

Impactos das Tecnologias nas Ciências Biológicas e da Saúde 2

Christiane Trevisan Slivinski
(Organizadora)



Atena
Editora

Ano 2019

Christiane Trevisan Slivinski
(Organizadora)

Impactos das Tecnologias nas Ciências Biológicas e da Saúde 2

Atena Editora
2019

2019 by Atena Editora

Copyright © da Atena Editora

Editora Chefe: Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Diagramação e Edição de Arte: Geraldo Alves e Natália Sandrini

Revisão: Os autores

Conselho Editorial

- Prof. Dr. Alan Mario Zuffo – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Álvaro Augusto de Borba Barreto – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. Antonio Isidro-Filho – Universidade de Brasília
Profª Drª Cristina Gaio – Universidade de Lisboa
Prof. Dr. Constantino Ribeiro de Oliveira Junior – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Daiane Garabeli Trojan – Universidade Norte do Paraná
Prof. Dr. Darllan Collins da Cunha e Silva – Universidade Estadual Paulista
Profª Drª Deusilene Souza Vieira Dall’Acqua – Universidade Federal de Rondônia
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Profª Drª Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Profª Drª Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionele delle Figlie de Maria Ausiliatrice
Profª Drª Juliane Sant’Ana Bento – Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense
Prof. Dr. Jorge González Aguilera – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Profª Drª Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Profª Drª Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista
Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

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

134 Impactos das tecnologias nas ciências biológicas e da saúde 2
[recurso eletrônico] / Organizadora Christiane Trevisan Slivinski. –
Ponta Grossa (PR): Atena Editora, 2019. – (Impactos das
Tecnologias nas Ciências Biológicas e da Saúde; v. 2)

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia

ISBN 978-85-7247-038-4

DOI 10.22533/at.ed.384191601

1. Ciências biológicas. 2. Saúde. 3. Tecnologia. I. Slivinski,
Christiane Trevisan.

CDD 620.8

Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de
responsabilidade exclusiva dos autores.

2019

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.

www.atenaeditora.com.br

APRESENTAÇÃO

A tecnologia está ganhando cada dia mais espaço na vida das pessoas e em tudo que as cerca. Compreende-se por tecnologia todo o conhecimento técnico e científico e sua aplicação utilizando ferramentas, processos e materiais que foram criados e podem ser utilizados a partir deste conhecimento. Quando, para o desenvolvimento da tecnologia estão envolvidos sistemas biológicos, seres vivos ou seus metabólitos, passa-se a trabalhar em uma área fundamental da ciência, a Biotecnologia.

Toda produção de conhecimento em Biotecnologia envolve áreas como Biologia, Química, Engenharia, Bioquímica, Biologia Molecular, Engenharia Bioquímica, Química Industrial, entre outras, impactando diretamente no desenvolvimento das Ciências Biológicas e da Saúde. A aplicação dos resultados obtidos nos estudos em Biotecnologia está permitindo um aumento gradativo nos avanços relacionados a qualidade de vida da população, preservação da saúde e bem estar.

Neste ebook é possível identificar vários destes aspectos, onde a produção científica realizada por pesquisadores das grandes academias possuem a proposta de aplicações que podem contribuir para um melhor aproveitamento dos recursos que a natureza nos oferece, bem como encontrar novas soluções para problemas relacionados à manutenção da vida em equilíbrio.

No volume 2 são apresentados artigos relacionados a Bioquímica, Tecnologia em Saúde e as Engenharias. Inicialmente é discutida a produção e ação de biocompostos tais como ácido hialurônico, enzimas fúngicas, asparaginase, lipase, biossurfactantes, xilanase e eritritol. Em seguida são apresentados aspectos relacionados a análise do mobiliário hospitalar, uso de oxigenoterapia hospitalar, engenharia clínica, e novos equipamentos utilizados para diagnóstico. Também são apresentados artigos que trabalham com a tecnologia da informação no desenvolvimento de sistemas e equipamentos para o tratamento dos pacientes.

No volume 3 estão apresentados estudos relacionados a Biologia Molecular envolvendo a leptospirose e diabetes melitus. Também foram investigados alguns impactos da tecnologia no estudo da microcefalia, agregação plaquetária, bem como melhorias no atendimento nas clínicas e farmácias da atenção básica em saúde.

Em seguida discute-se a respeito da utilização de extratos vegetais e fúngicos na farmacologia e preservação do meio ambiente. Finalmente são questionados conceitos envolvendo Educação em Saúde, onde são propostos novos materiais didáticos para o ensino de Bioquímica, Biologia, polinização de plantas, prevenção em saúde e educação continuada.

Christiane Trevisan Slivinski

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1 1

ÁCIDO HIALURÔNICO MICROBIANO: PRODUÇÃO E APLICAÇÕES

Hanny Cristina Braga Pereira Duffeck

Nicole Caldas Pan

Maria Antonia Pedrine Colabone Celligoi

DOI 10.22533/at.ed.3841916011

CAPÍTULO 2 15

AVALIAÇÃO DA PRODUÇÃO DE ENZIMAS HIDROLÍTICAS DE FUNGOS ISOLADOS DE *EUTERPE PRECATORIA* MART.

Bárbara Nunes Batista

Rosiane Rodrigues Matias

Ana Milena Gómez Sepúlveda

Rafael Lopes e Oliveira

Patrícia Melchionna Albuquerque

DOI 10.22533/at.ed.3841916012

CAPÍTULO 3 26

DETERMINAÇÃO DOS PARÂMETROS IDEAIS DE CULTIVO DE *STREPTOMYCES PARVULUS* UFPEDA 3408 PARA PRODUÇÃO DA ENZIMA L- ASPARAGINASE

Glêzia Renata da Silva Lacerda

Islan D'Eric Gonçalves da Silva

Luiz Eduardo Felix de Albuquerque

Wanda Juliana Lopes e Silva

Suellen Emilliany Feitosa Machado

Silene Carneiro do Nascimento

Gláucia Manoella de Souza Lima

DOI 10.22533/at.ed.3841916013

CAPÍTULO 4 36

IMOBILIZAÇÃO DE LIPASE DE *Botryosphaeria ribis* EC-01 EM RESÍDUO TÊXTIL

Jéssica Borges de Oliveira

Rafael Block Samulewski

Josana Maria Messias

Aline Thaís Bruni

Aneli M. Barbosa-Dekker

Robert F. H. Dekker

Milena Martins Andrade

DOI 10.22533/at.ed.3841916014

CAPÍTULO 5 42

IMOBILIZAÇÃO DE LIPASES EM ZEÓLITA A OBTIDAS A PARTIR DA CINZA DE BIOMASSA DA BANANEIRA

Orlando Baron

Eduardo Radovanovic

Silvia Luciana Favaro

Murilo Pereira Moisés

Nadia Krieger

Alessandra Machado Baron

DOI 10.22533/at.ed.3841916015

CAPÍTULO 6 48

PRODUÇÃO DE BIOSSURFACTANTES A PARTIR DE FUNGOS ENDOFÍTICOS ISOLADOS DA ESPÉCIE AMAZÔNICA *MYRCIA GUIANENSIS* E SUA TOLERÂNCIA AO ENDOSULFAN

Ana Milena Gómez Sepúlveda
Sergio Duvoisin Junior
Patrícia Melchionna Albuquerque

DOI 10.22533/at.ed.3841916016

CAPÍTULO 7 60

PRODUÇÃO E EXTRAÇÃO DE LIPASES DE *Penicillium corylophilum*

Lucas Marcondes Camargo
Ricardo de Sousa Rodrigues
Michael da Conceição de Castro
Josiane Geraldelo da Silva
Patrícia Salomão Garcia
Milena Martins Andrade
Alessandra Machado Baron

DOI 10.22533/at.ed.3841916017

CAPÍTULO 8 66

SELEÇÃO DE FUNGOS ENDOFÍTICOS ISOLADOS DE *MYRCIA GUIANENSIS* PRODUTORES DE XILANASE

Rosiane Rodrigues Matias
Ana Milena Gómez Sepúlveda
Bárbara Nunes Batista
Juliana Mesquita Vidal Martínez de Lucena
Patrícia Melchionna Albuquerque

DOI 10.22533/at.ed.3841916018

CAPÍTULO 9 75

UTILIZAÇÃO DE RESÍDUO MILHOCINA COMO FONTE DE VITAMINAS E NITROGÊNIO ORGÂNICO NA PRODUÇÃO DE ERITRITOL POR *Yarrowia lipolytica*

Luana Vieira da Silva
Maria Alice Zarur Coelho
Priscilla Filomena Fonseca Amaral
Patrick Fickers

DOI 10.22533/at.ed.3841916019

CAPÍTULO 10 84

ANÁLISE DE MOBILIÁRIO HOSPITALAR COM INCIDÊNCIA EM EVENTOS ADVERSOS

Lígia Reis Nóbrega
Selma Terezinha Milagre

DOI 10.22533/at.ed.38419160110

CAPÍTULO 11 88

ANÁLISE DO PROCESSO TECNOLÓGICO EM SAÚDE NO SERVIÇO DE OXIGENOTERAPIA DOMICILIAR

Bruno Pires Bastos
Renato Garcia Ojeda

DOI 10.22533/at.ed.38419160111

CAPÍTULO 12 98

CARACTERIZAÇÃO DA PRODUÇÃO CIENTÍFICA RECENTE SOBRE A ODONTOLOGIA HOSPITALAR NO BRASIL: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Wagner Couto Assis
Adriano Santos Sousa Oliveira
Danilo Lyrio de Oliveira
Ismar Eduardo Martins Filho
Alba Benemerita Alves Vilela

DOI 10.22533/at.ed.38419160112

CAPÍTULO 13 111

CARACTERIZAÇÃO DE PACIENTES COM ÚLCERA DE PÉ DIABÉTICO ATENDIDOS EM HOSPITAIS DA REDE PÚBLICA DE SÃO LUÍS MARANHÃO

Kezia Cristina Batista dos Santos
Tamires Barradas Cavalcante
Patrícia Amorim Danda
Gabriela Sellen Campos Ribeiro
Adrielly Haiany Coimbra Feitosa

DOI 10.22533/at.ed.38419160113

CAPÍTULO 14 123

APLICAÇÃO DE RTOS NA CRIAÇÃO DE DISPOSITIVO ELETROMÉDICO PARA AVALIAÇÃO DO BLOQUEIO NEUROMUSCULAR INTRAOPERATÓRIO

Matheus Leitzke Pinto
Gustavo Ott
Mauricio Campelo Tavares

DOI 10.22533/at.ed.38419160114

CAPÍTULO 15 138

ATUAÇÃO DO SETOR DE ENGENHARIA CLÍNICA: UM ESTUDO DE CASO NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ONOFRE LOPES

Camila Beatriz Souza de Medeiros
Taline dos Santos Nóbrega
Beatriz Stransky

DOI 10.22533/at.ed.38419160115

CAPÍTULO 16 147

AUTOMAÇÃO DE BAIXO CUSTO PARA UMA CADEIRA DE RODAS

Samuel Roberto Marcondes
Aline Camile Stelf

DOI 10.22533/at.ed.38419160116

CAPÍTULO 17 154

CLASSIFICAÇÃO DE EEG COM REDES NEURAS ARTIFICIAIS UTILIZANDO ALGORITMOS DE TREINAMENTO DO TIPO *EXTREME LEARNING MACHINE E BACK-PROPAGATION*

Tatiana Saldanha Tavares
Francisco Assis de Oliveira Nascimento
Cristiano Jacques Miosso

DOI 10.22533/at.ed.38419160117

CAPÍTULO 18	163
DESENVOLVIMENTO DE UM SISTEMA WEB PARA GESTÃO DE EQUIPAMENTOS MÉDICO-HOSPITALARES	
Antonio Domingues Neto José Felício da Silva	
DOI 10.22533/at.ed.38419160118	
CAPÍTULO 19	172
DETECÇÃO DE ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO AGUDO/SUBAGUDO BASEADA NA POSIÇÃO VENTRICULAR	
Cecília Burle de Aguiar Walisson da Silva Soares Severino Aires Araújo Neto Carlos Danilo Miranda Regis	
DOI 10.22533/at.ed.38419160119	
CAPÍTULO 20	185
DETECÇÃO DE MELANOMA UTILIZANDO DESCRITORES DE HARALICK	
Marília Gabriela Alves Rodrigues Santos Marina de Oliveira Alencar Walisson da Silva Soares Cecília Burle Aguiar Carlos Danilo Miranda Regis	
DOI 10.22533/at.ed.38419160120	
CAPÍTULO 21	194
HUMAN KNEE SIMULATION USING MULTILAYER PERCEPTRON ARTIFICIAL NEURAL NETWORK	
Ithallo Junior Alves Guimarães Roberto Aguiar Lima Vera Regina Fernandes da Silva Marães Lourdes Mattos Brasil	
DOI 10.22533/at.ed.38419160121	
CAPÍTULO 22	201
INFLUÊNCIA DO FILTRO DE <i>WIENER</i> NO REALCE DE CONTRASTE DE IMAGENS MAMOGRÁFICAS USANDO FUNÇÃO SIGMOID	
Michele Fúlvia Angelo Thalita Villaron Lima Talita Conte Granado Ana Claudia Patrocínio	
DOI 10.22533/at.ed.38419160122	
CAPÍTULO 23	212
MODELAGEM E IMPLEMENTAÇÃO DE BANCO DE DADOS PARA O GERENCIAMENTO DE PROPOSTAS EM INOVAÇÃO TECNOLÓGICA EM SAÚDE	
Lígia Reis Nóbrega Adriano de Oliveira Andrade Selma Terezinha Milagre	
DOI 10.22533/at.ed.38419160123	

CAPÍTULO 24 219

DETECÇÃO DE RESPOSTAS AUDITIVAS EM REGIME PERMANENTE USANDO COERÊNCIA MÚLTIPLA: OBTENÇÃO DE CONJUNTO ÓTIMO DE ELETRODOS PARA APLICAÇÃO ONLINE

Felipe Antunes
Glaucia de Moraes Silva
Brenda Ferreira da Silva Eloi
Leonardo Bonato Felix

DOI 10.22533/at.ed.38419160124

CAPÍTULO 25 227

PRÓTESE DE MEMBRO INFERIOR EM FIBRA DE CARBONO PARA USO COTIDIANO E LEVES EXERCÍCIOS

César Nunes Giracca
Tiago Moreno Volkmer

DOI 10.22533/at.ed.38419160125

CAPÍTULO 26 238

RECONSTRUÇÃO DE IMAGEM DE TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA POR FEIXE DE PRÓTONS, UTILIZANDO A TRANSFORMADA INVERSA DE RADON, BASEADA EM IMAGENS GERADAS POR SIMULAÇÃO COMPUTACIONAL

Fabrcio Loreni da Silva Cerutti
Gabriela Hoff
Marcelo Victor Wüst Zibetti
Hugo Reuters Schelin
Valeriy Viktorovich Denyak
Sergei Anatolyevich Paschuk
Ivan Evseev
Leonardo Zanin
Ediney Milhoretto

DOI 10.22533/at.ed.38419160126

CAPÍTULO 27 246

REVITALIZAÇÃO DE PROCESSADORAS AUTOMÁTICAS KODAK M35 X-OMAT PROX PROCESSOR

Fabricio Loreni da Silva Cerutti
Jesiel Ricardo dos Reis
Oseas Santos Junior
Juliana do Carmo Badelli
Andressa Caron Brey
Jorge Luis Correia da Silva
Marcelo Zibetti

DOI 10.22533/at.ed.38419160127

CAPÍTULO 28 253

SIMULADOR MATERNO FETAL

Rodrigo Lopes Rezer
Marcelo Antunes Marciano
Anderson Alves dos Santos

DOI 10.22533/at.ed.38419160128

CAPÍTULO 29 262

UTILIZAÇÃO DE FERRAMENTAS COMPUTACIONAIS (CAE) NA OTIMIZAÇÃO DE PRÓTESES DE MÃO.

Francisco Gilfran Alves Milfont

Luiz Arturo Gómez Malagón

DOI 10.22533/at.ed.38419160129

SOBRE A ORGANIZADORA..... 271

ÁCIDO HIALURÔNICO MICROBIANO: PRODUÇÃO E APLICAÇÕES

Hanny Cristina Braga Pereira Duffeck

Universidade Estadual de Londrina
Londrina – PR

Nicole Caldas Pan

Universidade Estadual de Londrina
Londrina – PR

Maria Antonia Pedrine Colabone Celligoi

Universidade Estadual de Londrina
Londrina – PR

RESUMO: O ácido hialurônico (AH) é um polissacarídeo naturalmente presente em tecidos de vertebrados. Algumas espécies de *Streptococcus* são capazes de produzir AH idêntico ao eucariótico e, portanto, a produção microbiana foi impulsionada pela indústria devido à exigência de produtos seguros. As propriedades hidrofílicas e viscoelásticas do polímero microbiano, bem como sua biocompatibilidade, biodegradabilidade e não imunogenicidade, permitem uma variedade de aplicações nas indústrias médica, farmacêutica e cosmética. Tradicionalmente tem sido utilizado no tratamento de artrite, na formulação de cosméticos anti-idade e em cirurgias e procedimentos oftálmicos. Mais recentemente, foi estudada sua eficácia na cicatrização de ferimentos, no tratamento de queimaduras, liberação de fármacos, além de

apresentar relevante atividade antimicrobiana quando acoplado a outros componentes. As funções que o polímero exerce são determinadas pelo tamanho da molécula. O controle da massa molecular, assim como o aumento do rendimento do AH microbiano é possível através da otimização das condições de cultivo, ressaltando a importância do estudo da produção por microrganismos. Portanto, o objetivo desta revisão é descrever a produção microbiana do AH e apresentar suas potenciais aplicações.

PALAVRAS-CHAVE: polímero, fermentação, microrganismo.

ABSTRACT: Hyaluronic acid (HA) is a polysaccharide naturally present in vertebrate tissues. Some *Streptococcus* species can produce HA identical to eukaryotic, which boosted the microbial production by the requirement for safe products. Hydrophilic and viscoelastic properties of microbial HA, besides the biocompatibility, biodegradability and less of immunogenicity allow its use on a wide range of applications on medical, pharmaceutical and cosmetic industries. Traditionally, HA have been used on arthritis treatment, anti-aging cosmetics formulation and ophthalmic procedures. More recently, have been studied its efficiency on healing, burn treatment, drug delivery, beyond show relevant antimicrobial activity if attached

with other compounds. The polymer functions are determined by the size of the molecule. Optimizing the cultivation conditions allow to control the weight molecular and yield of the HA, highlighting how important is the study of microbial production. Therefore, the aim of this review is to describe the production by microorganisms and to present its potential applications.

KEY-WORDS: polymer, fermentation, microorganism.

1 | INTRODUÇÃO

O ácido hialurônico (AH) é um polissacarídeo de elevada hidrofiliabilidade e viscoelasticidade, biocompatível, biodegradável e não antigênico que apresenta inúmeras aplicações na área da saúde e cosmética.

Por estar presente em uma grande variedade de tecidos de vertebrados, sua extração a partir de resíduos animais foi extensivamente realizada, mais frequentemente de cristas de galinha. Porém, nos últimos anos, o desenvolvimento da produção de AH por microrganismos foi impulsionado pela indústria, que não permite ingredientes de origem animal em seus produtos devido ao risco de contaminação viral e de agentes infecciosos provinda dos tecidos animais. *Streptococcus* dos tipos A e C de Lancefield são reconhecidos pela capacidade de produção de AH como um componente capsular idêntico ao de origem animal, porém não imunogênico, o que permite a sua utilização nas mais diversas aplicações.

O aumento da produção microbiana do ácido hialurônico pela otimização de parâmetros físicos e composição do meio de cultivo tornou-se uma vantagem sobre a extração animal, no entanto, o preço do meio de produção diminuiu sua competitividade e, portanto, a busca por substratos menos onerosos, como o melaço de cana-de-açúcar (subproduto da indústria sucroalcooleira) para produção do polímero pode ser uma alternativa viável.

Considerando as amplas aplicações e propriedades do AH como um biomaterial, o objetivo principal desta revisão é descrever a produção microbiana desse polímero, bem como sua potencial aplicação.

2 | ÁCIDO HIALURÔNICO

É um polissacarídeo linear de estrutura em espiral, que apresenta regiões flexíveis (KOGAN et al., 2007). Sua estrutura é determinada pela conformação estável entre os resíduos de carboidratos que o compõem, ácido glicurônico (GlcUA) e N-acetilglicosamina (GlcNAc) (BOERIU et al., 2013). A união destes açúcares se dá por ligações alternadas β -1,3 e β -1,4, formando a unidade dissacarídica repetida $[\beta$ -1,4-ácido glicurônico- β -1,3-N-acetilglicosamina]_n (CHONG et al., 2005) (Figura 1).

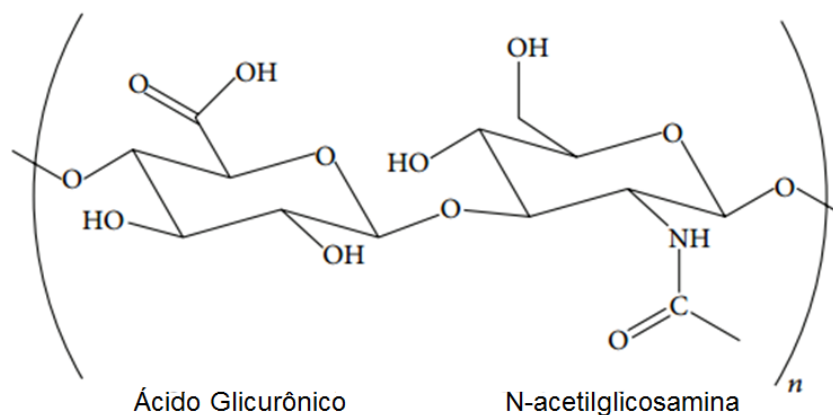


Figura 1. Estrutura dissacarídica $[\beta\text{-}1,4\text{-}\text{ácido glicurônico}\text{-}\beta\text{-}1,3\text{-}\text{N-acetilglicosamina}]_n$ do ácido hialurônico.

Fonte: BOERIU et al., 2013.

Em fluidos biológicos, o AH apresenta elevada viscoelasticidade, sendo tal propriedade observada *in vitro* de forma extrema em soluções diluídas (menores que 0,1 % m/v) de polímero de elevada massa molecular (maiores que 10^6 Da) (BALAZS, 2004). A viscoelasticidade e pseudoplasticidade das soluções do polímero estão relacionadas a sua massa molecular e concentração, o que determina sua função biológica e distribuição celular (MARCELLIN et al., 2014).

As propriedades viscoelásticas e hidrofílicas garantem ao polímero uma variedade de aplicações na indústria farmacêutica, que refletem funções que o ácido hialurônico naturalmente desempenha nos tecidos animais que o contêm.

3 | OBTENÇÃO DE ÁCIDO HIALURÔNICO

O ácido hialurônico pode ser obtido por extração de tecidos animais, principalmente do cordão umbilical e da crista de galo (KOGAN et al., 2007); por produção microbiana, impulsionada pelas indústrias, que exigem um produto mais seguro; e, como consequência da produção microbiana, nos últimos anos também tem sido realizada a produção por enzimas isoladas (BOERIU et al., 2013).

Os microrganismos *Streptococcus* dos grupos A e C de Lancefield e *Pasteurella multocida* sintetizam o ácido hialurônico como um exopolissacarídeo capsular. As cápsulas são conhecidas como fatores de virulência que protegem a bactéria de ser atacada pelo sistema complemento e/ou fagocitada por macrófagos (MARCELLIN et al., 2014). O polímero procariótico é idêntico ao eucariótico, provavelmente sua maquinaria de síntese foi assimilada de seus hospedeiros, podendo ter evoluído como meio de escapar do sistema imunológico destes (BOERIU et al., 2013).

Devido à estrutura dos resíduos de carboidratos do AH de origem microbiana ser semelhante ao do polímero animal, existe a possibilidade a tendência de sua obtenção ser totalmente através do cultivo de microrganismos. Na produção microbiana, é possível controlar as características e o rendimento do polímero pela otimização das

composições do meio de cultivo e pela seleção de cepas empregadas. Na produção comercial do biopolímero as cepas mais utilizadas são *S. equi* subsp. *equi* e *S. equi* subsp. *zoepidemicus*.

Em *Streptococcus zoepidemicus*, a síntese de ácido hialurônico é responsável pelo consumo de 5 a 10 % do carbono metabolizado (CHONG; NIELSEN, 2003). No balanço energético geral são consumidos 4 moles de ATP por mol de dissacarídeo de polímero produzido, sendo 2 moles de ATP utilizados nas reações para fornecer as duas hexoses fosforiladas precursoras (glicose-6-fosfato e frutose-6-fosfato) e os outros 2 moles para regenerar o doador UTP. Embora sejam produzidos 2 moles de NADH por mol de dissacarídeo de ácido hialurônico, estes equivalentes redutores não podem ser utilizados para gerar energia (YAMADA; KAWASAKI, 2005).

Além de fornecer os precursores para a síntese de ácido hialurônico, estas vias também fornecem os componentes estruturais da parede celular bacteriana do peptidoglicano, como foi comprovado pelos experimentos de Zhang et al. (2016) nos quais mutantes com deleção de genes codificadores das enzimas responsáveis pela síntese de ácido hialurônico tiveram a produção do polímero e o crescimento celular diminuídos. Desta maneira, existe uma competição pelos precursores entre o crescimento celular e produção de ácido hialurônico (BOERIU et al., 2013).

3.1 Otimização da produção microbiana do AH

Na produção microbiana tanto fatores físicos como pH, temperatura, aeração e agitação, quanto a composição do meio podem influenciar na concentração e massa molar do AH produzido, assim a otimização desses parâmetros é importante para obter altos rendimentos e diminuir a polidispersidade.

Armstrong e Johns (1997) avaliaram pH ótimo para produção de AH de 6,7, como previamente relatado por Johns, Goh e Oeggerli (1994), e que as temperaturas no intervalo de 32 a 35 °C foram favoráveis para a produção de polímero com massa molar mais elevada. Kim et al. (1996), no entanto, observaram que em temperaturas inferiores a 37 °C a massa molar do polímero produzido por *S. equi* KFCC 10830 diminuiu, o que indica haver divergência na influência dos fatores físicos sobre o tamanho do polímero produzido por espécies diferentes de *Streptococcus*.

Segundo Aroskar, Kamat e Kamat (2012a) o pH ótimo para a produção de AH foi 7,0, correlacionando com a enzima hialuronan-sintase que possui atividade ótima em pH 7,1. Para os autores, o pH neutro também é o ótimo para o crescimento do microrganismo e, uma vez que a produção do polímero é inibida em pH ácido (JAGANNATH; RAMACHANDRAN, 2010), a adição de um agente tamponante pode ser benéfica. Para Pan et al. (2015), no entanto, as melhores condições para a produção de AH por *S. zoepidemicus* ATCC 39920 são em pH 8,0 e temperatura de 37 °C, uma vez que o polímero, componente da cápsula, pode ser produzido sob condições de estresse, protegendo a célula do meio alcalino ou ácido (LIU et al., 2008; PIRES; SANTANA, 2010).

Espécies de *Streptococcus* exigem concentração crítica mínima de oxigênio dissolvido no meio para crescer satisfatoriamente e produzir AH (AROSKAR; KAMAT; KAMAT, 2012a; HUANG; CHEN; CHEN, 2006; SWANN et al., 1990). Sob condições anaeróbias, o AH produzido apresenta massa molar menor ($\leq 7 \times 10^5$ Da) que em aeróbias ($\geq 2 \times 10^6$ Da), considerando rendimento equivalente (PIRES, 2009). Em concentrações de oxigênio dissolvido maiores que 5 vvm, no entanto, o rendimento do polímero é constante (HUANG et al., 2006). Além disso, considerando o fato de que níveis elevados de aeração podem induzir vias indesejáveis, acarretando na produção de metabólitos tóxicos, e suprimir as vias metabólicas secundárias em geral (AROSKAR; KAMAT; KAMAT, 2012a), fermentações com aeração em níveis ≤ 5 vvm são mais favoráveis.

Armstrong e Johns (1997) mostraram que a agitação no intervalo de 300 a 1000 rpm não apresentou efeito sobre a massa molar do AH nem sobre sua polidispersidade, sugerindo que as moléculas do polímero são resistentes às forças de cisalhamento induzida pelo impulsor e, como neste trabalho taxas de agitação elevadas melhoraram a produção de AH, os autores concluíram que estas podem ser utilizadas sem causar provocar despolimerização.

A composição do meio também pode apresentar influência importante nas propriedades do AH produzido. Im et al. (2009) testaram o efeito de diferentes fontes de carbono (glicose, frutose, galactose, manose, lactose, maltose, sacarose e xilose) na produção de AH. Para os pesquisadores, a glicose em 40 g.L^{-1} foi a melhor fonte testada para *Streptococcus* sp. ID9102. Por sua vez, Pan et al. (2015a) observaram maior produção de ácido hialurônico em sacarose, comparado à glicose.

As fontes de nitrogênio mais comumente utilizadas são extrato de levedura, caseína hidrolisada ou peptonas. No entanto, alguns trabalhos têm buscado a substituição destas fontes por alternativas que diminuam a quantidade de proteínas e peptídeos totais, facilitando a purificação, como peptonas vegetais (BENEDINI, 2013).

Cofatores de enzimas envolvidas na rota metabólica de produção do polímero também são estudados. Im et al. (2009) avaliaram o efeito da adição de diferentes íons e aminoácidos ao meio de cultivo e observaram maiores efeitos sobre a produção de AH pela adição de magnésio e manganês, ambos cofatores das glicosamiltransferases responsáveis pela síntese de AH.

A adição de aminoácidos ao cultivo foi avaliada por Armstrong, Cooney e Johns (1997), que obtiveram altas concentrações do polímero ($5,6 \text{ g.L}^{-1}$) pela adição de glutamina ao meio de fermentação, assim como Shah, Badle e Ramachandran (2013) ($5,0 \text{ g.L}^{-1}$). Arokar, Kamat e Kamat (2012a) fizeram adição conjunta de glutamina e arginina ao meio de fermentação e obtiveram resultados significativos para ambos aminoácidos. Segundo os autores, como a glutamina está envolvida na formação de glicosamina-6-fosfato, precursor da síntese de AH, e como o fornecimento de arginina pode ter contribuído para diminuir o consumo de ATP pelo microrganismo (a arginina é um aminoácido essencial para a síntese de purinas e pirimidinas), um aumento

significativo da produção de AH foi alcançado nesta condição.

A adição ao meio de cultura de vitamina B₃, precursora das coenzimas NAD⁺ e NADP⁺, também já foi relatada como importante para produção de AH (ARMSTRONG; COONEY; JOHNS, 1997; AROSKAR; KAMAT; KAMAT, 2012b) assim como a adição de antioxidantes para obtenção AH de alto peso molecular (LIU et al., 2011).

Devido à competição entre a biossíntese de AH e o crescimento celular pelo *pool* de precursores (BOERIU et al., 2013), uma técnica utilizada para aumentar a produção do polímero é inibir parcialmente a via glicolítica, garantindo o fluxo de UDP-N-acetilglicosamina para a síntese de AH, , pela adição, por exemplo, de piruvato ou, iodoacetato (SHAH; BADLE; RAMACHANDRAN, 2013).

Uma vez que as diferentes aplicações do AH são dependentes do tamanho da molécula, a possibilidade do controle da massa molecular do polímero pela obtenção microbiana é uma vantagem. Espécies reativas de oxigênio, formadas quando a fermentação é submetida à altos níveis de aeração, despolimerizam as cadeias de AH, reduzindo a massa molar do polímero. Desta maneira, a adição de antioxidantes ao meio de cultivo pode resultar em um polímero com massa molar mais elevada (IM et al., 2009; SHAH; BADLE; RAMACHANDRAN, 2013; ZHANG et al., 2010). Na Tabela 1 estão organizados trabalhos que avaliaram diferentes condições de cultivo para a produção de AH.

De acordo com Vázquez et al. (2010) mais de 80 % dos custos da produção de AH microbiano são devido ao meio de fermentação. Alguns trabalhos recentes têm substituído as fontes tradicionais por subprodutos industriais com a finalidade de baratear a produção, além de agregar valor aos subprodutos, que de outra maneira poderiam ser descartados como resíduos, como soro de queijo (AMADO et al., 2015), soro de leite (MOHAN et al., 2015; PIRES, et al., 2010), milhocina (AMADO et al., 2017; PAN, 2014), melaço de cana-de-açúcar bruto (AMADO et al., 2017) e melaço pré-tratado (PAN et al., 2017).

O melaço de cana-de-açúcar é um subproduto da indústria do processamento do açúcar, rico em nutrientes necessários para fermentação microbiana, como sacarose, glicose, frutose, aminoácidos e íons metálicos. Pan et al. (2017) submeteram o melaço à um tratamento com carvão ativado e alcançaram uma produção de 2,835 g.L⁻¹ de AH.

<i>S. zooepidemicus</i>	Meio (g.L ⁻¹)	Cultivo	AH (g.L ⁻¹)	Bibliografia
ATCC 39920	60 glicose; 60 extrato de levedura (E.L.)	pH 7,5; 37 °C; 2 vvm; 150 rpm	3,29	Ogrodowski (2006)
ATCC 39920	25 glicose; 60 E.L.	pH 7,5; 37 °C; 2 vvm; 250 rpm	1,21	Pires; Santana (2010)
ATCC 39920	Suco de caju; 45 glicose; 54 E.L.	pH 7,5; 37 °C; 150 rpm	0,89	Pires et al. (2010)
ATCC 35246	80 peptona; água do processamento de mexilhões;	pH 6,7; 37 °C; 500 rpm	2,46	Vázquez et al. (2010)
ATCC 39920	45 glicose; 45 peptona de soja;	pH 7,0; 37 °C; 90 rpm;*	0,798	Aroskar; Kamat; Kamat (2012b)
ATCC 39920	30 glicose; 5 glutamina; 5,2x10 ⁻³ de iodoacetato de sódio; 4,6x10 ⁻³ de iodoacetato	pH 7,0; 37 °C; 1 vvm; 400 rpm	5,0	Shah; Badle; Ramachandran (2013)
ATCC 35246	50 glicose ou lactose; 5 E.L. ; 8,5 soro de queijo	pH 6,7; 37 °C; 1 vvm; 500 rpm	2,38	Amado et al. (2015)
ATCC 39920	30 glicose; 30E.L.	pH 8,0; 37 °C; 100 rpm	0,787	Pan et al. (2015)
ATCC 39920	85,35 (açúcares totais) de melaço; 50 E.L.	pH 8,0; 37 °C; 100 rpm	2,825	Pan et al. (2017)

Tabela 1. Produção de ácido hialurônico por *Streptococcus zooepidemicus* variando meio e condições de cultivo.

*Baixos níveis de aeração.

4 | APLICAÇÕES DO ÁCIDO HIALURÔNICO

A elevada capacidade de retenção de água e a propriedade de viscoelasticidade, além do fato do polímero não ser imunogênico, permitem que o AH microbiano seja apropriado para várias aplicações médicas, cosméticas e farmacêuticas.

No fluido sinovial, AH de elevada massa molecular está presente em altas concentrações, proporcionando a lubrificação necessária para as articulações, distribuindo a tensão nas juntas, servindo como amortecedor de choque e protegendo contra o desgaste. Embora as causas da artrite reumatoide ainda não estejam totalmente definidas, sabe-se que existe correlação entre o aparecimento da doença e a degradação progressiva de carboidratos poliméricos no fluido sinovial (KOGAN et al., 2007). Injeções do polímero são um meio de tratamento para pacientes com osteoartrite, de forma a aliviar a dor, atrasar a progressão da doença (MARCELLIN et al., 2014) e diminuir a utilização de anti-inflamatórios pelos pacientes (PAN et al., 2013), demonstrando a

seu uso industrial na viscosuplementação como um reflexo de suas próprias funções naturais.

Em mamíferos, cerca de 50 % de todo AH presente é encontrado na pele (ERICKSON; STERN, 2012; STERN, 2003), onde, além de possuir função estrutural na construção da matriz de células, também retém água e preserva o volume e propriedades elásticas e flexíveis (TSEPILOV; BELODED, 2015). Com o passar dos anos, o ácido hialurônico da pele é gradualmente perdido, sendo uma das principais causas do ressecamento e perda da elasticidade associadas ao envelhecimento intrínseco da pele (PAPAKONSTANTINO; ROTH; KARAKIULAKIS, 2012). Neste sentido, a utilização de ácido hialurônico em formulações combate a desidratação da pele e diminui as marcas de idade (MARCELLIN; CHEN; NIELSEN, 2009).

Sendo o componente natural mais abundante do humor vítreo do olho e devido as suas propriedades viscoelásticas, o AH é amplamente utilizado na oftalmologia. As preparações do polímero protegem tecidos oculares delicados e proporcionam espaço durante manipulações cirúrgicas, além de servir como substituto para o fluido vítreo perdido durante procedimentos de cirurgia de catarata ou implante de lentes (KOGAN et al., 2007) e ser utilizado no transplante de córnea, cirurgia de fixação de retina, entre outras aplicações (GOA; BENFIELD, 1994). Além de manter o espaço operativo, materiais viscoelásticos, como o AH, protegem a camada endotelial da córnea ou outros tecidos dos danos físicos (KRETZ et al., 2014), evitando que se formem feridas e futuro edema (MACEDO, 2006).

Na terapia de distúrbios da audição, filmes de ésteres de AH são utilizados na cirurgia da orelha, de forma a promover a cicatrização de feridas da membrana timpânica, facilitar a renovação do epitélio, além de evitar a aderência entre as camadas de tecidos mucosos (KOGAN et al., 2007).

Ainda destaca-se o uso do AH na cicatrização de ferimentos (SU et al., 2014; TOLG et al., 2014; TOLG; TELMER; TURLEY, 2014; ZHAO et al., 2013), no tratamento de queimaduras (FRIEDRICH et al., 2014), no preenchimento de espaço no reparo tecidual, na prevenção da adesão tecidual pós-cirúrgica (HOARE et al., 2014) no preparo de colírios (LAFFLEUR; DACHS, 2015), na fabricação de hidrogéis (LOEBEL et al., 2015; WILLIAMS; MANN, 2014), no tratamento do pé diabético (CHEN et al., 2014) e na liberação de fármacos (CHEN, et al. 2014; NATH et al., 2015) inclusive para medicamentos vaginais (NOWAK et al., 2014).

Embora se pensasse inicialmente que o principal papel do AH era servir como um enchimento molecular inerte dos tecidos, estudos tem revelado sua mediação em diversas outras atividades específicas. Polímeros de alta massa molecular ($> 10^5$ Da) são antiangiogênicos e imunossupressores; cadeias de AH de tamanho médio (entre 2×10^4 e 2×10^5 Da) estão envolvidas nos processos de ovulação, embriogênese e reparação de feridas; oligossacarídeos (6×10^3 e 2×10^4 Da) são inflamatórios, imunoestimulantes e angiogênicos; e pequenos oligômeros (de 400 a 4000 Da) são antiapoptóticos e indutores de proteínas de choque térmico (BOERIU et al., 2013; STERN; ASARI; SUGAHARA,

2006). O AH também tem sido reconhecido por desempenhar papéis importantes na transdução de sinal, motilidade celular, além de estar relacionado à capacidade de invasão de cancro e metástases (KOGAN et al., 2007).

Mais recentemente, o AH tem sido acoplado a outros materiais, aumentando a gama de suas aplicações. O uso de sistemas baseados em nanotecnologia tem se mostrado como uma maneira eficaz de contornar a resistência a antimicrobianos. O uso de polissacarídeos como nano-carreadores em tais sistemas tem mostrando grandes vantagens, devido às propriedades de biodegradabilidade, biocompatibilidade, permeabilidade, hidrofiliabilidade, além de ser atóxico, não imunogênico e relativa facilidade de manipulação estrutural (ARORA et al., 2016). O acoplamento do AH com quitosana (ANIRUDHAN; NAIR; NAIR, 2016; HERNANDEZ-MONTELONGO et al., 2016a; HERNÁNDEZ-MONTELONGO et al., 2016b), nisina (LEQUEUX et al., 2014) nanopartículas de prata (ABDEL-MOHSEN et al., 2013; KEMP et al., 2009) tem mostrado relevante atividade antimicrobiana com potencial aplicação na fabricação de biofilmes, lentes de contato, soluções de limpeza para lentes e formulações de cosméticos.

5 | CONCLUSÕES

As vantagens da produção microbiana de ácido hialurônico sobre a extração animal são a possibilidade de controle da sua massa molecular, a otimização da produção, garantindo maior rendimento, e a maior segurança para aplicação industrial. Os custos de produção do AH microbiano, vistos como uma desvantagem do método, podem ser diminuídos com o uso de substratos menos onerosos, como subprodutos agroindustriais, aumentando sua competitividade no mercado.

OAH microbiano tem amplo potencial de aplicação. Além dos usos já estabelecidos do polímero na formulação de cosméticos, procedimentos oftálmicos, cicatrização de ferimentos, tratamento de artrite e queimaduras, novas possibilidades de aplicação têm surgindo com o acoplamento do AH a outros materiais, como seu uso na liberação de fármacos e nanotecnologia, agregando maior valor ao produto.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES - Brasil).

REFERÊNCIAS

ABDEL-MOHSEN, A. M. et al. Antibacterial activity and cell viability of hyaluronan fiber with silver nanoparticles. **Carbohydrate Polymers**, v. 92, n. 2, p. 1177–1187, fev. 2013.

AMADO, I. R. et al. Cheese whey: A cost-effective alternative for hyaluronic acid production

by *Streptococcus zooepidemicus*. **Food Chemistry**, 2015.

AMADO, I. R. et al. Microbial production of hyaluronic acid from agro-industrial by-products: Molasses and corn steep liquor. **Biochemical Engineering Journal**, v. 117, p. 181–187, 2017.

ANIRUDHAN, T. S.; NAIR, S. S.; NAIR, A. S. Fabrication of a bioadhesive transdermal device from chitosan and hyaluronic acid for the controlled release of lidocaine. **Carbohydrate Polymers**, jul. 2016.

ARMSTRONG, D. C.; COONEY, M. J.; JOHNS, M. R. Growth and amino acid requirements of hyaluronic-acid-producing *Streptococcus zooepidemicus*. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 47, n. 3, p. 309–312, 1997.

ARMSTRONG, D. C.; JOHNS, M. R. Culture Conditions Affect the Molecular Weight Properties of Hyaluronic Acid Produced by *Streptococcus zooepidemicus*. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 63, n. 7, p. 2759–2764, 1997.

ARORA, D. et al. An update on polysaccharide-based nanomaterials for antimicrobial applications. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 100, n. 6, p. 2603–2615, 30 mar. 2016.

AROSKAR, V. J.; KAMAT, S. D.; KAMAT, D. V. Effect of Various Physical Parameters and Statistical Medium Optimization on Production of Hyaluronic Acid Using *S. equi* subsp. *zooepidemicus* ATCC 39920. **Institute of Integrative Omics and Applied Biotechnology Letters**, v. 2, n. 1, 2012a.

AROSKAR, V. J.; KAMAT, S. D.; KAMAT, D. V. Effect of Various Nutritional Supplements on Hyaluronic Acid Production. **Institute of Integrative Omics and Applied Biotechnology Letters**, v. 2, n. 1, p. 16–24, 2012b.

BALAZS, E. A. Viscoelastic properties of hyaluronan and its therapeutic use. In: GARG, H. G.; HALES, C. A. **Chemistry and biology of hyaluronan**. 1. Ed. Oxford: Elsevier, p. 415–455, 2004.

BENEDINI, L. J. **Influência de Peptonas Vegetais no Cultivo de *Streptococcus zooepidemicus* para a Produção de Ácido Hialurônico**. Campinas - São Paulo: Universidade Estadual de Campinas, 2013.

BOERIU, C. G. et al. Production Methods for Hyaluronan. **International Journal of Carbohydrate Chemistry**, v. 2013, p. 1–14, 2013.

CHEN, C.-P.; HUNG, W.; LIN, S.-H. Effectiveness of hyaluronic acid for treating diabetic foot: a systematic review and meta-analysis. **Dermatologic therapy**, v. 27, p. 331–336, 2014.

CHEN, M. et al. Topical delivery of hyaluronic acid into skin using SPACE-peptide carriers. **Journal of Controlled Release**, v. 173, p. 67–74, jan. 2014.

CHONG, B. F. et al. Microbial hyaluronic acid production. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 66, n. 4, p. 341–351, 2005.

CHONG, B. F.; NIELSEN, L. K. Aerobic cultivation of *Streptococcus zooepidemicus* and the

role of NADH oxidase. **Biochemical Engineering Journal**, v. 16, n. 2, p. 153–162, 2003.

ERICKSON, M.; STERN, R. Chain gangs: new aspects of hyaluronan metabolism, **Biochemistry Research International**, v. 2012, 2012.

FRIEDRICH, E. E. et al. Effects of hyaluronic acid conjugation on anti-TNF- α inhibition of inflammation in burns. **Journal of Biomedical Materials Research. Part A**, v. 102A, n. 5, p. 1527–36, 2014.

GOA, K. L.; BENFIELD, P. Hyaluronic Acid. A review of its pharmacology and use as a surgical aid in ophthalmology, and its therapeutic potential in joint disease and wound healing. *Drugs*, v. 47, n. 3, p. 536-566, 1994.

HERNANDEZ-MONTELONGO, J. et al. Hyaluronan/chitosan nanofilms assembled layer-by-layer and their antibacterial effect: A study using *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 141, p. 499–506, maio 2016.

HERNÁNDEZ-MONTELONGO, J. et al. Nanofilms of hyaluronan/chitosan assembled layer-by-layer: An antibacterial surface for *Xylella fastidiosa*. **Carbohydrate Polymers**, v. 136, p. 1–11, jan. 2016.

HOARE, T. et al. Prevention of Peritoneal Adhesions Using Polymeric Rheological Blends. **Acta Biomaterialia**, v. 10, n. 3, p. 1197–1193, 2014.

HUANG, W.-C.; CHEN, S.-J.; CHEN, T.-L. The role of dissolved oxygen and function of agitation in hyaluronic acid fermentation. **Biochemical Engineering Journal**, v. 32, n. 3, p. 239–243, 2006.

IM, J. H. et al. Optimization of medium components for high-molecular-weight hyaluronic acid production by *Streptococcus* sp. ID9102 via a statistical approach. **Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology**, v. 36, n. 11, p. 1337–1344, 2009.

JAGANNATH, S.; RAMACHANDRAN, K. B. Influence of competing metabolic processes on the molecular weight of hyaluronic acid synthesized by *Streptococcus zooepidemicus*. **Biochemical Engineering Journal**, v. 48, n. 2, p. 148–158, 2010.

JOHNS, M. R.; GOH, L.; OEGGERLI, A. Effect of pH, Agitation and Aeration on Hyaluronic Acid Production by *Streptococcus zooepidemicus*. **Biotechnology Letters**, v. 16, n. 5, p. 507–512, 1994.

KEMP, M. M. et al. Hyaluronan- and heparin-reduced silver nanoparticles with antimicrobial properties. **Nanomedicine**, v. 4, n. 4, p. 421–429, jun. 2009.

KIM, J.-H. et al. Selection of a *Streptococcus equi* mutant and optimization of culture conditions for the production of high molecular weight hyaluronic acid. **Enzyme and Microbial Technology**, v. 19, n. 6, p. 440–445, 1996.

KOGAN, G. et al. Hyaluronic acid: a natural biopolymer with a broad range of biomedical and industrial applications. **Biotechnology Letters**, v. 29, n. 1, p. 17–25, 2007.

KRETZ, F. T. A; LIMBERGER, I.-J.; AUFFARTH, G. U. Corneal endothelial cell coating during phacoemulsification using a new dispersive hyaluronic acid ophthalmic viscosurgical device.

Journal of Cataract and Refractive surgery, v. 40, n. 11, p. 1879–1884, 2014.

LAFFLEUR, F.; DACHS, S. Development of novel mucoadhesive hyaluronic acid derivated as lubricant for the treatment of dry eye syndrome. **Therapeutic Delivery**, v. 6, n. 10, p. 1211–1219, 2015.

LEQUEUX, I. et al. Addition of antimicrobial properties to hyaluronic acid by grafting of antimicrobial peptide. **European Polymer Journal**, v. 51, p. 182–190, 2014.

LIU, L. et al. Influence of hyaluronidase addition on the production of hyaluronic acid by batch culture of *Streptococcus zooepidemicus*. **Food Chemistry**, v. 110, p. 923–926, 2008.

LIU, L. et al. Microbial production of hyaluronic acid: current state, challenges, and perspectives. **Microbial cell factories**, v. 10, p. 99, 2011.

LOEBEL, C. et al. Microfabrication of Photo-crosslinked Hyaluronan Hydrogels by Single- and Two-photon Tyramine Oxidation. **Biomacromolecules**, p. 1–25, 2015.

MACEDO, A. C. DE. **Estudo da Produção de Ácido Hialurônico por Fermentação de *Streptococcus zooepidemicus* em Substrato de Caju (*Anacardium occidentale L.*)**. Campinas - São Paulo: Universidade Estadual de Campinas, 2006.

MARCELLIN, E.; CHEN, W.; NIELSEN, L. K. Microbial hyaluronic acid biosynthesis. In: *Microbial Production of Biopolymers*. Edited by: Rehm BHA. Caister Academic Press; p. 163-180, 2009.

MARCELLIN, E.; STEEN, J. A.; NIELSEN, L. K. Insight into hyaluronic acid molecular weight control. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 98, n. 16, p. 6947–6956, 2014.

MOHAN, N.; BALAKRISHNAN, R.; SIVAPRAKASAM, S. Optimization and effect of dairy industrial waste as media components in the production of hyaluronic acid by *Streptococcus thermophilus*. **Preparative Biochemistry and Biotechnology**, 2015.

NATH, S. D. et al. Chitosan-hyaluronic acid polyelectrolyte complex scaffold crosslinked with genipin for immobilization and controlled release of BMP-2. **Carbohydrate polymers**, v. 115, p. 160–9, 2015.

NOWAK, J.; LAFFLEUR, F.; BERNKOP-SCHNÜRCH, A. Preactivated hyaluronic acid: A potential mucoadhesive polymer for vaginal delivery. **International journal of pharmaceutics**, v. 478, n. 1, p. 383–389, 2014.

OGRODOWSKI, C. S. **Produção de Ácido Hialurônico por *Streptococcus*: Estudo da Fermentação e Caracterização do Produto**. Campinas - São Paulo: Universidade Estadual de Campinas, 2006.

PAN, N. C. et al. Ácido Hialurônico: Características, Produção Microbiana e Aplicações Industriais. **BBR - Biochemistry and Biotechnology Reports**, v. 2, n. 4, p. 42–58, 2013.

PAN, N. C. **Produção de ácido hialurônico por *Streptococcus zooepidemicus* ATCC 39920 em diferentes condições de cultivo utilizando metodologias estatísticas**. Londrina: Universidade Estadual de Londrina, 2014.

- PAN, N. C. et al. Effect of fermentation conditions on the production of hyaluronic acid by *Streptococcus zooepidemicus* ATCC 39920. **Acta Scientiarum. Biological Sciences**, v. 37, n. 4, p. 411–417, 2015.
- PAN, N. C. et al. Improvement Production of Hyaluronic Acid by *Streptococcus zooepidemicus* in Sugarcane Molasses. **Applied Biochemistry and Biotechnology**, v. 182, n. 1, p. 276–293, 30 maio 2017.
- PAPAKONSTANTINO, E.; ROTH, M.; KARAKIULAKIS, G. Hyaluronic acid: A key molecule in skin aging. **Dermato-Endocrinology**, v. 4, n. 3, p. 253–258, 2012.
- PIRES, A. M. B. **Estudos Metabólicos para Otimização de Condições Nutricionais e de Cultivo para Produção Microbiana de Ácido Hialurônico**. Campinas - São Paulo: Universidade Estadual de Campinas, 2009.
- PIRES, A. M. B.; SANTANA, M. H. A. Metabolic effects of the initial glucose concentration on microbial production of hyaluronic acid. **Applied biochemistry and biotechnology**, v. 162, n. 6, p. 1751–1761, 2010.
- PIRES, A. M. et al. Microbial production of hyaluronic acid from agricultural resource derivatives. **Bioresource Technology**, v. 101, n. 16, p. 6506–6509, 2010.
- SHAH, M. V.; BADLE, S. S.; RAMACHANDRAN, K. B. Hyaluronic acid production and molecular weight improvement by redirection of carbon flux towards its biosynthesis pathway. **Biochemical Engineering Journal**, v. 80, n. December, p. 53–60, 2013.
- STERN, R. Devising a pathway for hyaluronan catabolism: Are we there yet? **Glycobiology**, v. 13, n. 12, p. 105–115, 2003.
- STERN, R.; ASARI, A.; SUGAHARA, K. Hyaluronan fragments: An information-rich system. **European Journal of Cell Biology**, v. 85, n. 8, p. 699–715, 2006. SU, Z. et al. Enhancement of skin wound healing with decellularized scaffolds loaded with hyaluronic acid and epidermal growth factor. **Materials Science and Engineering: C**, v. 44, p. 440–448, 2014.
- SWANN, D. A.; SULLIVAN, B.P.; JAMIESON, G.; RICHARDSON, K. S. T. **Biosynthesis of hyaluronic acid**. US Patent No. 4897349, 1990.
- TOLG, C. et al. Hyaluronan and RHAMM in wound repair and the “cancerization” of stromal tissues. **BioMed research international**, v. 2014, n. Figure 1, p. 103923, 2014.
- TOLG, C.; TELMER, P.; TURLEY, E. Specific Sizes of Hyaluronan Oligosaccharides Stimulate Fibroblast Migration and Excisional Wound Repair. **PLoS ONE**, v. 9, n. 2, p. e88479, 2014.
- TSEPILOV, R. N.; BELODED, A. V. Hyaluronic acid — an “old” molecule with “new” functions: biosynthesis and depolymerization of hyaluronic acid in bacteria and vertebrate tissues including during carcinogenesis. **Biochemistry (Moscow)**, v. 80, n. 9, p. 1093–1108, 12 set. 2015.
- VÁZQUEZ, J. A et al. Hyaluronic acid production by *Streptococcus zooepidemicus* in marine by-products media from mussel processing wastewaters and tuna peptone viscera. **Microbial cell factories**, v. 9, p. 46, 2010.

WILLIAMS, D. L.; MANN, B. K. Efficacy of a crosslinked hyaluronic acid-based hydrogel as a tear film supplement: A masked controlled study. **PLoS ONE**, v. 9, n. 6, p. 1–6, 2014.

YAMADA, T.; KAWASAKI, T. Microbial synthesis of hyaluronan and chitin: New approaches. **Journal of Bioscience and Bioengineering**, v. 99, n. 6, p. 521–528, 2005.

ZHANG, X.; DUAN, X. J.; TAN, W. S. Mechanism for the effect of agitation on the molecular weight of hyaluronic acid produced by *Streptococcus zooepidemicus*. **Food Chemistry**, v. 119, n. 4, p. 1643–1646, 2010.

ZHANG, Y. et al. Genetic and biochemical characterization of genes involved in hyaluronic acid synthesis in *Streptococcus zooepidemicus*. **Applied Microbiology and Biotechnology**, 13 jan. 2016.

ZHAO, J.-Y. et al. Influence of hyaluronic acid on wound healing using composite porcine acellular dermal matrix grafts and autologous skin in rabbits. **International Wound Journal**, v. 10, n. 5, p. 562–572, 2013.

SOBRE A ORGANIZADORA

CHRISTIANE TREVISAN SLIVINSKI Possui Graduação em Licenciatura em Ciências Biológicas pela Universidade Estadual de Ponta Grossa (2000), Mestrado em Ciência e Tecnologia de Alimentos pela Universidade Estadual de Ponta Grossa (2007) e Doutorado em Ciências - Bioquímica pela Universidade Federal do Paraná (2012). Tem experiência na área de Bioquímica, com ênfase em Biotecnologia, atuando principalmente nos seguintes temas: inibição enzimática; fermentação em estado sólido; produção, caracterização bioquímica e purificação de proteínas (enzimas); e uso de resíduo agroindustrial para produção de biomoléculas (biossurfactantes). É professora na Universidade Estadual de Ponta Grossa nas disciplinas de Bioquímica e Química Geral desde 2006, lecionando para os cursos de Bacharelado e Licenciatura em Ciências Biológicas, Farmácia, Educação Física, Enfermagem, Odontologia, Química, Zootecnia, Agronomia, Engenharia de Alimentos. Também leciona no Centro de Ensino Superior dos Campos Gerais – CESCAGE desde 2012 para os cursos de Fisioterapia, Odontologia, Farmácia, Nutrição, Enfermagem e Agronomia, nas disciplinas de Bioquímica, Fisiologia, Biomorfologia, Genética, Metodologia Científica, Microbiologia de Alimentos, Nutrição Normal, Trabalho de Conclusão de Curso e Tecnologia de Produtos Agropecuários. Leciona nas Faculdades UNOPAR desde 2015 para o curso de Enfermagem nas disciplinas de Ciências Celulares e Moleculares, Microbiologia e Imunologia.

Agência Brasileira do ISBN

ISBN 978-85-7247-038-4



9 788572 470384