR e reduzir a interação hormônio-receptor, o que poderia contribuir para a resistência à insulina (ROOT-BERNSTEIN; PODUFALY; DILLON, 2014).

A contribuição da P4 sobre a ação da insulina e homeostase nutricional ainda são pouco exploradas. HAMPTON et al. (2018) demonstraram que o PGRMC1 interage com o IR aumentando sua translocação para a membrana plasmática, porém reduz a interação insulina com o IR (Fig.: 3). Além disso, em células tumorais o PGRMC1 aumenta a translocação do GLUT-4 e GLUT-1 (HAMPTON et al., 2018). Em hepatócitos a P4 via interação com PGRMC1 aumenta a produção hepática de glicose por estimular a gliconeogênese (LEE et al., 2020). Em adipócitos foi demonstrado que a P4 reduz a ativação da via IR/PI3K/Akt e a translocação do GLUT-4 (WADA et al., 2010).

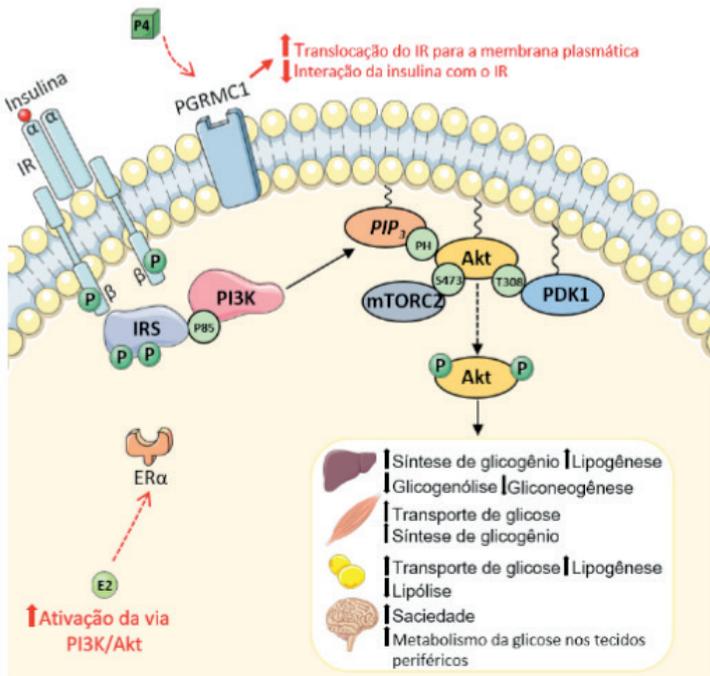


Figura 3: **Representação da interação da insulina com o IR, ativação da via de sinalização IR/PI3K/Akt e seus principais efeitos no fígado, músculo, tecido adiposo e sistema nervoso central.** Algumas ações do E2 e P4 sobre a via IR/PI3K/Akt. A elaboração da figura foi realizada com algumas imagens disponíveis no site *Smart Servier Medical Art* (<https://smart.servier.com>). Vide texto para abreviações e descrições.

3.2.1 Ações dos COCs Sobre a Sinalização da Insulina

As diversas ações que os estrogênios e a P4 isolados exercem sobre a sinalização da insulina, remetem ao questionamento se a utilização dos COCs poderia modificar as ações da insulina e desencadear alterações na homeostase da glicose nas usuárias. Estudos clínicos observaram que usuárias de COCs compostos por EE levonorgestrel, EE e desogestrel ou EE e noretindrona apresentaram intolerância à glicose e resistência à insulina (GODSLAND et al., 1992). Em ensaios pré-clínicos utilizando camundongos fêmeas tratadas com EE e DRSP por 35 dias não foram observadas modificações na tolerância à glicose ou sensibilidade à insulina, porém, o COC reduziu a expressão proteica do IR no fígado (OLIVEIRA et al., 2019). Assim, são necessárias mais investigações que demonstrem a expressão das proteínas envolvidas na sinalização da insulina nos tecidos-alvo do hormônio, para que possa ser comprovado se as diferentes formulações de COC, poderiam resultar em modificações moleculares que aumentam o risco à resistência à insulina, intolerância à glicose e diabetes.

3.3 Clearance da Insulina e a Contribuição dos Esteroides Sexuais Femininos e dos COCs para o metabolismo da insulina

A insulina é um hormônio hidrofílico que circula livre no plasma e tem meia-vida estimada em torno de 4 à 6 minutos. Após a insulina interagir com o IR e deflagrar a sinalização intracelular, o hormônio é dissociado do IR e pode ser hidrolisado (DUCKWORTH; HAMEL, 2011). O metabolismo da insulina é essencial para a homeostase da glicose e alterações no seu *clearance* contribuem para a intolerância à glicose e diabetes (LEE et al., 2013; MARINI et al., 2013). A insulina liberada pelas ilhotas pancreáticas segue via circulação porta ao fígado, e nesta primeira passagem o órgão extrai e hidrolisa 50% da insulina. O restante atinge a circulação sistêmica, sendo 50% desta insulina depurada pelos rins, e o restante é metabolizada principalmente pelo músculo em menor quantidade pelo tecido adiposo e outros tecidos. Além disso, na segunda passagem pelo fígado, o órgão pode remover até 30% da insulina circulante (Fig.: 4; DUCKWORTH; HAMEL, 2011; MEIER; VELDHUIS; BUTLER, 2005).

O metabolismo da insulina pode iniciar-se com a hidrólise da insulina ligada ao IR pela enzima degradadora de insulina (IDE) localizada na face extracelular da membrana plasmática. Mas, como a IDE também é citoplasmática, o processo geralmente ocorre intracelularmente. Assim, o complexo insulina-IR é endocitado e nos endossomos a IDE hidrolisa ao meio as cadeias A e B do hormônio, de forma a liberar duas metades N- e C-terminais inativas que ainda contém as pontes dissulfeto intercadeia (MANOLOPOULOU et al., 2009). A acidificação progressiva dos endossomos desencadeia a dissociação das moléculas remanescentes de insulina que ainda estão ligadas ao IR. Neste processo, o IR pode ser reciclado para a membrana plasmática ou juntamente com os fragmentos e/ou moléculas de insulina intactas, prosseguir para a hidrólise nos lisossomos (Fig.: 4; DUCKWORTH; HAMEL, 2011).

Estudos sobre às ações dos esteroides sexuais femininos no metabolismo da insulina são escassos. O E2 parece ser importante para manter a expressão da IDE no fígado, visto que em camundongos fêmeas ovariectomizadas foi observado que a redução do E2 circulante aumenta a expressão da IDE no fígado e o *clearance* da insulina (Fig.: 4; SANTOS et al., 2016). Contudo há indícios de que a administração de E2 e/ou P4 aumentam a expressão da IDE no útero e neurônios, efeito que estaria relacionado à regulação de processos de crescimento e sobrevivência celular, mas não ao metabolismo da insulina, visto que a IDE hidrolisa outras proteínas (JAYARAMAN et al., 2012; UDRISAR et al., 2005; ZHAO et al., 2011).

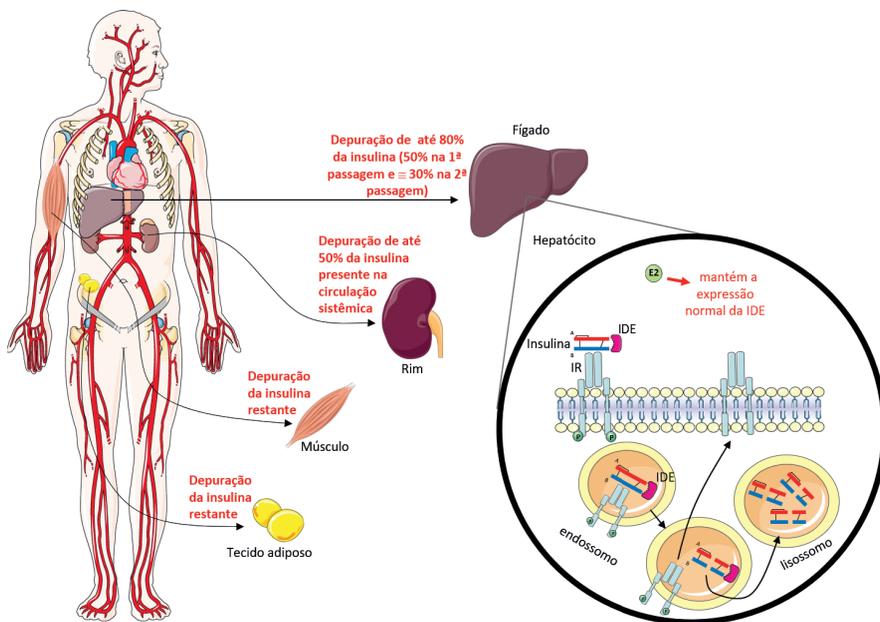


Figura 4: Representação dos principais órgãos envolvidos na remoção e *clearance* da insulina, e dos processos que promovem a hidrólise intracelular do hormônio. Efeito do E2 sobre a expressão proteica da IDE. A elaboração da figura foi realizada com algumas imagens disponíveis no site *Smart Servier Medical Art* (<https://smart.servier.com>). *Vide texto para abreviaturas e descrição.*

Dados da literatura sobre as ações dos COCs sobre o *clearance* da insulina também são contraditórios. Foi relatado tanto redução quanto aumento na depuração de insulina em usuárias do COC contendo EE e desogestrel (GODSLAND et al., 1992; JANDRAIN et al., 1990). Mulheres que utilizaram por um ano o COC composto por EE e acetato de ciproterona tiveram aumento do *clearance* da insulina (SCHEEN et al., 1993). Em camundongos fêmeas que receberam o COC contendo EE e DRSP por 35 dias foi observado redução do *clearance* da insulina, o que contribuiu para a hiperinsulinemia induzida pela administração deste COC nos roedores (OLIVEIRA et al., 2019).

4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os esteroides sexuais femininos são importantes para a normal secreção, ação e depuração da insulina. Apesar dos estudos clínicos com usuárias de COCs demonstrarem que algumas formulações promovem alterações moderadas sobre aspectos da biologia da insulina, estas evidências alertam que a utilização prolongada dos COCs pode aumentar o risco para prejuízos na homeostase da glicose nas usuárias. Como estudos com mulheres que utilizam os diferentes COCs a longo prazo são difíceis de serem conduzidos, a descrição dos mecanismos pelos quais os COCs podem modificar o funcionamento do

pâncreas endócrino e dos tecidos-alvo da insulina, poderiam ter avanços científicos se mais estudos pré-clínicos com modelos experimentais fossem realizados, possibilitando posterior abordagem pontual nos ensaios clínicos.

REFERÊNCIAS

ALONSO-MAGDALENA, P. *et al.* **Pancreatic insulin content regulation by the Estrogen receptor ER α** . PLoS ONE, v. 3, n. 4, p. e2069, 2008.

ARNAL, J. F. *et al.* **Membrane and nuclear estrogen receptor alpha actions: From tissue specificity to medical implications**. Physiol Rev, v. 97, p. 1045–1087, 2017.

ASHBY, J. P.; SHIRLING, D.; BAIRD, J. D. **Effect of progesterone on insulin secretion in the rat**. J Endocrinol, v. 76, n. 3, p. 479–486, 1978.

ASHBY, J. P.; SHIRLING, D.; BAIRD, J. D. **Effect of progesterone on the secretion and peripheral action of insulin and glucagon in the intact rat**. J Endocrinol, v. 88, n. 1, p. 49-55, 1981.

BECK, P. *et al.* **Effect of contraceptive steroids on arginine-stimulated glucagon and insulin secretion in women: I-lipid physiology**. Metabolism, v. 24, n. 9, p. 1055–1065, 1975.

BIAN, C. *et al.* **17 β -estradiol regulates glucose metabolism and insulin secretion in rat islet β cells through GPER and Akt/mTOR/GLUT2 pathway**. Front Endocrinol, v. 10, p. 531, 2019.

BRITO, M. B.; NOBRE, F.; VIEIRA, C. S. **Contracepção hormonal e sistema cardiovascular**. Arq Bras Cardiol, v. 96, n. 4, p. e81-e88, 2011.

BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B. C. **Goodman & Gilman: As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 12^a ed. Porto Alegre: McGraw-Hill Artmed, 2012. 2112p.

BRYZGALOVA, G. *et al.* **Evidence that oestrogen receptor- α plays an important role in the regulation of glucose homeostasis in mice: Insulin sensitivity in the liver**. Diabetologia, v. 49, p. 588–597, 2006.

CAMPBELL, J. E.; NEWGARD, C. B. **Mechanisms controlling pancreatic islet cell function in insulin secretion**. Nat Rev Mol Cell Biol, v. 22, p. 142–158, 2021.

COSTRINI, N. V.; KALKHOFF, R. K. **Relative effects of pregnancy, estradiol, and progesterone on plasma insulin and pancreatic islet insulin secretion**. J Clin Invest, v. 50, p. 992–999, 1971.

DE LEO, V. *et al.* **Hormonal contraceptives: Pharmacology tailored to women's health**. Hum Reprod Update, v. 22, n. 5, p. 634–646, 2016.

DOGLIONI, C. *et al.* **Immunocytochemical localization of progesterone receptors in endocrine cells of the human pancreas**. Am J Pathol, v. 137, n. 5, p. 999–1005, 1990.

DRAGOMAN, M. V. **The combined oral contraceptive pill- recent developments, risks and benefits**. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, v. 28, n. 6, p. 825–834, 2014.

DUCKWORTH, W. C.; HAMEL, F. G. Insulin Degradation and Insulin-Degrading Enzyme. *In: Handbook of Physiology, The Endocrine System, The Endocrine Pancreas and Regulation of Metabolism*. Wiley Online Livrary, 2011. cap. 7, p. 177-193.

ERION, K.; CORKEY, B. E. **β -Cell Failure or β -Cell Abuse?** *Front Endocrinol*, v. 9, e532, 2018.

FARIAS, M. R. et al. **Utilização e acesso a contraceptivos orais e injetáveis no Brasil**. *Rev Saúde Pública*, v. 50, supl. 2, p. 1s-14s, 2016.

FARRIS, M. et al. **Pharmacodynamics of combined estrogen-progestin oral contraceptives: 2. effects on hemostasis**. *Exp Rev Clin Pharmacol*, v. 10, n. 10, p. 1129–1144, 2017.

FEBRASGO - Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. **Manual de Anticoncepção**. 2015. 285p. Disponível em: <https://central3.to.gov.br/arquivo/494569>. Acesso em: 11 fev 2021.

FORYST-LUDWIG, A. et al. **Metabolic actions of estrogen receptor beta (ER β) are mediated by a negative cross-talk with PPAR γ** . *PLoS Genetics*, v. 4, n. 6, p. e1000108, 2008.

GODSLAND, I. F. et al. **Insulin resistance, secretion, and metabolism in users of oral contraceptives**. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 74, n. 1, p. 64–70, 1992.

GOLAN, D. E. **Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia**. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009. 972p.

GRIMM, S. L.; HARTIG, S. M.; EDWARDS, D. P. **Progesterone Receptor Signaling Mechanisms**. *J Mol Biol*, v. 428, n. 19, p. 3831–3849, 2016.

GUTMANN, T. et al. **Visualization of ligand-induced transmembrane signaling in the full-length human insulin receptor**. *J Cell Biol*, v. 217, n. 5, p. 1643–1649, 2018.

HAMPTON, K. K. et al. **Insulin receptor plasma membrane levels increased by the progesterone receptor membrane component 1**. *Mol Pharmacol*, v. 94, p. 665–673, 2018.

JANDRAIN, B. J. et al. **Effects of ethinyl estradiol combined with desogestrel and cyproterone acetate on glucose tolerance and insulin response to an oral glucose load: A one-year randomized, prospective, comparative trial**. *Am J Obst Gynecol*, v. 163, n. 1 part2, p. 378–381, 1990.

JAYARAMAN, A. et al. **17 β -Estradiol and progesterone regulate expression of β -amyloid clearance factors in primary neuron cultures and female rat brain**. *Endocrinology*, v. 153, n. 11, p. 5467–5479, 2012.

LEE, C. C. et al. **Insulin clearance and the incidence of type 2 diabetes in hispanics and African Americans: The IRAS family study**. *Diab Care*, v. 36, n. 4, p. 901–907, 2013.

LEE, S. R. et al. **Progesterone increases blood glucose via hepatic progesterone receptor membrane component 1 under limited or impaired action of insulin**. *Sci Rep*, v. 10, p. 16316, 2020.

MANNING, B. D.; TOKER, A. **AKT/PKB Signaling: Navigating the Network**. *Cell*, v. 169, n. April 20, p. 378–381, 2017.

MANOLOPOULOU, M. *et al.* **Molecular basis of catalytic chamber-assisted unfolding and cleavage of human insulin by human insulin-degrading enzyme**. *J Biol Chem*, v. 284, n. 21, p. 14177–14188, 2009.

MARINI, M. A. *et al.* **Decreased Insulin Clearance in Individuals with Elevated 1-h Post-Load Plasma Glucose Levels**. *PLoS ONE*, v. 8, n. 10, p. e77440, 2013.

MEIER, J. J.; VELDHIJS, J. D.; BUTLER, P. C. **Pulsatile insulin secretion dictates systemic insulin delivery by regulating hepatic insulin extraction in humans**. *Diabetes*, v. 54, n. 6, p. 1649–1656, 2005.

MUSATOV, S. *et al.* **Silencing of estrogen receptor α in the ventromedial nucleus of hypothalamus leads to metabolic syndrome**. *PNAS*, v. 104, n. 7, p. 2501–2506, 2007.

NADAL, A. *et al.* **Rapid insulinotropic effect of 17 β -estradiol via a plasma membrane receptor**. *FASEB J*, v. 12, p. 1341–1348, 1998.

OLIVEIRA, C. A. R. *et al.* **Combined oral contraceptive in female mice causes hyperinsulinemia due to β -cell hypersecretion and reduction in insulin clearance**. *J Steroid Biochem Mol Biol*, v. 190, p. 54–63, 2019.

PETERSEN, M. C.; SHULMAN, G. I. **Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance**. *Physiol Rev*, v. 98, n. 4, p.2133–2223, 2018.

PETERSEN, S. L. *et al.* **Novel progesterone receptors: Neural localization and possible functions**. *Front Neurosci*, v. 7, e164, 2013.

PICARD, F. *et al.* **Progesterone receptor knockout mice have an improved glucose homeostasis secondary to β -cell proliferation**. *PNAS*, v. 99, n. 24, p. 15644–15648, 2002.

PLUM, L.; BELGARDT, B. F.; BRÜNING, J. C. **Central insulin action in energy and glucose homeostasis**. *J Clin Invest*, v. 116, n. 7, p. 1761–1766, 2006.

PROSSNITZ, E. R.; BARTON, M. **The G-protein-coupled estrogen receptor GPER in health and disease**. *Nat Rev Endocrinol*, v. 7, n. 12, p. 715–726, 2011.

ROOT-BERNSTEIN, R.; PODUFALY, A.; DILLON, P. F. **Estradiol binds to insulin and insulin receptor decreasing insulin binding in vitro**. *Front Endocrinol*, v. 5, p. 118, 2014.

SANTOS, R. S. *et al.* **Lacking of estradiol reduces insulin exocytosis from pancreatic β -cells and increases hepatic insulin degradation**. *Steroids*, v. 114, p. 16–24, 2016.

SCHEEN, A. J. *et al.* **Effects of a 1-year treatment with a low-dose combined oral contraceptive containing ethinyl estradiol and cyproterone acetate on glucose and insulin metabolism**. *Fertility and Sterility*, v. 59, p. 797–802, 1993.

- SHARMA, G.; PROSSNITZ, E. R. **Mechanisms of estradiol-induced insulin secretion by the G protein-coupled estrogen receptor GPR30/GPER in pancreatic β -cells.** *Endocrinology*, v. 152, n. 8, p. 3030–3039, 2011.
- SIMONCINI, T. *et al.* **Interaction of oestrogen receptor with the regulatory subunit of phosphatidylinositol-3-OH kinase.** *Nature*, v. 407, p. 538–541, 2000.
- SITRUK-WARE, R. **New progestagens for contraceptive use.** *Hum Reprod Update*, v. 12, n. 2, p. 169–78, 2006.
- SITRUK-WARE, R.; NATH, A. **Metabolic effects of contraceptive steroids.** *Rev Endocr Metab Disord*, v. 12, n. 2, p. 63–75, 2011.
- SORIANO, S. *et al.* **Rapid regulation of KATP channel activity by 17 β -estradiol in pancreatic β -cells involves the estrogen receptor β and the atrial natriuretic peptide receptor.** *Mol Endocrinol*, v. 23, n. 12, p. 1973–1982, 2009.
- STRAUB, S. G. *et al.* **Progesterone inhibits insulin secretion by a membrane delimited, non-genomic action.** *Biosci Rep*, v. 21, n. 5, p. 653–666, 2001.
- TOKARZ, V. L.; MACDONALD, P. E.; KLIP, A. **The cell biology of systemic insulin function.** *J Cell Biol*, v. 217, n. 7, p. 2273–2289, 2018.
- UDRISAR, D. P. *et al.* **Androgen- and estrogen-dependent regulation of insulin-degrading enzyme in subcellular fractions of rat prostate and uterus.** *Exp Biol Med*, v. 230, p. 479–487, 2005.
- UNITED NATIONS - DEPARTMENT OF ECONOMIC AND SOCIAL AFFAIRS. POPULATION DIVISION. **Contraceptive use by method 2019: data booklet.** 2019. 25p. Disponível em: https://www.un.org/development/desa/pd/sites/www.un.org.development.desa.pd/files/files/documents/2020/Jan/un_2019_contraceptiveusebymethod_databooklet.pdf. Acesso em: 11 fev 2021.
- VIGO, F.; LUBIANCA, J. N.; CORLETA, H. E. **Progéstógenos: farmacologia e uso clínico.** *Femina*, v. 39, n. 3, p. 127–137, 2011.
- WADA, T. *et al.* **Progesterone inhibits glucose uptake by affecting diverse steps of insulin signaling in 3T3-L1 adipocytes.** *Am J Physiol Endocrinol Metab*, v. 298, p. E881–E888, 2010.
- YAN, H. *et al.* **Estrogen improves insulin sensitivity and suppresses gluconeogenesis via the transcription factor Foxo1.** *Diabetes*, v. 68, p. 291–304, 2019.
- YUCHI, Y. *et al.* **Estrogen receptor α regulates β -cell formation during pancreas development and following injury.** *Diabetes*, v. 64, p. 3218–3228, 2015.
- ZHANG, M. *et al.* **Progesterone receptor membrane component 1 is a functional part of the glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor complex in pancreatic β cells.** *Mol Cell Prot*, v. 13, n. 11, p. 3049–3062, 2014.
- ZHAO, L. *et al.* **17 β -Estradiol regulates insulin-degrading enzyme expression via an ER β /PI3-K pathway in hippocampus: Relevance to Alzheimer's prevention.** *Neurobiol Aging*, v. 32, n. 11, p. 1949–63, 2011.
- ZHOU, R. *et al.* **Blockage of progesterone receptor effectively protects pancreatic islet beta cell viability.** *Steroids*, v. 78, p. 987–995, 2013.

ÍNDICE REMISSIVO

A

Amilases 7, 1, 2, 3, 4, 7, 11, 12

Antioxidante 74, 78, 80, 81, 83, 143, 144, 148, 149, 151, 188

Arduino 188, 189, 190, 191, 195, 196, 197

Artemísia 67, 68

Aterosclerose 93, 94, 95, 97, 107

Atividade Antimicrobiana 33, 35, 36, 39, 40, 41, 78, 80, 144, 149, 150

Atividades Biológicas 8, 74, 76, 80, 81

B

Bactérias Cariogênicas 33, 34, 35, 39, 40, 41

Bacteriologia 44, 47

Biossíntese 144, 145

Bisfenol 7, 19, 21

C

Câncer oral 84, 85, 87, 89

Carcinoma 9, 84, 85, 86, 88, 89, 91, 92

Carotenoide 188

Citationitems 179, 180

Contraceptivos Hormonais 115, 116

Controle de vetores 178

Cultivos Mixotróficos 188, 196

D

Desregulador Endócrino 19, 20, 21

Dimetilsulfóxido 7, 14, 15

DNA 40, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 63, 64, 65, 66, 90, 96, 97, 117, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172

Doença Parasitária 178

Doenças cardiovasculares 94, 116, 173

E

Embiratanha 74, 75, 77, 80, 81, 82

Esquistossomose 178, 185, 186

Estética 10, 154, 155, 156, 157, 160, 162, 163, 165

Estrogênio 21, 24, 29, 115, 116, 117, 118, 120, 121

F

Fermentação Alcoólica 109, 110

Fungos Filamentosos 2, 3

H

Hipóxia 84, 85, 86, 90, 91

Homeostase da glicose 115, 116, 126, 127, 128

I

Ilhas de refrigeração 9, 133, 136

Inovação tecnológica 144, 166, 167

L

Leveduras 9, 109, 110, 111, 112, 113, 144, 146

M

Marcador Prognóstico 84, 85

Mebendazol 14, 15

Microalga 188, 189

Microorganismos 8, 12, 52, 55, 56, 58, 59, 114, 134, 139, 141, 144, 145, 146, 149, 189

O

Obesidade 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 28

Ovariectomia 20, 22, 28, 29

P

Patógenos Bucais 34

Pectinas 110

Plantas Medicinais 35, 68, 72, 74, 75, 76, 78, 79, 80, 82, 83

Plasmídeos 8, 55, 56, 58, 59, 62, 63, 64

Produção Avícola 46, 47, 135

Produção Enzimática 2, 11

Produtos Naturais 3, 11, 67, 93, 144

Progesterona 115, 116, 118

Q

Química Medicinal Computacional 93, 98, 104

R

Regiões Organizadoras de Nucléolos 85, 86

S

Salmonelose 9, 45, 52, 53, 133, 135

Saúde Pública 33, 45, 46, 53, 94, 130, 133, 134, 135, 178, 185, 186

Setor Supermercadista 135

Soforolipídios 10, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 152, 153

T

Tabagismo 93, 94, 95

Terapia gênica 10, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175

Tiabendazol 14, 15

Toxina Botulínica 10, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 162, 163, 164, 165

Toxocaríase 14, 15

V

Vetores Virais 10, 166, 168, 170, 173

Z

Zoonose 14, 15, 44, 45

A Estruturação e Reconhecimento das Ciências Biológicas na Contemporaneidade 2

-  www.atenaeditora.com.br
-  contato@atenaeditora.com.br
-  [@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)
-  www.facebook.com/atenaeditora.com.br

A Estruturação e Reconhecimento das Ciências Biológicas na Contemporaneidade 2

-  www.atenaeditora.com.br
-  contato@atenaeditora.com.br
-  [@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)
-  www.facebook.com/atenaeditora.com.br